

Estudio de la eliminación de arritmias cardíacas mediante el uso de la modelización matemática

Ana González-Suárez, Macarena Trujillo, Enrique Berjano
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA
angonsua@eln.upv.es, matrugui@mat.upv.es, eberjano@eln.upv.es

Abstract

El modelado matemático es una herramienta rápida y de bajo coste que se utiliza como primera aproximación para resolver determinados problemas en contextos reales. En este artículo presentamos un ejemplo de cómo a través de modelos matemáticos se puede simular y dar respuesta a un problema clínico real en el ámbito de la cirugía cardíaca. Concretamente, la resolución de estos modelos, basados en un problema electro-térmico acoplado, nos permite evaluar con detalle la distribución de temperatura y la geometría de la lesión térmica creada en la pared ventricular tras la ablación por radiofrecuencia con objeto de eliminar arritmias cardíacas.

Mathematical modeling is a fast and low cost tool used as a first approach to solve certain problems in real contexts. In this paper we present an example of how a real clinical problem, in the context of cardiac surgery, can be simulated and responded to through mathematical models. Specifically, the resolution of these models, which are based on a coupled electric-thermal problem, allows us to assess in detail the temperature distribution and the geometry of the thermal lesion created in the ventricular wall after radiofrequency ablation in order to eliminate cardiac arrhythmias.

Keywords:

Ablación por radiofrecuencia, cirugía cardíaca, COMSOL, método elementos finitos, modelado matemático. Radiofrequency ablation, cardiac surgery, COMSOL, finite element method, mathematical modeling.

1 Introducción

Un modelo matemático se define como una descripción simple, comprensible y de relativo bajo coste, realizada con instrumentos matemáticos, de un proceso complejo del mundo real. El objetivo del modelo matemático es entender ampliamente ese proceso e, incluso, predecir su comportamiento futuro. Evidentemente, se pueden construir muchos modelos matemáticos diferentes referidos a un mismo proceso natural pero el grado de eficacia de cada uno de ellos dependerá del conocimiento del proceso que se investiga y de las posibilidades de experimentación. Por ello, hay que resaltar que todo modelo matemático puede inducir a error cuando se compara con la realidad, pues siempre será un cálculo aproximado y podrán existir determinados factores externos que no permitan la exactitud. Su éxito o fracaso dependerá, pues, de la precisión con la que se construya esta representación numérica y de la fidelidad con la que se concreten hechos y situaciones naturales en forma de variables relacionadas entre sí.

Actualmente la modelización matemática se utiliza en todas las llamadas ciencias aplicadas, desde la biología a la economía, pasando por la climatología o la arquitectura. La razón que justifica esta edad de oro es el espectacular avance de los ordenadores y el desarrollo de software matemático tanto de cálculo (Derive, Mathematica, MatLab) como de simulación (COMSOL, ANSYS). Esta edad de oro, por un lado, hace realidad la hipótesis, planteada ya en el XVII por el filósofo y matemático René Descartes, de que, utilizando las Matemáticas, se podría construir una teoría unificada de todas las ciencias, y, por otro, reafirma la importancia que, para el desarrollo de la ciencia, ha tenido el cálculo diferencial descubierto por Leibnitz y Newton en ese mismo siglo. En este trabajo vamos a presentar un ejemplo de cómo a través de modelos matemáticos se puede simular y dar respuesta a un problema clínico real en el ámbito de la cirugía cardíaca. En concreto el uso del modelado matemático aplicado al estudio de la ablación cardíaca por radiofrecuencia (RF) como método relativamente poco invasivo para la eliminación de arritmias cardíacas.

El modelado de la ablación por RF ofrece indiscutibles ventajas sobre el enfoque experimental: además de suponer un menor coste y una mayor rapidez, ofrece la posibilidad de evaluar la evolución temporal y la distribución espacial de las variables físicas a analizar y representa una valiosa ayuda en la explicación de los fenómenos biofísicos involucrados en el calentamiento por RF de tejidos biológicos. Por ello, estos modelos son excelentes herramientas didácticas que permiten a los usuarios de los sistemas de ablación por RF familiarizarse con el equipo y los procedimientos, y, así, mejorar la seguridad y la eficacia de las terapias ablativas.

