

Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte III: Análisis del sistema electrodo-miocardio y aplicaciones al diseño de electrodos.

Threshold dynamics of myocardium stimulated by pacemaker electrodes: a physical-mathematical model. Part III: Analysis of the electrode-myocardium system and applications to electrode design.

Roberto Suárez Ántola
Ministerio de Industria, Energía y Minería
Montevideo, Uruguay
robertosua@gmail.com

Recibido: 24.09.2016

Aceptado: 08.11.16

Resumen: En esta tercera parte de la serie se utilizan algunos de los resultados obtenidos en los dos artículos precedentes para analizar el sistema electrodo-miocardio y discutir, en el marco de este sistema, la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura tal como se determinan en la práctica clínica y se utilizan en la fijación de márgenes de seguridad aplicables en la estimulación crónica. Se indica brevemente cómo los resultados de este análisis pueden utilizarse para el diseño de electrodos de marcapaso y se presenta un ejemplo: el electrodo clotoide.

Palabras clave: Marcapasos cardíacos. Sistema electrodo-miocardio. Diseño de electrodos de marcapaso. Umbrales de excitabilidad globales y locales. Familias de estados umbral. Regiones liminales. Estimulación catódica de cierre. Curvas intensidad-duración. Electrodos cóncavos. Electrodo clotoide.

Abstract: In this third part of the series some of the results obtained in the previous papers are used to analyze the electrode-myocardium system and to discuss, in the framework of this system, the influence of the size, shape, material and texture of pacemaker electrodes on capture thresholds such as there are determined in clinical practice and used to establish safety margins in chronic cardiac pacing. Some brief indications about how the results of this analysis can be applied in pacemaker electrode design and one example is given: the clothoidal electrode.

Key words: Cardiac pacemakers. Electrode-myocardium system. Pacemaker electrodes design. Global and local excitability thresholds. Families of threshold states. Liminal regions. Cathodic make stimulation. Strength-duration curves. Concave electrodes. Clothoidal electrode.

1. Introducción

La introducción del marcapaso cardíaco artificial para tratar trastornos del ritmo cardíaco fue una de las innovaciones médicas más importantes del siglo pasado.

Cuando el marcapaso natural del corazón no funciona bien y se produce una arritmia, los impulsos eléctricos del marcapaso artificial pueden restituir el ritmo cardíaco a valores adecuados. Como la estimulación eléctrica del corazón presenta un umbral, si se fija una duración para el impulso, su amplitud debe superar un valor mínimo para que el equipo pueda capturar el miocardio, provocando un potencial de acción que se propague a toda la masa de músculo y pueda desencadenar una contracción ventricular adecuada para mantener la función de la bomba cardíaca.

Los marcapasos constan de un generador de impulsos eléctricos, un cable (o cables) en el interior de un catéter de un material aislante y un electrodo (o electrodos) en el extremo del cable (o cables).

Cuando el electrodo en el extremo es único, el circuito eléctrico se cierra, a través del conductor de volumen de los tejidos, entre ese electrodo que actúa como cátodo y un ánodo formado por parte de la superficie externa del generador de pulsos. La correspondiente modalidad de estimulación se denomina unipolar. Cuando el catéter presenta, además del electrodo en su extremo (cátodo), otro electrodo próximo al primero (ánodo), el circuito eléctrico a través de los tejidos se cierra entre esos dos electrodos. En este caso, la superficie externa del generador de pulsos se encuentra completamente aislada desde el punto de vista eléctrico. La modalidad de estimulación se denomina bipolar [1-2].

Los primeros marcapasos artificiales relativamente exitosos, empleados en pacientes con la intención de controlar el ritmo cardíaco en forma crónica, fueron construidos durante la primera mitad del siglo pasado. Tenían la unidad generadora de los trenes de impulsos eléctricos ubicada fuera del organismo. Esto limitaba mucho su practicidad y aumentaba el riesgo de infección, puesto que era necesario atravesar la piel con un cable para alcanzar el corazón con un electrodo. Los intentos por implementar un marcapasos totalmente incorporable en el interior de un organismo culminan en 1958 con la primera implantación clínica de un marcapasos artificial interno, diseñado por Rune Elmqvist, en Suecia [2]. A comienzos de 1960, Orestes Fiandra y Roberto Rubio implantaron a un paciente, en Uruguay, una versión mejorada del marcapasos sueco, también debida a Elmqvist. Se considera el primer implante de un marcapasos en América [3].

Durante los primeros 40 años del desarrollo de los marcapasos, tanto los ingenieros como los médicos tuvieron bastante éxito en definir y concretar las necesarias mejoras en el hardware y en el software, muchas veces por ensayo y error, sin una comprensión a fondo de los mecanismos subyacentes a la estimulación del músculo cardíaco [4].

Para avanzar en el diseño, construcción y empleo de los marcapasos artificiales se requiere una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a la emergencia

y propagación de los potenciales de acción en el miocardio, en las condiciones específicas debidas a la interacción entre los electrodos y el tejido miocárdico. La mayor parte de los problemas de investigación todavía abiertos involucran directa o indirectamente a los electrodos de marcapaso: la interfase entre la máquina y el corazón [1, 4-7].

Como se dijo en los dos artículos precedentes [4,7], el propósito principal de esta serie es contribuir a una mejor comprensión de los problemas del umbral de estimulación eléctrica del miocardio a partir del análisis de un modelo matemático de la interacción entre el electrodo de marcapaso y el tejido cardíaco excitable.

En esta tercera parte se utilizan algunos de los resultados obtenidos en los dos artículos mencionados para analizar el sistema electrodo-miocardio y discutir, en el marco de este sistema, la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura tal como se determinan en la práctica clínica y se utilizan en la fijación de márgenes de seguridad aplicables en la estimulación crónica. Se indica brevemente cómo los resultados de este análisis pueden utilizarse para el diseño de electrodos de marcapaso y se presenta un ejemplo: el electrodo clotoide.

Para comenzar conviene revisar algunos aspectos básicos. La Figura 1 muestra un esquema de un marcapaso con un único electrodo próximo al miocardio (electrodo unipolar), ubicado en el interior del ventrículo derecho, apoyado en el endocardio (estimulación endocárdica).

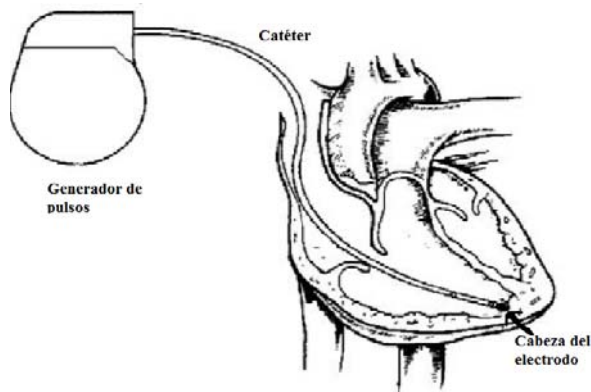


Figura 1 Esquema de un marcapaso con electrodo unipolar. La cabeza del electrodo actúa como cátodo y el generador de pulsos implantado actúa como ánodo.

La Figura 2 presenta un esquema del catéter con el cable conductor en su interior, la cabeza del electrodo junto con elementos de fijación pasiva al miocardio en un extremo y

el conector con el generador de pulsos en el otro extremo.

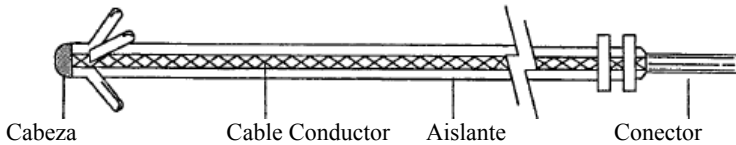


Figura 2 Esquema de un catéter con la cabeza de electrodo en uno de sus extremos y un conector para el generador de pulsos en el otro. Modificado de [2].

El catéter con el cable se puede hacer ingresar a través de la vena subclavia izquierda, entrando en la aurícula derecha a través de la vena cava superior, atravesando la correspondiente válvula aurículo-ventricular y alojando su extremo en el vértice anfractuoso del ventrículo derecho, donde los elementos de fijación del extremo del catéter contribuyen a mantenerlo en posición.

El par de electrodos (el electrodo unipolar en el extremo del catéter y el electrodo situado en la superficie externa del generador de pulsos) se emplea tanto para estimular el corazón como para medir la actividad eléctrica espontánea del miocardio.

En algunos casos se estimulan dos o más cámaras cardíacas utilizando varios catéteres en simultáneo [2].

En la estimulación crónica el generador de pulsos produce un tren de pulsos de voltaje controlado entre el ánodo y el cátodo, con una separación temporal entre pulsos y una duración de pulso adecuadas para el caso.

Si se fija una duración para el pulso estimulador, su amplitud debe superar un valor mínimo (umbral) para que el equipo pueda capturar el miocardio, provocando un potencial de acción que se propague a toda la masa de músculo. El umbral se suele determinar aplicando el pulso fuera de los períodos refractarios absoluto y relativo (umbral diastólico tardío). A menor duración del pulso, mayor resulta la amplitud umbral.

