

Mapeos, Biestabilidad y Bifurcaciones en la Curva de Restitución Eléctrica.

AYARI FUENTES HERNÁNDEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Hoja de Datos del Jurado

1.-Datos del alumno

Fuentes

Hernández

Ayari

52 78 0518

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Física

099542788

2.-Datos del Tutor

Dr.

Jorge Humberto

Arce

Rincón

3.-Datos del sinodal 1

Dr.

Rafael

Pérez

Pascual

4.-Datos del sinodal 2

Dr.

Pablo

Padilla

Longoria

5.-Datos del sinodal 3

Dr.
Carlos
Villarreal
Luján

6.-Datos del sinodal 4

Dr.
Gustavo
Martínez
Mekler

7.-Datos del trabajo escrito

Mapeos, Biestabilidad y Bifurcaciones en la Curva de Restitución Eléctrica.

100 p

2006

A mis padres

Por lo que soy , por todo lo que me han dado, por como son, por ser ejemplo y guía, por todo el cariño, por todo el apoyo, por ser sencillamente los mejores padres que he podido tener. Gracias por todo

A Canek

Porque la amistad contigo ha cobrado un nuevo valor, por ser el cómplice y el apoyo más incondicional, porque siempre compartamos todo eso que nos une, incluyendo la física.

A Rafael

Por construir conmigo una vida, por ser el mejor amigo y el más tierno amante, por todo el cariño que me has dado, por apoyarme siempre, por todos los momentos que hemos compartido, por todo el amor.

A Maya.

Por recibir la vida con una caricia.

A mis amigas:

Por todos los recuerdos de nuestra niñez.

Tania, por todo el tiempo que llevamos presentes, por todos aquellos momentos en los que debimos estar y por todos en los que estaremos, por que eres una gran amiga.

Lu, porque eres una gran amiga, por todo aquello que hemos pasado, porque aún en la distancia siempre estas presente.

Nuria y Ximena por compartir parte de su vida conmigo, por que siempre han estado ahí, por toda la alegría compartida.

A los cuates:

Victor; por que me has enseñado tanto de la amistad, por que a través del tiempo eso es lo único que importa.

Damián ,Alejandro, Amanda y Laura, Xumo, Mauricio, Ramón, Emiliano, Mané, Bárbara, Ferrán y Natalia. Por todas y cada una de las sonrisas, por ser siempre un refugio entre gente normal, por todos los viajes, los dominos, las chelas, las cenas, por el FORO y por todo lo que viene.

A Javier Paez, por su amistad, por ser mi matemático de cabecera, por tantas horas en el cubo resolviendo tareas, por siempre intentar cambiar mi vocación.

A Faustino Sanchez; por todo lo que sus clases significaron para mí, por enseñarme las matemáticas de otra manera, por su amistad.

A Alan y Alita por ser siempre mis amigos, por puros buenos momentos.

A todos los que he olvidado y a todas las personas que han sido parte de mi vida hasta ahora.

A la UNAM y a la Facultad de Ciencias por todos los años, que fueron varios pero maravillosos.

Agradecimientos

Agradezco a Humberto por el conocimiento, la paciencia, y toda la dedicación que ha puesto no solo en este trabajo sino durante toda mi estancia en el Laboratorio. Gracias por darme todas las oportunidades.

A Hortensia por el conocimiento, el interés, por toda la ayuda que me ha brindado y por el esfuerzo de enseñarme biología.

A los sinodales : Dr. Rafael Pérez Pascual ,Dr. Pablo Padilla Longoria, Dr. Carlos Villarreal y al Dr. Gustavo Martínez Mekler por sus comentarios en la revisión de este trabajo. Gracias por todo.

A mis compañeros del laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables; Jaime, Miriam, Alicia, Araceli, Ale, Eriberto, Praticio e Irene, por todo su apoyo y su amistad.

