



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

# POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

## FACULTAD DE CIENCIAS

PERTURBACIONES AL MARCAPASOS CARDIACO:  
DE LA FUNCIÓN DE TRANSICIÓN DE FASES A LA  
FUNCIÓN DE TRANSICIÓN DE TIEMPOS DE LATIDO.

### TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS (MATEMÁTICAS)

### PRESENTA

HERIBERTO ALFREDO SAMPSON AVILA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCÓN

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE, 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

1.-Datos del alumno.

Sampson  
Avila  
Heriberto Alfredo  
55 36 16 43  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Ciencias  
Maestría en Ciencias (Matemáticas)  
8734702-3

2.-Datos del tutor

Doctor  
Jorge Humberto  
Arce  
Rincón

3.- Datos del sinodal 1

Doctor  
Manuel  
Falconi  
Magaña

4.- Datos del sinodal 2

Doctora  
María de Lourdes  
Esteva  
Peralta

5.- Datos del sinodal 3

Doctor  
Pedro Eduardo  
Miramontes  
Vidal

6.- Datos del sinodal 4

Doctor  
Jorge Gilberto  
Flores  
Gallegos

7.- Datos del trabajo escrito

Perturbaciones al Marcapasos Cardíaco: de la Función de Transición de Fases a la Función de Transición de Tiempos de Latido.

95 p

2006

A Araceli,  
la mujer de mi vida.

A Andréé,  
que dio su vida para que yo tuviera una.

Agradecer a todas las personas e instituciones que ayudaron directa o indirectamente a la realización de este trabajo sería muy largo, por lo que solo mencionaré a las más sobresalientes (el orden no es importante):

- Mi familia.
- Universidad Nacional Autónoma de México
- A los sinodales
- Dr. Humberto Arce
- Dr. Rubén Núñez
- Dr. Luís Rincón
- Dr. Pedro Miramontes
- Dr. Lino Samaniego
- Lic. Leoncio Lara Sáenz , Defensor de los Derechos Universitarios, y su equipo
- LC. Araceli de Rosas
- Ing. Rosa de Rosas
- Hortensia Zacarías
- Dayra de Rosas
- Mat. Cesar Domínguez
- LC. Adriana López
- H. Aarón Sampson
- H. Linda de Rosas
- Fís. Agustín Rodríguez
- Fís. Carolina Barriga
- Mtro. Antonio Carrillo

Algunas personas que tuvieron participaciones importantes en algún momento de la realización del trabajo no aparecen, porque su valiosa participación se anuló con lo reprobable de su comportamiento final, pero de cualquier forma muchas gracias.

# Índice

<b>1. Presentación</b>	<b>3</b>
<b>2. Anatomía y fisiología del corazón</b>	<b>5</b>
2.1. Anatomía del corazón humano . . . . .	5
2.2. Fisiología del corazón . . . . .	6
2.3. Tejidos excitables . . . . .	10
2.4. Propiedades eléctricas del corazón . . . . .	12
2.5. Ondas eléctricas en el corazón y electrocardiogramas . . . . .	14
2.6. Algunas afecciones del ritmo cardiaco . . . . .	15
<b>3. Conglomerados cardiacos</b>	<b>20</b>
3.1. Estimulación puntual de conglomerados . . . . .	21
3.2. Estimulación periódica en conglomerados . . . . .	23
<b>4. Modelo de Glass</b>	<b>27</b>
4.1. Sin estimulación . . . . .	27
4.2. Función de transición de fases (FTF) . . . . .	28
4.3. Iterando la FTF . . . . .	41
<b>5. Función de transición de tiempos de latido (FT-TL)</b>	<b>50</b>
5.1. Funciones en el círculo . . . . .	57
5.2. Oscilador sin estimulación . . . . .	64
5.3. Estimulación puntual . . . . .	65
5.4. Función de transición de tiempos de latido(FTTL)	67
<b>6. Conclusiones</b>	<b>80</b>

## 1. Presentación

Desde hace mucho tiempo las personas han comprendido la relación entre el latido del corazón y la vida, aunque sin entender cabalmente los mecanismos que permiten esta acción. En la actualidad mucho del comportamiento cardiaco es ampliamente entendido, pero aún hay fenómenos que siguen retando la imaginación y la inteligencia de los investigadores del área. Dada la complejidad de este órgano el empleo de modelos es una herramienta de gran ayuda para su estudio. Leon Glass y sus colaboradores desarrollaron un modelo matemático que permite aproximar el comportamiento eléctrico cíclico del corazón [10]. Para su desarrollo requirió la construcción de la llamada *función de transición de fases*, con ésta es posible aproximar el cambio en el ciclo cardiaco al aplicársele un estímulo. En caso de que el sistema sea perturbado periódicamente se pueden detectar sincronizaciones, cuasiperiodicidad o bien caos.

El presente trabajo se centra en construir y analizar la función que dimos en llamar *función de transición de tiempos de latido*, que predice el momento en que el modelo de Glass registrará un latido, como consecuencia del tipo de pulsos aplicados, el tiempo entre ellos y el momento de la aplicación del primero. Hasta donde tenemos conocimiento no hay en la literatura una formalización de la función de transición de tiempos de latido, por lo que este trabajo resulta importante por ese hecho.

A continuación se esbozará el capitulado del trabajo.

En el capítulo 2 (página 5) haremos un breve resumen de los temas y conceptos fisiológicos que emplearemos a lo largo de la tesis. Se revisará brevemente la anatomía del corazón, los ciclos tanto circulatorio como eléctrico, las características de un tejido excitable, los tipos de ondas eléctricas, la representación

de éstas en el electrocardiógrafo, y algunas afecciones en el ritmo cardiaco.

En el capítulo 3 (página 20) se revisarán los resultados al estimular, tanto puntual como periódicamente, un modelo biológico del corazón basado en el estudio experimental de marcapasos cardiacos, obtenidos mediante el cultivo de miocitos ventriculares. Esto ayudará a la construcción, en el siguiente capítulo, de la función de transición de fases específica del sistema, que a su vez servirá para la realización de la función de transición de tiempos de latido, cuya construcción se realizará en el último capítulo.

En el capítulo 4 (página 27) se hará una revisión y formalización general del modelo de Glass. Se considerará el modelo geométrico sin estimulación, la estimulación puntual, cuyo efecto se puede representar mediante la función de transición de fases, la estimulación periódica, y resultados matemáticos diversos.

En el capítulo 5 (página 50) se revisará la teoría matemática que ayudará a construir y analizar la función de transición de tiempos de latido. Se estudiarán funciones del círculo en el círculo, levantamientos y números de rotación. Se construirá la función de transición de tiempos de latido y se mostrarán resultados matemáticos de ella y de sus elementos constituyentes. Para el análisis de los dos últimos capítulos fue necesario realizar un intenso estudio computacional y varios de los resultados expresados aquí como proposiciones fueron surgiendo al realizar ese estudio.

Es importante hacer notar que se establecieron una serie de resultados formales cuya validez se extiende mas allá del modelo de marcapasos cardiacos.

## 2. Anatomía y fisiología del corazón

En el presente capítulo haremos un breve resumen de los temas y conceptos fisiológicos que emplearemos a lo largo de la tesis. Se revisará brevemente la anatomía del corazón, los ciclos tanto circulatorio como eléctrico del órgano, las características de un tejido excitable, los tipos de ondas eléctricas, la representación de éstas en el electrocardiograma, y algunas afecciones en el ritmo cardiaco. Todo el material aquí referido se encuentra en múltiples libros de medicina como [11], [15] y [20].

### 2.1. Anatomía del corazón humano

El corazón humano es un órgano muscular contráctil y hueco (Figura 1 [21]), su tamaño es comparable al puño en un adulto, pesando entre 250 y 300 grs. Está dividido internamente en cuatro cavidades, dos superiores, llamadas *aurículas* (derecha e izquierda) y dos inferiores, los *ventrículos*. En la aurícula derecha desembocan las dos venas cavas, mientras que a la izquierda llegan las venas pulmonares. Del ventrículo derecho parten las arterias pulmonares, mientras que al ventrículo izquierdo se conecta la aorta.

Los tejidos del corazón están constituidas por fibras que tienen desarrollada la propiedad de intercambiar iones de diversos elementos con el medio circundante, como consecuencia, les es posible la conducción y producción de corriente eléctrica, esta propiedad es llamada *excito-conductora*. Existen además tejidos que tienen la propiedad de iniciar señales eléctricas, son llamados, en su conjunto, *miocardio especializado*, que está constituido por:

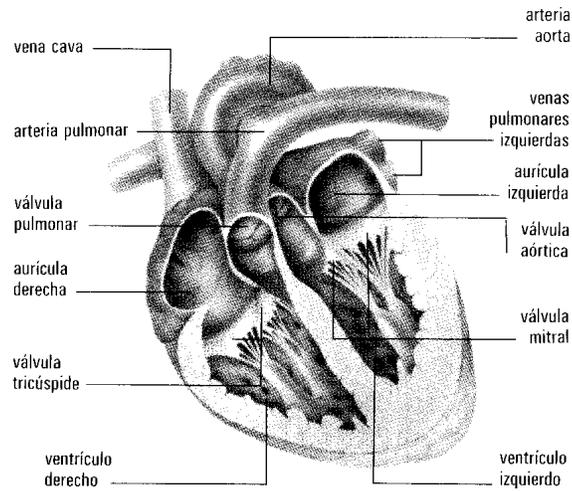


Figura 1: Anatomía del corazón humano (Imagen obtenida de [21])

- El nodo de Keith y Flack, o *nodo seno-atrial* (Figura 2 [11]), que se encuentra en la desembocadura de la vena cava superior.
- El *nodo aurículo-ventricular* (o de Aschoff-Tawara), situado en la parte postero-inferior del tejido de separación de las aurículas.
- El *haz de His*, que parte del nodo aurículo-ventricular y desciende por los ventrículos.
- El *tejido de Purkinje*, que se inserta directamente en el músculo cardiaco (o *miocardio*).

## 2.2. Fisiología del corazón

Para que la sangre corra por el aparato circulatorio es necesario que exista una diferencia de presión, la cual es originada

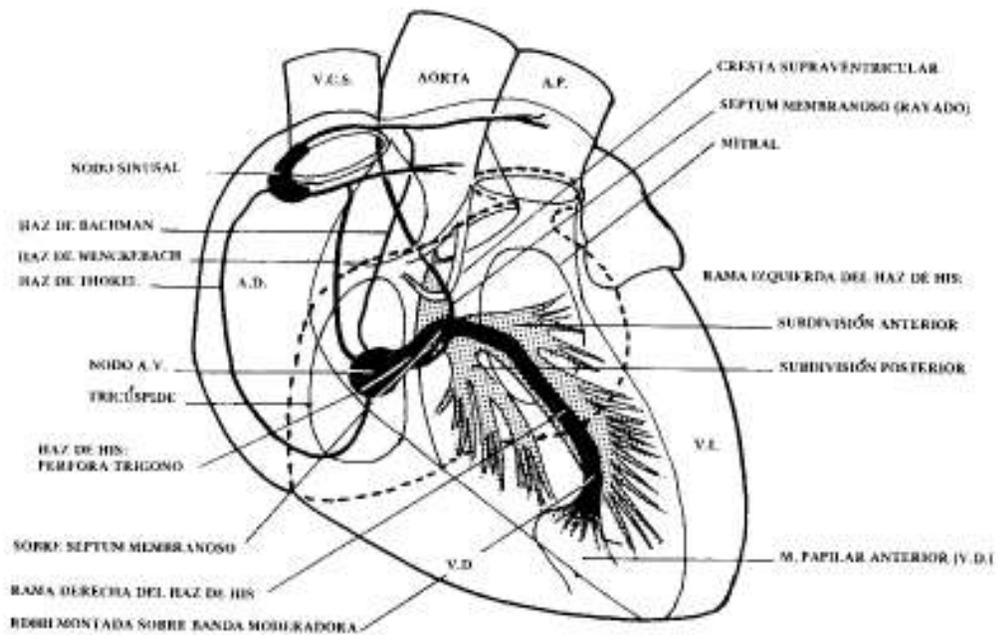


Figura 2: Miocardio especializado en el corazón humano (Imagen obtenida de [11])

por la contracción del corazón. Primero se contraen las aurículas (simultáneamente) y poco después los ventrículos. El orden en que la sangre pasa por las aurículas y los ventrículos es el siguiente: La sangre venosa (la que tiene bajo contenido de oxígeno y niveles altos de dióxido de carbono) llega al corazón a través de las venas cava (Figura 3 [22]), y se introduce a la aurícula derecha. Cuando se contraen las aurículas la sangre pasa al ventrículo derecho. Al contraerse los ventrículos la sangre llega a la arteria pulmonar, y de ahí a los pulmones. En los pulmones la sangre se oxigena, libera dióxido de carbono y sale por la vena pulmonar. La vena pulmonar lleva la sangre a la aurícula izquier-

da y a la siguiente contracción pasa al ventrículo izquierdo. Finalmente al contraerse los ventrículos la sangre llega oxigenada al resto del cuerpo a través de la arteria aorta.

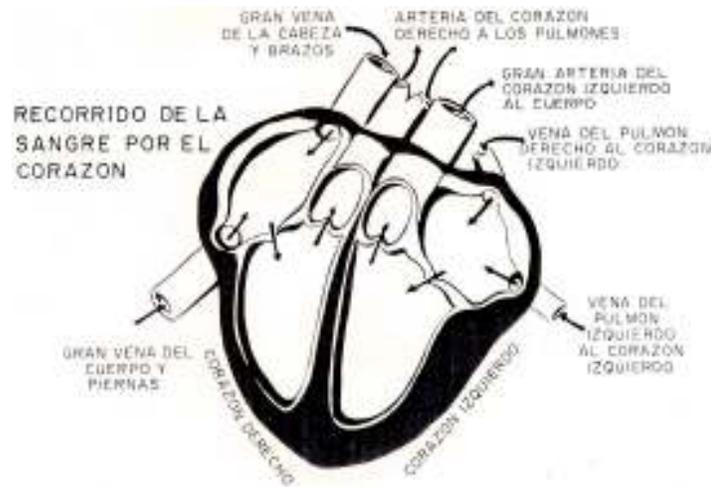


Figura 3: Ciclo sanguíneo en el corazón humano (Imagen obtenida de [22])

El ritmo del músculo cardíaco es responsabilidad del miocardio especializado. Éste puede originar descargas eléctricas, pero normalmente el ritmo es impuesto por el nodo seno-atrial, que tiene una frecuencia de activación más alta que el resto del órgano (en adultos normales se registran entre 60 y 100 latidos por minuto). En el nodo seno-atrial se origina una descarga eléctrica que viaja por las aurículas, contrayéndolas (Figura 4 (a) y (b) [22]). Al llegar el pulso eléctrico al nodo aurículo-ventricular es rápidamente retransmitido a los ventrículos por el haz de His (d,e,f). El estímulo eléctrico termina en el tejido de Purkinje, que introduce la corriente profundamente en el miocardio (g).

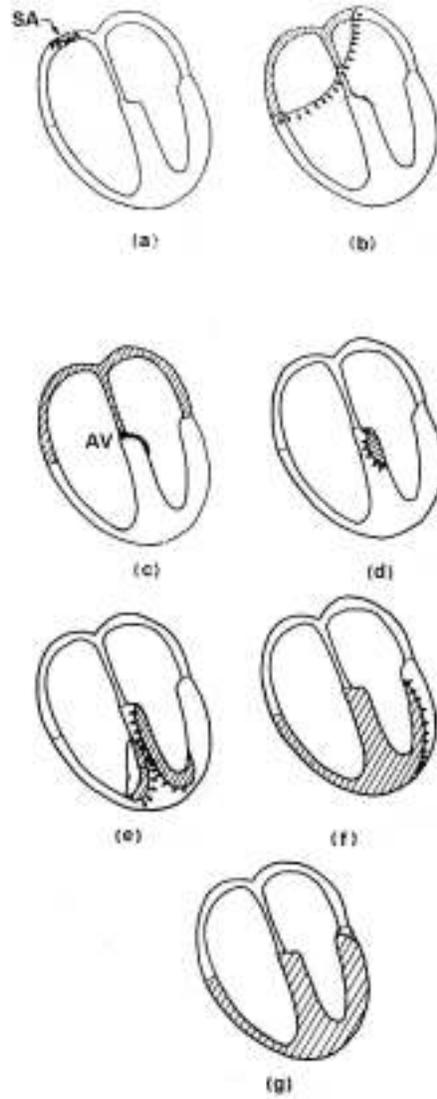


Figura 4: Ciclo eléctrico en el corazón (Imagen obtenida de [22])

Si por alguna causa se destruye el nodo seno-atrial, el aurículo-ventricular puede regular el ritmo con una frecuencia de 40 a 60 latidos por minuto.

A pesar del ritmo que presente el corazón en un momento determinado, el sistema nervioso central puede modificarlo a través de los nervios vago y simpático, que se encuentran cerca del nodo seno-atrial.

### 2.3. Tejidos excitables

En la naturaleza existe una familia de sistemas que llamaremos *tejidos excitables*. Los tejidos excitables cuentan con las siguientes características:

*Umbral:* Todos los tejidos excitables presentan la característica de que cuando son sometidos a una estimulación “pequeña” registran una reacción que es aproximadamente proporcional a la intensidad de la estimulación recibida, pero si la intensidad rebasa cierto valor, el registro difiere notablemente de este comportamiento. El valor mínimo adecuado para registrar una respuesta desproporcionada (o explosiva) se llama umbral. Un ejemplo del comportamiento umbral es el que se ha registrado para el axón gigante de la motoneurona del calamar [2]. El experimento se describe a continuación. Si se colocan un par de electrodos, uno adentro y otro fuera del axón, su voltaje es aproximadamente  $-70\text{mV}$ , este valor se le llama *potencial de reposo*. Al aplicar una breve corriente eléctrica transmembranal se registra un incremento en el voltaje, que decae hasta alcanzar el voltaje original. Si la intensidad eléctrica consigue que el voltaje transmembranal aumente hasta  $-55\text{mV}$  (el umbral) se reg-

istrá un aumento súbito de voltaje hasta alcanzar un valor cercano a los +30mV (Figura 5 [2]), posteriormente decrece hasta aproximadamente -80mV (que es menor que el valor del potencial de reposo) y lentamente aumenta su voltaje hasta su estado original. Este fenómeno es llamado *potencial de acción*, y dura entre uno y dos milisegundos [2].

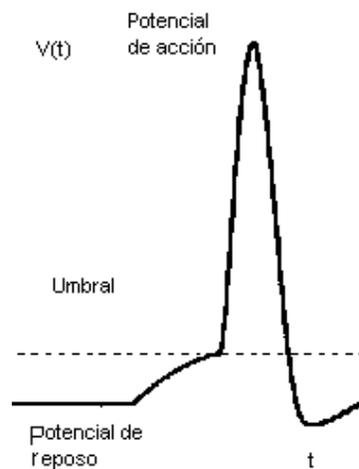


Figura 5: Potencial de acción (Imagen obtenida de [2])

*Ley del "Todo o nada"*: Cuando un tejido excitable es estimulado con intensidad superior al umbral, su respuesta es siempre la misma, sin importar qué tan grande sea la estimulación, es decir, se registrarán potenciales de acción indistinguiblemente parecidos, pero si el voltaje no alcanza el valor umbral no se registrará potencial alguno. En el caso del axón gigante de la motoneurona del calamar, experimentalmente se ha medido su voltaje transmembranal ante diferentes estimulaciones supraumbrales y el comportamiento resultante no cambia.