Si U_u representa la amplitud umbral de un pulso de voltaje controlado y t_p es su duración, la dependencia entre ambos se describe a menudo en la práctica clínica mediante la fórmula hiperbólica de Weiss-Lapicque:

$$U_u = U_{Rb} \cdot \left(1 + \frac{t_{cr,U}}{t_p} \right) \quad (1)$$

En esta expresión el umbral se caracteriza mediante dos parámetros: U_{Rb} que es la amplitud reobásica (la amplitud umbral mínima, por debajo de la cual por larga que sea la duración del pulso estimulador, la captura ya no es posible) y $t_{cr,U}$ que es la cronaxia

(duración del pulso de voltaje para la cual la amplitud umbral es el doble de la reobase). De acuerdo con la fórmula (1), la amplitud umbral disminuye y se aproxima a la reobásica a medida que la duración del pulso aumenta tendiendo a infinito. En la práctica la reobase de voltaje se alcanza para una duración finita (duración útil hasta la reobase de voltaje) que a menudo está próxima a los 2 ms. Las cronaxias toman valores de décimas de ms, generalmente valores comprendidos entre 0.2 y 0.5 ms. Las reobases de voltaje varían más, pero en general toman valores de voltios.

También se determinan los umbrales de pulsos de corriente controlada para diferentes duraciones de pulso. En la práctica clínica los resultados de las mediciones del umbral de corriente se suelen expresar también recurriendo a una fórmula de Weiss-Lapicque:

$$I_u = I_{Rb} \cdot \left(1 + \frac{t_{cr,I}}{t_p} \right) \quad (2)$$

En esta fórmula I_{Rb} es la reobase de corriente (que en la práctica también se alcanza para una duración finita, la duración útil hasta la reobase de corriente) y $t_{cr,I}$ es la correspondiente cronaxia de corriente. Para un mismo sistema electrodo-miocardio, cuando se las determina en el mismo momento, por lo general la cronaxia de voltaje resulta algo menor (o a lo sumo igual) que la cronaxia de corriente [8].

En trabajos que describen los resultados de las determinaciones de curvas amplitud umbral versus duración para pulsos rectangulares de corriente controlada, más orientados hacia la electrofisiología cardíaca, se utiliza a veces la fórmula de Lapicque-Hill. El umbral de corriente se caracteriza mediante la misma reobase y la denominada constante de tiempo $t_{s,I}$, a través de la expresión:

$$I_u = \frac{I_{Rb}}{1 - e^{-\frac{t_p}{t_{s,I}}}}$$

(3) constante de tiempo es proporcional a la cronaxia: $t_{s,I} = (\ln 2) \cdot t_{cr,I} \quad (4)$

Para una misma duración del pulso, los resultados experimentales aportan evidencia acerca de que los umbrales dependen, entre otras cosas de los siguientes factores [2, 6, 9-12]:

- (1) La ubicación del electrodo en el interior de la cámara cardíaca estimulada.
- (2) El estado del miocardio excitable, influido por metabolitos, señales endócrinas y neurales, globales y locales. Los ritmos circadianos, el sueño, el consumo de alimentos, la actividad física, la fiebre, las drogas, las emociones y otros factores inciden sobre los valores del umbral.
- (3) La reacción inflamatoria desencadenada por la presencia del electrodo, que termina

con la formación de un casquete de tejido fibroso no excitable en torno a la cabeza del electrodo.

(4) La mayor o menor rigidez del catéter.

(5) Las propiedades del electrodo que se encuentra en su extremo (tamaño, forma, material y textura).

(6) La distancia entre el electrodo y el tejido excitable.

(7) El procedimiento utilizado para determinar el umbral.

Cuando el umbral se mide comenzando por pulsos supra-umbrales cuya amplitud se disminuye hasta que el marcapaso pierde la captura del miocardio, los umbrales así determinados resultan inferiores respecto de los valores que se obtienen cuando el umbral se mide comenzando por pulsos sub-umbrales cuya amplitud se va incrementando hasta que el equipo logra capturar la actividad eléctrica del miocardio [13].

En consecuencia, las curvas amplitud umbral versus duración para pulsos de corriente y de voltaje controlado son una propiedad del sistema electrodo-miocardio considerado como un todo. Describen lo que puede denominarse **excitabilidad global** de ese sistema.

La excitabilidad global debe distinguirse de la **excitabilidad local**. Esta última es la excitabilidad definida a nivel de las membranas de las fibras miocárdicas donde se produce el patrón de polarización originado por el pulso estimulador.

La excitabilidad global se relaciona con la excitabilidad local a través de ciertas regiones críticas de células miocárdicas, cuyas membranas deben despolarizarse por encima del **umbral uniforme** de membrana para que se pueda originar un potencial de acción capaz de propagarse al resto de la masa del miocardio [4, 7, 14-15].

Para discutir (teniendo en cuenta la distinción entre excitabilidad global y excitabilidad local) la influencia del tamaño, la forma, el material y la textura de los electrodos de marcapaso sobre los umbrales de captura, es conveniente comenzar por una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio.

2. Descripción funcional del sistema electrodo-miocardio.

Los electrodos y los tejidos biológicos del paciente forman un sistema cuyas propiedades eléctricas, electroquímicas, mecánicas y biológicas se deben tener en cuenta en el proceso de diseño de los electrodos de marcapaso.

Si se enfatiza el flujo de señales a través del sistema, se pueden distinguir cuatro subsistemas parcialmente superpuestos en el espacio. Ver Figura 3.

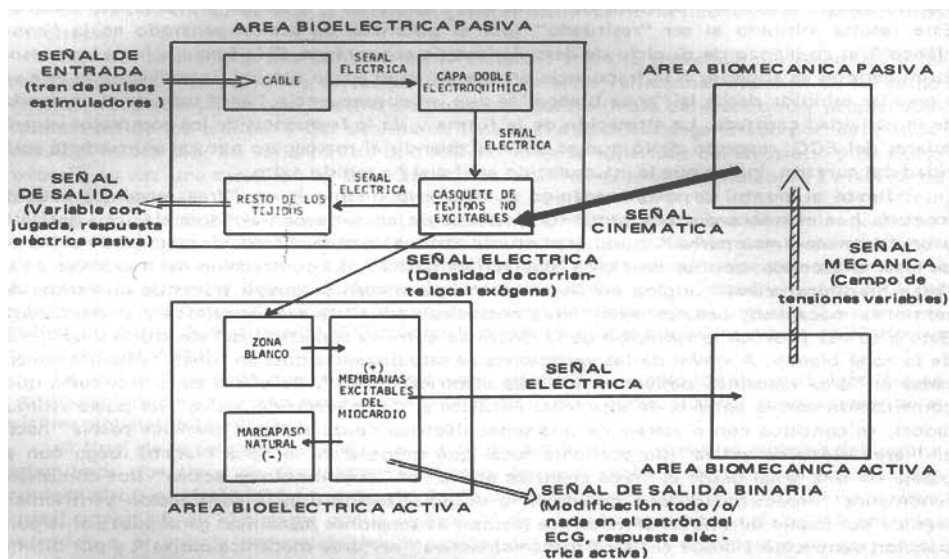


Figura 3: Esquema para una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio [28].

(A) Un subsistema eléctrico pasivo, que denominamos **área bioeléctrica pasiva**. Está compuesta por cuatro módulos conectados en serie:

- (1) El catéter con el cable y el electrodo activo (cátodo) en su extremo proximal al miocardio (a lo que se añade el cable del ánodo y el ánodo si la estimulación es bipolar).
- (2) La interfase entre la superficie del electrodo activo y los tejidos biológicos.
- (3) Un casquete de tejidos no excitables que se interpone entre la superficie del cátodo y el miocardio excitable, en la fase crónica de la estimulación consiste en una cápsula de tejido fibroso.
- (4) El conductor de volumen formado por el resto de los tejidos, hasta el electrodo indiferente.

En el área bioeléctrica pasiva se pueden distinguir dos señales de entrada y una señal de salida. Una de las señales de entrada es eléctrica: es un pulso de corriente que atraviesa cada uno de los cuatro módulos situados entre el electrodo activo y el electrodo indiferente. La otra señal de entrada es cinemática, proviene del cuarto subsistema y será considerada luego de describir dicho subsistema. La señal de salida es una distribución espacial de corriente eléctrica que conecta este subsistema con el subsistema siguiente.

(B) Un subsistema eléctrico activo, que denominamos **área bioeléctrica activa**. Está compuesto por tres módulos, con los dos primeros conectados en serie:

- (1) El tejido cardíaco excitable situado próximo al cátodo, blanco de la estimulación.
- (2) El resto del miocardio.

(3) La jerarquía de marcapasos naturales.

La señal eléctrica de salida desde el área bioeléctrica pasiva (el patrón de distribución de la densidad de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos) es la señal de entrada al área bioeléctrica activa. En las membranas de las células miocárdicas próximas al electrodo la distribución de corrientes produce un patrón de polarización característico de la anisotropía desigual del tejido, considerada en uno de los artículos previos [39]. En el área bioeléctrica activa se pueden distinguir dos señales de salida: un patrón de ECG cuyas características permiten constatar si la captura del miocardio se ha producido o no, y una señal físico-química (potencial de acción) que conecta este subsistema con el siguiente.

(C) Un subsistema mecánico activo o **área biomecánica activa**. Formado por el músculo cardíaco contráctil, recibe la señal físico-química del área bioeléctrica activa y se contrae produciendo una señal mecánica consistente en un campo variable de esfuerzos que lo conecta con el subsistema siguiente.

(D) Un subsistema mecánico pasivo o **área biomecánica pasiva**. Incluye los tejidos que rodean la cabeza del electrodo activo y el catéter, considerados desde el punto de vista mecánico.