2 Modelización matemática

Para conseguir la modelización de un determinado problema [1, 2], se han de seguir los siguientes pasos:

1. Observar e intentar simplificar la situación física para que el modelo sea lo más sencillo posible, pero sin perder validez en los resultados.
2. Definir y representar la geometría del modelo.
3. Definir las características del modelo: ecuaciones de gobierno, propiedades y condiciones de contorno.
4. Resolver el modelo: elegir un método de cálculo (método numérico o analítico).
5. Análisis de los resultados.

3 Modelización matemática aplicada a un problema clínico real: ablación por radiofrecuencia de la pared ventricular para la eliminación de arritmias cardíacas

La ablación por RF es un proceso mínimamente invasivo que consiste en crear líneas de bloqueo de la conducción del impulso cardíaco para destruir térmicamente el tejido ventricular causante de la arritmia cardíaca. En este proceso, las corrientes de RF son conducidas al tejido a través de dos electrodos metálicos [3]. Existen dos tipos de configuración: monopolar y bipolar. En la configuración monopolar se utiliza un electrodo activo de pequeñas dimensiones situado sobre la zona que se quiere lesionar, y otro dispersivo de mayor área alejado de la zona en cuestión (sobre la piel del muslo o la espalda del paciente). Esta configuración es la más habitual. En la configuración bipolar no existe electrodo dispersivo y las corrientes de RF fluyen entre dos electrodos activos de igual geometría (Figura 1). La ablación bipolar es más segura para el paciente, puesto que evita que las corrientes fluyan por otros tejidos que no sea el comprendido entre ambos electrodos, minimizando así el riesgo de lesión a otros órganos.

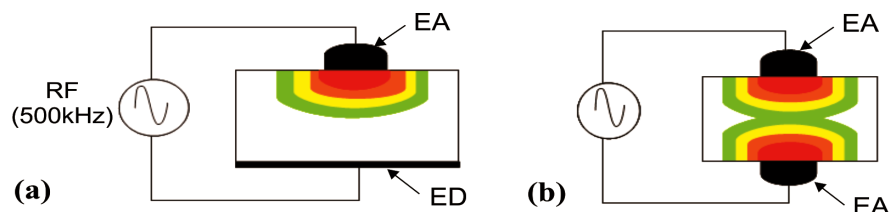


Figura 1: Modelo que representa la ablación por RF empleando configuración monopolar (a) y bipolar (b). EA: electrodo activo, y ED: electrodo dispersivo.

A continuación, vamos a hacer uso del modelado matemático para simular uno de los principales problemas que nos encontramos a día de hoy en el ámbito de la cirugía cardíaca: la eliminación de arritmias cardíacas, localizadas en sitios profundos intramurales dentro de la pared ventricular, empleando el calentamiento por RF [4]. En la Figura 2(a) se muestra la situación física real [5] en la que se colocan dos electrodos iguales en las superficies opuestas de la pared ventricular que separa ambos ventrículos (conocida como septo interventricular) entre los cuáles fluye la energía de RF (ablación bipolar). El primer paso de la modelización es simplificar la situación física y así poder definir y representar la geometría de nuestro modelo. En este caso podemos considerar un modelo en dos dimensiones (Figura 2(b)), puesto que la región de estudio presenta simetría axial. Las dimensiones externas de este modelo X y Z se calculan mediante un test de convergencia para evitar posibles problemas de contorno. En nuestro caso, hemos utilizado el software COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Burlington MA, USA) para construir el modelo.