*Período refractario:* Si se ha registrado un potencial de acción y se aplica una estimulación supraumbra, es posible generar un segundo potencial con idénticas características, salvo en el caso en que el tiempo entre el primer potencial y la estimulación sea muy corto. El intervalo de tiempo en el que, si se aplica un estímulo, no se registra potencial alguno se llama período refractario.

En el axón gigante de la motoneurona del calamar, si el lapso de tiempo entre el potencial de acción y el estímulo supraumbra es menor que 0.5mseg es imposible registrar otro potencial.

Existen algunos tejidos excitables capaces de producir potenciales de acción espontáneamente, esta propiedad se llama *automatismo* y está presente en el miocardio especializado del corazón de los mamíferos.

Para el presente trabajo, el inicio de la depolarización del potencial de acción espontáneo le llamaremos *latido*.

#### **2.4. Propiedades eléctricas del corazón**

Las células cardiacas son tejidos excitables y son semejantes funcionalmente con las neuronas. En estado de reposo, la diferencia de potencial transmembranal es de -70mV y -90mV para las células auriculares y ventriculares respectivamente. El potencial de acción dura de 100 a 300mseg, dependiendo tanto de la especie animal, como de la zona bajo estudio.

Un potencial de acción (o latido) típico en células cardiacas es el que se muestra en la Figura 6 [11], existen variaciones en el perfil de la curva, que dependen tanto de especie como de la

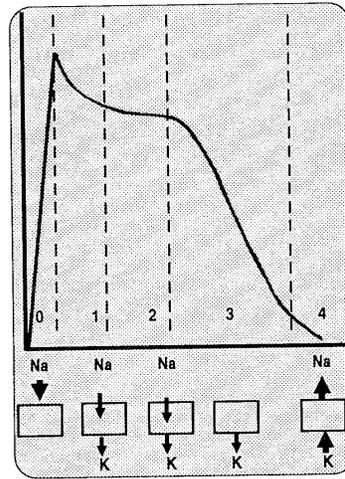


Figura 6: Curva típica del potencial de acción cardíaco (Imagen obtenida de [11])

zona del corazón del que se trate. Su interpretación se menciona a continuación. La rápida depolarización inicial, es causada por una corriente de entrada de iones de sodio ( $Na^+$ ) (fase cero de la curva). El descenso de la curva en la fase 1 es causada por la temporal salida de iones de potasio ( $K^+$ ), posteriormente se presenta una entrada de iones de calcio ( $Ca^{2+}$ ), mientras continúa saliendo  $K^+$ , lo que origina una disminución en la tasa total de iones salientes, que mantiene la meseta del potencial de acción (fase 2). En la tercera fase una corriente importante de  $K^+$  sale de la célula, lo que origina la repolarización. Finalmente, durante la fase 4 se restablecen las condiciones iónicas iniciales.

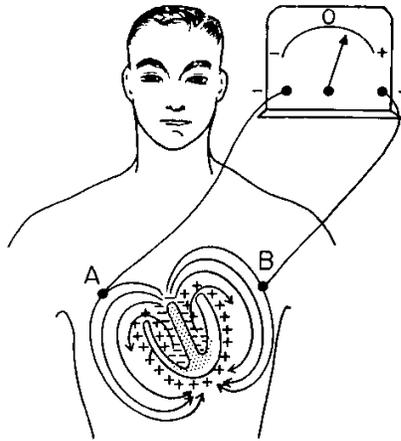


Figura 7: Galvanómetro registrando voltaje sobre el cuerpo a consecuencia de la actividad del corazón (Imagen obtenida de [15])

## 2.5. Ondas eléctricas en el corazón y electrocardiogramas

Cuando una zona del corazón se activa eléctricamente se registra un voltaje entre la región activa y las que están en reposo. El campo eléctrico originado se propaga a través de los tejidos hasta la periferia del cuerpo, donde puede registrarse aplicando electrodos en algunos puntos del cuerpo e intercalando un galvanómetro muy sensible (Figura 7 [15]), el registro gráfico de esta actividad es llamado *electrocardiograma*. Éste es la herramienta básica para analizar la actividad eléctrica del corazón. En el electrocardiograma se pueden registrar diferentes perfiles de onda, dependiendo de la zona que se está monitoreando. Las principales ondas, en el corazón de mamífero, son: la 'P', el 'complejo QRS' y la 'T' (Figura 8 [21]). El registro de la actividad de las aurículas, a consecuencia de la activación del nodo seno-atrial,

se llama *onda P*. Cuando el pulso eléctrico llega a los ventrículos activa rápidamente las paredes, su registro es llamado *complejo QRS* (la onda R es la parte más alta de la curva). Una vez que los ventrículos se han depolarizado, aproximadamente 0.15 segundos toma para que inicie su repolarización y se completa 0.30 segundos después, esto es lo que representa la *onda T*. Debería existir una onda que represente la repolarización de las aurículas, pero la depolarización ventricular es más intensa, por lo que la disimula.

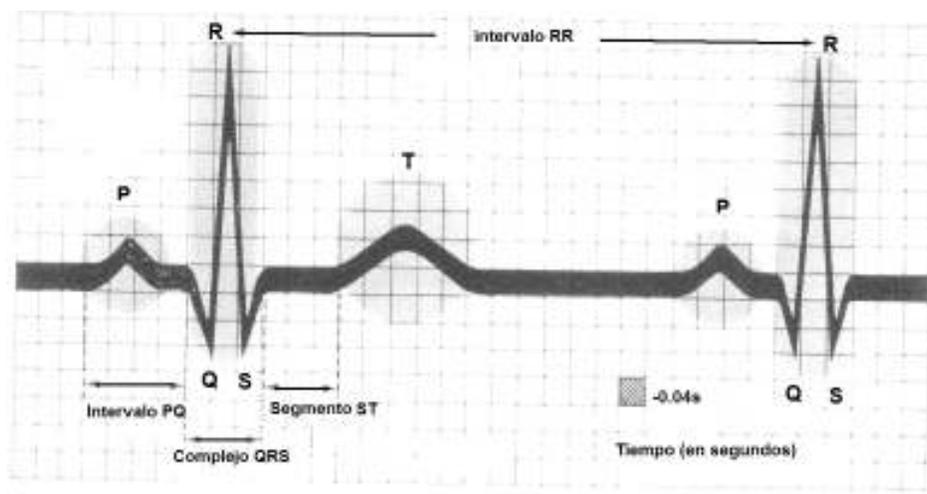


Figura 8: Electrocardiograma humano normal (Imagen obtenida de [21])

## 2.6. Algunas afecciones del ritmo cardiaco

Los trastornos del corazón pueden surgir como consecuencia de defectos congénitos, infecciones, estrechamiento de las arterias coronarias, tensión arterial alta o trastornos del ritmo

cardiaco. Por ser de interés para el presente trabajo se ahondará únicamente en estos últimos.



Figura 9: Electrocardiograma humano normal. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15])

Como se ya se revisó en la Sección 2.2 (página 6). En situaciones normales el nodo seno-atrial produce una señal eléctrica que recorrería las aurículas y estimularía el nodo aurículo-ventricular, pero es clínicamente verificable que existen ocasiones en que no sucede así. En condiciones patológicas se puede dar cierto bloqueo en la onda y originar una anormal discontinuidad en el flujo de la señal entre las aurículas y los ventrículos. Estos padecimientos son llamados *Bloqueos Aurículo-Ventriculares* y su clasificación se muestra a continuación. En las gráficas ilustrativas, las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos y las pequeñas delgadas la de las aurículas.



Figura 10: Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15])

- En el *bloqueo de grado 1*: El intervalo de tiempo entre las crestas de las ondas P y R se ha prolongado (Ver Figura 10 y compararla con la 9 [15]). Todos los pulsos de las aurículas son conducidos a los ventrículos.
- El *bloqueo de 2do. grado, Tipo I* (Wenckebach, Mobitz I): Consiste en un progresivo aumento del intervalo PR, hasta que se pierde un pulso del ventrículo. Este tipo de padecimiento es comúnmente asociado con un infarto agudo inferior, está anatómicamente localizado al nivel del nodo aurículo-ventricular. Independientemente de la alteración, el complejo QRS tiende a ser normal (Figura 11 [15]).
- En *el bloqueo de 2do. grado, Tipo II* (Mobitz II): La distancia entre las ondas P y R es constante, pero espontáneamente se intercalan pulsos de las aurículas. Está asociado

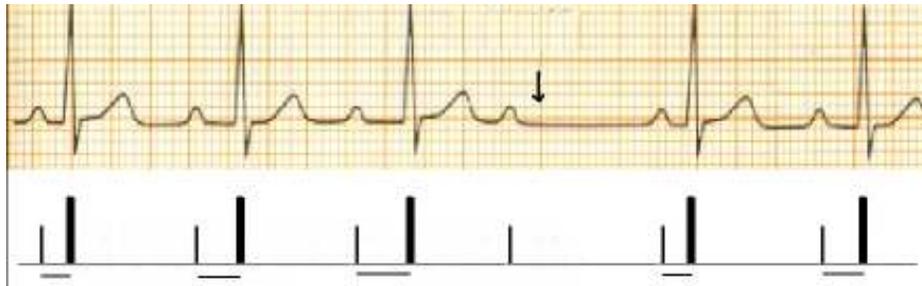


Figura 11: Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado, tipo I. La flecha indica el lugar donde no se registró el pulso correspondiente al ventrículo. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15])



Figura 12: Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado, tipo II. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15])

con infartos del miocardio localizados en la parte anterior o anteroseptal (en la zona de intersección de las aurículas y los ventrículos). El nivel de este bloqueo es anatómicamente más bajo en el sistema de conducción que el de grado 2, tipo I; que es generalmente infranodal, lo que origina que el



Figura 13: Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15])

complejo QRS sea usualmente más ancho (Figura 12 [15]).

- En el *bloqueo de 3er. grado*: Los pulsos de las aurículas no llegan a los ventrículos. Como consecuencia los nodos se contraen al ritmo que les es inherente (Figura 13 [15]).

### 3. Conglomerados cardiacos

En este capítulo se revisarán los resultados al estimular, tanto puntual como periódicamente, un modelo experimental del corazón basado en conglomerados de células cardiacas. Esto ayudará a la construcción posterior de la función de transición de fases, que a su vez servirá para la realización de la función de transición de tiempos de latido.

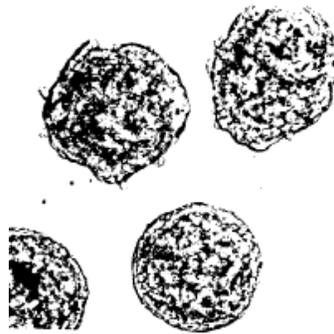


Figura 14: Conglomerados cardiacos (aproximadamente de  $100\mu\text{m}$  de diámetro) de células cardiacas del ventrículo de embriones de pollo de 7 días de gestación. Todas las células del conglomerado están eléctricamente acopladas y laten con la misma frecuencia intrínseca (Imagen obtenida de [6])

Basado en [6] [7] [13]. Si se obtiene un grupo de células embrionarias de corazón de pollo, y se disponen en las condiciones que se mencionan en los artículos, se verifica que laten espontáneamente de forma periódica y autosostenida (Figura 14 [6]). Un estudio realizado por Leon Glass y colaboradores demuestra que es posible desfasar en el tiempo la actividad eléctrica del grupo de células al aplicársele un pulso eléctrico de corta duración. El

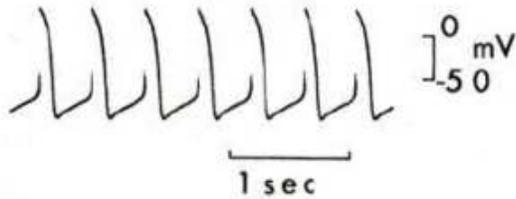


Figura 15: Registro eléctrico transmembranal de un conglomerado de miocitos de pollo, que late espontáneamente y periódicamente ( $114\mu\text{m}$  de diámetro) (Imagen obtenida de [7])

experimento se detalla a continuación. Se realiza un cultivo esferoidal de células embrionarias de ventrículo de pollo de 7 días de gestación. Si se colocan en condiciones adecuadas de oxigenación, dióxido de carbono, humedad y nutrientes, en un plazo no mayor a 4 días se constatará, que en más del 98 % de los casos, presentan actividad eléctrica autosostenida y periódica, es decir, que cada cierto tiempo fijo se pueden medir potenciales de acción (o “latidos”) como los de la Figura 15 [7]. A los cultivos esferoidales los llamaremos *conglomerados celulares* (o sencillamente *conglomerados*). Una vez que se cuenta con un conglomerado que tenga actividad eléctrica periódica y autosostenida se define como  $T_0$  a su período.

### 3.1. Estimulación puntual de conglomerados

Como fué expuesto en [6] y [9]. Si se somete un conglomerado a una estimulación eléctrica de corta duración (que llamaremos *pulso*) se observa que el tiempo para el siguiente latido, que llamaremos  $T_1$ , generalmente cambia (Figura 16 [6]).

El tiempo  $T_1$  puede tener muchos valores, éstos dependen tanto de la intensidad y la polaridad del pulso, como del tiempo

transcurrido desde el último potencial de acción, es decir  $t_e$ . En la Figura 17 [13] se muestra un ejemplo experimental, en ella se observan los registros de un conglomerado que es estimulado con un pulso de 6.5nA durante 20ms, en donde se hace variar el tiempo  $t_e$ . En cada caso el número de la izquierda es la duración en milisegundos de  $t_e$  (el primer trazo es el ciclo de control). En algunos casos  $T_1 > T_0$ , como cuando  $t_e = 160$  o  $170$  y en otros a la inversa, como cuando  $t_e = 180, 190, 200$  o  $210$ . Independientemente de los valores de  $T_1$  el conglomerado tiende a recuperar su periodicidad, y ésta coincide con la original. La gráfica con respecto de  $t_e$  de este proceso podría ser continua o no, como se aprecia en la Figura 18 [19], donde observan un par de gráficas de la longitud de un ciclo obtenido de fibras de Purkinje después de recibir un pulso eléctrico de corta duración. La longitud del ciclo (expresado en porcentaje del ciclo de control) es graficado como función de  $t_e$ . El círculo representa pulsos de 2.6nA y el triángulo 5.0nA (el ciclo de control fue de 1575msec) [19].

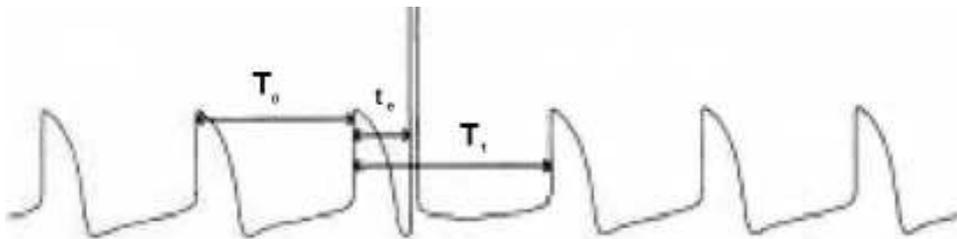


Figura 16: Cambio en el tiempo entre latidos a consecuencia de la aplicación de un pulso de cierta intensidad.  $T_0$  es el período natural del oscilador,  $T_1$  es el tiempo resultante de la estimulación (recupera en un corto tiempo su período original  $T_0$ ),  $t_e$  es el tiempo transcurrido entre el inicio del latido anterior y el momento de aplicación del pulso (barra alta y delgada) (Imagen obtenida de [6])

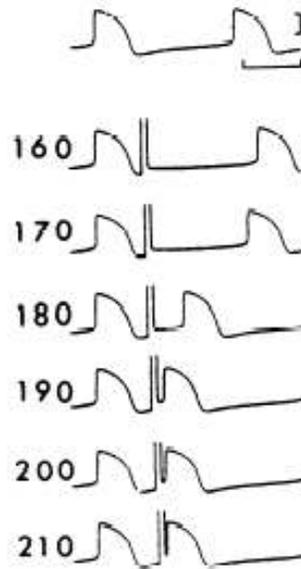


Figura 17: Cambio en el tiempo entre potenciales de acción en un conglomerado de células ventriculares de corazón de pollo. El número que precede en cada renglón es la cantidad de milisegundos transcurridos entre el inicio del potencial de acción anterior y el pulso. En la gráfica se muestra una estimulación de 6.5nA durante 20ms. El primer trazo representa el ciclo de control (conglomerado que no es estimulado) (Imagen obtenida de [13])

### 3.2. Estimulación periódica en conglomerados

En [14] los autores estudiaron los resultados de estimular periódicamente conglomerados cardiacos y sus diferentes sincronizaciones, a reserva de revisar estos tópicos de manera mas extensa (a partir del capítulo 5, página 50) se puede mencionar, a groso modo, que cuando se registran consistentemente M pul-

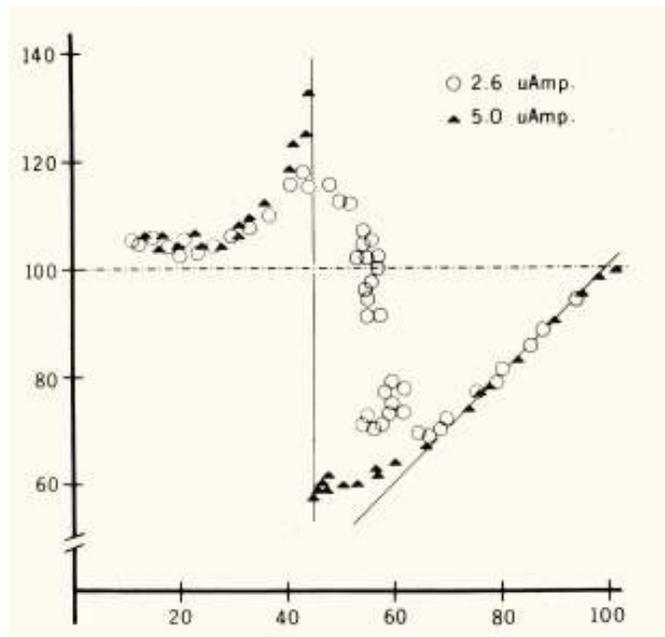


Figura 18: Gráficas de la longitud de un ciclo obtenido de fibras de Purkinje después de recibir un pulso eléctrico de corta duración. La longitud del ciclo (expresado en porcentaje del ciclo de control) es graficado como función de  $t_e$ . El círculo representa pulsos de 2.6nA y el triángulo de 5.0nA (el ciclo de control fue de 1575msec) (Imagen obtenida de [19])

Por cada  $N$  latidos se tiene una sincronización  $M:N$  [12]. Como ejemplo experimental de sincronizaciones, en la Figura 19 [14] se muestra el comportamiento de un conglomerado de células cardiacas de  $105\mu\text{m}$  de diámetro, al cual se le aplican periódicamente pulsos iguales de un período que denotaremos por  $\tau$ . En la imagen A se considera  $\tau = 300\text{ms}$  y se observa que se registran secuencias periódicas de 3 pulsos (barras delgadas verticales) por cada 2 latidos, es decir una sincronización 3:2. En B se consideró  $\tau = 290\text{ms}$  y se registraron 8 pulsos por ca-

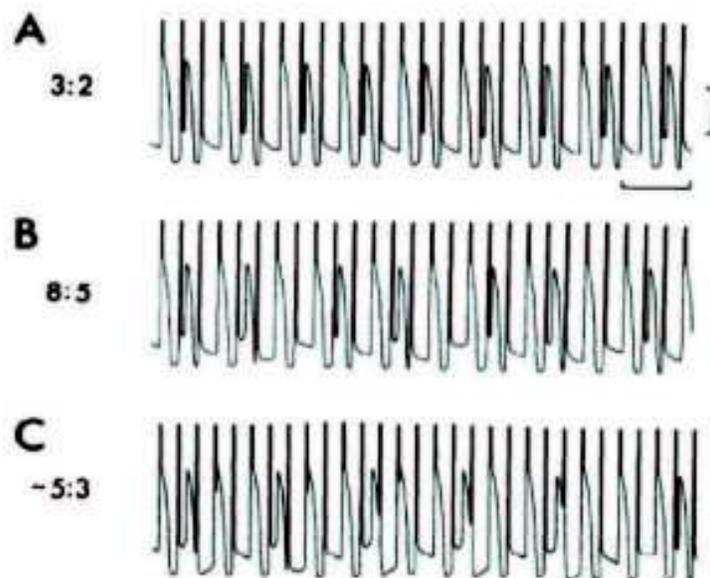


Figura 19: Conglomerado de células cardiacas de  $105\mu\text{m}$  de diámetro, que presenta actividad eléctrica autosostenida, al que es estimulado con pulsos de  $11\text{nA}$ . En el inciso A se considera un tiempo entre pulsos (que llamaremos  $\tau$ ) de  $300\text{ms}$  y se observa que se registran secuencias periódicas de 3 pulsos (barras delgadas verticales) por 2 latidos (sincronización 3:2). En B el tiempo entre pulsos es de  $290\text{ms}$  y se registraron 8 pulsos por 5 latidos (sincronización 8:5). En C el tiempo entre pulsos es de  $270\text{ms}$  y la respuesta ya no es periódica, aunque se aproxima a ser 5:3 (Imagen obtenida de [14])

da 5 latidos, o sea, una sincronización 8:5. Finalmente en C el tiempo entre perturbaciones es de  $270\text{ms}$ , pero la respuesta ya no es periódica, aunque se aproxima a ser 5:3. Las posibles combinaciones de valores de parámetros (intensidad del estímulo y frecuencia de estimulación), es infinita y una forma de mostrar graficamente los resultados globales es a través de *diagramas de sincronizaciones*, como ejemplo de esto, en [6] los autores calcu-

laron sincronizaciones para diferentes valores de parámetros del experimento y se extrapolaron regiones de sincronización que se muestran en la Figura 20 [6], en ella, el eje de las abscisas corresponde al tiempo entre estímulos, y el de las ordenadas a la intensidad.