Índice general

1. Introducción	9
2. La curva de restitución eléctrica cardiaca	13
2.1. El corazón	13
2.2. El potencial de acción	15
2.3. La curva de restitución	16
3. Los sistemas dinámicos	31
3.1. Mapeos	32
3.2. Caos en los sistemas dinámicos	37
3.3. Exponentes de Liapunov	38
3.4. Arritmias cardiacas y dinámica no lineal	39
4. Dinámica de la curva de restitución con una anomalía	43
4.1. Curva de restitución eléctrica con anomalía de altura 25	45
4.2. Curva de restitución eléctrica con anomalía de altura 30	49
5. Discusión	65
A. La ecuación logística	79
B. Diagramas de cuenca de atracción	83

Índice de figuras

1.1. Oscilador de Poincaré, tiene un ciclo límite con un atractor robusto, representado por las espirales de la figura si se perturba y la perturbación regresa de manera instantánea al ciclo límite se puede calcular de manera analítica el retraso o adelanto del ciclo, dependiendo de la fase en la cual se perturba. Este es un modelo de latido cardiaco. [7]	11
2.1. Esquema del corazón	14
2.2. Figura obtenida del primer trabajo en donde se construyó la curva de restitución, en la figura de arriba observamos las mediciones de algunos de los anchos de potencial de acción utilizados para la construcción de la curva de restitución de abajo, la cual esta construida graficando las áreas de los potenciales de acción contra los tiempos de descanso. Este trabajo esta realizado en músculo ventricular de gato [12].	17
2.3. Efecto del cambio de la frecuencia de estimulación en el potencial de acción en fibras de Purkinje caninas. El periodo de estimulación varía desde 2000 ms (arriba) hasta 200 ms (abajo).	18

2.4.	El Periodo de Estimulación será $PE = APD + \lambda$ donde λ es el tiempo de descanso. Con base en la definición dada de un sistema excitable podemos identificar el estado de reposo como λ , la consecuencia de la excitación suprahumbral es la subida rápida de voltaje posterior al periodo de reposo. El tiempo que tarda en regresar al estado de reposo es el que medimos como Potencial de Acción (APD), a la "bajada" de voltaje después de la excitación se le llama periodo refractario, este periodo se caracteriza por no ser excitable, esto quiere decir que aunque apliquemos un estímulo mayor al umbral en este periodo el sistema no responderá, no habrá espiga de voltaje. En cambio si perturbo al sistema excitable en el periodo de relajación o de descanso existirá una respuesta, una espiga de voltaje, la magnitud de esta respuesta dependerá de que tan descansado esté el sistema.	19
2.5.	Protocolo de estimulación S1S2, después de un tren de estímulos constantes se da un extraestímulo el cual genera un potencial de acción, su tamaño depende del tiempo de descanso anterior. En los distintos páneles varía el tiempo de descanso, en A) el tiempo de descanso es muy pequeño y el potencial de acción también es pequeño, así se va aumentando el tiempo de descanso y el potencial de acción se va haciendo de mayor tamaño y duración.	20
2.6.	Dos curvas de restitución, las líneas diagonales representan los periodos de estimulación y los círculos el primer Ancho de Potencial de Acción medido posteriormente se hace el mapeo [22].	21
2.7.	Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 200 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un atractor, esto es un ciclo de periodo uno. La técnica de <i>telaraña</i> utilizada para ubicar el atractor se explicará en la sección 3.1.	22
2.8.	Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 195 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un atractor, esto es un ciclo de periodo uno.	23