Recibe la señal mecánica proveniente del área biomecánica activa y produce una señal de salida cinemática. Esta señal cinemática entra en el área bioeléctrica pasiva donde se evidencia en una modificación del espesor de la cápsula de tejido no excitable interpuesto entre la superficie del electrodo activo y el miocardio excitable blanco de la estimulación. Esto hace variar la distancia electrodo-miocardio que aparece sumada al radio eléctrico del electrodo en las fórmulas para las reobases y las constantes de tiempo obtenidas en los dos artículos previos [4, 7].

Se cierra así un circuito de transferencia de señales, que comenzando con la entrada del pulso de corriente en el área bioeléctrica pasiva termina con una señal cinemática de entrada a esta misma área, proveniente del área biomecánica pasiva.

Este bucle de retroalimentación complica la construcción de un modelo matemático del sistema electrodo-miocardio durante la estimulación por electrodos de marcapaso, debido a que la distancia entre el electrodo y el miocardio excitable puede variar de un pulso a otro, dependiendo del grado de complacencia del catéter, de la frecuencia del tren de pulsos estimuladores, de la amplitud de la contracción del músculo cardíaco, de la ubicación y anclaje del electrodo, entre otros parámetros.

No obstante es posible abrir el lazo de retroalimentación considerando la distancia electrodo-miocardio excitable como una variable aleatoria, que toma un valor constante durante la duración de un mismo pulso estimulador, aunque ese valor pueda modificarse de un pulso a otro. Esta constancia para un mismo pulso se debe a que los pulsos poseen una duración del orden de las milésimas de segundo, mientras que las fases del ciclo

cardíaco y los fenómenos mecánicos en el sistema electrodo-miocardio se desarrollan en escalas del orden de las décimas de segundo.

Una consideración detallada de las escalas de tiempo que se pueden distinguir en la estimulación cardíaca crónica y que conviene tener en cuenta durante la construcción de modelos matemáticos de este proceso (microsegundos, milisegundos, décimas de segundo y horas) puede hallarse en las referencias [16-17].

3. La funcional de excitación y los pulsos umbral.

A partir de la formulación de las ecuaciones acopladas que describen el flujo de corriente eléctrica en el conductor de volumen de los tejidos y la polarización de las membranas excitables basada en el modelo de bidominio [18], de la región de influencia del electrodo sobre el miocardio excitable [15], de los resultados del análisis modal no lineal del umbral aplicado a las ecuaciones de bidominio (utilizando la región de influencia) y de la identificación de un modo dominante [4,7], se obtiene una condición que deben cumplir los pulsos de corriente eléctrica $i(t)$ introducidos en el área bioeléctrica pasiva para poder capturar la actividad eléctrica del miocardio justo en el umbral. Esa condición se formula en términos de una correspondencia que a cada función $i(t)$ le hace corresponder un escalar (una carga umbral límite): una funcional a la que el autor propuso denominar funcional de excitación [4, 7, 14-15, 19-20].

Si esta expresión se aplica a un tren de pulsos lo bastante separados como para que la influencia del pulso precedente no sea significativa, es suficiente considerar un único pulso aislado para analizar los fenómenos relacionados con el umbral. Por lo general, éste es el caso en la estimulación mediante electrodos de marcapaso. El pulso de corriente puede ser tanto un pulso de corriente controlada como el pulso de corriente asociado con un pulso de voltaje controlado.

El criterio de umbral basado en la funcional de excitación vincula la entrada al área bioeléctrica activa con una de las dos salidas de dicha área, la del tipo todo o nada, según que la captura del miocardio haya tenido o no éxito. Como se dijo en la sección 2 precedente, la respuesta de tipo todo o nada se pone en evidencia a través del patrón de ECG [5].

La funcional de excitación depende de los parámetros del sistema electrodo-miocardio como se explicó en la referencia [7].

En general, tanto en relación con la disminución del umbral como en relación con la energía disipada en los tejidos, en igualdad de las demás condiciones las formas de pulso de corriente que presentan una fase creciente hasta el final del pulso (por ejemplo, una forma trapezoidal creciente) son mejores que las formas de pulso de corriente que presentan fases decrecientes (por ejemplo, una forma trapezoidal decreciente) [11, 15].

4. Análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de corriente controlada.

Para un pulso rectangular de corriente catódica, después de varias simplificaciones que se desarrollan en la referencia [7], a partir del criterio de umbral basado en la funcional de excitación se desprende esta fórmula para la curva intensidad-duración, donde I_u representa la amplitud umbral de corriente y t_p representa la duración del pulso:

$$I_u(t_p) \approx \frac{I_{Rb}}{1 - e^{-\frac{t_p}{t_{s,I}}}} \quad (5)$$

La constante de tiempo viene dada por [7]:

$$t_{s,I} \approx \frac{\tau_M \cdot \left(\frac{d}{d_0}\right)^2}{1 + \left(\frac{d}{d_0}\right)^2} \quad (6)$$

La reobase viene dada por [7]:

$$I_{Rb} \approx (d_0^2 + d^2) \cdot \left(\frac{A_{1,u}}{K_1 \cdot d^2}\right) \quad (7)$$

En estas fórmulas τ_M es una constante de tiempo característica de la polarización uniforme de la membrana de la fibra miocárdica, $d = \gamma \cdot (r_0 + e)$ es una distancia formada a partir del radio eléctrico r_0 del electrodo [15, 21], de una medida del espesor e del casquete de tejidos no excitables, y de un factor sin dimensiones γ que toma valores próximos a uno¹ y d_0 es la distancia para la cual la constante de tiempo $t_{s,I}$ es la mitad de la constante de tiempo de membrana.

De los resultados obtenidos en la referencia [7] para un modelo de miocardio homogéneo con anisotropía desigual, se desprende que d_0 es función de los parámetros que caracterizan las fracciones de volumen y las conductividades de los dominios intracelular

¹ Se puede estimar $\gamma \approx \frac{4}{3}$ para la estimulación monopolar con cátodo convexo [19-20]. Es mayor en la estimulación bipolar respecto de la unipolar, y en general cabe esperar que aumente cuando las líneas de corriente en los tejidos tiendan a separarse respecto del eje del cátodo [14-15].

y extracelular, de la fracción de área χ_M de membranas excitables por unidad de volumen del bidominio cardíaco y de la resistencia R_M a la polarización de la unidad de membrana excitable en las proximidades del potencial de membrana de reposo². Una estimación rápida del orden de magnitud de d_0 se puede obtener asumiendo isotropía. En ese caso $d_0 \approx \sqrt{\frac{45 \cdot \pi^2}{32} \cdot \frac{R_M}{\chi_M} \cdot C} = \sqrt{\frac{45}{32}} \cdot \pi \cdot \lambda_M$ siendo λ_M la constante de espacio del cable tridimensional equivalente al bidominio cardíaco. Poniendo $\lambda_M \approx 0,6 \text{ mm}$ ([14-15]) se obtiene $d_0 \approx 2,23 \text{ mm}$.

Del análisis modal desarrollado en la referencia [7] se desprende que $A_{1,u}$ es un valor umbral de un modo dominante y K_1 describe el efecto de la geometría de la distribución de la densidad de corriente sobre la dinámica del modo dominante.

El producto de la reobase de corriente por la correspondiente constante de tiempo es la carga umbral límite:

$$Q_{U,0} = I_{Rb} \cdot t_{S,I} \approx \frac{\tau_M \cdot A_{1,u}}{K_1} \quad (8)$$

De la fórmula (6) se desprende que la constante de tiempo $t_{S,I}$ debería aumentar cuando $d = \gamma \cdot (r_0 + e)$ aumenta. Entonces, igualdad de las demás condiciones, la constante de tiempo debería aumentar con el radio del electrodo y con el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio. También cabe esperar que sea algo mayor en el caso de estimulación bipolar, puesto que, en igualdad de las demás condiciones, γ es mayor que en el caso unipolar.

A medida que d aumenta, $\frac{A_{1,u}}{d^2 \cdot K_1}$ disminuye rápidamente (respecto de la escala en la

² Para un modelo de bidominio homogéneo y anisótropo, con anisotropía desigual, se obtiene la siguiente expresión para la distancia característica, cuando se supone que las fibras se disponen paralelas al plano que representa la frontera del miocardio próxima al electrodo y se asume un comportamiento eléctrico es isotropo para direcciones perpendiculares al eje de las fibras:

$$d_0 \approx \sqrt{\frac{5 \cdot \pi^2}{8} \cdot \frac{R_M}{\chi_M} \cdot \left(C_1 \cdot \frac{G_2}{G_1} + \frac{5}{4} \cdot C_2 \right)}$$

El significado de los parámetros eléctricos C_1, C_2, G_1, G_2 se explica en las referencias [4, 7].

que varía d^2) hacia un límite independiente de d [7]. Como consecuencia, la reobase, en función de d , se expresa como el producto de un término prácticamente independiente de d por un término proporcional a $d_0^2 + d^2$.

Entonces, de la fórmula (7) se desprende que, en igualdad de las demás condiciones, la reobase debería aumentar con el radio del electrodo, con el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar.

En general, para los electrodos convexos convencionales, la evidencia experimental confirma estas predicciones, tanto en el caso de la constante de tiempo como en el caso de la reobase [1, 6, 8-9, 11-12, 22-23].

Al final de la sección 2 se dijo que la distancia electrodo-miocardio se podía considerar como una variable aleatoria: pese a que es posible suponer que esta distancia variable \hat{e} toma un valor constante durante la duración de un mismo pulso estimulador, ese valor pueda modificarse aleatoriamente de un pulso a otro.