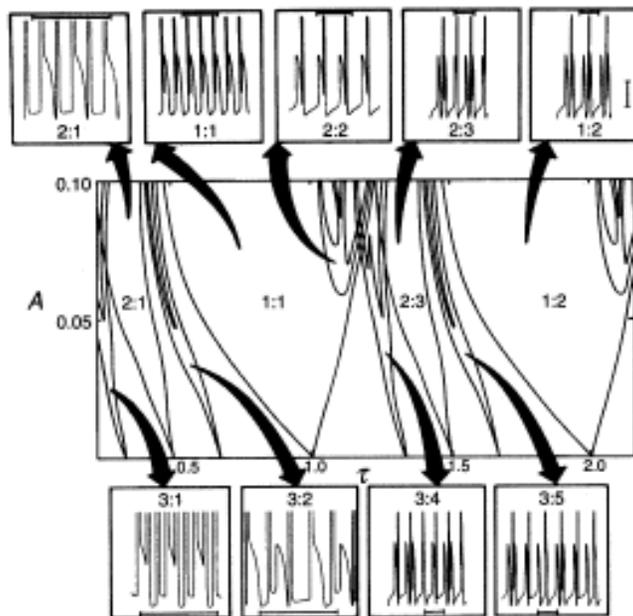


Figura 20: Regiones de sincronización en conglomerados de células cardiacas. El eje de las abscisas corresponde a la normalización del tiempo entre estímulos, y el de las ordenadas representa la intensidad (Imagen obtenida de [6])

## 4. Modelo de Glass

Una vez estudiada la situación experimental el siguiente paso es revisar la cuestión teórica. En este capítulo se desarrollará una revisión general del modelo de Glass. Se considerará el modelo geométrico sin estimulación, la estimulación puntual (función de transición de fases), estimulación periódica, así como resultados matemáticos diversos.

### 4.1. Sin estimulación

La actividad del corazón es posible considerarla como aproximadamente periódica por lo que una forma de simular dicha actividad es empleando un modelo donde un punto se desplaza a velocidad angular constante sobre la periferia de un círculo. Se considera que el círculo está centrado en el origen, su radio es uno y recorre la periferia en una unidad de tiempo. Se puede considerar que la proyección de un punto del círculo sobre el eje de las abscisas representa la polaridad transmembranal del tejido cardiaco. Cuando el modelo cruza por la fase cero representa la ocurrencia de un latido (Figura 21). Justo en el momento del latido es cuando el tejido tiene la diferencia de potencial más positiva, en ese momento empieza a decrecer hasta que el potencial es cero (fase 0.25) y comienza a ser negativo, hasta alcanzar su valor mínimo (fase 0.5), posteriormente aumenta su voltaje hasta hacerse cero de nuevo (fase 0.75) e inicia el proceso que llevará a otro latido al cruzar la fase 0 [6].

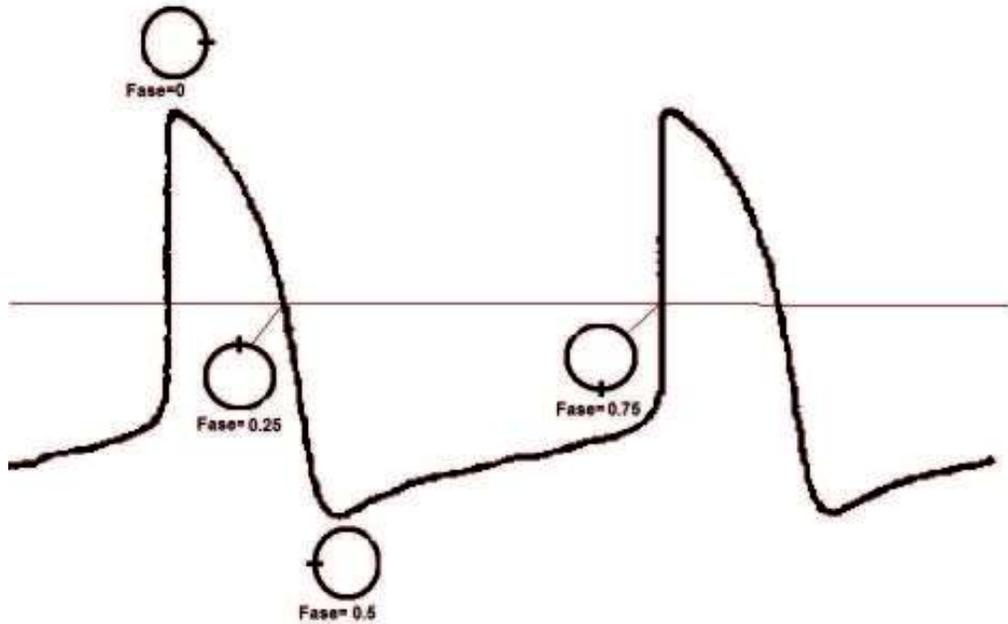


Figura 21: Relación entre los estados del potencial de acción y las fases del círculo.

#### 4.2. Función de transición de fases (FTF)

Como se revisó en la Sección 2.2 (página 6), el corazón tiene múltiples osciladores que regulan su comportamiento, uno de ellos es el nodo aurículo-ventricular, que es el responsable de la contracción de los ventrículos y por tanto del control del flujo sanguíneo en el cuerpo.

Por los experimentos reportados en [13] se sabe que un conglomerado de células cardiacas puede desfasarse en su actividad periódica al aplicársele un breve pulso de corriente eléctrica. El desfase se puede asociar con la llamada función de transición

de fases y a continuación se muestran sus características principales. Esta información fue obtenida principalmente de [12].

Si se somete al oscilador (nodo o conglomerado) a una estimulación eléctrica de corta duración (*pulso*) se observa un desfaseamiento en su comportamiento cíclico, que dependerá tanto de la intensidad y la polaridad, como del momento en que se aplica el pulso [6] [9]. El modelo de Glass [12] considera un punto que viaja sobre la periferia de un círculo de radio 1 a velocidad constante. En la fase  $\varphi$  se le aplica un pulso de intensidad  $b$  (la polaridad está relacionada con el signo de  $b$ ), dicho pulso origina una separación del punto asociado a la fase y lo desplaza  $b$  unidades en el sentido del signo de  $b$  (a la derecha si  $b > 0$  y a la izquierda si  $b < 0$ ). El punto volverá instantáneamente al oscilador siguiendo la trayectoria más corta, lo que origina que pueda cambiar la fase del proceso (Figura 22).

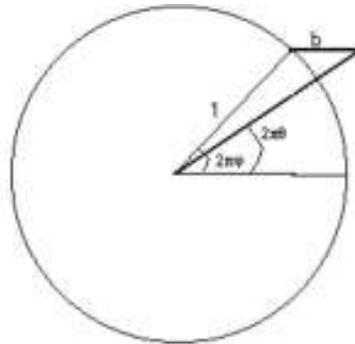


Figura 22: Construcción de la función de transición de fases. En la figura,  $\varphi$  representa la fase de entrada,  $\theta$  la fase resultante,  $b$  es la intensidad de la perturbación y el signo de  $b$  la polaridad. En la imagen  $b > 0$  (Imagen tomada de [12]).

Cuando se eligen puntos de la parte superior del círculo y se toma un valor  $b > 0$  hay un retroceso porque el pulso origina que la diferencia de potencial sea mas positiva, lo que equivale a una fase anterior. Si se considera el hemisferio inferior del círculo y una  $b$  del mismo signo hay un avance en la fase ya que el conglomerado estaría en proceso de carga y una inyección de más carga del mismo signo aumentaría el voltaje transuperficial. Para el caso cuando  $b < 0$  el argumento es parecido, pero la inyección de corriente es de signo contrario, por lo que el comportamiento es a la inversa.

Si en una fase dada del proceso  $\varphi \in [0, 1)$  se le aplica una estimulación de cierta intensidad y polaridad se obtendría un cambio a una nueva fase que se denotará como  $\theta$ , dicho cambio se puede expresar matemáticamente con la llamada *Función de Transición de Fases (ftf)*, que denotaremos como  $f_b(\varphi)$ . A continuación se mostrarán algunas características que nos serán útiles posteriormente.

**Definición 4.1** *Sea el hemisferio superior del círculo de radio 1 el conjunto*

$$U = \left\{ \varphi : \varphi \in \left[ 0, \frac{1}{2} \right] \right\}$$

*y el hemisferio inferior*

$$L = \left\{ \varphi : \varphi \in \left( \frac{1}{2}, 1 \right) \right\}.$$

En la Definición 4.1 se asume que  $\varphi$  está normalizada y es evidente (Figura 22) que

i) Para toda  $b$

$$\varphi \in U \implies f_b(\varphi) \in U$$

$$\varphi \in L \implies f_b(\varphi) \in L$$

ii) Si  $b > 0$

$$f_b(\varphi) \leq \varphi, \text{ si } \varphi \in U$$

$$f_b(\varphi) \geq \varphi, \text{ si } \varphi \in L$$

iii) Si  $b < 0$

$$f_b(\varphi) \geq \varphi, \text{ si } \varphi \in U$$

$$f_b(\varphi) \leq \varphi, \text{ si } \varphi \in L$$

iv) Cuando  $\varphi = 1$ , se interpreta como que se realizó la generación de un latido, y este último se entiende como el momento en que se midió la mayor diferencia de potencial en el modelo biológico.

Por lo tanto la presencia de un latido, es una consecuencia directa del avance de la fase en el tiempo, es decir, las estimulaciones que reciba el modelo modificarán su fase, pero no se podrá observar un latido instantáneamente después de aplicar una estimulación, sin importar su intensidad. Y tampoco sucederá que el modelo se “salte” la fase de latido, como consecuencia de la estimulación.

A continuación se inicia la construcción formal de la función de transición de fases, que consiste en emplear propiedades trigonométricas para obtener una relación entre la fase inicial y la final del proceso.

Para la demostración del Teorema 4.1 es necesario percatarse que lo que se pretende hacer es construir analíticamente la función de transición de fases. Esta última es una función del círculo en el círculo que debe ser construida empleando diferentes ramas de la tangente inversa, por lo tanto emplearemos la inversa principal y adicionaremos constantes adecuadas. En lo sucesivo se empleará  $\arctan()$  para denotar la tangente inversa principal y  $\arccos()$  para el coseno inverso principal.

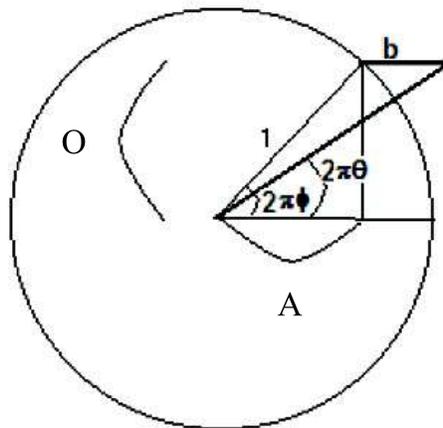


Figura 23: Construcción de la función de transición de fases. En la figura  $\varphi$  representa la fase de entrada,  $\theta$  la fase resultante,  $b$  la intensidad de la perturbación y el signo de esta última la polaridad. En la imagen  $b > 0$

**Proposición 4.1** *Dados  $\varphi$  y  $b$ ,*

$$\tan(2\pi f_b(\varphi)) = \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\cos(2\pi\varphi) + b}. \quad (1)$$

**Demostración:** Sean (Figura 23) :

$$A = \cos(2\pi\varphi)$$

$$O = \text{sen}(2\pi\varphi)$$

ahora, por la definición de tangente se tiene:

$$\begin{aligned} \tan(2\pi f_b(\varphi)) &= \frac{O}{A + b} \\ &= \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\cos(2\pi\varphi) + b} \end{aligned}$$

■

De lo anterior es razonable deducir que la función de transición de fases tiene la siguiente estructura

$$f_b(\varphi) = \frac{1}{2\pi} \arctan\left(\frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\cos(2\pi\varphi) + b}\right) + C,$$

donde  $C$  es una constante que es generada por la periodicidad de la función tangente (los valores de  $C$  que nos serán útiles se calcularán durante la demostración del Teorema 4.1). Obteniendo los diferentes valores de  $C$  es posible determinar la función de transición de fases de Glass y eso es el tema del siguiente Teorema.

**Teorema 4.1 (FTF)** Sea  $f_b(\varphi)$  la función de transición de fases y definiendo

$$\alpha(\varphi) = \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b} \right)$$

$$\beta = \frac{1}{2\pi} \arccos(-b),$$

entonces,

$$f_b(\varphi) = \left\{ \begin{array}{llll} \alpha(\varphi) + \frac{1}{2} & \text{si} & 0 \leq \varphi < 1 & \text{y } b < -1 \\ \alpha(\varphi) & \text{si} & 0 \leq \varphi \leq \beta & \text{y } |b| \leq 1 \\ \alpha(\varphi) + \frac{1}{2} & \text{si} & \beta < \varphi < 1 - \beta & \text{y } |b| \leq 1 \\ \alpha(\varphi) + 1 & \text{si} & 1 - \beta \leq \varphi < 1 & \text{y } |b| \leq 1 \\ \alpha(\varphi) & \text{si} & 0 \leq \varphi \leq \frac{1}{2} & \text{y } b > 1 \\ \alpha(\varphi) + 1 & \text{si} & \frac{1}{2} < \varphi < 1 & \text{y } b > 1 \end{array} \right\}$$

**Demostración:**

$$\tan(2\pi f_b(\varphi)) = \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b},$$

que implica

$$2\pi f_b(\varphi) = \arctan \left( \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b} \right) + \{0, \pi, 2\pi, 3\pi, \dots\},$$

por lo tanto

$$f_b(\varphi) = \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b} \right) + \left\{ 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, \dots \right\}.$$

Como FTF es una función  $[0, 1) \rightarrow [0, 1)$ , la constante de corrección  $C$  no puede ser mayor a uno, por lo tanto

$$f_b(\varphi) = \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b} \right) + \left\{ 0, \frac{1}{2}, 1 \right\}.$$

Solo se demostrará el primer caso de  $f_b(\varphi)$ , ya que los argumentos para los otros son similares.

Si  $b < -1$  y  $\varphi \in [0, \frac{1}{2}]$ .

$C \neq 0$ , ya que  $\frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b} \right) < 0$  si  $0 < \varphi < \frac{1}{2}$ , lo que es una contradicción, ya que es una función de la circunferencia.

$C \neq 1$ , ya que si  $\varphi = \frac{1}{2} \implies \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}(2\pi\varphi)}{\text{cos}(2\pi\varphi) + b} \right) + 1 = 1 \equiv 0$  lo que implica que  $\varphi > f_b(\varphi)$ , que es una contradicción, basado en la definición 4.1. ■

Es claro de la estructura de  $f_b(\varphi)$  que no está definida en  $\varphi = 0$  con  $b = -1$  y  $\varphi = \frac{1}{2}$  cuando  $b = 1$ .

**Proposición 4.2**  $f_b(\varphi)$  es continua y creciente si  $|b| < 1$ .

**Demostración:** Sabemos que

$$\frac{df_b(\varphi)}{d\varphi} = \frac{1 + b\text{cos}(2\pi\varphi)}{1 + b^2 + 2b\text{cos}(2\pi\varphi)},$$

y esto claramente es mayor que cero si  $|b| < 1$ , ya que  $1 + b\text{cos}(2\pi\varphi) > 0$

■

Como ejemplos de funciones de transiciones de fases tenemos las Figuras 24 y 25 que son homeomorfismos, y las 26 y 27 que no lo son.

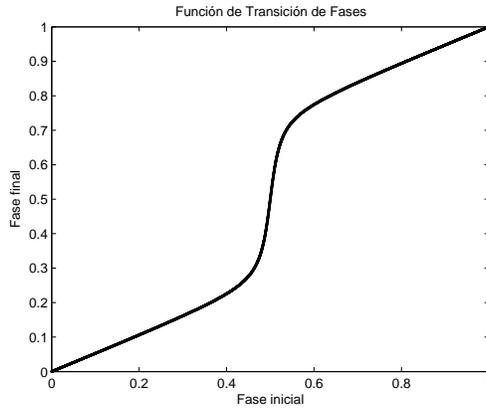


Figura 24: Función de transición de fases para  $b=0.9$  (homeomorfismo)

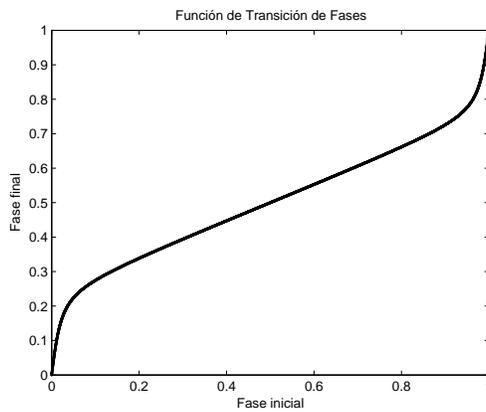


Figura 25: Función de transición de fases para  $b=-0.9$  (homeomorfismo)

A continuación se reportan algunas de las características de la función de transición de fases.

Como se mencionó anteriormente  $\arctan()$  y  $\arccos()$  son, respectivamente, las ramas principales de la tangente inversa y del coseno inverso.