El segundo paso del modelo consiste en definir las características del mismo. En primer lugar, establecemos las ecuaciones de gobierno que rigen el fenómeno físico del calentamiento eléctrico-térmico. La ecuación que rige el problema térmico es la ecuación de transferencia de calor (Bioheat Equation) [1]:

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + q - Q_p + Q_m \quad (1)$$

donde T es la temperatura, t el tiempo, ρ la densidad, c el calor específico y k la conductividad térmica. El término Q_p corresponde a la pérdida de calor por perfusión sanguínea, que es ignorado en ablación cardíaca. Q_m representa la generación de calor metabólico, despreciable

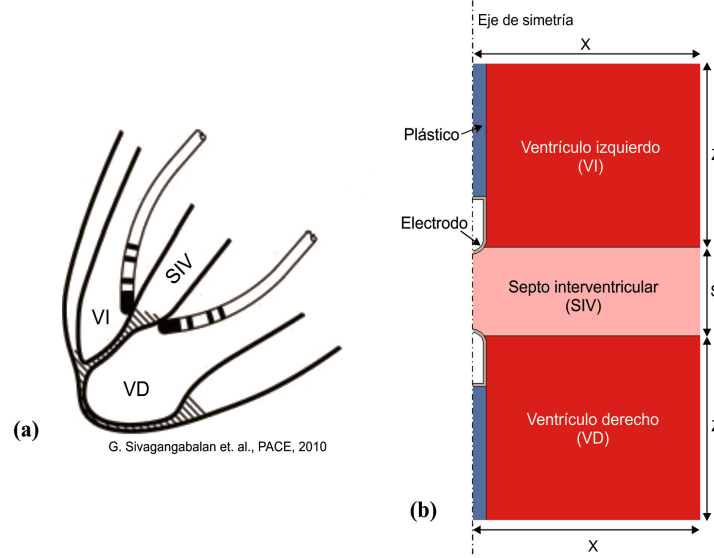


Figura 2: (a) Situación física real: ablación por RF de la pared ventricular situada entre los ventrículos (septo interventricular) mediante electrodos colocados a ambos lados. (b) Geometría del modelo donde hemos simplificado la situación física real al considerar un modelo bidimensional, puesto que la región de estudio presenta simetría axial.

en ablación por RF. Y q es la fuente de calor generada por la energía de RF y viene dada por $q = \sigma |\mathbf{E}|^2$, donde $|\mathbf{E}|$ es la magnitud del vector campo eléctrico (V/m) y σ la conductividad eléctrica. El valor de este vector se obtiene de $\mathbf{E} = -\nabla\Phi$ donde Φ es el voltaje (V) que se calcula mediante la ecuación de Laplace, que es la que rige el problema eléctrico:

$$\nabla\sigma\nabla\Phi = 0 \quad (2)$$

Hemos modelado también la vaporización del tejido cardíaco (el cambio de estado del contenido de agua del tejido al superar los 100°C), empleando el método de entalpía [6]. Para ello, se modifica la ecuación 1 incorporando el cambio de fase:

$$\frac{\partial(\rho h)}{\partial t} = \nabla(k\nabla T) + q - Q_p + Q_m \quad (3)$$

donde h es la entalpía. Para los tejidos biológicos, la entalpía está relacionada con la temperatura del tejido (T en $^\circ\text{C}$) en:

$$\rho h = \begin{cases} \rho_l c_l T & 0 < T \leq 99 \\ \rho h(99) + h_{fg} C \frac{(T-99)}{(100-99)} & 99 < T \leq 100 \\ \rho h(100) + \rho_g c_g (T - 100) & T > 100 \end{cases} \quad (4)$$

donde ρ_i y c_i son la densidad y el calor específico del tejido normal, es decir antes del cambio de fase ($i = l$) y de éste tras el cambio de fase ($i = g$), h_{fg} es el calor latente y C el contenido de agua del tejido. Se consideró un $h_{fg} = 2.162 \cdot 10^9 \text{ J/m}^3$, que corresponde al producto del calor latente de vaporización del agua y de su densidad a 100°C , y un C de 0.75. Para evaluar el daño térmico en la pared ventricular causado por el calentamiento por RF empleamos la ecuación de Arrhenius, que relaciona el incremento de temperatura con el tiempo de exposición

[1] tal como se muestra a continuación:

$$\Omega(t) = \int_0^t A e^{\frac{-\Delta E}{RT}} dt \quad (5)$$

donde $\Omega(t)$ es el grado de daño del tejido, R es la constante universal de los gases, A es el factor de frecuencia (s^{-1}), y ΔE es la energía de activación para la reacción de daño irreversible (J/mol). Los parámetros A y ΔE se obtienen experimentalmente para cada tipo de tejido. En este trabajo, hemos considerado el contorno de daño térmico $\Omega = 1$ (corresponde con el 63% de probabilidad de muerte celular) como marcador de las lesiones térmicas en la pared ventricular.