Es conveniente descomponer \hat{e} en la suma de un valor promedio y una fluctuación aleatoria en torno a ese valor medio: $\hat{e} = \bar{e} + \hat{\xi}$

Representando por $E[]$ la operación de tomar el valor medio (valor esperado o esperanza matemática) de una variable aleatoria, se tiene $E[\hat{\xi}] = 0$ puesto que $E[\hat{e}] = \bar{e}$.

Siendo aleatoria la distancia entre la cabeza del electrodo y el miocardio excitable, la reobase I_{Rb} , que depende del cuadrado de esa distancia, también es una variable aleatoria, proporcional a $d_0^2 + \gamma^2 \cdot (r_0 + \bar{e} + \hat{\xi})^2$.

Como consecuencia, el valor medio de la reobase es proporcional a $d_0^2 + \gamma^2 \cdot E\left[(r_0 + \bar{e} + \hat{\xi})^2\right] = d_0^2 + \gamma^2 \cdot (r_0 + \bar{e})^2 + E[\hat{\xi}^2]$: en igualdad de las demás condiciones, si $E[\hat{\xi}^2]$ aumenta, el valor esperado de la reobase debería aumentar.

Ahora bien, el valor esperado $E[\hat{\xi}^2]$ del cuadrado de la fluctuación en la distancia electrodo-miocardio depende del comportamiento del área biomecánica pasiva, que es un sistema mecánico sobre-amortiguado y forzado por las contracciones del miocardio [28]. Al ser un sistema sobre-amortiguado³, la amplitud de la oscilación forzada disminuye

³ Sobre oscilaciones sobre-amortiguadas puede consultarse cualquier buen texto de física general de nivel universitario.

cuando la frecuencia de la fuerza exterior (en este caso debida a la contracción cardíaca) aumenta. Entonces $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ debe decrecer cuando la frecuencia de contracción del miocardio aumenta.

Cuando se mide el umbral de estimulación comenzando con pulsos supra-umbrales cuya amplitud se va disminuyendo, se deben emplear trenes de pulsos repetidos a frecuencias que son mayores que las frecuencias de contracción espontánea del miocardio a la que se determinan los umbrales comenzando con pulsos sub-umbrales cuya amplitud se va aumentando. Así pues cabe esperar que $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ sea menor cuando el umbral se determina comenzando con pulsos supra-umbrales de duración fija y amplitud variable, respecto de $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ cuando el umbral se determina comenzando por pulsos sub-umbrales de la misma duración y amplitud variable.

La constante de tiempo $t_{S,I}$ (o en forma equivalente, la cronaxia) se comporta en forma análoga pero comparando la dependencia de la distancia predicha en la fórmula (6) con la dependencia predicha en la fórmula (7), cabe esperar que $t_{S,I}$ varíe mucho menos acusadamente con la distancia en comparación con la reobase I_{Rb} .

En todo caso, cuando $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ aumenta tanto el valor esperado de la reobase como el de la constante de tiempo debería aumentar: el umbral de estimulación del miocardio debería aumentar. Como consecuencia de que $E\left[\hat{\xi}^2\right]$ disminuye al aumentar la frecuencia de contracción del miocardio, en igualdad de las demás condiciones el umbral de estimulación debería resultar en promedio menor cuando se mide a partir de pulsos supra-umbrales que cuando se mide a partir de pulsos sub-umbrales.

Además, cuanto mayor es la frecuencia de esos pulsos supra-umbrales, menor debería resultar el valor promedio y las fluctuaciones del umbral. Se predice así una componente mecánica en el fenómeno de histéresis mencionado en la sección 1.

Hay una componente puramente electrofisiológica en el efecto de histéresis, relacionada con el denominado efecto Wedensky⁴ [13]. Al parecer la componente mecánica analizada en el presente trabajo no ha sido tenida en cuenta (con excepción de la referencia [17]).

Se dispone de alguna evidencia experimental que sugiere que la componente mecánica

⁴ En trabajos sobre cardioestimulación eléctrica crónica, muchas veces se utiliza “efecto Wedensky” como sinónimo de “efecto de histéresis”.

está presente en la histéresis del umbral [11]. Por ejemplo, este fenómeno es más marcado para catéteres más rígidos, como los catéteres de Furman que se empleaban cuando el marcapaso se utiliza en forma transitoria [11, 17].

A medida que la complacencia de los catéteres para implantación definitiva aumenta y los medios de fijación de la cabeza del electrodo mejoran, se observa una disminución del efecto de histéresis [1, 9].

5. Análisis de los umbrales de captura mediante pulsos de voltaje controlado.

Los generadores de pulsos de los marcapasos utilizan pulsos de voltaje controlado de amplitudes aproximadamente constante (pulsos rectangulares de voltaje).

Mientras la amplitud del pulso de voltaje entre el cátodo y el ánodo permanece constante, el pulso conjugado de corriente eléctrica sufre variaciones que reflejan los cambios en la impedancia de carga vista por el generador de pulsos.

Esta impedancia es independiente de si el miocardio es capturado o no por el marcapaso: refleja las propiedades del área bioeléctrica pasiva solamente. Se puede expresar como suma de dos términos.

Uno de ellos es una resistencia R_p que representa el comportamiento óhmico de la combinación en serie de los cables del (o los) electrodo (electrodos) representados por una resistencia R_c con el conductor de volumen de los tejidos representado por una resistencia R_T denominada resistencia de los tejidos [24, 17].

La resistencia de los tejidos R_T depende del tamaño y la forma del electrodo activo así como de la conductividad eléctrica en su vecindad: no es una propiedad de los tejidos en sí mismos [17].

Si U_0 es la amplitud de un pulso de voltaje aplicado (no necesariamente umbral) e $i(t)$ es el pulso de corriente conjugado, la resistencia $R_p = R_c + R_T$ se puede determinar así:

$$R_p = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{U_0}{i(t)}$$

Por otra parte, si i_0 es la amplitud de un pulso de corriente introducido a través de los electrodos y si $U(t)$ es el pulso de voltaje conjugado, $R_p = \lim_{t \rightarrow 0} \frac{U(t)}{i_0}$

En la práctica se suele determinar los cocientes $\frac{U_0}{i(t)}$ o $\frac{U(t)}{i_0}$ a los 90 μs de iniciado el pulso, es decir, para $t = 90 \mu s$ [24].

El esquema que aparece en la Figura 4 representa estos pares de señales de entrada y salida (pulsos conjugados de corriente y voltaje) en el área bioeléctrica pasiva (comprendida entre el cátodo y el ánodo del marcapasos implantado).

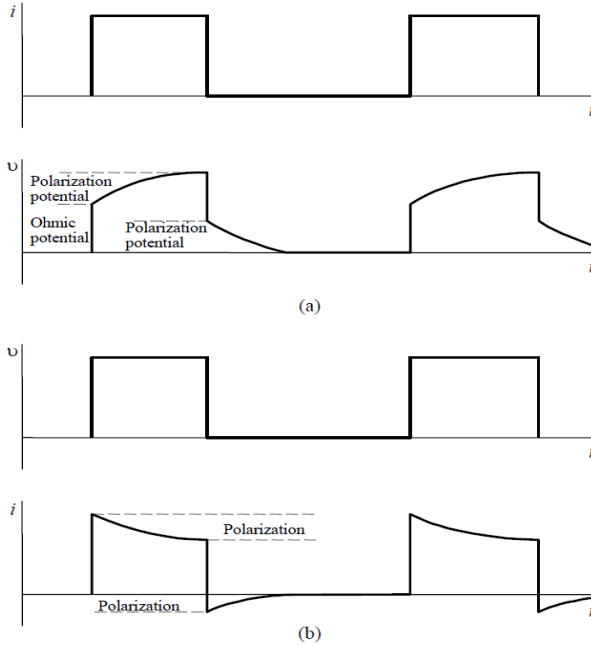


Figura 4. Formas de pulso conjugadas en el área bioeléctrica pasiva. En (a) se representan dos pulsos rectangulares de corriente controlada de amplitud i_0 junto con los correspondientes pulsos conjugados de voltaje $U(t)$. En (b) se representan dos pulsos rectangulares de voltaje controlado de amplitud U_0 junto con sus pulsos conjugados de corriente $i(t)$. En ambos casos los pulsos conjugados presentan una respuesta óhmica seguida de una respuesta diferida asociada a la polarización de los electrodos de marcapasos. Modificada de [25].

Debido a que $i(t)$ disminuye más rápido de lo que $U(t)$ aumenta, el valor de R_p estimado para pulsos rectangulares de voltaje controlado resulta un poco mayor que el valor de R_p estimado para pulsos rectangulares de corriente controlada [24]. Como la resistencia del cable se puede hallar en forma independiente, una vez conocida R_p se puede determinar la resistencia de los tejidos. En una primera aproximación esa resistencia se puede considerar inversamente proporcional al tamaño del electrodo [10, 17, 21, 26].

El otro término de la impedancia vista por el generador de pulsos del marcapaso, es una impedancia que corresponde a la polarización de la capa doble electroquímica que se forma en la interfase entre los electrodos y los tejidos biológicos [1, 6, 27-29].