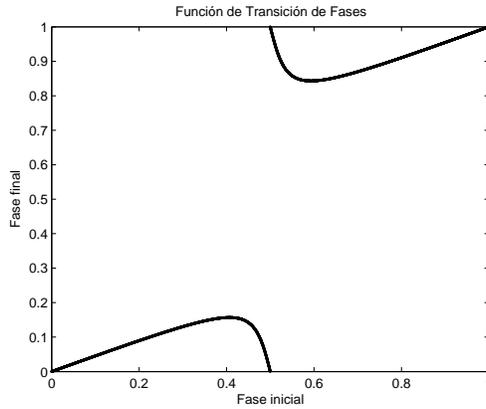


Figura 26: Función de transición de fases para  $b=1.2$  (no homeomorfismo)

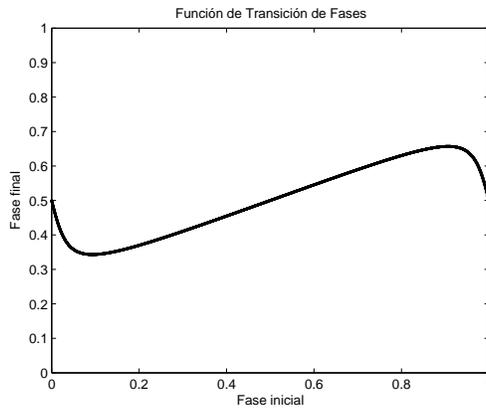


Figura 27: Función de transición de fases para  $b=-1.2$  (no homeomorfismo)

**Proposición 4.3** *Sea  $f_b$  la función de transición de fases, con  $|b| > 1$ , entonces, existe un único mínimo local  $\varphi_m$  y un máximo local  $\varphi_M$ , de la siguiente forma*

Para  $b > 1$

$$\begin{aligned}\varphi_m &= \frac{1}{2} + \mu, & f_b(\varphi_m) &= 1 - v \\ \varphi_M &= \frac{1}{2} - \mu, & f_b(\varphi_M) &= v\end{aligned}$$

y para  $b < -1$

$$\begin{aligned}\varphi_m &= \mu, & f_b(\varphi_m) &= \frac{1}{2} - v \\ \varphi_M &= 1 - \mu, & f_b(\varphi_M) &= \frac{1}{2} + v\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}\mu &= \frac{1}{2\pi} \arccos\left(\frac{1}{|b|}\right) \\ v &= \frac{1}{2\pi} \arctan\left(\frac{1}{\sqrt{b^2 - 1}}\right)\end{aligned}$$

**Demostración:** La demostración se sigue al derivar  $f_b$ , encontrar sus puntos críticos y evaluarlos en la función para cada caso. ■

**Proposición 4.4** Sea  $f_b$  la función de transición de fases, entonces,

- i)  $f_b(1 - \varphi) = 1 - f_b(\varphi)$
- ii)  $f_{-b}(\varphi + \frac{1}{2}) = f_b(\varphi) + \frac{1}{2}$ , para toda  $\varphi$  que cumple  $0 \leq \varphi \leq \frac{1}{2}$
- iii)  $f_{-b}(\varphi - \frac{1}{2}) = f_b(\varphi) - \frac{1}{2}$ , para toda  $\varphi$  que cumple  $\frac{1}{2} \leq \varphi < 1$

**Demostración:**(i) La demostración se sigue del Teorema 4.1 y de percatarse que  $\alpha(1 - \varphi) = -\alpha(\varphi)$ .

(ii) Para esta demostración se desarrollarán los siguientes casos

(1)  $b > 1$  y  $\varphi \leq \frac{1}{2}$

Si  $\varphi \in [0, \frac{1}{2})$  entonces  $\varphi + \frac{1}{2} \in [\frac{1}{2}, 1)$ , por el Teorema 4.1 se tiene

$$\begin{aligned} f_{-b} \left( \varphi + \frac{1}{2} \right) &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}2\pi(\varphi + \frac{1}{2})}{\text{cos}2\pi(\varphi + \frac{1}{2}) - b} \right) + \frac{1}{2} \\ &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}2\pi(\varphi)}{\text{cos}2\pi(\varphi) + b} \right) + \frac{1}{2} \\ &= f_b(\varphi) + \frac{1}{2} \end{aligned}$$

(2)  $b < -1$  y  $\varphi \leq \frac{1}{2}$

Si  $\varphi \in [0, \frac{1}{2})$  entonces  $\varphi + \frac{1}{2} \in [\frac{1}{2}, 1)$ , por el Teorema 4.1 se tiene

$$\begin{aligned} f_{-b} \left( \varphi + \frac{1}{2} \right) &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}2\pi(\varphi + \frac{1}{2})}{\text{cos}2\pi(\varphi + \frac{1}{2}) - b} \right) + 1 \\ &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\text{sen}2\pi(\varphi)}{\text{cos}2\pi(\varphi) + b} \right) + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \\ &= f_b(\varphi) + \frac{1}{2} \end{aligned}$$

(3)  $|b| < 1$ ,  $\varphi \leq \frac{1}{2}$  y  $b > 0$

Se empleará la identidad

$$\frac{1}{2\pi} \arccos(-b) + \frac{1}{2\pi} \arccos(b) = \frac{1}{2},$$

y definiendo  $\beta_b = \frac{1}{2\pi} \arccos(b)$  (nótese que  $\beta_b$  es la misma del Teorema 4.1, página 34).

Si  $\varphi + \frac{1}{2} \in [1 - \beta_{-b}, 1)$ , entonces  $\varphi \in [\frac{1}{2} - \beta_{-b}, \frac{1}{2})$ , pero por la identidad se tiene que  $\frac{1}{2} - \beta_{-b} = \beta_b$ , por lo tanto, por el Teorema 4.1, se tiene el resultado

$$\begin{aligned} f_{-b} \left( \varphi + \frac{1}{2} \right) &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\operatorname{sen} 2\pi(\varphi + \frac{1}{2})}{\operatorname{cos} 2\pi(\varphi + \frac{1}{2}) - b} \right) + 1 \\ &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\operatorname{sen} 2\pi(\varphi)}{\operatorname{cos} 2\pi(\varphi) + b} \right) + \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \\ &= f_b(\varphi) + \frac{1}{2} \end{aligned}$$

Si  $\varphi + \frac{1}{2} \in [\frac{1}{2}, 1 - \beta_{-b})$ , entonces  $\varphi \in [0, \beta_b)$ , por el Teorema 4.1 se tiene

$$\begin{aligned} f_{-b} \left( \varphi + \frac{1}{2} \right) &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\operatorname{sen} 2\pi(\varphi + \frac{1}{2})}{\operatorname{cos} 2\pi(\varphi + \frac{1}{2}) - b} \right) + \frac{1}{2} \\ &= \frac{1}{2\pi} \arctan \left( \frac{\operatorname{sen} 2\pi(\varphi)}{\operatorname{cos} 2\pi(\varphi) + b} \right) + \frac{1}{2} \\ &= f_b(\varphi) + \frac{1}{2} \end{aligned}$$

Si  $b < 0$  las deducciones son válidas reemplazando  $\beta_{-b}$  por  $\beta_b$ . El tercer inciso se demuestra en forma semejante al anterior.

■

Lo que sigue en la secuencia de ideas es considerar una estimulación periódica al oscilador.

### 4.3. Iterando la FTF

Considerando como oscilador básico al nodo aurículo-ventricular y como estimulador periódico al nodo seno-atrial (y/o un nodo ectópico, posiblemente causado por un infarto del miocardio) (consultar Sección 2.2, página 6) la teoría previa puede ser aplicable a este caso.

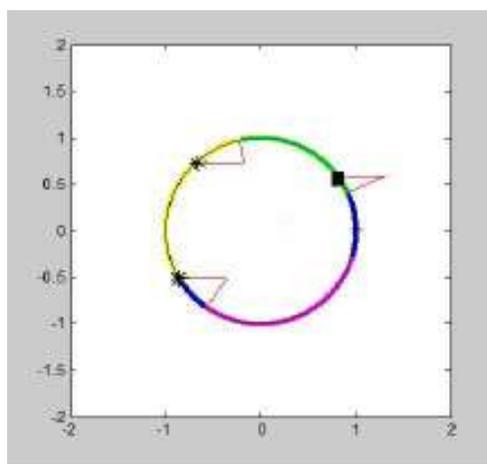


Figura 28: Efecto de estimulaciones periódicas, con un intervalo de 0.3 del período natural del oscilador. El cuadro negro indica el inicio de la oscilación, las estrellas indican las fases donde se dieron las perturbaciones y los arcos de diferentes tonos los arcos recorridos entre una perturbación y otra.

Si en un tiempo determinado se aplica un estímulo al oscilador ( $\varphi$  es el estado del oscilador en ese instante), el estado saltará de  $\varphi$  al estado  $f_b(\varphi)$  y seguirá el proceso durante un período de tiempo  $\tau$ , en el que se volverá a aplicar otro estímulo, y así sucesivamente. En la Figura 28 se muestra un ejemplo del comportamiento del modelo cuando  $\tau$  es 0.3 de período del

oscilador, la intensidad es 0.5 del radio de la oscilación, la condición inicial 0.1 del período y se aplican tres perturbaciones.

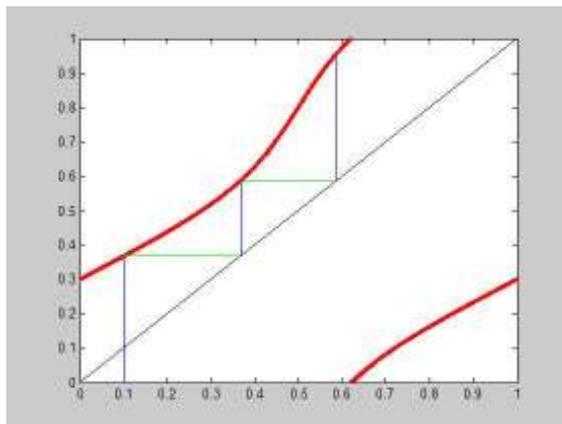


Figura 29: Tres momentos de la iteración de la función de transición de fases de Glass cuando  $b$  es 0.5,  $\tau$  es 0.3 y la condición inicial es 0.1. Todas estas cantidades son en términos del período natural del oscilador.

Aunque resulta muy claro de la Figura 28 el efecto de tres perturbaciones, cuando se trata de cientos o miles de éstas, es muy difícil seguir el efecto global. Para resolver esta dificultad es preferible iterar geométricamente la función  $g = f_b(\varphi) + \tau$ . En la Figura 29 mostramos el diagrama correspondiente al de la Figura 28, nótese que cada punto que visita la iteración coincide con cada una de las estrellas de la figura anterior.

El proceso puede originar sincronizaciones o no (el concepto de sincronización se mencionó en la sección 3.2, página 23), dependiendo de las condiciones, por ejemplo: cuando  $b=0.95$  y

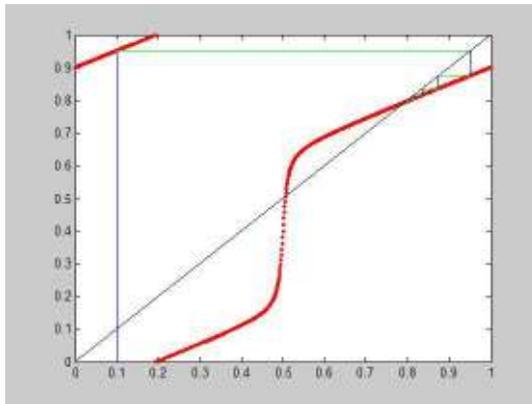


Figura 30: Efecto de estimulaciones periódicas,  $\tau$  es 0.9,  $b$  es 0.95 y la condición inicial de 0.1. Después de un periodo transitorio las perturbaciones caen todas en la vecindad de un punto fijo atractor, un análisis más detallado mostraría una sincronización 1:1 (revisar el pie de página respectiva al texto).

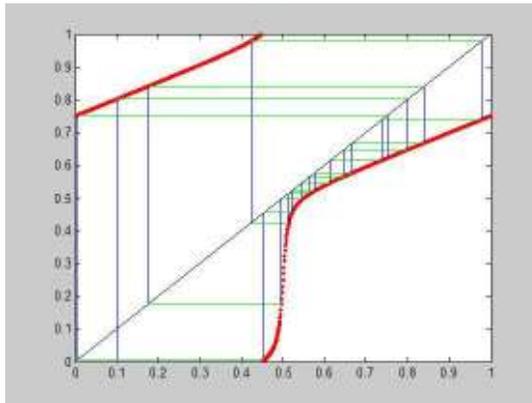


Figura 31: Efecto de estimulaciones periódicas,  $\tau$  es 0.75,  $b$  es 0.95 y la condición inicial de 0.1. Se obtiene un comportamiento próximo a cierta sincronización, pero sin conseguirlo.

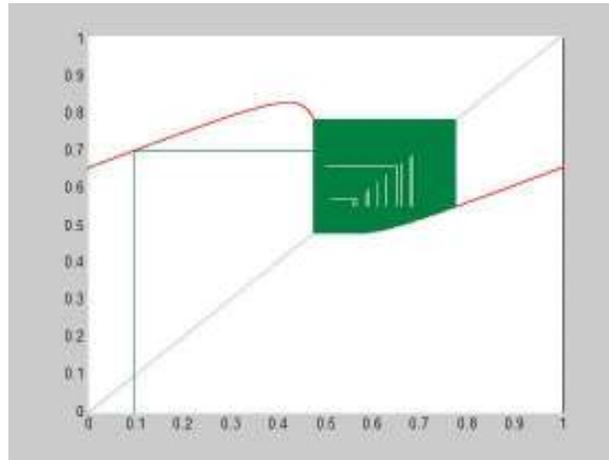


Figura 32: Efecto de 1000 iteraciones correspondientes a  $b$  igual a 1.13,  $\tau$  igual a 0.65 y condición inicial 0.1. Nótese lo difícil que es advertir cuando late el sistema y cuando no.

$\tau=0.90$  en el modelo de Glass se presenta un pulso por cada latido (Figura 30), por lo que hay una sincronización 1:1<sup>1</sup>. Cuando  $b=0.95$  y  $\tau=0.75$  se obtiene un comportamiento próximo a cierta sincronización, pero sin conseguirla (Figura 31). Cuando  $b=1.13$  y  $\tau=0.65$  ya no es posible encontrar sincronización alguna (Figura 32). Dependiendo de la combinación de parámetros es posible obtener diferentes sincronizaciones, la Figura 33 [10] muestra diferentes resultados para combinaciones de parámetros, estas gráficas son llamadas *diagramas de sincronización*, las

<sup>1</sup>Si se emplean la fase inicial 0.1 y los parámetros  $b=0.95$  y  $\tau=0.9$  es posible calcular el valor de la función  $g$  en esas condiciones, que es  $g(0.1)=0.9513$ . Si el resultado se toma como fase y se introduce a la función  $g$  con los mismo parámetros se obtiene  $g(0.9513)=1.8750$ , como el valor resultante es mayor a la unidad significa que se ha conseguido simular un latido. Si empleamos el último resultado de la función y tomamos solo la parte fraccionaria ésta representa una fase del modelo y si se vuelve a introducir en  $g$  se obtiene  $g(0.8750)=1.8358$ . Si se continúa este proceso se llega a que las fases se acercan a 0.7938, pero  $g(0.7938)=1.7938$ , que es la misma fase sobre el círculo, pero consiguiendo un latido, es decir, una sincronización 1:1.

zonas no marcadas presentas ritmos irregulares.

Lo que se ha visto no serviría mas que de ejercicio intelectual si no fuera que observáramos similitudes entre el modelo y la realidad. Si se emplea el modelo de Glass con las siguientes parejas de parámetros  $b=0.95$  y  $\tau =0.70$ ;  $b=0.95$  y  $\tau =0.65$ ; y  $b=1.13$  y  $\tau =0.607$  se observan comportamientos que son observables clínicamente en la forma de bloqueos aurículo-ventricular[12].

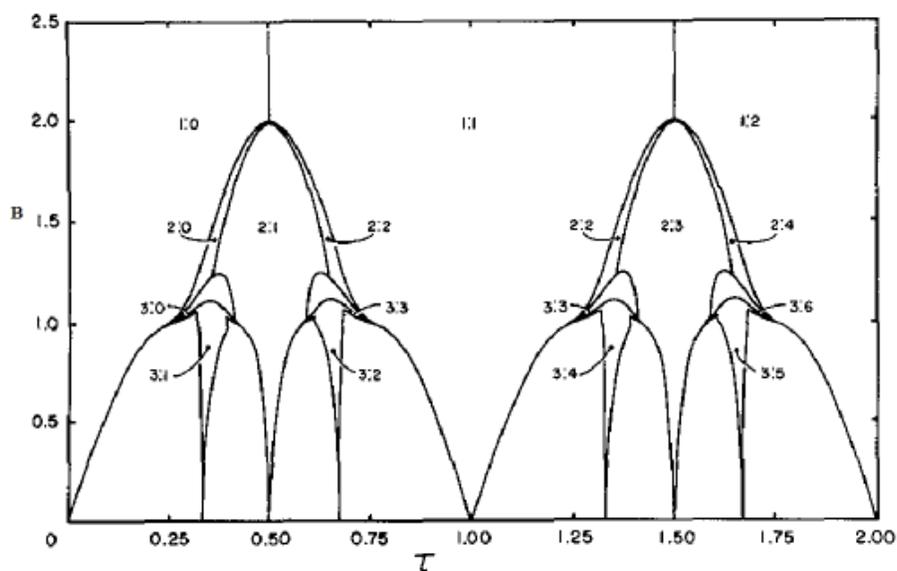


Figura 33: Diagrama de sincronizaciones para el modelo de Glass (Imagen obtenida de [10])

Los diagramas de sincronización del modelo de Glass tiene las siguientes características [12].