El siguiente paso es definir las propiedades térmicas y eléctricas (densidad, calor específico, conductividad eléctrica y térmica) de los materiales que componen el modelo (sangre, tejido cardíaco, metal y plástico). Estas se obtienen de estudios experimentales previos en los cuáles se hayan considerado las mismas condiciones que las utilizadas durante la ablación por RF. La conductividad térmica y eléctrica las consideramos dependientes de la temperatura. Para la conductividad eléctrica se consideró un crecimiento exponencial de $1.5\%/^{\circ}C$ hasta $100^{\circ}C$ y luego, disminuyó abruptamente cuatro órdenes entre 100 y $105^{\circ}C$ (simula la desecación del tejido) [1]. La conductividad térmica aumentó linealmente $0.12\%/^{\circ}C$ hasta $100^{\circ}C$, tras lo cual se mantuvo constante. Para acabar de definir las características del modelo, se establecen las condiciones de contorno eléctricas y térmicas sobre los límites del modelo (véase Figura 3).

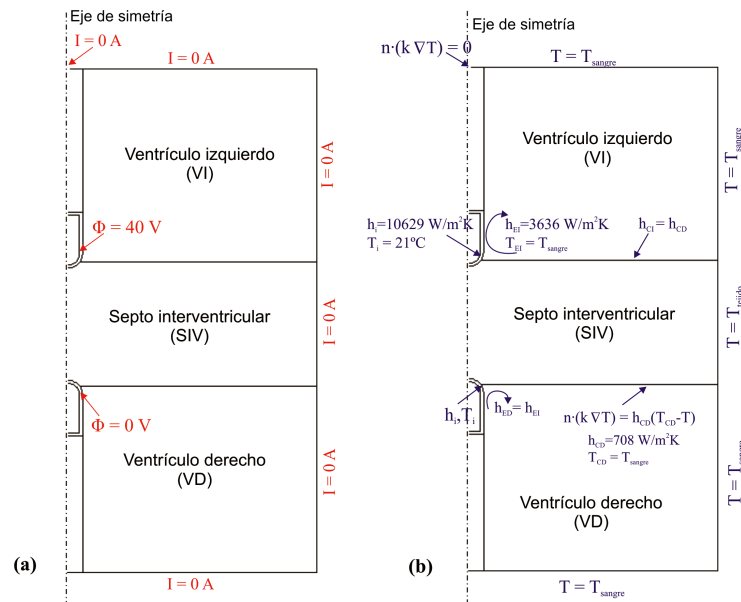


Figura 3: Condiciones de contorno eléctricas (a) y térmicas (b) aplicadas sobre los límites del modelo.

Respecto a las condiciones de contorno eléctricas (Figura 3(a)), para simular una ablación bipolar, se aplica una condición de aislamiento eléctrico (condición de contorno de tipo Neumann) en los límites del modelo y una caída de tensión de $40 V$ (condición de contorno de tipo Dirichlet) entre ambos electrodos durante un periodo de tiempo; de esta forma, se fuerza a que las corrientes de RF fluyan entre ambos electrodos. Además, se establece una condición de simetría axial en el eje de simetría. En cuanto a las condiciones térmicas (Figura 3(b)), se considera una temperatura constante de $37^{\circ}C$ (condición de tipo Dirichlet) en las superficies alejadas de los electrodos y un flujo térmico nulo (condición de tipo Neumann) en el eje de simetría. En la pared interna de los electrodos se aplica un coeficiente de convección térmico forzado (h_i) y una

temperatura de refrigeración de 21° (temperatura ambiente) para modelar electrodos internamente refrigerados, es decir, tienen un circuito cerrado por el que circula un fluido refrigerante. Además, se consideraron diferentes coeficientes de convección térmico forzado en la interfase septo-ventrículos (h_{CI} y h_{CD}) y electrodo-ventrículos (h_{EI} y h_{ED}) para modelar la refrigeración de la sangre (37°).