Desde el punto de vista electroquímico las interfases entre los electrodos de marcapaso y los tejidos (o las soluciones fisiológicas) exhiben un comportamiento no lineal. Es necesario superar una diferencia de potencial crítica a través de la interfase para que comience a fluir una corriente farádica en paralelo con la corriente capacitiva. Una vez superado este valor crítico, la relación entre la corriente farádica y la diferencia de potencial que la impulsa no es lineal: se parece a lo que se observa conectando en serie dos díodos Zener, oponiéndose el uno al otro [17, 28-29]. Pero para los fines del presente trabajo se puede utilizar, en una primera aproximación, un modelo lineal.

En ese caso las diferencias de potencial $U(t)$ entre el ánodo y el cátodo se pueden escribir como suma de caídas óhmicas en los cables y los tejidos más las caídas de potencial en las capas dobles como se muestra a continuación:

$$U(t) = R_p \cdot i(t) + \int_0^t K(t-u) \cdot i(u) \cdot du \quad (9 a)$$

Aquí la función de respuesta al impulso $K(t)$ es positiva y caracteriza el comportamiento eléctrico de la interfase en una primera aproximación lineal. Si R_d representa la resistencia de la interfase a la corriente directa:

$$\int_0^{\infty} K(t) \cdot dt = R_d$$

Debido que en las condiciones que se encuentran en electrofisiología cardíaca clínica los generadores de pulsos producen pulsos de voltaje tales que por lo general se supera la mencionada diferencia de potencial crítica en la interfase, el autor propuso describir el comportamiento electroquímico de la interfase mediante una impedancia de Drake [30]. Admitiendo esta propuesta, para instantes de tiempo positivos:

$$K(t) = \frac{\alpha \cdot R_d}{\Gamma(m)} \cdot \frac{e^{-\alpha \cdot t}}{(\alpha \cdot t)^{1-m}} \quad (10 a)$$

El parámetro m está comprendido entre 0 y 1. Este parámetro se relaciona con la dimensión fractal d_s de la interfase a través de la acotación:

$$m \leq 3 - d_s$$

(10 b)

El parámetro $\alpha = \left(\frac{K_{e,0}}{R_d} \right)^{\frac{1}{m}}$ A su vez, el parámetro $K_{e,0}$ aparece en la fórmula de la

impedancia de Drake para la interfase:
$$Z_{Drake}(\omega) = \frac{K_{e,0}}{(\alpha + j \cdot \omega)^m} \quad (10 \text{ c})$$

Como es usual, ω representa la frecuencia angular de la corriente alterna y $j = \sqrt{-1}$.

$\Gamma(m) = \int_0^\infty u^{m-1} \cdot e^{-u} \cdot du$ es la función gama de Euler.

Como el generador de impulsos impone $U(t)$, conviene invertir la ecuación (9 a). Se

obtiene:
$$i(t) = \frac{1}{R_p} \cdot \left(U(t) - \int_0^t L(t-u) \cdot U(u) \cdot du \right) \quad (11 \text{ a})$$

La función $L(t)$ también es positiva y verifica:
$$\int_0^\infty L(t) \cdot dt = \frac{R_d}{R_p + R_d} \quad (11 \text{ b})$$

Cuando $K(t)$ se describe mediante la fórmula (10 a) correspondiente a una impedancia

de Drake, resulta:
$$L(t) \approx K(t) \cdot \frac{\Gamma(m)}{m \cdot (2-m)^m} \cdot e^{-(m \cdot (2-m)^m)(\alpha \cdot t)^m} \quad (11 \text{ c})$$

Cuando se aplica un pulso de voltaje de amplitud constante U_0 , la ecuación (11 a) se

reduce a la siguiente:
$$i(t) = \frac{U_0}{R_p + R_d} \cdot (1 + \varphi(t)) \quad (12)$$

Por definición:
$$\varphi(t) = \frac{R_d}{R_p} - \left(1 + \frac{R_d}{R_p} \right) \cdot \int_0^t L(u) \cdot du \quad (13)$$

De (13) y (11 b) se desprende que la función $\varphi(t)$ es positiva y monótona decreciente,

desde $\varphi(0) = \frac{R_d}{R_p}$ hasta cero cuando $t \rightarrow \infty$. Entonces de (12) resulta que el pulso de

corriente $i(t)$ disminuye desde el comienzo hasta el final del pulso de voltaje, tal como sugiere la figura 4 (b). De (11 c) se desprende que $L(t)$ tiende a cero más rápido que $K(t)$ a medida que pasa el tiempo. Como consecuencia, en la Figura 4 (b) $i(t)$ disminuye más rápido que lo que aumenta $U(t)$ en la Figura 4 (a).

Un pulso rectangular de voltaje será un pulso justo umbral $i_u(t)$ si el pulso de corriente conjugado de duración t_p cumple la condición de umbral establecida empleando el

criterio de la funcional de excitación para un pulso catódico [4, 15]:

$$\int_0^{t_p} G(t_p - t) \cdot i_u(t) \cdot dt = Q_{u,0} \quad (14)$$

La función $G(t)$ depende de algunos de los parámetros del sistema electrodo tejidos como se expuso en segundo trabajo de esta serie [39], donde además se puede hallar una representación gráfica.

Por otra parte, si U_u es la amplitud umbral de un pulso de voltaje de duración t_p , de la

fórmula (12) se desprende que:

$$i_u(t) = \frac{U_u}{R_p + R_d} \cdot (1 + \varphi(t)) \quad (15)$$

De (14) y (15) resulta la siguiente fórmula para la relación entre la amplitud de voltaje y la duración de los pulsos catódicos:

$$U_u(t_p) = \frac{(R_p + R_d) \cdot Q_{u,0}}{\int_0^{t_p} G(t) \cdot dt + \int_0^{t_p} G(t_p - t) \cdot \varphi(t) \cdot dt} \quad (16)$$

Si se aplican las mismas simplificaciones que se mencionaron en la sección 4, para

valores positivos del tiempo resulta:

$$G(t) = e^{-\frac{t_p}{t_{S,I}}} \quad (17)$$

Teniendo en cuenta que $I_{Rb} = \frac{Q_{u,0}}{t_{S,I}}$ y que $\lim_{t_p \rightarrow \infty} \int_0^{t_p} e^{-\frac{(t_p-t)}{t_{S,I}}} \cdot \varphi(t) \cdot dt = 0$, sustituyendo

(17) en (16) se obtiene:

$$U_u(t_p) = \frac{U_{Rb}}{\left(1 - e^{-\frac{t_p}{t_{S,I}}}\right) + \frac{1}{t_{S,I}} \int_0^{t_p} e^{-\frac{(t_p-t)}{t_{S,I}}} \cdot \varphi(t) \cdot dt} \quad (18)$$

En esta última fórmula:

$$U_{Rb} = \lim_{t_p \rightarrow \infty} U_u(t_p) = (R_p + R_d) \cdot I_{Rb} \quad (19)$$

Así pues, las reobases para pulsos rectangulares de voltaje y las reobases para pulsos rectangulares de corriente se conectan entre sí a través de la resistencia total $R_p + R_d$ vista por el generador de pulsos en condiciones de corriente continua.

El factor reobase de corriente en la fórmula (19) contribuye a incrementar la reobase de voltaje con el aumento en el radio del electrodo, en el espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad

de estimulación de monopolar a bipolar, puesto que la reobase es proporcional a $d_0^2 + \gamma^2 \cdot (r_0 + e)^2$. No obstante en el otro factor presente en la mencionada fórmula, aparece R_p que se comporta en función del radio r_0 aproximadamente como $\frac{1}{r_0}$. Puesto

que un factor aumenta y el otro disminuye al aumentar el radio del electrodo, cabe esperar que la reobase de voltaje presente un mínimo para un cierto radio. Este comportamiento de la reobase de voltaje, sobre el cual Werner Irnich llamó la atención por primera vez, se ha podido confirmar en trabajos experimentales [12].

Si los electrodos son impolarizables, $K(t)$ y $L(t)$ se anulan al igual que $\varphi(t)$. En ese caso las curvas amplitud umbral versus duración se comportan igual para pulsos de corriente y para pulsos de voltaje. Pero si los electrodos se polarizan, de la fórmula (18) se desprende que cuando la duración del pulso aumenta, las amplitudes umbral de los pulsos rectangulares de voltaje se aproximan a su reobase más rápido que las amplitudes umbral de los pulsos rectangulares de corriente se aproximan a su propia reobase.

Por definición, las constantes de tiempo para los pulsos de voltaje y de corriente vienen dados por los límites [19-20] $t_{s,U} = \frac{\lim_{t_p \rightarrow 0}(t_p \cdot U_u(t_p))}{U_{Rb}}$ y $t_{s,I} = \frac{\lim_{t_p \rightarrow 0}(t_p \cdot I_u(t_p))}{I_{Rb}}$

Entonces de (5) y (18) resulta, teniendo en cuenta que $\varphi(0) = \frac{R_d}{R_p}$:

$$t_{s,U} = \frac{t_{s,I}}{1 + \varphi(0)} = \frac{R_p}{R_p + R_d} \cdot t_{s,I} \quad (20)$$

La Figura 5 muestra algunas correlaciones entre el radio del electrodo y las constantes de tiempo del sistema electrodo-miocardio.