**Proposición 4.5** *Supóngase que al estimular el modelo con intensidad  $b$  y tiempo entre pulsos de  $\tau \in [0,0.5)$  existe un ciclo estable de período  $N$  con puntos fijos  $\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{N-1}$ <sup>2</sup>; asociado a la sincronización  $N : M$ . Entonces si el tiempo entre estimulaciones es  $1 - \tau$  se tiene la sincronización  $N : N - M$  y los  $N$  puntos fijos son  $\psi_0, \psi_1, \dots, \psi_{N-1}$  donde  $\psi_i = 1 - \phi_i$ .*

***Demostración:*** Como

$$\phi_i = f_b(\phi_{i-1}) + \tau$$

el avance en fases, que denotaremos  $\Delta\phi_i$ , se define como

$$\begin{aligned} \Delta\phi_i &= \phi_i - \phi_{i-1} \\ &= f_b(\phi_{i-1}) + \tau - \phi_{i-1} \end{aligned}$$

De lo anterior se tiene que

$$M = \sum_{i=1}^N \Delta\phi_i.$$

Si  $\psi_i = 1 - \phi_i$  el tiempo entre estimulaciones es  $1 - \tau$  y empleando la Proposición 4.4 se tiene que

$$\begin{aligned} \psi_i &= f_b(\psi_{i-1}) + 1 - \tau \\ &= f_b(1 - \phi_{i-1}) + 1 - \tau \\ &= 1 - f_b(\phi_{i-1}) + 1 - \tau \\ &= 2 - f_b(\phi_{i-1}) - \tau. \end{aligned}$$

---

<sup>2</sup> $g(\phi_{i-1}) = \phi_i$ , donde  $i=1,2,3\dots$

*El avance en fases quedaría*

$$\begin{aligned}
\Delta\psi_i &= f_b(\psi_{i-1}) + 1 - \tau - \psi_{i-1} \\
&= 2 - f_b(\phi_{i-1}) - \tau - (1 - \phi_i) \\
&= 1 - f_b(\phi_{i-1}) - \tau + \phi_i \\
&= 1 - (f_b(\phi_{i-1}) + \tau - \phi_i) \\
&= 1 - \Delta\phi_i.
\end{aligned}$$

*De lo anterior se tiene que*

$$\begin{aligned}
\sum_{i=1}^N \Delta\psi_i &= \sum_{i=1}^N (1 - \Delta\phi_i) \\
&= N - M.
\end{aligned}$$

■

**Proposición 4.6** *Supóngase que al estimular el modelo con intensidad  $b$  y un tiempo entre pulsos de  $\tau \in [0, 1)$  existe un ciclo estable de período  $N$  con puntos fijos  $\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{N-1}$ , asociado a la sincronización  $N : M$ , entonces, si la intensidad de la estimulación es  $-b$  se tiene una sincronización  $N : M$  y los  $N$  puntos fijos son  $\psi_0, \psi_1, \dots, \psi_{N-1}$  donde*

$$\begin{aligned}
\psi_i &= \phi_i + 0.5 & 0 < \phi_i < 0.5 \\
\psi_i &= \phi_i - 0.5 & 0.5 \leq \phi_i < 1.0
\end{aligned}$$

**Demostración:** *Utilizando la Proposición 4.4 se tiene que*

$$\begin{aligned}
\Delta\psi_i &= f_{-b}(\psi_{i-1}) + \tau - \psi_{i-1} \\
&= f_{-b}(\phi_{i-1} \pm 0.5) + \tau - (\phi_{i-1} \pm 0.5) \\
&= f_b(\phi_{i-1}) \pm 0.5 + \tau - (\phi_{i-1} \pm 0.5) \\
&= f_b(\phi_{i-1}) + \tau - \phi_{i-1} \\
&= \Delta\phi.
\end{aligned}$$

Por lo tanto

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^N \Delta\psi_i &= \sum_{i=1}^N \Delta\phi_i \\ &= M.\end{aligned}$$

■

**Proposición 4.7** *Supóngase que al estimular el modelo con intensidad  $b$  y un tiempo entre pulsos de  $\tau \in [0, 1)$  existe un ciclo estable de período  $N$  con puntos fijos  $\phi_0, \phi_1, \dots, \phi_{N-1}$ ; asociado a la sincronización  $N : M$ ; entonces, si el tiempo entre estimulaciones es  $\tau + K$  (donde  $K$  es cualquier entero positivo) se tiene la sincronización  $N : M + KN$ .*

**Demostración:** Como

$$\phi_i = f_b(\phi_{i-1}) + \tau$$

se tiene que

$$\Delta\phi_i = f_b(\phi_{i-1}) + \tau - \phi_{i-1}.$$

Por lo tanto

$$M = \sum_{i=1}^N \Delta\phi_i.$$

Si en tiempo entre estimulaciones es  $\tau + K$  se tiene que

$$\phi'_i = f_b(\phi'_{i-1}) + \tau + K.$$

Por lo tanto

$$\begin{aligned}\Delta\phi'_i &= f_b(\phi'_{i-1}) + \tau + K - \phi'_{i-1} \\ &= \Delta\phi_i + K.\end{aligned}$$

*Lo que implica que*

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^N \Delta\phi_i &= \sum_{i=1}^N (\Delta\phi_i + K) \\ &= M + KN.\end{aligned}$$

■

## 5. Función de transición de tiempos de latido (FTTL)

Hemos visto en las páginas anteriores que la iteración de la función de transición de fases nos permite conocer la secuencia de fases que va visitando el sistema en cada una de las perturbaciones de una serie periódica de estas. Sin embargo para conocer el momento en que latirá el sistema e inclusive si es que lo hará se requiere realizar otros estudios. Resolver numéricamente la evolución del sistema, para determinados parámetros y condiciones iniciales, es un recurso.

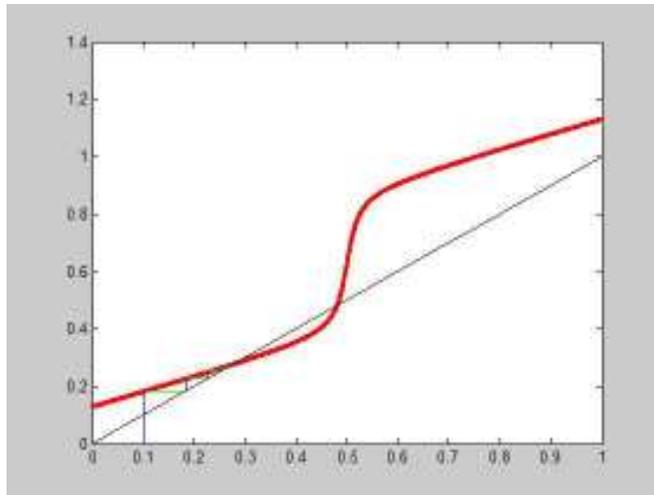


Figura 34: Gráfica de la iteración de la función de transición de fases cuando  $b$  es igual a 0.9,  $\tau$  es igual a 1.13 y la condición inicial es 0.1. El eje de las abscisas representa las fases iniciales y el de las ordenadas las fases resultantes.

Desde el punto de vista clínico y fisiológico, sería de gran utilidad conocer si estimulaciones periódicas liberadas bajo ciertas condiciones permitirían o no latir al sistema, desafortunadamente el presente trabajo es una investigación básica que no pretende ser aplicable en el corto plazo, pero el estudio que se realizó podría ayudar, en el futuro, a comprender el comportamiento de un sistema biológico real.

En la Figura 34 reproducimos la iteración de la función de transición de fases cuando  $b$  es igual a 0.9,  $\tau$  es igual a 1.13 y la condición inicial es 0.1, exactamente el mismo diagrama se obtiene si consideramos los mismo valores para la condición inicial y para  $b$ , pero  $\tau=0.13$ , sin embargo en este último caso el sistema nunca latirá para las condiciones especificadas<sup>3</sup>. Para  $\tau$  igual a 1.13 en la Figura 35 mostramos, para un amplio conjunto de condiciones iniciales, el tiempo que tarda el sistema en volver a latir.

Es por todo lo anterior que encontramos muy importante hacer una investigación del momento en que el modelo muestra un latido después de recibir estimulaciones puntuales y conociendo el tiempo del latido anterior. Aunque es algo que está implícito en muchos de los cálculos ya realizados cuando se buscan sincronizaciones, hacer explícita esta cantidad nos permitirá encontrar varias características matemáticas de los tiempos de latido, como son: las condiciones de existencia de soluciones, si la gráfica de condiciones iniciales contra tiempo de latido es continua

---

<sup>3</sup>En el caso de  $\tau=1.13$  es claro que el sistema va a latir, ya que sin importar en que fase se encuentre tardará 1.13 unidades de tiempo en volver a ser estimulada, pero al sistema solo le tomará una unidad de tiempo latir sin estimulación. En el caso de que  $\tau$  se igual a 0.13 la situación es muy diferente, ya que si se resuelve la ecuación en diferencia  $\phi = g(\phi)$  para las condiciones dadas se encuentra un punto fijo atractor cercano al valor 0.2803, pero si lo introducimos en  $g$  se tiene que  $g(0.2803)=0.2803$ , por lo que no consigue alcanzar la fase uno, por lo que no conseguirá un latido.

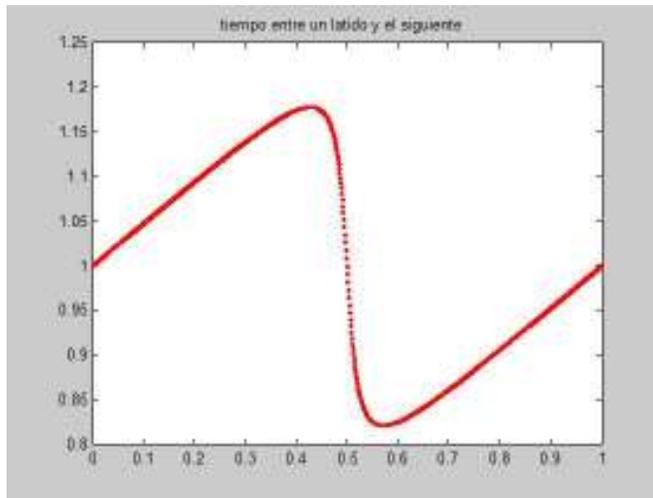


Figura 35: Gráfica de tiempos entre un latido y el siguiente con  $b$  igual a 0.9  $\tau = 1.13$  y diferentes condiciones iniciales (eje de las abcisas). El eje de las ordenadas representa el tiempo entre latidos. Esta gráfica se realizó empleando la teoría que se usa para la explicación del Teorema 5.1, página 72).

o no, entre otras que se abordarán cuando hablemos de las características matemáticas de la que dimos en llamar Función de Transición de Tiempos de Latido.

Las propiedades que tomaremos como hipótesis de la dinámica que tienen los conglomerados de células cardiacas son:

- i) Toda estimulación será considerada instantánea.
- ii) En ausencia de estímulos exteriores, el conglomerado late periódicamente y llamaremos  $T_0$  a su período.
- iii) Al aplicar un estímulo eléctrico de polaridad e intensidad fijas, el conglomerado sigue latiendo periódicamente y con el mismo período, pero con una traslación temporal, que

depende del tiempo transcurrido entre el último latido anterior al estímulo y este último.

- iv) Cuando un conglomerado es estimulado periódicamente, reaccionará ante cada estímulo, de forma instantánea, como si este último fuera único.

Experimentalmente se puede tomar un conglomerado que lata periódicamente con período  $T_0$  y aplicarle un pulso  $t_e$  unidades de tiempo después de un latido, y conseguir un cambio en el tiempo en el que esperaríamos medir el siguiente latido (poco tiempo después recuperará su periodicidad original)  $0 \leq t_e \leq T_0$ . Basado en este hecho podemos interpretar matemáticamente estos hechos para hacer teoría. Llamaremos  $T_1(t_e)$ <sup>4</sup> a la función que mide el tiempo entre latidos adyacentes, a consecuencia de la aplicación de un pulso intercalado en ellos. El pulso es aplicado  $t_e$  unidades después del registro del latido inmediato anterior (ver Figura 16, Sección 3.1, página 22).

A continuación describiremos brevemente el modelo matemático. Tomaremos como espacio de estados del oscilador al círculo unitario

$$S^1 = \{z \in \mathbb{C} : \|z\| = 1\}.$$

El punto  $1 \in \mathbb{C}$  representa el estado del oscilador en el cual se manifiesta un latido. La evolución en el tiempo del conglomerado estará representada por una función

$$\varphi : \mathbb{R} \rightarrow S^1$$

que a cada tiempo le asocia el estado del oscilador en ese instante.

---

<sup>4</sup> $T_1(\cdot)$  es la generalización del valor  $T_1$  que se muestra en la Figura 16, página 22.

En el caso de no haber estímulo, la función  $\varphi(t) = e^{i\frac{2\pi}{T_0}t}$  recorre  $S^1$  con velocidad angular constante y su período es  $T_0$ . Con lo que claramente se cumple (ii).

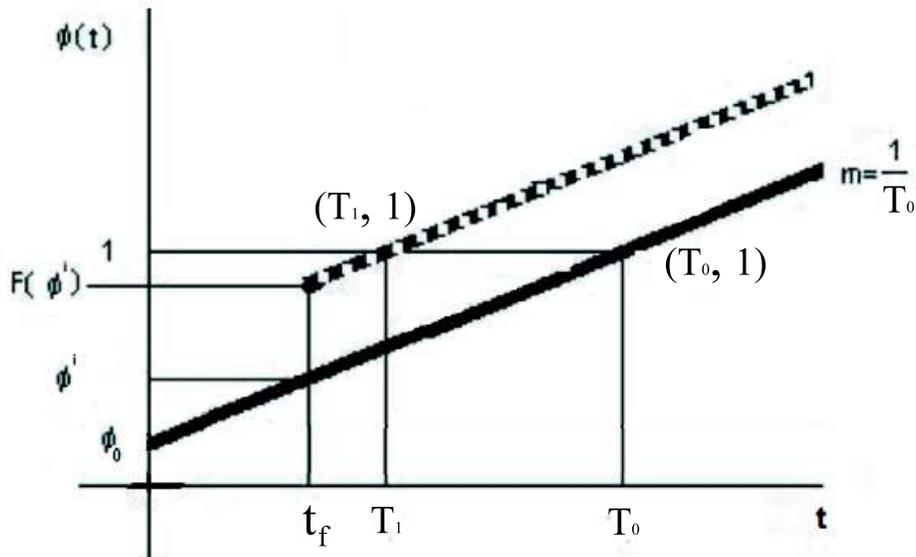


Figura 36: Desfasamiento en el ciclo de un oscilador debido a una perturbación puntual. La línea continua es la gráfica correspondiente al oscilador sin estimular y la punteada es el recorrido después de la aplicación de la perturbación en la fase  $\varphi(t)$ .  $\Phi(\cdot)$  y  $F(\cdot)$  son los levantamientos de  $\varphi(\cdot)$  y  $f(\cdot)$  respectivamente

La translación en el tiempo de los latidos de un conglomerado corresponde a que la aplicación del estímulo produzca un salto en el espacio de estados. La función  $T_1(\cdot)$  induce una función  $f : S^1 \rightarrow S^1$ <sup>5</sup> que asocia al estado en que estaba el oscilador,

<sup>5</sup>De acuerdo a los experimentos con conglomerados,  $T_1(\cdot)$  depende de la intensidad de

cuando se aplicó el estímulo, un nuevo estado. Así la evolución de los estados del oscilador es una función  $\varphi(t)$  que antes del estímulo recorre  $S^1$  con velocidad angular constante. En el momento del estímulo  $\varphi(t)$  cambia a  $f(\varphi(t))$ <sup>6</sup> (Figura 36) y se seguirá moviendo con velocidad angular constante para tiempos posteriores. La sucesión de tiempos  $\{t_n\}$ <sup>7</sup> en que late el conglomerado, será precisamente aquellos que cumplan  $\varphi(t_n) = 1 \in \mathbb{C}$ . Siguiendo la hipótesis (iv), tenemos que ante estímulos periódicos de período  $\tau$ , la evolución del oscilador  $\varphi(t)$  la podemos describir de la siguiente manera. Si se ha registrado un latido y  $t_e$  unidades de tiempo después se aplica un estímulo, y  $\varphi_0$  es el fase del oscilador en ese momento, el oscilador cambiará al estado  $f(\varphi_0)$  (ver Figura 37) y seguirá rotando en el círculo con velocidad angular constante de  $\frac{2\pi}{T_0}$  durante un período de tiempo  $\tau$ , concluido este lapso se estimulará al oscilador nuevamente consiguiendo que su fase vuelva a cambiar, se esperará  $\tau$  unidades de tiempo y se estimulará nuevamente, y así sucesivamente. Podemos sistematizar el proceso definiendo una función  $g(\varphi) = f(\varphi) + \tau$ , donde la función  $f$  es la función de transición de fases, la primera  $\varphi = \varphi_0$  y las siguientes son  $\varphi_i = g(\varphi_{i-1})$ . Por lo que la dinámica de un conglomerado ante estímulos periódicos se puede estudiar mediante la dinámica en el círculo generado por las iteraciones de  $g$ , empleando la función  $g$  y sabiendo el

---

la estimulación, pero también del momento en que se aplica (Figura 18, página 24). Estas características son heredadas a la función de transición de fases (función  $f()$ ) y a todo objeto matemático que dependa de esta última.

<sup>6</sup>Los primeros registros sobre el empleo de funciones de la circunferencia para simulación del corazón se remontan al año 1958 con el trabajo de M. Gelfand y M.L.Tsetlin, trabajo que sirvió para la disertación de V.I. Arnold para la Universidad de Moscú en 1959. En 1991 Arnold extracta el trabajo de Gelfand y Tsetlin para la revista Chaos[1].

<sup>7</sup>A pesar que en principio sólo se conoce un tiempo de latido ( $t_0$ ), es posible calcular los siguientes (si es que existen) empleando la Función de Transición de Tiempos de Latido, que se detallará en su momento.

momento del latido inmediato anterior, el tiempo entre estímulos y la intensidad de éstos es posible estimar el tiempo en que se presentará el siguiente latido, esta función la llamamos Función de Transición de Tiempos de Latido y es en ésta en la que nos centraremos en adelante, pero para ello es necesario revisar la teoría matemática que ayudará a su construcción y análisis<sup>8</sup>. En la sección 5.4 (página 68) se construirá la función de transición de tiempos de latido y se mostrarán resultados matemáticos de ella y de sus elementos constituyentes.

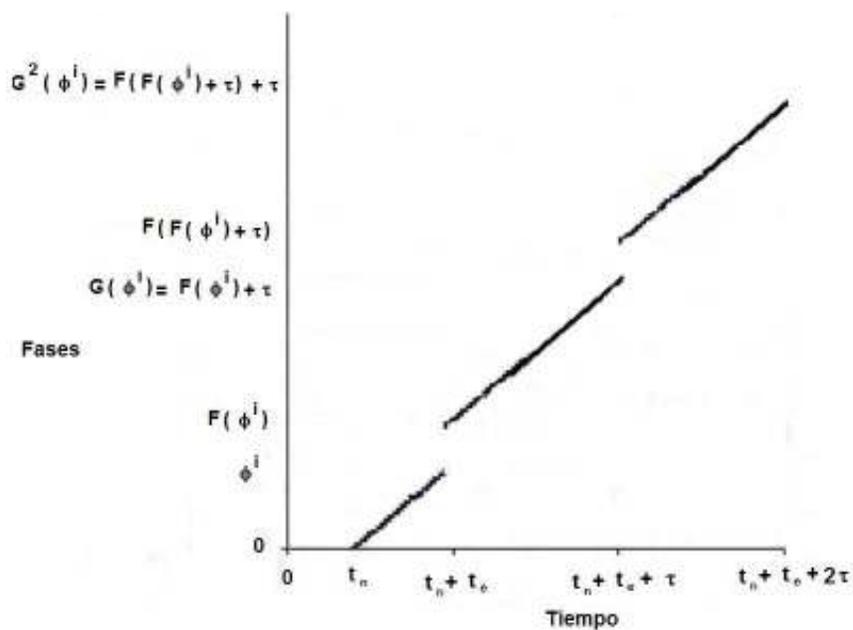


Figura 37: Construcción del levantamiento de la función  $g$ .  $\Phi$  y  $F$  son los levantamientos de  $\varphi$  y  $f$  respectivamente.

<sup>8</sup>Se estudiarán funciones del círculo en el círculo, levantamientos y números de rotación, entre otros tópicos.

## 5.1. Funciones en el círculo

Como todo el desarrollo matemático necesario para el trabajo se basa en funciones definidas en el círculo es necesario estudiarlas, así como otros tópicos. Buena parte de la teoría básica es obtenida de [16] y [4].

**Definición 5.1** *Una función*

$$f : S^1 \rightarrow S^1$$

donde  $S^1$  es el círculo unitario, es llamada una Función del círculo en el círculo.

**Definición 5.2** *La función  $\pi : \mathbb{R} \rightarrow S^1$  dada por*

$$\pi(t) = e^{2\pi i t}$$

*es conocida como Proyección Canónica (Figura 38).*

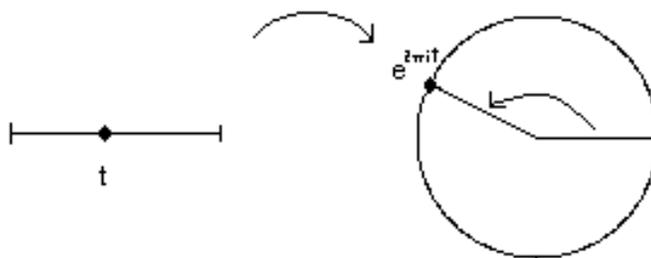


Figura 38: Proyección canónica (Imagen obtenida de [4])

Dado que generalmente es más fácil trabajar con funciones reales de variable real que con funciones en el círculo, se desarrollan representantes reales con las características esenciales de las funciones del círculo.