El último paso es resolver las ecuaciones del modelo, para lo cual es necesario elegir un método de cálculo [1]. A veces, la geometría del modelo es muy sencilla (por ejemplo, modelos con una única dimensión) y pueden resolverse sus ecuaciones por métodos analíticos. Sin embargo, la mayoría de los modelos presentan una geometría compleja (basada en una anatomía muy realista), como es nuestro caso, y para llevar a cabo su resolución tiene que emplearse un método numérico, como puede ser el Método de Elementos Finitos (FEM). Este método consiste en dividir la geometría del modelo en pequeños elementos con geometría más simple (elementos finitos) a partir de un mallado, de esta forma, se resuelven las ecuaciones en cada elemento [7]. En la Figura 4 podemos ver el mallado de elementos finitos de nuestro modelo, apreciándose un tamaño de mallado más fino en las proximidades de los electrodos que es donde se originan gradientes más elevados (de temperatura, densidad de corriente, campo eléctrico, etc.). La solución se alcanza computacionalmente utilizando un software específico, en nuestro caso, hemos usado el software COMSOL Multiphysics.

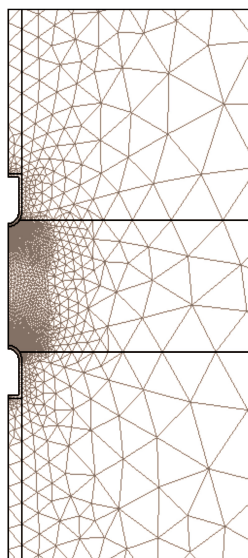


Figura 4: Modelo de elementos finitos donde se aprecia la heterogeneidad del grado de mallado, siendo este más fino en las zonas próximas a los electrodos.

4 Resultados

Finalmente, una vez resuelto el modelo matemático, se analizan los resultados obtenidos. En este caso, nos interesa evaluar con detalle la distribución de temperatura y la geometría de la lesión térmica creada en el septo interventricular (SIV) tras la ablación bipolar por RF. De esta forma, se comprueba si las lesiones son lo suficientemente profundas, es decir, si se consigue lesionar completamente el SIV con el objetivo de eliminar una taquicardia ventricular (tipo de arritmia cardíaca producida en la pared ventricular). Con este modelo podemos simular ciertas situaciones que habitualmente nos podemos encontrar en la práctica clínica como diferentes

grosos de SIV o desalineamiento entre los electrodos (correspondería con una inadecuada colocación de las puntas de los electrodos durante la operación). En la Figura 5 se muestran las lesiones creadas en el SIV tras la ablación bipolar por RF considerando diferentes espesores de SIV. Como se puede observar se consigue siempre lesionar completamente la pared ventricular, independientemente de cuál sea su espesor.

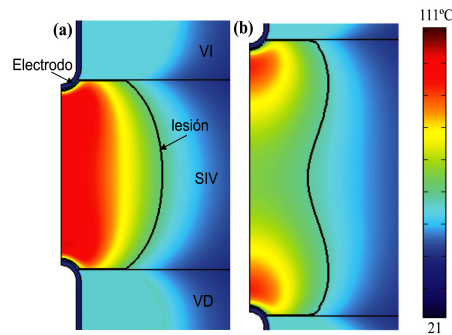


Figura 5: Distribuciones de temperatura en el SIV tras la ablación bipolar por RF, para dos espesores de septo: (a) 10 mm y (b) 15 mm. La línea continua negra representa el contorno de daño térmico ($\Omega = 1$).

En la Figura 6 se muestra el efecto de variar la alineación entre los electrodos, desde la situación ideal (completamente alineados) hasta una desalineación de 10 mm. En este caso, es necesario emplear un modelo en tres dimensiones, puesto que se pierde la situación de simetría axial. Podemos observar cómo, a pesar de la falta de alineación entre electrodos, se sigue consiguiendo lesionar completamente el SIV.