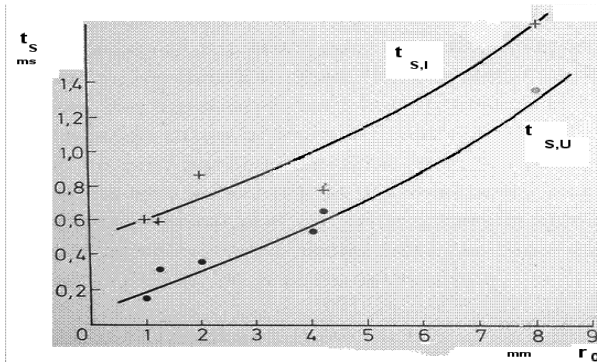


Figura 5. Resultados experimentales sobre la variación de las constantes de tiempo $t_{s,I}$ y $t_{s,U}$

$t_{s,u}$ con el radio r_0 del electrodo de marcapaso. Tomada de la referencia [20].

Los resultados experimentales confirman las predicciones que se desprenden de la fórmula (20) para los electrodos convexos convencionales [20].

En igualdad de las demás condiciones, si los electrodos se polarizan, la constante de tiempo para los pulsos umbral de voltaje de forma rectangular es siempre menor que la constante de tiempo para los pulsos umbral de corriente de forma rectangular, y la diferencia entre ellas aumenta cuando aumenta el valor de la resistencia de la interfase R_d en condiciones de corriente continua.

Además, para un intervalo de radios de electrodo tal que R_p es un orden de magnitud mayor que R_d , ambas constantes de tiempo aumentan con el radio en forma análoga, como sugiere la Figura 5.

6. Características de una cabeza de electrodo de marcapaso que influyen sobre el umbral global de estimulación y sobre la calidad de la detección de la actividad eléctrica del miocardio.

Con el propósito de visualizar el umbral de excitabilidad global de un sistema electrodo-miocardio, la duración del pulso se grafica en abscisas y la amplitud (de voltaje o de corriente) se grafica en ordenadas en un cuadrante del plano.

Si la curva amplitud umbral versus duración de los pulsos correspondiente a un primer sistema electrodo-miocardio se ubica por encima de la curva umbral correspondiente a un segundo sistema electrodo-miocardio, se puede decir que la excitabilidad global de este último es mayor que la excitabilidad global del primero.

Para que esto ocurra es necesario y suficiente que se cumplan dos condiciones [22]:

(1) La reobase R del primer sistema (sistema 1) debe ser mayor que la reobase del segundo sistema (sistema 2): $R_1 > R_2$

(2) El producto de la reobase por la constante de tiempo⁵ (o la cronaxia) del primer sistema debe ser superior a ese producto para el segundo sistema: $R_1 \cdot t_{s,1} > R_2 \cdot t_{s,2}$

Si $R_1 > R_2$ pero $R_1 \cdot t_{s,1} < R_2 \cdot t_{s,2}$ hay una duración del pulso estimulador

⁵ En el caso de umbrales de corriente, de la fórmula (8) resulta que el producto de la reobase por la constante de tiempo es igual a la carga umbral límite. Esto se utiliza en la sección 7 al comparar la excitabilidad global del sistema electrodo-miocardio de electrodo cóncavo-clotoidal con la correspondiente excitabilidad del sistema electrodo-miocardio de electrodo convencional.

$$t_{p,*} = \frac{R_2 \cdot t_{s,2} - R_1 \cdot t_{s,1}}{R_2 - R_1} \text{ tal que si } t_p > t_{p,*} \text{ el segundo sistema electrodo-miocardio es}$$

más excitable que el primero y si $t_p < t_{p,*}$ el primer sistema electrodo-miocardio es más excitable que el segundo.

Un objetivo de diseño es aumentar la excitabilidad global del sistema electrodo miocardio actuando sobre las características del electrodo.

Las características de una cabeza de electrodo que se pueden modificar son las siguientes:

- La macro estructura (tamaño y forma).
- Los materiales.
- La textura (micro-estructura) de la superficie.
- La capacidad de liberación lenta de fármacos que limiten la reacción inflamatoria local y minimicen el incremento fisiológico del umbral.

En igualdad de las demás condiciones (fijación del electrodo por medios mecánicos integrados en el catéter, complacencia del catéter, estado del miocardio excitable en la zona adyacente al electrodo), la macro y micro estructura de la cabeza, así como la selección del material y la capacidad de liberar esteroides, deben permitir:

- Umbrales globales, tanto agudos como crónicos, tan bajos como sea posible.
- Un incremento fisiológico mínimo del umbral global que aparece asociado con la respuesta inflamatoria del tejido miocárdico a la implantación del electrodo.

Además de requerimientos relativos al umbral, es necesario contemplar requerimientos relativos a la detección de la actividad eléctrica del miocardio. La macro y micro estructura del electrodo, así como la selección del material, deben conducir a las máximas amplitudes y velocidades de ascenso (slew rates) que sea posible para las señales eléctricas que ingresan a la unidad de estimulación y detección, mientras que las interferencias combinadas, debidas a interferencias de señales externas al sistema electrodo-miocardio deben ser mínimas [5-6].

Como se mencionó en las secciones 4 y 5, dentro de ciertos límites, una disminución del área de la cabeza conduce a una disminución del umbral global: en igualdad de las demás condiciones la excitabilidad global del sistema electrodo miocardio se incrementa cuando el electrodo se hace más pequeño. Además, una disminución en el área de la cabeza del electrodo, dentro de ciertos límites, conduce a incrementar la duración de la batería del marcapaso, porque para una duración de pulso dada, al disminuir la amplitud umbral del pulso de corriente disminuye la carga eléctrica drenada en cada pulso.

Un aumento del área de la cabeza mejora la calidad de la detección de la actividad eléctrica del corazón y disminuye los efectos de la polarización de la interfase electrodo-

tejidos (polarización del electrodo). Para incrementar el área de la interfase sin aumentar el tamaño del electrodo, se introdujeron los electrodos porosos [6, 27, 30].

Una disminución en la polarización de los electrodos es ventajosa cuando se aplican pulsos rectangulares de voltaje, porque la fase descendente del correspondiente pulso de corriente conjugado (Figura 4 (b)) se hace menos marcada (el pulso de corriente se aproxima más a un pulso rectangular), lo cual (como se dijo al final de la sección 3) permite alcanzar el umbral con amplitudes de pulso de voltaje menores.

Las exigencias de desempeño en la estimulación y en la detección de la actividad eléctrica del miocardio, que están en buena medida contrapuestas, deben ponderarse en el diseño de los electrodos. A continuación se presenta un resumen de diseño conceptual de un tipo de electrodo cóncavo que intentaba contemplar esas exigencias en el marco de la tecnología y los conocimientos disponibles sobre el umbral en la primera mitad de la década de 1980.

7. Un ejemplo de electrodo cóncavo: el electrodo clotoide.

La idea de utilizar electrodos cóncavos apareció a comienzos de la década de 1980 del siglo pasado, en forma casi simultánea, en Francia y en Uruguay, cuando se había hecho evidente que hay una relación directa, no solamente entre la forma de la cabeza del electrodo y la estabilidad de su inserción en los tejidos, sino también entre dicha forma y las variables del umbral [6, 23, 31-31]. La Figura 6 muestra un esquema de la versión francesa, el electrodo parabólico ASTER-1263.

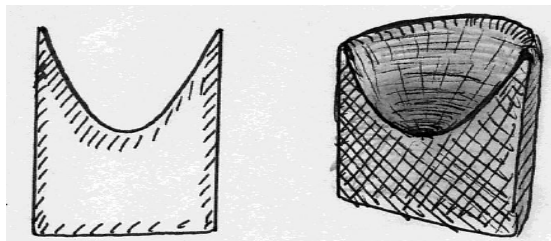


Figura 6. Electrodo parabólico cóncavo-cóncavo ASTER-1263.

En 1985 Amiel, Besson y Lehmann presentaron un trabajo donde resumen los fundamentos teóricos del diseño (lograr una convergencia de líneas de corriente sobre el miocardio adyacente), los cálculos y los resultados de pruebas clínicas de comparación de un electrodo convencional considerado de alta performance para la época, con el electrodo parabólico que proponían [33]. Si bien el nuevo electrodo presentaba umbrales

más bajos en agudo, las diferencias entre los umbrales de los electrodos que se compararon desaparecían en estado crónico. Estos resultados condujeron a una pérdida de interés en el electrodo parabólico.

La idea de emplear electrodos cóncavos en marcapasos cardíacos se le ocurrió al autor⁶ en 1983 mientras estudiaba los efectos mecánicos del flujo de agua en medios porosos de matriz granular [34]. Debido a una iniciativa del Dr. Orestes Fiandra⁷, desde 1979 el autor había estado investigando, desde el punto de vista físico-matemático, los problemas que plantea el umbral de estimulación eléctrica del miocardio.

El Profesor Fiandra había inventado, construido e implantado un electrodo de auto-fijación cuyo área de material conductor en contacto con el miocardio era mucho mayor que el área correspondiente de los electrodos convencionales que se utilizaban en aquella época, pero que inexplicablemente presentaba umbrales más bajos, dando origen a sistemas electrodo-miocardio más excitables [32, 35].

Pensó que para comprender estos resultados al parecer paradójicos era necesario un enfoque matemático del umbral. Por este motivo invitó al autor a participar en la investigación de éste y otros problemas que se planteaban a propósito de los electrodos de marcapaso.