**Definición 5.3**  $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  es un levantamiento de  $f : S^1 \rightarrow S^1$  si conmuta el diagrama

$$\begin{array}{ccc}
 & F & \\
 \mathbb{R} & \longrightarrow & \mathbb{R} \\
 \pi \downarrow & & \downarrow \pi \\
 S & \longrightarrow & S \\
 & f & 
 \end{array} \tag{2}$$

es decir,

$$\pi(F(\cdot)) = f(\pi(\cdot)).$$

**Proposición 5.1** Si  $F : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  es un levantamiento de  $f : S^1 \rightarrow S^1$  y  $K$  un entero ( $K$  es llamado el grado del levantamiento), entonces

$$F(t + 1) = F(t) + K.$$

**Demostración:**

Empleando la Definición 5.3 se tiene que

$$\begin{aligned}
 \pi(F(t + 1)) &= f(\pi(t + 1)) \\
 &= f(\pi(t)) \\
 &= \pi(F(t)),
 \end{aligned}$$

de la definición de  $\pi(t)$

$$\begin{aligned}\pi(F(t+1)) &= \pi(F(t)) \\ e^{2\pi i(F(t+1))} &= e^{2\pi i(F(t))} \\ e^{2\pi i(F(t+1))} e^{-2\pi i(F(t))} &= 1 \\ e^{2\pi i(F(t+1)-F(t))} &= 1 \\ F(t+1) - F(t) &= K \\ F(t+1) &= F(t) + K\end{aligned}$$

■

Como se puede consultar en [16] y [4], dada una función del círculo  $f$ ,  $F$  no es única, pero dados dos levantamientos de  $f$ ,  $F_1$  y  $F_2$ , se tiene que  $F_1 = F_2(\text{mod}1)$ , es decir, que dos levantamientos de la misma función del círculo difieren en una constante entera.

**Proposición 5.2** *Si  $f$  es un endomorfismo del círculo, entonces, para todo levantamiento  $F$  de  $f$  se tiene que*

$$F(t+m) = F(t) + mK$$

donde  $m, K \in \mathbb{Z}$ , para todo  $t \in \mathbb{R}$ .

$K$  es llamada el grado del levantamiento.

**Demostración:** La demostración se realizará por inducción matemática.

El caso  $m = 1$  se verifica directamente de la Definición 5.3.

Se supone válido el resultado para  $m$ .

Ahora si se considera  $m + 1$  se tiene que

$$\begin{aligned}
 F(t + m + 1) &= F(t + 1 + m) \\
 &= F(t + 1) + mK \\
 &= F(t) + K + mK \\
 &= F(t) + (m + 1)K
 \end{aligned}$$

■

En las Figuras 39 y 40 [4] se muestran dos funciones del círculo con uno de sus levantamientos. En la Figura 39 el grado de la función es 1 y en la Figura 40 el grado es 2.

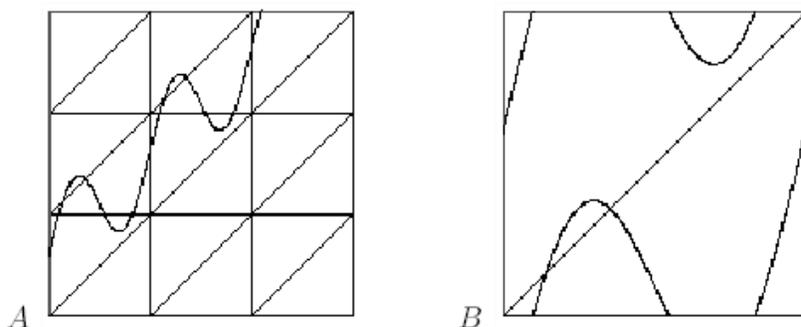


Figura 39: (A) es el levantamiento ( $F(x)$ ) de la función del círculo  $f(x) = x + 0.6 + 0.95\text{sen}(2\pi x)(\text{mod}1)$  que se muestra en (B). El grado del levantamiento es uno (Imagen obtenida de [4])

Dado que las funciones que se emplearán en el presente trabajo son de grado uno, en adelante se considerarán únicamente levantamientos de ese grado.

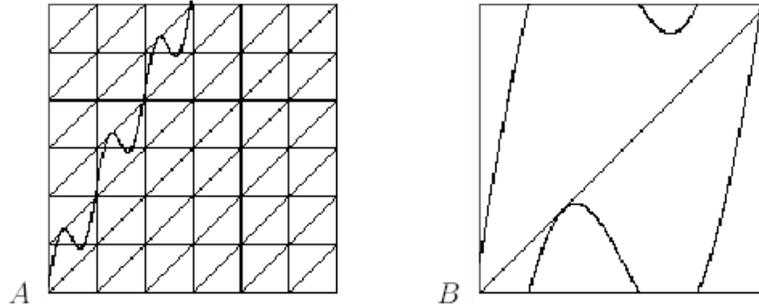


Figura 40: (A) es el levantamiento ( $F(x)$ ) de la función del círculo  $f(x) = 2x + 0.1 + 0.6\text{sen}(2\pi x)(\text{mod}1)$  que se muestra en (B). El grado del levantamiento es dos (Imagen obtenida de [4])

Si se considera una función del círculo  $f$  y se le itera sistemáticamente se obtiene una sucesión de puntos del círculo  $\phi_0, \phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$ . A continuación se tratará sobre el “avance promedio” del proceso.

**Proposición 5.3** *Sea  $f$  un endomorfismo del círculo, entonces el avance promedio de  $f$  o número de rotación, denotado como  $\rho(f(\varphi))$ , para algún punto del círculo  $\varphi$  es*

$$\rho(f(\varphi)) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} f^n$$

**Demostración:** *Considerando un punto del círculo  $\varphi$  e iterándolo  $n$  veces por  $f$  se tiene*

$$\varphi, f(\varphi), f^2(\varphi), \dots, f^n(\varphi).$$

*Ahora, el avance promedio sobre el círculo para esta secuencia es*

$$\frac{(f^n(\varphi) - f^{n-1}(\varphi)) + (f^{n-1}(\varphi) - f^{n-2}(\varphi)) + \dots + (f(\varphi) - \varphi)}{n},$$

pero como se forma una suma telescópica se tiene

$$\frac{f^n(\varphi) - \varphi}{n}.$$

La conclusión se sigue de hacer tender  $n$  a infinito. ■

Como se trata en [16], no siempre está definido el número de rotación, pero en caso de homeomorfismos no sólo lo está, sino que es único, es decir, su valor no depende de  $\varphi$ .

**Proposición 5.4** *Sea  $F$  un levantamiento de  $f$ , entonces*

$$\rho(F(\varphi)) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} F^n(\varphi)$$

$$\rho(F)(\text{mod}1) = \rho(f).$$

***Demostración:*** *La primera parte se demuestra empleando la misma técnica empleada en la Proposición 5.3. La segunda se deduce directamente de la Definición 5.3. ■*

Siguiendo el orden de las secciones anteriores, iniciaremos estudiando el oscilador cuando no se le aplica estimulación alguna, para luego tocar los casos de uno o más estímulos, pero antes mostraremos la notación que se empleará en adelante.

**Notación 5.1** Sean

$[x]$ : Parte entera de  $x$ .

$\{x\}$ : Parte fraccionaria de  $x$ .

$t$ : Variable temporal.

$t_0$ : El tiempo en que se registró el latido inmediato anterior.

$t_e$ : El tiempo entre  $t_0$  y la primera estimulación.

$t_f$ : El tiempo de estimulación del primer pulso (es decir,  $t_f = t_0 + t_e$ ).

$T_0$ : El período natural del oscilador.

$T_1(\cdot)$ : El tiempo entre latidos adyacentes, consecuencia de una estimulación intercalada en ellos.

$\tau$ : Tiempo entre pulsos.

$\phi(t)$ : Fase correspondiente al tiempo  $t$ .

$\varphi(t)$ : Función del círculo que describe el estado del oscilador.

$\phi(\cdot)$ : Levantamiento de  $\varphi(\cdot)$ .

$\phi^i$ : Fase donde se aplica el primer pulso.

$f_p(x)$ : Función de Transición de Fases con parámetros  $p$ .

$F_p(x) = f_p(\{x\}) + [x]$ : Levantamiento de  $f_p(\cdot)$ .

$g_{p,\tau}(x) = f_p(x) + \tau$ : Estado del oscilador perturbado.

$G_{p,\tau}(x) = g_{p,\tau}(\{x\}) + [x] = F_p(x) + \tau$ : Levantamiento de  $g_{p,\tau}(x)$ .

**Nota 5.1** *En las Secciones 3 y 3.1 (páginas 20 y 21) se emplearon conceptos biológicos como conglomerado y pulso. En adelante emplearemos los mismos nombres para sus equivalentes teóricos en el modelo matemático.*

## 5.2. Oscilador sin estimulación

Usando la Notación 5.1 se tiene que  $\varphi = \pi(\phi(t))$ .

Considerando explícitamente  $\phi(t)$  se tiene (ver Figura 41)

$$\phi(t) = \frac{t}{T_0} + \phi_0$$

donde  $\phi_0$  es el estado inicial del proceso y  $T_0$  es el período del conglomerado.

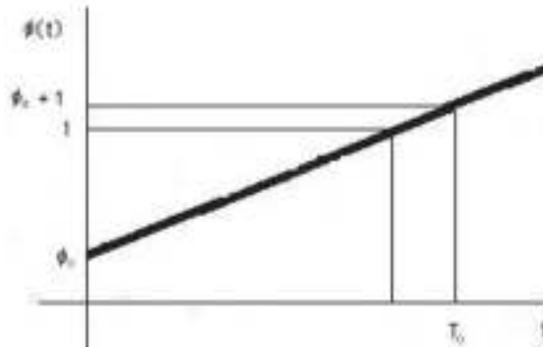


Figura 41: Gráfica de  $\phi(t)$

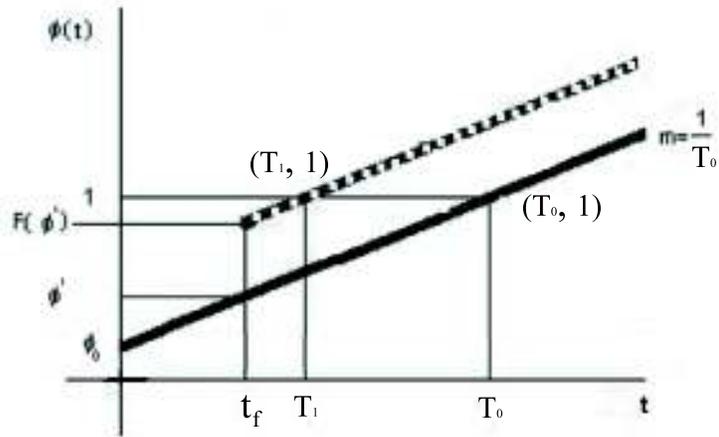


Figura 42: Construcción de la función  $F$ . El trazo continuo representa la función del tiempo contra fases (en el caso de no haber recibido estimulación alguna). La línea punteada representa la función de tiempos contra fases después de la aplicación de un pulso eléctrico en el tiempo  $t_f$ , con cierta intensidad y cierta polaridad. Como se ve, el tiempo donde se registró el latido, en el caso sin estimulación, es  $T_0$ , pero si se aplica un estímulo en el tiempo  $t_f$  el tiempo en que esperaríamos registrar el latido es  $T_1(t_f)$ . Estamos considerando que el latido inmediato anterior se registró en el tiempo cero.

### 5.3. Estimulación puntual

Empleando la descripción de la Sección 3.1 (página 21) se tiene que  $T_1(\cdot)$  depende tanto de las características del estímulo como del momento en que es aplicado, por lo que el proceso induce una función  $F(\phi^i)$  (Figura 42) que se deducirá a continuación. Como la diferencia entre  $T_0$  y  $T_1(\phi^i)$  ( $T_0$  y  $T_1(\phi^i)$  son mayores a cero) es atribuible a  $F(\phi^i)$  y considerando que la

pendiente del proceso de carga es  $\frac{1}{T_0}$  se sigue que

$$\frac{1}{T_0} = \frac{1 - F(\phi^i)}{T_1(\phi^i) - t_f}$$

por lo tanto

$$\begin{aligned} F(\phi^i) &= 1 - \frac{T_1(\phi^i) - t_f}{T_0} \\ &= 1 - \frac{T_1(\phi^i)}{T_0} + \phi^i \end{aligned}$$

Basado en el comportamiento eléctricos de conglomerados cardiacos bajo estímulos puntuales, proponemos la hipótesis de trabajo que si  $\phi^i \in [0, 1]$ , entonces  $F(\phi^i) \in [0, 1]$ <sup>9</sup>. Esta consideración tiene sentido ya que si el conglomerado es estimulado justo en el momento que se esta desarrollando un latido ( $\phi^i = 0$ ) no se observara desfaseamiento alguno, es decir,  $T_1(0) = T_0$ . Empleando la función  $F$  recién construida se tiene

$$\begin{aligned} F(0) &= 1 - \frac{T_0}{T_0} + 0 \\ &= 0. \end{aligned}$$

En caso que se estimulara justo en el siguiente latido ( $\phi^i = 1$ )

---

<sup>9</sup>Esta hipótesis es necesaria ya que de no cumplirse podrían existir valores de las fases que al aplicarles la función adquirirían valores de fase negativos, eso implicaría que cruzó por la fase que indica el latido, lo que significa que, en el modelo biológico, podríamos ubicarnos muy cerca, en tiempo, del latido inmediato anterior, dar un pulso y conseguir un latido, cosa que no está biológicamente justificado.

se tendría

$$\begin{aligned} F(1) &= 1 - \frac{T_0}{T_0} + 1 \\ &= 1 \end{aligned}$$

y si se esperaran dos latidos y se estimulara justo en el tercero ( $\phi^i = 2$ ) se tendría

$$\begin{aligned} F(2) &= 1 - \frac{T_0}{T_0} + 2 \\ &= 2, \end{aligned}$$

con lo que se evidencia que es un levantamiento, pero hace falta demostrar que la hipótesis se cumple para cualquier valor de fase entre cero y uno. Si la fase donde se aplica el pulso la llamamos  $\phi_i$  y la fase a donde se desplaza es  $\phi_f$  se tendría que

$$\begin{aligned} F(\phi_i) &= 1 - \frac{T_1(\phi_i)}{T_0} + \phi_i \\ &= 1 - \frac{T_0 + (\phi_i - \phi_f)T_0}{T_0} + \phi_i \\ &= \phi_f \end{aligned}$$

con lo que se justifica la hipótesis y se muestra que F es un levantamiento de grado 1, por lo que existe una función de la circunferencia, que llamaremos  $f_p$ , que representa a  $F$  [16]. La función  $f_p$  es conocida como la *Función de Transición de Fases (FTF)* [12].

#### 5.4. Función de transición de tiempos de latido(FTTL)

Existen muchas formas de estimular un conglomerado teórico, nosotros consideraremos el caso periódico, de período  $\tau$  en el tiempo, esto es posible por la hipótesis (iv) de la Sección 5 (página 52). Como se vio en la Sección 3.2 (página 23), es posible dar condiciones que permitan conseguir  $N$  latidos como consecuencia de haber aplicado  $M$  pulsos, el problema de identificar sincronizaciones implica poder calcular el tiempo en que se observará un latido como consecuencia de la aplicación de varios pulsos. Si se sabe que el oscilador latió en el tiempo  $t_0$  y después de ese momento recibió cierto número de perturbaciones es posible (bajo ciertas condiciones) saber el tiempo en que se presentará el siguiente latido. La función que calcula esto la llamaremos Función de Transición de Tiempos de Latido (FTTL) que se desarrollará a continuación.

Se denotará como  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$  a la Función de Transición de Tiempos de Latido, donde  $p$  son los parámetros de la función de transición de fases<sup>10</sup>,  $\tau$  el tiempo entre pulsos,  $t_0$  el tiempo en que se registró el latido inmediato anterior y  $t_e$  el tiempo entre  $t_0$  y  $t_f$  (que como se mencionó en la Notación 5.1,  $t_f = t_0 + t_e$ ). El Teorema 5.1 muestra la forma explícita de  $L_{p,\tau,t_0}$ , pero antes de su postulación y demostración formal haremos algunas consideraciones y una construcción intuitiva de la función.

Hoppensteadt en [18] páginas 197-200 y principalmente en [17] páginas 18-34 describe un modelo muy parecido al que empleamos para la construcción de la Función de Transición de Fases. En este trabajo el autor considera la ecuación diferencial  $\frac{d\phi}{dt} = \omega$ , donde  $\phi$  es la fase de oscilador y  $\omega$  es una constante

---

<sup>10</sup>Para el caso que estamos considerando en este trabajo es únicamente la intensidad del estímulo (b), pero en un caso mas general podrían existir otros.

mayor a cero. La construcción es equivalente a la de Glass [9], y como éste, considera los desfases del oscilador bajo la presencia de estímulos puntuales de cierta intensidad, Glass ha conseguido reproducir con su oscilador secuencias que presentan sincronización, cuasiperiodicidad e incluso caos. Muy importante es mencionar que Glass consigue simular secuencias que también son observables clínicamente.

La investigación que se realizó en el presente trabajo se basa en los escritos de Hoppensteadt y Glass, pero de lo que se ocupa es de calcular el tiempo en que un oscilador periódicamente forzado latirá y las condiciones necesarias para que esto suceda, además de otros resultados matemáticos. Hasta donde tenemos conocimientos esta formalización es inédita, de ahí su importancia.

Para construir la FTTL primeramente realizaremos algunas simplificaciones. Sin pérdida de generalidad, es posible considerar que el avance de la variable temporal se realiza a la misma velocidad el de las fases del oscilador, por lo que la gráfica del proceso tiene pendiente 1.

Si sabemos que se registró un latido en el tiempo  $t_0$  y no aplicamos estimulación alguna el tiempo de observación del siguiente latido sería en  $t_0 + 1$  ya que el tiempo y las fases avanzan a la misma velocidad (ver Figura 43).

En caso de que se consiga aplicar un estímulo (Figura 44), si  $t_0$  es el tiempo en que se registró un latido y se aplica un pulso de cierta intensidad  $t_e$  unidades de tiempo después del latido se consigue un desfase que origina

$$t_0 + 1 - (f(\phi^i) - \phi^i)^{11} \tag{3}$$

---

<sup>11</sup>La función  $f$  es la función de transición de fases.

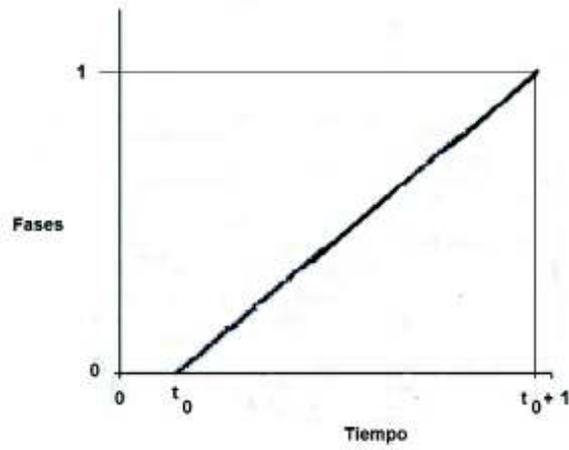


Figura 43: Si  $t_0$  es el tiempo en que se registró un latido teórico y no se aplica estimulación alguna el tiempo del siguiente latido sería en  $t_0 + 1$ , que es justamente donde las fases se igualan a uno.