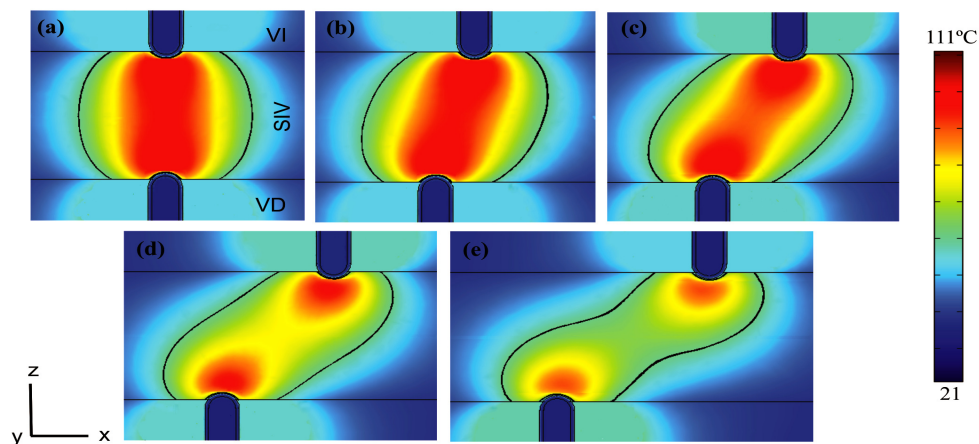


Figura 6: Distribuciones de temperatura en el SIV (10 mm de espesor) tras la ablación bipolar por RF, con desalineación entre electrodos de: (a) 0 (b) 2.5 (c) 5 (d) 7.5 y (e) 10 mm. La línea continua negra representa el contorno de daño térmico ($\Omega = 1$).

5 Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que la modelización matemática es una herramienta rápida y de relativo bajo coste, en comparación con la elaboración de un modelo físico, que nos permite simular y analizar una determinada situación real. En el ámbito clínico, y en el de la ablación por RF en particular, un modelo matemático representa una herramienta de gran utilidad puesto

que permite ayudar a comprender mejor el comportamiento electro-térmico del calentamiento de tejidos biológicos mediante energía de RF.

Agradecimientos

Este trabajo está financiado por el "Plan Nacional de I+D+I del Ministerio de Ciencia e Innovación" (TEC2011-27133-C02-01), por la Universidad Politécnica de Valencia (PAID-06-11 ref. 1988). A. González-Suárez tiene una beca VaLi+D (ACIF/2011/194) de la Generalitat Valenciana.

Referencias

- [1] E. Berjano. Theoretical modelling for radiofrequency ablation: state-of-the-art and challenges for the future. *Biomed. Eng. Online* **5**(24) (2006).
- [2] E. Berjano. Mathematical modeling: a valuable training aid for new medical devices. *MSEL* **3**, 57–67 (2010).
- [3] E. Berjano. Ablación quirúrgica. Fuentes de energía y tecnología. *Cir Cardio.* **15**,375–83 (2008).
- [4] A. González-Suárez, M. Trujillo, J. Koruth, A. D’Avila, E. Berjano. Computational modeling to study the treatment of cardiac arrhythmias using radiofrequency ablation. *Proceedings of COMSOL Conference Europe*, Milán, (2012).
- [5] G. Sivagangabalan, M. A. Barry, K Huang, J. Lu, J. Pouliopoulos, S.P. Thomas, D.L. Ross, A. Thiagalingam, P. Kovoov. Bipolar ablation of the interventricular septum is more efficient at creating a transmural line than sequential unipolar ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* **33**, 16–26 (2010).
- [6] J. P. Abraham, E. M. Sparrow. A thermal-ablation bioheat model including liquid-to-vapor phase change, pressure- and necrosis-dependent perfusion, and moisture-dependent properties. *Int J Heat Mass Tran*, **50**, 2537–2544 (2007).
- [7] E. Fuster-García, L. M. García Raffi, V. Romero-García. Obtenció dels modes de resonancia a una geometría complexa: proposta didàctica de modelització amd elements finits. *MSEL* **2**, 57–65 (2009).