Hacia fines de 1982 los resultados de las investigaciones sugerían que un electrodo de marcapaso debería ser capaz de:

- (a) Generar una región crítica, de un tamaño y forma adecuados, donde las densidades de corriente fueran más intensas y relativamente paralelas, para abatir los umbrales de estimulación del miocardio.
- (b) Saltar por encima del casquete de tejidos excitables para contrarrestar el incremento fisiológico del umbral.
- (c) Disminuir lo más posible la densidad de corriente eléctrica en la superficie del electrodo, para una corriente total prefijada, minimizando la polarización de la doble capa electroquímica en la interfase entre el electrodo y los tejidos. Además, el electrodo debería ser capaz de detectar con fidelidad la actividad eléctrica del miocardio.

Lo bastante cerca de cualquier superficie regular de un electrodo las líneas de corriente son paralelas entre sí. Lo bastante cerca de una zona convexa con curvatura más elevada la densidad de corriente es más intensa y los umbrales en estado agudo pueden ser menores, como ocurría con el electrodo de auto-fijación mencionado. Pero el efecto de la

⁶ Desconociendo lo que ocurría en Francia. Se enteró del electrodo parabólico cóncavo-cóncavo recién en 1985, a través del Dr. Orestes Fiandra que había regresado de un congreso con un libro de actas donde Amiel, Besson y Lehmann presentaron los resultados de sus investigaciones.

⁷ Orestes Fiandra fue un uruguayo eminente y exitoso: médico cardiólogo, catedrático de medicina, inventor y empresario, creador del Centro de Construcción de Cardioestimuladores (CCC).

curvatura en los electrodos convexos se pierde cuando se produce la reacción inflamatoria al cuerpo extraño, una vez implantado el electrodo en forma crónica [16-17].

La idea de utilizar un electrodo cóncavo se planteó con el fin de subsanar estas desventajas de los electrodos convexos. La Figura 7 representa gráficamente lo esencial de la idea.

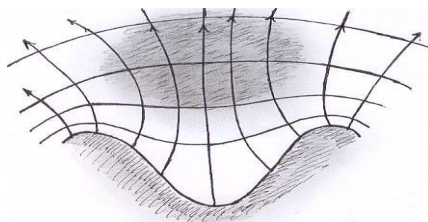


Figura 7. La curva cóncavo-convexa en el corte indica la superficie del electrodo. La región crítica del electrodo se ha esbozado con una mancha en tonos de gris, junto con algunas líneas de corriente y trazas de equipotenciales. Se puede ver el efecto de las curvaturas en los extremos convexos de la interfase y el relativo paralelismo y concentración de líneas de corriente en la región crítica situada sobre el eje del electrodo. El esquema es cualitativo.

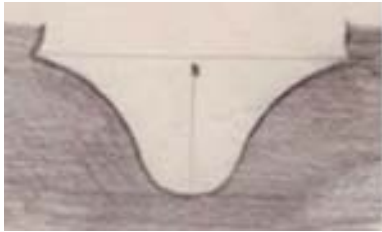
A partir de esta idea básica, el autor exploró en forma preliminar la posibilidad de diseñar una clase de electrodos cóncavos con simetría de revolución (meridiano-plana) minimizando los efectos negativos de las inevitables zonas convexas situadas en los bordes de la concavidad y maximizando los efectos positivos asociados con la región crítica. Este trabajo condujo a concebir una clase de electrodos cóncavos cuya superficie interseca un semi-plano por el eje de simetría del electrodo en una curva que se construye a partir de un tipo de curva en espiral, bien conocida en ingeniería vial como clotoide o espiral de Cornú y en óptica física en relación con las integrales de Fresnel de la teoría de la difracción (las funciones integrales de Fresnel se emplearon en el diseño).

Luego se llevaron a cabo investigaciones experimentales en una cuba electrolítica con siete modelos de electrodos a escala, dos convexos y cinco cóncavos (de los cuales dos eran clotoides), entre fines de 1983 y comienzos de 1985. Los resultados obtenidos sugieren que, efectivamente, para un electrodo cóncavo se forma una región a cierta distancia de su superficie, donde la densidad de corriente es más elevada en comparación con los electrodos convexos del mismo tamaño y material, y las líneas de corriente son relativamente paralelas (región crítica del electrodo).

Además, esta región crítica se encuentra más alejada de la superficie del electrodo y es más grande para los electrodos clotoides en comparación con los otros electrodos cóncavos investigados, del mismo tamaño y material [36-39].

El Dr. Fiandra y el autor seleccionaron un electrodo clotoide para implantar en un modelo animal junto con un electrodo convexo convencional del mismo tamaño (2 mm de

diámetro) y material (platino). La Figura 8 (a) muestra la plantilla que preparó el autor. A partir de ella se hizo (en Barcelona) una herramienta de corte especial que el Dr. Fiandra utilizó en su torno de joyero para producir la concavidad en un cilindro de platino. La Figura 8 (b) muestra una fotografía de un electrodo clotoide ya terminado (incluyendo el proceso que lo transforma en un electrodo poroso).



(a)



(b)

Figura 8. A la izquierda se ve la plantilla con la curva seleccionada. A la derecha se ve un electrodo ya terminado. La regla da una idea de las dimensiones de la concavidad y del diámetro del electrodo.

Entre 1985 y 1986 se efectuaron experimentos de tres semanas de duración con modelos animales utilizando un electrodo plano y uno clotoide en el mismo corazón.

Entre 1987 y 1993 se patentó la invención en Uruguay [36] y se efectuaron pruebas clínicas en España.

A continuación, a vía de ejemplo, se presentan valores representativos de las reobases de corriente, las constantes de tiempo correspondientes y las cargas umbral límite obtenidas en dos modelos animales (D-4 y D-5) [37].

El electrodo clotoide se representa mediante (α) y el convencional mediante (β).

Los datos corresponden al día en que se implantaron (Día 0), al día siguiente (Día 1), al cuarto (Día 4) y al octavo día (Día 8) a partir de la implantación de los dos electrodos en el mismo corazón.

| Modelo D-4 | | Día 0 | Día 1 | Día 4 | Día 8 |
|------------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Reobase (mA) | α | 0.20 | 0.71 | 0.71 | 0.72 |
| | β | 0.49 | 0.68 | 1.12 | 1.13 |
| Constante de tiempo (ms) | α | 0.54 | 0.36 | 0.21 | 0.38 |
| | β | 0.35 | 0.15 | 0.29 | 0.30 |

Carga umbral

| | | | | | |
|---------------|----------|------|------|------|------|
| límite | α | 0.11 | 0.25 | 0.22 | 0.27 |
| | β | 0.17 | 0.10 | 0.32 | 0.34 |

| Modelo D-5 | | Día 0 | Día 1 | Día 4 | Día 8 |
|------------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Reobase (mA) | α | 0.64 | 1.22 | 0.84 | 0.81 |
| | β | 0.39 | 1.05 | 1.55 | 2.15 |
| Constante de tiempo (ms) | α | 0.27 | 0.21 | 0.17 | 0.49 |
| | β | 0.21 | 0.24 | 0.15 | 0.31 |
| Carga umbral límite | α | 0.17 | 0.26 | 0.14 | 0.40 |
| | β | 0.08 | 0.25 | 0.23 | 0.67 |

Para comparar el umbral de corriente del electrodo clotoide (α) con el umbral del electrodo convencional (β) se comparan reobases y cargas umbral límite como se describió en la sección 6: una reobase menor junto con una carga umbral límite menor corresponden a un umbral menor (o sea, una excitabilidad global mayor). En general, en el momento del implante la curva amplitud umbral versus duración de pulso para el electrodo clotoide se dispone ligeramente por encima de la curva correspondiente al electrodo plano, pero luego de transcurridos varios días la situación se invierte porque las reobases y las cargas umbral límite del electrodo convencional aumentan en forma significativa (incremento fisiológico del umbral) mientras que las reobases y las cargas umbral límite de los electrodos clotoides aumentan mucho menos, mantienen sus valores en agudo o incluso disminuyen.

Las constantes de tiempo de ambos tipos de electrodo pueden disminuir primero respecto de los valores que presentan en el momento del implante, para luego aumentar y estabilizarse.

Por último, en general el electrodo clotoide mostró una mejor performance en la detección de la actividad eléctrica del miocardio respecto del electrodo convencional. En las referencias [21, 26] se puede hallar una investigación sobre las propiedades de detección de señales por electrodos cóncavos.

8. Conclusiones

-Para estudiar los problemas que se plantean en relación con los umbrales de estimulación eléctrica del miocardio parece conveniente introducir una distinción entre excitabilidad

global y excitabilidad local en el marco de una descripción funcional del sistema electrodo-miocardio como la propuesta en la sección 2.

-Para estimulación mediante pulsos rectangulares de corriente controlada, las fórmulas obtenidas en la sección 4 predicen el aumento de las reobases de corriente y las constante de tiempo para pulsos de corriente, con el incremento del radio del electrodo, el incremento del espesor del casquete de tejidos no excitables interpuesto entre el electrodo y el miocardio y con el cambio en la modalidad de estimulación de monopolar a bipolar.

-Para estimulación mediante pulsos rectangulares de voltaje controlado, las fórmulas obtenidas en la sección 5 relacionan las reobases de voltaje y las constante de tiempo para pulsos de voltaje con la resistencia variable de los tejidos, la resistencia de la capa doble electroquímica de la interfase a la corriente continua, y con las reobases de corriente y las constantes de tiempo para pulsos de corriente, respectivamente. Predicen las modificaciones en el umbral de voltaje con las variaciones en las dimensiones, forma y polarización del electrodo, así como con las modificaciones en la resistencia de los tejidos asociadas a la formación del casquete de tejidos no excitables. Si bien la evidencia experimental conocida por el autor confirma todas las predicciones, en general esa confirmación es cualitativa. Esto es debido a que la evidencia proviene de experimentos que no se diseñaron específicamente para poner a prueba las fórmulas presentadas y discutidas en este trabajo.