Por comodidad se define la función

$$g(.) = f(.) + \tau \quad (4)$$

y la ecuación (3) se puede desarrollar de la siguiente forma

$$\begin{aligned} t_0 + 1 - (f(\phi^i) - \phi^i) &= t_0 + 1 - (f(\phi^i) - \phi^i) + \tau - \tau \\ &= t_0 + 1 - g(\phi^i) + \phi^i + \tau \end{aligned}$$

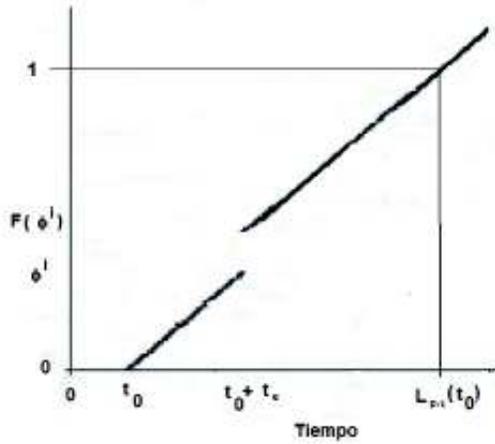


Figura 44: Si  $t_0$  es el tiempo en que se registró un latido teórico y se aplica un pulso de cierta intensidad  $t_e$  después del latido se consigue un desfaseamiento que origina que tiempo del siguiente latido ya no sea  $t_0 + 1$ .

En caso de aplicar dos estimulaciones con un intervalo temporal de  $\tau$  unidades (Figura 45) se tiene

$$\begin{aligned}
 t_0 + 1 - (f(\phi^i) - \phi^i) - (f(g(\phi^i)) - g(\phi^i)) &= \\
 t_0 + 1 - f(\phi^i) + \phi^i - f(g(\phi^i)) + g(\phi^i) + 2\tau - 2\tau &= \\
 t_0 + 1 - g(\phi^i) + \phi^i - g^2(\phi^i) + g(\phi^i) + 2\tau &= \\
 t_0 + 1 + \phi^i - g^2(\phi^i) + 2\tau &
 \end{aligned}$$

Por inducción puede calcularse el tiempo latido despues de  $K$  estímulos de la siguiente forma

$$t_0 + 1 + \phi^i - g^K(\phi^i) + K\tau.$$

La condición para conseguir un latido es que el proceso descrito lleve a que la fase iguale el valor uno, que representa realizar

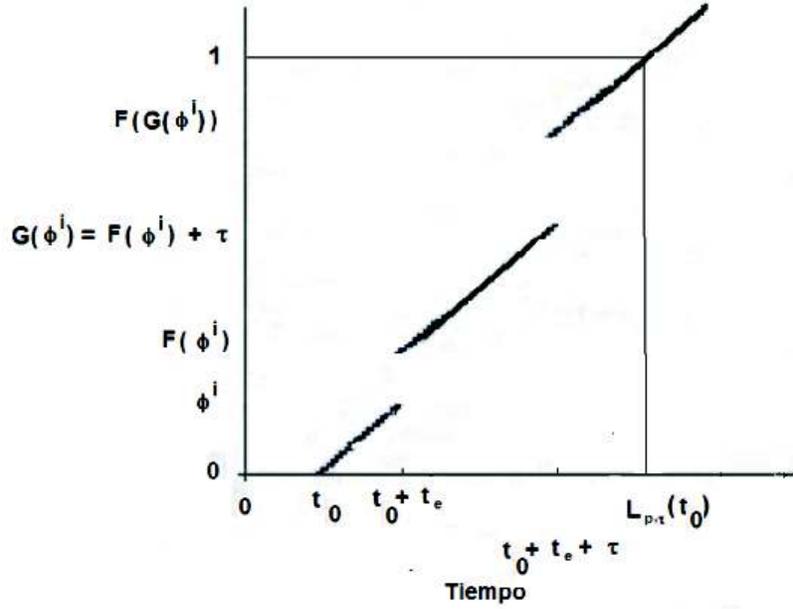


Figura 45:  $t_0$  es el tiempo en que se registró un latido teórico, se aplican dos pulsos de cierta intensidad, uno  $t_e$  después del latido y otro  $t_e + \tau$ .

un giro completo del círculo unitario que empleamos para la construcción, es decir

$$K = \text{mín} \{l \in \mathbb{N} \cup \{0\} : g_{p,\tau}^l(\phi^i) \geq 1\}.$$

Por construcción se puede considerar que  $\phi^i = t_e$ .

A continuación se procederá a la postulación y demostración formal del Teorema.

**Teorema 5.1 (FTTL)** Sean  $g_p$ ,  $\tau$ ,  $t_0$  y  $t_e$  de acuerdo a la Notación 5.1, y se cumple que  $\rho(G_{p,\tau}(\phi^i)) > 0$  y  $g(0) = \tau$ , entonces, la función de transición de tiempos de latido es

$$L_{p,\tau,t_0}(t_e) = t_0 + 1 + t_e - g_{p,\tau}^K(t_e) + K\tau \quad (5)$$

donde

$$K = \min \{l \in \mathbb{N} \cup \{0\} : g_{p,\tau}^l(t_e) \geq 1\} \quad (6)$$

**Demostración:** Considerando: la construcción previa al teorema, que la pendiente de cada uno de los tramos de recta es uno y que un latido se consigue cuando la fase del sistema alcanza el valor uno (ecuación (6)). Entonces

$$1 = \frac{g_{p,\tau}^K(t_e) - 1}{t_0 + t_e + K\tau - L_{p,\tau,t_0}(t_e)},$$

la demostración se sigue de despejar  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$ . ■

La ecuación (6) la llamaremos *Condición de Latido*.

A continuación se mostrarán algunos resultados concernientes a la Función de Transición de Tiempos de Latido y sus elementos constituyentes.

**Proposición 5.5** Sea  $G_{p,\tau}(\phi)$  un levantamiento de  $g_{p,\tau}(\varphi)$  que cumple  $\rho(G_{p,\tau}(\phi)) > 0$ , entonces, la función de transición de tiempos de latido está bien definida.

**Demostración:** Como  $\rho(G_{p,\tau}(\phi)) > 0$ , por la Proposición 5.4, se tiene que  $\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} (G_{p,\tau}^n(\phi)) > 0$ , esto implica que  $G_{p,\tau}^n(\phi)$  tiende al infinito conforme  $n$  también lo hace, por lo tanto que existe un entero positivo  $n^*$  tal que  $G_{p,\tau}^n(\phi) > [\phi] + 1$  para toda  $n > n^*$ , que es la condición de latido (ecuación (6)). ■

**Proposición 5.6** Dado  $F_p(\cdot)$ , un levantamiento de la función de transición de fases  $f_p$  que cumple que  $F_p(\phi) \geq 0$  y  $\tau > 1$ ,

entonces, la función de transición de tiempos de latido está bien definida.

**Demostración:** De la definición de  $G_{p,\tau}(\phi)$  se tiene que

$$\begin{aligned}
G_{p,\tau}(\phi) &= F_p(\phi) + \tau \\
&= F_p(\phi) + [\tau] + \{\tau\}, \\
G_{p,\tau}^2(\phi) &= F_p(F_p(\phi) + [\tau] + \{\tau\}) + [\tau] + \{\tau\} \\
&= F_p(F_p(\phi) + \{\tau\}) + 2[\tau] + \{\tau\}, \\
G_{p,\tau}^3(\phi) &= F_p(F_p(F_p(\phi) + \{\tau\}) + 2[\tau] + \{\tau\}) \\
&= F_p(F_p(F_p(\phi) + \{\tau\})) + 3[\tau] + \{\tau\}, \\
&\dots \\
G_{p,\tau}^n(\phi) &= F_p \circ F_p \circ \dots \circ F_p(F_p(\phi) + \{\tau\}) + n[\tau] + \{\tau\}.
\end{aligned}$$

empleamos la relación anterior para calcular el número de rotación de  $G_{p,\tau}(\phi)$ .

$$\rho(G_{p,\tau}(\phi)) = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} G_{p,\tau}^n(\phi) \geq [\tau] > 0.$$

Por lo tanto, la conclusión se sigue de la Proposición 5.5. ■

**Proposición 5.7** Sea  $G_{p,\tau}(\phi)$  un homeomorfismo creciente, que cumple  $\rho(G_{p,\tau}(\phi)) > 0$  y  $G_{p,\tau}(0) = \tau$ , entonces,  $K(t_e)$  es una función constante por tramos, cada uno está definido en  $[\phi_i, \phi_{i-1})$  y  $\lim_{\phi^- \rightarrow \phi_i} K(\phi) - \lim_{\phi^+ \rightarrow \phi_i} K(\phi) = 1$ , donde  $\phi_i = G_{p,\tau}^{-i}(1)$  para toda  $i \in \mathbb{N}$  (Figura 46).

**Demostración:** Definimos  $I = [\phi_1, 1)$ .

Como  $\phi_i = G_{p,\tau}^{-i}(1)$  para toda  $i \in \mathbb{N}$

Si  $\phi^* \in I$  implica que  $G_{p,\tau}(\phi^*) \in [1, G_{p,\tau}(1))$ , lo que significa que se cruzó la fase privilegiada, por tanto  $K = 1$ .

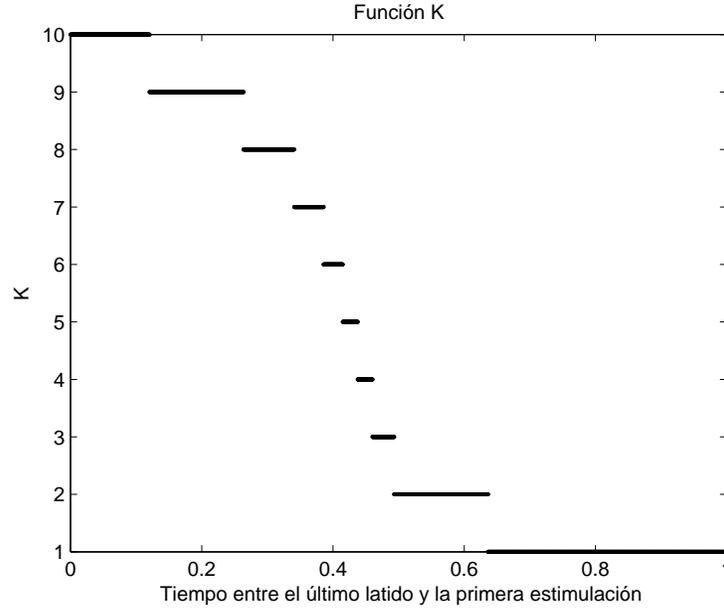


Figura 46: Función K donde se hace variar el tiempo entre el latido anterior y la primera estimulación. Intensidad del estímulo igual a 0.9 y tiempo entre pulsos de 0.2 (Homeomorfismo).

Si  $\phi^* \in G_{p,\tau}^{-1}(I)$  implica que  $G_{p,\tau}^2(\phi^*) \in [1, G_{p,\tau}(1))$ , lo que significa que se cruzó la fase privilegiada, por tanto  $K = 2$ .

Continuando la secuencia se llega a que si  $\phi^* \in G_{p,\tau}^{-m+1}(I)$  implica que  $G_{p,\tau}^m(\phi^*) \in [1, G_{p,\tau}(1))$ , por lo tanto  $K = m$ . Esta construcción también garantiza que los saltos de la función sean enteros y unitarios. ■

**Proposición 5.8** Sea  $G_{p,\tau}(\phi)$  un homeomorfismo creciente, que cumple  $\rho(G_{p,\tau}(\phi)) > 0$  y  $G(0) = \tau$ , entonces,  $K(t_e)$  es decreciente (Figura 47) y  $\tau \in (\phi_m, \phi_{m-1})$ , donde  $\phi_i = G^{-i}(1)$  para toda  $m \in \mathbb{N} \cup \{0\}$

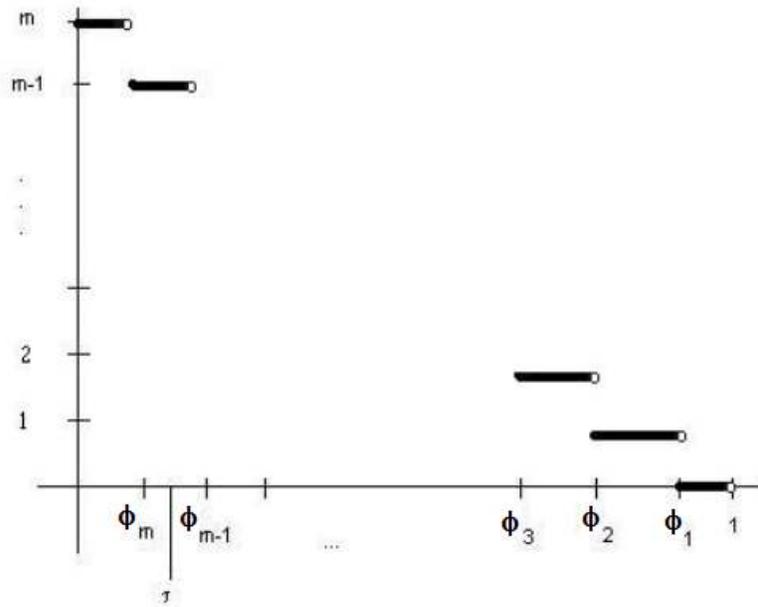


Figura 47: Gráfica de  $K$

**Demostración:** Como  $G^{-1}$  está bien definida por ser un homeomorfismo se puede construir la sucesión  $1, \phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n$ , que es decreciente por que  $G_{p,\tau}(\phi) > \phi$ , lo que implica que existe una  $m \in \mathbb{N}$  tal que  $0 \in (\phi_{m+1}, \phi_m)$  y además se cumple que  $G_{p,\tau}(\phi_{m+1}, \phi_m) = (\phi_m, \phi_{m-1})$ .

Como  $0 \in (\phi_{m+1}, \phi_m)$ , entonces  $G_{p,\tau}(0) \in (\phi_m, \phi_{m-1})$  y como  $G_{p,\tau}(0) = \tau$  entonces  $\tau \in (\phi_m, \phi_{m-1})$ . ■

**Proposición 5.9**  $K(t_e)$  es 1-periódica.

**Demostración:** De la definición de  $K(t_e)$  (ecuación 6) se tiene que

$$K(t_e) = \min \{l \in \mathbb{N} \cup \{0\} : g_{p,\tau}^l(t_e) \geq 1\}$$

ahora

$$K(t_e + 1) = \text{mín} \{l \in \mathbb{N} \cup \{0\} : g_{p,\tau}^l(t_e + 1) \geq 1\},$$

pero la composición de una función periódica consigo misma es periódica por lo que la demostración se sigue de considerar cada intervalo de  $t_e$  donde la  $K$  no cambia. ■

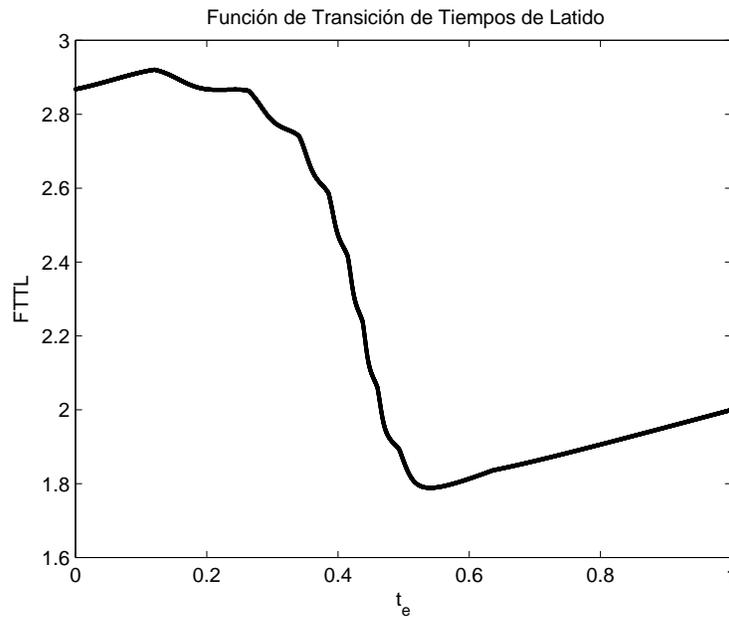


Figura 48: Función de transición de tiempos de latido donde se hace variar el tiempo entre el latido anterior y la primera estimulación. Tiempo de latido anterior es uno, intensidad del estímulo igual a 0.9 y tiempo entre pulsos de 0.2 (Homeomorfismo).

**Proposición 5.10** Sea  $g_{p,\tau}(t_e)$  un homeomorfismo creciente, que cumple  $\rho(G_{p,\tau}(t_e)) > 0$  y  $g(0) = \tau$ , entonces  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$  es continua (Figura 48).

**Demostración:** Por la Proposición 5.5 la existencia de  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$  está garantizada. Por la definición de  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$  (Teorema 5.1) y dado que  $g_{p,\tau}(t_e)$  es un homeomorfismo, se tiene que  $g_{p,\tau}(t_e)$  es continua, por lo tanto su composición  $K$ -ésima también lo es. El único posible problema podría surgir justo en  $\phi^* = g^{-K}(1)$ , pero calculando los límites por ambos lados y considerando las Proposiciones 5.7 y 5.9 se tiene que

$$\begin{aligned}
\lim_{\phi^i \rightarrow \phi^*} L_{p,\tau,t_0}(\phi) &= t_0 + 1 + \phi^* - g^{K+1}(\phi^*) + (K+1)\tau \\
&= t_0 + 1 + \phi^* - g^{K+1}(g^{-K}(1)) + (K+1)\tau \\
&= t_0 + 1 + \phi^* - g(1) + (K+1)\tau \\
&= t_0 + 1 + \phi^* - (\tau + 1) + (K+1)\tau \\
&= t_0 + \phi^* + K\tau
\end{aligned}$$

Por otro lado

$$\begin{aligned}
\lim_{\phi^{i+} \rightarrow \phi^*} L_{p,\tau,t_0}(\phi) &= t_0 + 1 + \phi^* - g^K(\phi^*) + K\tau \\
&= t_0 + 1 + \phi^* - g^K(g^{-K}(1)) + K\tau \\
&= t_0 + 1 + \phi^* - 1 + K\tau \\
&= t_0 + \phi^* + K\tau
\end{aligned}$$

■

**Proposición 5.11** Empleando la  $G_{p,\tau}$  de la Notación 5.1 que cumple,  $\rho(G_{p,\tau}(\phi)) > 0$ , entonces, la función de transición de tiempos de latido es un levantamiento.

***Demostración:*** Por la Proposición 5.5  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$  existe. Por la definición de  $L_{p,\tau,t_0}(t_e)$ , la periodicidad de  $K(t_e)$  y de  $g^K(t_e)$  y la ecuación (5) se tiene que

$$\begin{aligned} L_{p,\tau,t_0}(t_e + 1) &= t_0 + 1 + (t_e + 1) - g^K(t_e + 1) + K(t_e + 1)\tau \\ &= t_0 + 1 + (t_e + 1) - g^K(t_e) + K(t_e)\tau \\ &= L_{p,\tau,t_0}(t_e) + 1 \end{aligned}$$

■

**Proposición 5.12** Sea  $G(\phi)$  un levantamiento de grado  $n$  de una función de la circunferencia  $g(\varphi)$ , entonces,

$$G^m(\phi + 1) = G^m(\phi) + n^m.$$

***Demostración:*** La demostración se efectuará por inducción. Si  $m = 1$  el resultado se verifica de la definición de levantamiento con grado  $n$ . Considerando  $m + 1$  se tiene

$$\begin{aligned} G^{m+1}(\phi + 1) &= G(G^m(\phi + 1)) \\ &= G(G^m(\phi) + n^m) \\ &= G^{m+1}(\phi) + n(n^m) \\ &= G^{m+1}(\phi) + n^{m+1} \end{aligned}$$

■

## 6. Conclusiones

La extrema complejidad de algunos sistemas donde se presentan ritmos, entre ellos el corazón, hace importante realizar estudios para tratar de obtener teorías para entenderlos y eventualmente controlarlos. El presente trabajo se centra en construir y analizar la función que dimos en llamar función de transición de tiempos de latido, que predice el momento en que el modelo de Glass registrará un latido, como consecuencia del tipo de pulsos aplicados, el tiempo entre ellos y el momento de la aplicación del primer pulso.

Para hacer este trabajo fue conveniente revisar la anatomía del corazón, enfatizando en la estructura del miocardio especializado. También se revisaron conceptos de fisiología, se estudió tanto el ciclo sanguíneo como el eléctrico, se trató la definición de tejidos excitables y se consideraron las propiedades eléctricas del corazón, el comportamiento iónico que da lugar al potencial de acción, los tipos de ondas en el corazón y los electrocardiogramas. También se consideraron algunas afecciones del ritmo cardiaco, los bloqueos aurículo-ventriculares.

Posteriormente se estudió un modelo biológico basado en conglomerados cardiacos, se consideró el efecto de estimularlo puntualmente y se hizo notar que el tiempo esperado en que volvería a latir cambiaba dependiendo de la intensidad del estímulo, así como el momento en que se aplicaba. También se analizaron los casos en que se dan pulsos periódicos del mismo tipo y se hizo notar que su respuesta podría presentar sincronización, cuasiperiodicidad o caos, dependiendo del momento en que se iniciaba la primera estimulación, el tiempo entre perturbaciones y la intensidad.

Una vez revisado todo el aspecto biológico se pasó directamente a los modelos matemáticos. Primero se revisó el modelo de Leon Glass, que basado en mapeos del círculo permite simular ciclos, se consideró el caso sin estimulaciones; empleando el caso de una estimulación se llegó a la obtención de la función de transición de fases (FTF), nos detuvimos algo de tiempo en recopilar parte de lo reportado en la literatura sobre esta función, se consideró su construcción, se obtuvo la zona de homeomorfismos, se calculó el lugar donde se encuentran máximos y mínimos locales cuando existen, se revisó el estudio de un modelo basado en FTF que simula estimulación periódica y se reportaron sus posibles comportamientos: sincronización, cuasiperiodicidad y caos. Se mostró un diagrama de sincronizaciones, se estudiaron las simetrías de este diagrama y se consideraron caso clínicos relacionados con el problema de estimular periódicamente un oscilador.

Entrando a lo sustancial del trabajo se construyó y analizó la función de transición de tiempos de latido (FTTL), se dedujeron sus condiciones de existencia y donde es continua. Se encontraron otras funciones que también fueron estudiadas, ejemplo de ellas es la función  $K$  (el número necesario de estímulos para conseguir un latido en ciertas condiciones). Se demostró que la función  $K$  es una función continua a tramos, que la distancia entre los puntos de discontinuidad es de longitud uno (en ciertas condiciones) y es 1-periódica, lo cual permite estudiar su comportamiento en el intervalo  $(0,1]$  y conocer el efecto de perturbaciones con cualquier fase inicial.

Es de notar que en este trabajo se establecieron una serie de resultados formales cuya validez se extiende más allá del sistema de marcapasos cardiacos, y que podrá aplicarse a sistemas

donde se pueda usar el modelo de Glass. Hasta donde tenemos conocimiento no hay en la literatura una formalización de la función de transición de tiempos de latido, por lo que este trabajo resulta importante por ese hecho, y porque abre una línea de investigación sobre un problema ya estudiado pero desde una perspectiva diferente. A nuestro juicio después de establecer los resultados formales descritos en las páginas anteriores, haría falta una exploración muy amplia de otras cuestiones como localizar el conjunto de parámetros de trenes de estimulaciones periódicas de distinta longitud, que puedan acortar o alargar el tiempo en que ocurre un latido, con el proyecto de mejorar el control que pueda tenerse de osciladores no lineales con ciclo atractor robusto y en particular enriquecer el control de los marcapasos cardiacos.

## Referencias

- [1] Arnold, V.I., “Cardiac arrhythmias and circle mappings”, *Chaos* 1(1), pp 20-24 (1991).
- [2] Barriga, C. y Ongay, F., “El modelo de FitzHugh-Nagumo para el potencial eléctrico de una neurona”, *Aportaciones Matemáticas, serie comunicaciones* 31 (2003).
- [3] Beuter, A., Glass, L., Mackey, M., Titcombe, M. (editores), “Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine”, Springer, New York (2003).
- [4] Díaz, I.E., “Sistemas Dinámicos en el círculo”, Tesis Profesional, UAEM (1996).
- [5] Glass, L., Shier, A., Perez, R., “Bifurcation and Chaos in a Periodically Stimulated Cardiac Oscillator”; *Physica* 7D, pp.: 89-101 (1983).
- [6] Glass, L., Guevara, M., Belair, J., Shier, A., “Global Bifurcations of periodically forced biological oscillator”, *American Physical Review A* vol. 29 num.3: 1348-57 (1984).
- [7] Glass, L. y Winfree, A. T., “Discontinuities in phase-resetting experiments”, *Am. J. Physiol.* 246 (Regular Integrative Comp. Physiol. 15): R251-58 [5.4, 6.3] (1984).
- [8] Glass, L., Goldberger, M., Shrier, A., “Nonlinear dynamics, chaos and complex cardiac arrhythmias”, *Proc. R. Soc., Lond.* A413, pp 9-26 (1987).
- [9] Glass, L., Mackey, M., “From clocks to chaos”, Princeton University Press, New Jersey (1988).

- [10] Glass, L., “Cardiac arrhythmias and circle maps—a classical problem”, *Chaos* 1 vol.1 num.1, pp 13-19 (1991).
- [11] Guadalajara, J., “Cardiología”, Mendez editores, México (2003).
- [12] Guevara, M., Glass, L., “Phase Locking, Period Doubling Bifurcations and Chaos in a Mathematical Model of a Periodically Driven Oscillator: A Theory for the Entrainment of Biological Oscillators and the Generation of Cardiac Dysrhythmias”, *Journal of Mathematical Biology* 14, pp 1-23 (1982).
- [13] Guevara, M., Shier, A., Glass, L., “Phase resetting of spontaneously beating embryonic ventricular heart cell aggregates”, *Journal of American Physiology*, pp H1298-H1303 (1986).
- [14] Guevara, M., Shier, A., Glass L, “Phase-locked rhythms in periodically stimulated heart cell aggregates”, *American Journal of Physiology* 254 (Heart Circ. Physiol. 23), H1-H10 (1988).
- [15] Guyton, A., “Textbook of medical physiology”, ed. W.B.Saunders Company, Philadelphia (1976).
- [16] Guzman, A., “Dinámica generada por homeomorfismos del círculo”, Tesis profesional, UNAM (1988).
- [17] Hoppensteadt, F. C., “An introduction to the mathematics of neurons”, Cambridge University Press (1997)
- [18] Hoppensteadt, F. C., Peskin, C. S., “Modeling and simulation in medicine and the life science”, Springer-Verlag (2002)

- [19] Jalife, J., Moe, G.K., “Effect of electrotonic potencial on pacemaker activity of canine Purkinje fibers in relation to parasystole”, *Circ. Res.* 39: 801-808 (1976).
- [20] Russell, Hobbie, “Intermediate physics for medicine and biology”, tercera edición.
- [21] Salvat Editores, “Gran enciclopedia Salvat”, S.A., Barcelona (2000).
- [22] Stuttman, H.S. editores, “Enciclopedia Medicina y salud”, NY (1967).

## Índice de figuras

1.	Anatomía del corazón humano (Imagen obtenida de [21]) . . . . .	6
2.	Miocardio especializado en el corazón humano (Imagen obtenida de [11]) . . . . .	7
3.	Ciclo sanguíneo en el corazón humano (Imagen obtenida de [22]) . . . . .	8
4.	Ciclo eléctrico en el corazón (Imagen obtenida de [22]) . . . . .	9
5.	Potencial de acción (Imagen obtenida de [2]) . . .	11
6.	Curva típica del potencial de acción cardiaco (Imagen obtenida de [11]) . . . . .	13
7.	Galvanómetro registrando voltaje sobre el cuerpo a consecuencia de la actividad del corazón (Imagen obtenida de [15]) . . . . .	14
8.	Electrocardiograma humano normal (Imagen obtenida de [21]) . . . . .	15
9.	Electrocardiograma humano normal. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15]) . . . . .	16
10.	Bloqueo aurículo-ventricular de primer grado. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15]) . . . . .	17

11.	Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado, tipo I. La flecha indica el lugar donde no se registró el pulso correspondiente al ventrículo. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15]) . . . . .	18
12.	Bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado, tipo II. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15]) . . . . .	18
13.	Bloqueo aurículo-ventricular de tercer grado. En el esquema inferior: las barras anchas y altas representan la actividad de los ventrículos; y las pequeñas delgadas la de las aurículas (La imagen es una modificación de la que aparece en [15]) . . . . .	19
14.	Conglomerados cardiacos (aproximadamente de $100\mu\text{m}$ de diámetro) de células cardiacas del ventrículo de embriones de pollo de 7 días de gestación. Todas las células del conglomerado están eléctricamente acopladas y laten con la misma frecuencia intrínseca (Imagen obtenida de [6]) . . . . .	20
15.	Registro eléctrico transmembranal de un conglomerado de miocitos de pollo, que late espontáneamente y periódicamente ( $114\mu\text{m}$ de diámetro) (Imagen obtenida de [7]) . . . . .	21

16. Cambio en el tiempo entre latidos a consecuencia de la aplicación de un pulso de cierta intensidad.  $T_0$  es el período natural del oscilador,  $T_1$  es el tiempo resultante de la estimulación (recupera en un corto tiempo su período original  $T_0$ ),  $t_e$  es el tiempo transcurrido entre el inicio del latido anterior y el momento de aplicación del pulso (barra alta y delgada) (Imagen obtenida de [6]) . . . . . 22
17. Cambio en el tiempo entre potenciales de acción en un conglomerado de células ventriculares de corazón de pollo. El número que precede en cada renglón es la cantidad de milisegundos transcurridos entre el inicio del potencial de acción anterior y el pulso. En la gráfica se muestra una estimulación de 6.5nA durante 20ms. El primer trazo representa el ciclo de control (conglomerado que no es estimulado) (Imagen obtenida de [13]) . . . . . 23
18. Gráficas de la longitud de un ciclo obtenido de fibras de Purkinje después de recibir un pulso eléctrico de corta duración. La longitud del ciclo (expresado en porcentaje del ciclo de control) es graficado como función de  $t_e$ . El círculo representa pulsos de 2.6nA y el triángulo de 5.0nA (el ciclo de control fue de 1575msec) (Imagen obtenida de [19]) . . . . . 24

19.	Conglomerado de células cardiacas de $105\mu\text{m}$ de diámetro, que presenta actividad eléctrica autosostenida, al que es estimulado con pulsos de $11\text{nA}$ . En el inciso A se considera un tiempo entre pulsos (que llamaremos $\tau$ ) de $300\text{ms}$ y se observa que se registran secuencias periódicas de 3 pulsos (barras delgadas verticales) por 2 latidos (sincronización 3:2). En B el tiempo entre pulsos es de $290\text{ms}$ y se registraron 8 pulsos por 5 latidos (sincronización 8:5). En C el tiempo entre pulsos es de $270\text{ms}$ y la respuesta ya no es periódica, aunque se aproxima a ser 5:3 (Imagen obtenida de [14]) . . . . .	25
20.	Regiones de sincronización en conglomerados de células cardiacas. El eje de las abcisas corresponde a la normalización del tiempo entre estímulos, y el de las ordenadas representa la intensidad (Imagen obtenida de [6]) . . . . .	26
21.	Relación entre los estados del potencial de acción y las fases del círculo. . . . .	28
22.	Construcción de la función de transición de fases. En la figura, $\varphi$ representa la fase de entrada, $\theta$ la fase resultante, $b$ es la intensidad de la perturbación y el signo de $b$ la polaridad. En la imagen $b > 0$ (Imagen tomada de [12]). . . . .	29
23.	Construcción de la función de transición de fases. En la figura $\varphi$ representa la fase de entrada, $\theta$ la fase resultante, $b$ la intensidad de la perturbación y el signo de esta última la polaridad. En la imagen $b > 0$ . . . . .	32

24.	Función de transición de fases para $b=0.9$ (homeomorfismo) . . . . .	36
25.	Función de transición de fases para $b=-0.9$ (homeomorfismo) . . . . .	36
26.	Función de transición de fases para $b=1.2$ (no homeomorfismo) . . . . .	37
27.	Función de transición de fases para $b=-1.2$ (no homeomorfismo) . . . . .	37
28.	Efecto de estimulaciones periódicas, con un intervalo de 0.3 del período natural del oscilador. El cuadro negro indica el inicio de la oscilación, las estrellas indican las fases donde se dieron las perturbaciones y los arcos de diferentes tonos los arcos recorridos entre una perturbación y otra. . .	41
29.	Tres momentos de la iteración de la función de transición de fases de Glass cuando $b$ es 0.5, $\tau$ es 0.3 y la condición inicial es 0.1. Todas estas cantidades son en términos del período natural del oscilador. . . . .	42
30.	Efecto de estimulaciones periódicas, $\tau$ es 0.9, $b$ es 0.95 y la condición inicial de 0.1. Después de un periodo transitorio las perturbaciones caen todas en la vecindad de un punto fijo atractor, un análisis mas detallado mostraría una sincronización 1:1 (revisar el pie de página respectiva al texto). . . .	43
31.	Efecto de estimulaciones periódicas, $\tau$ es 0.75, $b$ es 0.95 y la condición inicial de 0.1. Se obtiene un comportamiento próximo a cierta sincronización, pero sin conseguirlo. . . . .	43

32.	Efecto de 1000 iteraciones correspondientes a $b$ igual a 1.13, $\tau$ igual a 0.65 y condición inicial 0.1. Nótese lo difícil que es advertir cuando late el sistema y cuando no. . . . .	44
33.	Diagrama de sincronizaciones para el modelo de Glass (Imagen obtenida de [10]) . . . . .	45
34.	Gráfica de la iteración de la función de transición de fases cuando $b$ es igual a 0.9, $\tau$ es igual a 1.13 y la condición inicial es 0.1. El eje de las abcisas representa las fases iniciales y el de las ordenadas las fases resultantes. . . . .	50
35.	Gráfica de tiempos entre un latido y el siguiente con $b$ igual a 0.9 $\tau = 1.13$ y diferentes condiciones iniciales (eje de las abcisas). El eje de las ordenadas representa el tiempo entre latidos. Esta gráfica se realizó empleando la teoría que se usa para la explicación del Teorema 5.1, página 72). . . . .	52
36.	Desfasamiento en el ciclo de un oscilador debido a una perturbación puntual. La línea continua es la gráfica correspondiente al oscilador sin estimular y la punteada es el recorrido después de la aplicación de la perturbación en la fase $\varphi(t)$ . $\Phi(\cdot)$ y $F(\cdot)$ son los levantamientos de $\varphi(\cdot)$ y $f(\cdot)$ respectivamente . . . . .	54
37.	Construcción del levantamiento de la función $g$ . $\Phi$ y $F$ son los levantamientos de $\varphi$ y $f$ respectivamente. . . . .	56
38.	Proyección canónica (Imagen obtenida de [4]) . . . . .	57

39.	(A) es el levantamiento (F(x)) de la función del círculo $f(x) = x + 0.6 + 0.95\text{sen}(2\pi x)(\text{mod}1)$ que se muestra en (B). El grado del levantamiento es uno (Imagen obtenida de [4]) . . . . .	60
40.	(A) es el levantamiento (F(x)) de la función del círculo $f(x) = 2x + 0.1 + 0.6\text{sen}(2\pi x)(\text{mod}1)$ que se muestra en (B). El grado del levantamiento es dos (Imagen obtenida de [4]) . . . . .	61
41.	Gráfica de $\phi(t)$ . . . . .	64
42.	Construcción de la función F. El trazo continuo representa la función del tiempo contra fases (en el caso de no haber recibido estimulación alguna). La línea punteada representa la función de tiempos contra fases después de la aplicación de un pulso eléctrico en el tiempo $t_f$ , con cierta intensidad y cierta polaridad. Como se ve, el tiempo donde se registró el latido, en el caso sin estimulación, es $T_0$ , pero si se aplica un estímulo en el tiempo $t_f$ el tiempo en que esperaríamos registrar el latido es $T_1(t_f)$ . Estamos considerando que el latido inmediato anterior se registró en el tiempo cero. . . . .	65
43.	Si $t_0$ es el tiempo en que se registró un latido teórico y no se aplica estimulación alguna el tiempo del siguiente latido sería en $t_0 + 1$ , que es justamente donde las fases se igualan a uno. . . . .	70

44.	Si $t_0$ es el tiempo en que se registró un latido teórico y se aplica un pulso de cierta intensidad $t_e$ después del latido se consigue un desfaseamiento que origina que tiempo del siguiente latido ya no sea $t_0 + 1$ . . . . .	71
45.	$t_0$ es el tiempo en que se registró un latido teórico, se aplican dos pulsos de cierta intensidad, uno $t_e$ después del latido y otro $t_e + \tau$ . . . . .	72
46.	Función K donde se hace variar el tiempo entre el latido anterior y la primera estimulación. Intensidad del estímulo igual a 0.9 y tiempo entre pulsos de 0.2 (Homeomorfismo). . . . .	75
47.	Gráfica de K . . . . .	76
48.	Función de transición de tiempos de latido donde se hace variar el tiempo entre el latido anterior y la primera estimulación. Tiempo de latido anterior es uno, intensidad del estímulo igual a 0.9 y tiempo entre pulsos de 0.2 (Homeomorfismo). . .	77

## Índice alfabético

- Levantamiento, 58
- Aurículas, 5
- Automatismo, 12
- Bloqueos Aurículo-Ventriculare,  
Grado 2, Tipo II, 17
- Bloqueos Aurículo-Ventriculares,  
16
- Bloqueos Aurículo-Ventriculares,  
grado 1, 17
- Bloqueos Aurículo-Ventriculares,  
Grado 2, Tipo I, 17
- Bloqueos Aurículo-Ventriculares,  
Grado 3, 19
- Complejo QRS, 15
- Condición de Latido, 73
- Conglomerados celulares, 21
- Diagramas de sincronización, 25,  
44
- Electrocardiograma, 14
- Función de transición de fases,  
3
- Función de Transición de Fases  
(FTF), 67
- Función de Transición de Fases  
(ftf), 30
- Función de transición de tiempos de latido, 3
- Función del círculo en el círculo, 57
- Haz de His, 6
- Hemisferio inferior, 30
- Hemisferio superior, 30
- Latido, 12
- Levantamientos, grado, 58
- Ley del “Todo o nada”, 11
- Miocardio, 6
- Miocardio especializado, 5
- Número de rotación, 61
- Nodo aurículo-ventricular, 6
- Nodo seno-atrial, 6
- Onda P, 15
- Onda T, 15
- Período refractario, 12
- Potencial de acción, 11
- Potencial de reposo, 10
- Propiedad excito-conductora, 5
- Proyección Canónica, 57
- Pulso, 21
- Tejido de Purkinje, 6

Tejidos excitables, 10

Umbral, 10

Ventrículos, 5