-En el fenómeno de histéresis que presenta el umbral de estimulación del miocardio, además de una componente puramente electrofisiológica, relacionada con el denominado efecto Wedensky, hay una componente mecánica relacionada con el comportamiento del miocardio como un sistema mecánico sobre-amortiguado y sometido a las fuerzas periódicas producidas por la contracción del corazón. El aporte de la componente mecánica a la histéresis del umbral es un tema para investigar.

-Si se admite que la interfase electrodo-tejidos se puede describir mediante una impedancia de Drake, entonces una forma de disminuir la polarización de un electrodo de marca-paso, contribuyendo a disminuir el umbral de voltaje en el sistema electrodo-miocardio, es disminuir los parámetros m y $K_{e,0}$ que aparecen en la fórmula (10 c). Puesto que

$K_{e,0}$ es inversamente proporcional al área de la interfase, conviene aumentar esta última sin aumentar el área aparente (el radio del electrodo).

Como $m \leq 3 - d_g$ (fórmula (10 b)), se puede disminuir el parámetro m aumentando lo más que sea posible la dimensión fractal d_g de la interfase desde 2 que corresponde a una superficie idealmente lisa, hacia 3 que correspondería a un fractal que llena el espacio (lo cual, por supuesto, no es alcanzable en la práctica). En general los procedimientos que aumentan la porosidad de un electrodo incrementan simultáneamente su dimensión fractal.

-A diferencia de lo ocurrido con el electrodo cóncavo-parabólico francés, la excitabilidad en fase crónica del sistema electrodo miocardio formado por el electrodo cóncavo-clotoide resultó significativamente mayor que la del electrodo convencional utilizado para

la comparación. Una de las razones de esta diferencia de comportamiento entre los dos electrodos cóncavos, además de la diferencia en la forma de la concavidad, es la diferencia en las dimensiones de los electrodos: el francés es bastante más pequeño [1] lo cual desvanece el efecto de la concavidad cuando se forma el casquete de tejidos no excitables.

-Los avances en la tecnología de generación de pulsos estimuladores y en la tecnología de detección de señales en los marcapasos han sido mucho más rápidos que el avance en el diseño de los electrodos. Un motivo de este retraso parece ser una comprensión insuficiente de lo que ocurre en el miocardio cuando sus membranas excitables se polarizan debido al campo de densidades de corriente generado por un electrodo externo.

Referencias bibliográficas

1. Aubert A, Beckers F et al. Electrodes. En Akay M (Ed) Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Wiley, New York, 2006.
2. Hutten H. Cardiac pacemakers. En Akay M (Ed) Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. New York, 2006.
3. Fiandra O. The first pacemaker implant in America. PACE 1988; 11(11): 1234-1238.
4. Suárez-Antola R. Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte I: Sincicio eléctrico isótropo y homogéneo. Rev. Soc. Cient. Paraguay. Tercera Época. 2013; 18(2): 145-174.
5. Kruse J y Redmond K. Detecting and distinguishing cardiac pacemaker artifacts. Analogue Dialogue 2012; 46(11): 1-6.
6. Sinnaeve A, Willems R y Strootband R. Requirements of the ideal pacemaker lead. En Aubert A y Hector H (Eds) Pacemakers leads. Elsevier, Amsterdam, 1985.
7. Suárez-Ántola R. Modelo físico-matemático de la dinámica del umbral de estimulación eléctrica del miocardio mediante electrodos de marcapaso. Parte II: Sincicio eléctrico anisótropo y heterogéneo. Rev. Soc. Cient. Paraguay. Tercera Época. 2014; 19(2): 135-168.
8. Irnich W. The chronaxie time and its practical importance. PACE 1980; 3(2): 292-301.
9. Doenecke P, Flöthner R, Rettig G et al. Studies in short and long term threshold changes. En Schaldach M y Furman S (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.
10. Fiandra O, Suárez-Antola R et al. Estimulación endocárdica. Observaciones post implantación de electrodos permanentes. Revista Estimulación Cardíaca, 1981; 2(4): 209-220.
11. Fiandra O et al. Marcapasos Cardíacos. CCC, Montevideo, 1985.
12. Irnich W. Engineering concepts of pacemaker electrodes. En Schaldach M y Furman S (Eds) Advances in pacemaker technology. Engineering in Medicine 1. Springer, Berlin, 1975.
13. Christer J, Sylvén H et al. Pacing Threshold interval with decreasing and increasing output. PACE 1982; 5(5): 646-649.
14. Suárez-Antola R. Fundamentos biofísicos para el estudio de la excitabilidad eléctrica y la propagación del potencial de acción en el miocardio. Tesis de maestría. Universidad de la República. Montevideo, 1991.

15. Suárez-Antola R. Umbrales: Contribuciones al estudio de la excitación y la propagación de la actividad eléctrica en los tejidos biológicos estimulados por electrodos externos. Tesis de doctorado. Universidad de la República. Montevideo, 1994.
16. Suárez Antola R. Teoría de Electrodo de Campo Constante en la Cardioestimulación Eléctrica Crónica. II Congreso Internacional de Biomatemática. Buenos Aires, 1984.
17. Suárez-Antola R. Aspectos biofísicos de la cardio-estimulación eléctrica crónica. En Fiandra O (Ed) Marcapasos Cardíacos. C.C.C. Montevideo, 1985.
18. Henriquez C y Ying W. The bidomain model of cardiac tissue: from microscale to macroscale. En Efimov I, Kroll M y Tchou P (Eds) Cardiac bioelectric therapy. Springer, New York, 2009.
19. Suárez-Antola R. The time constants for the electric simulation of nerve and muscle fibres by point electrodes. Proceedings of the International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering. Boston, 2005.
20. Suárez-Antola R. The time constants for cathodic make stimulation of electrical syncytia: an application to cardiac pacing. Proceedings of the Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Philadelphia, 2006.
21. Suárez-Antola R. Sensing bioelectric signals with concave electrodes II: Experimental and analytical approaches to electrode design. Revista Iberoamericana de Sensores 2008; 6 (1): 114-121.
22. Irnich W. Comparison of pacing electrodes of different shape and material: recommendations. PACE 1983; 6(2): 422-426.
23. Laplantif J. Importance de la geometrie des electrodes dans la valeur du seuil aigu de stimulation cardiaque. Tesis de doctorado. Université de Poitiers. Francia, 1983.
24. Ohm O, Breivik K, Hammer E, Hoff P. Intraoperative electrical measurements during pacemaker implantation. PACE 1984; 2(1): 1-23.
25. Webster J. Medical Instrumentation: Application and Design. Wiley, New York, 1997.
26. Suárez-Ántola R. Sensing bioelectric signals with concave electrodes: I. Lead fields and sensitivity. Revista Iberoamericana de Sensores 2006; 5(2): 81-87.
27. Mc Carter D, Lundberg K y Corstjens J. Porous electrodes: concept, technology and results, Aubert A y Hector H (Eds) Pacemakers leads. Elsevier, Amsterdam, 1985.
28. Suárez Antola R. Aspectos Biomatemáticos de la Cardioestimulación Eléctrica Crónica. Departamento de Publicaciones y Ediciones. Universidad de la República. Montevideo, 1983.
29. Walton C, Gergely S y Economides A. Platinum pacemakers electrodes: origins and effects of the electrode-tissue interface impedance, PACE 1987; 10(1): 87-93.
30. Fiandra O, Espasandín W, Moreira T et al. Electrodo poroso: nuestra experiencia en estimulación crónica. VII Congreso Uruguayo de Cardiología. Montevideo, 1985.
31. Fiandra O, Suárez-Antola R, Griego J et al. El cátodo en la estimulación cardiaca: Influencia de su morfología en el umbral crónico. VII Congreso Uruguayo de Cardiología. Montevideo, 1985.
32. Fiandra O, Espasandín W, Fiandra H et al. Electrodo de auto-fijación de fabricación propia: experiencia con 100 pacientes durante 10 años. VII Congreso Uruguayo de Cardiología. Montevideo, 1985.
33. Amiel A, Besson J y Lehmann G. The convergent field tip-A clinical comparison with regular leads. En Aubert A y Hector H (Eds) Pacemakers leads, Elsevier, Amsterdam, 1985.
34. Suárez Antola R. Una aplicación de la teoría de los campos vectoriales al análisis del Sifonaje por Erosión. Departamento de Publicaciones y Ediciones, Universidad de la República. Montevideo, 1984.

35. Fiandra O, Espasandín W, Fernández Barbieri F et al. Self-anchoring electrode for implantable pacemakers. American Heart Journal 1976; 91(4): 468-474.
36. Fiandra O y Suárez-Antola R. Electrodo para estimulación eléctrica de tejidos biológicos. Patente Nacional N° 12817. Montevideo, 1987.
37. Suárez-Antola R, Griego J y Fiandra O. Concave Electrodes I: Experimental Foundations. Physics in Medicine and Biology 1994; 39: 23-25.
38. Suárez-Antola R. Concave Electrodes II: Theoretical Foundations. Physics in Medicine and Biology 1994; 39: 26-29.
39. Suárez-Antola R y Artucio G. Concave Electrodes III: Computer Assisted Design. Physics in Medicine and Biology 1994; 39: 30-32.