2.9. Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 171 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un ciclo de periodo dos.	24
2.10. Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 172 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un ciclo de periodo dos.	25
2.11. Diagrama de bifurcaciones de la curva de restitución eléctrica, podemos ver que a periodos de estimulación pequeños se presenta un ciclo de periodo dos, después pasa por una bifurcación y llega a un ciclo de periodo 1 estable.	26
2.12. A)Efectos del Bretylium en APD (a) y su pendiente (b) , medido por el protocolo de estimulación S1S2. En (c) vemos los efectos del Bretylium en las 6 preparaciones realizadas. (B) Los efectos del Bretylium durante la fibrilación ventricular. (C) potencial transmembranal grabado durante la transición de fibrilación a taquicardia después de introducirle Bretylium. Figura obtenida de [11].	27
2.13. Curvas de restitución de distintos juegos de datos experimentales obtenidos por Morgan et al de un trabajo de Panfilov 2003 [8].	28
2.14. Curva de restitución eléctrica con distintos parámetros. El recuadro representa una curva experimental [4].	28
2.15. Familia de curvas de ventrículo humano izquierdo, obtenidas en 16 sitios distintos del ventrículo [2]. . . .	29
3.1. Método de telaraña o <i>cobweb</i> para mapeos.	34
3.2. La gráfica de $E_\lambda(x) = \lambda e^x$ donde a) $\lambda > 1/e$, b) $\lambda = 1/e$, c) $0 < \lambda < 1/e$	35
3.3. Diagrama de bifurcaciones para la ecuación logística, el parámetro de μ varía, se observa como se dan duplicaciones de periodo continuas (Apéndice A).	36

3.4.	Simulación de la rotura de las espirales. Los distintos cuadros son (a) $t=1000$ ms, (b) $t=2650$ ms, (c) $t=4850$ ms y (d) $t=7900$ ms. El área negra representa el estado excitado del tejido mientras que el área gris es el estado refractario. La última imagen (d) se asocia con la fibrilación. Figura tomada de Panfilov et al [24].	41
4.1.	Curva de restitución modificada del artículo [2].	44
4.2.	Aproximación numérica (en negro) a los datos experimentales (en rojo).	45
4.3.	Curva de restitución eléctrica con altura de la montaña 25, y con un periodo de estimulación de 280. Observemos que en esta curva se aplicó un cambio de variable para poder graficar ADP_{i+1} vs ADP_i , se sustituyó el valor del tiempo de descanso. Es una reflexión de la fig 4.2.	46
4.4.	Diagrama de bifurcación con altura de la montaña en 25 y condición inicial 140. Podemos observar que se notan ciertas bifurcaciones por duplicación de periodo.	47
4.5.	Un acercamiento a los periodos de estimulación más interesantes en el diagrama de bifurcación	48
4.6.	Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 250 ms. En este diagrama observamos un ciclo de periodo 2.	49
4.7.	Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 260 ms. En este diagrama observamos un ritmo 4. Esto quiere decir que tenemos un ciclo de periodo 4, independientemente de la condición inicial que se utilice.	50
4.8.	Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 282 ms. Observamos una biestabilidad en periodos uno. A esto le llamamos rotura de la cuenca de atracción.	51
4.9.	Acercamiento a la curva de restitución eléctrica con altura de la montaña 25, y con un periodo de estimulación de 282.	51

4.10. Iteración del mapeo 4.4 con periodo de estimulación 282 ms y con condiciones iniciales de 100 ms (figuras de la izquierda) y 150 ms (figuras de la derecha), ambas figuras de abajo nos muestran un acercamiento a los puntos fijos atractores.	52
4.11. Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 225 ms. Observamos una biestabilidad entre un ciclo de periodo 1 y un ciclo de periodo 2. Esta también representa la rotura de la cuenca de atracción.	53
4.12. Gráfica de los Exponentes de Liapunov contra los Periodos de Estimulación y diagrama de Bifurcación para compararlo.	53
4.13. Curva de restitución con altura de la protuberancia 30, comparación con los resultados experimentales iniciales.	54
4.14. Curva de restitución con periodo de estimulación de 285 ms.	55
4.15. Diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura de la protuberancia 30.	56
4.16. Acercamiento al diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura de la protuberancia 30.	56
4.17. Detalle del diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura de la protuberancia 30.	57
4.18. Diagrama de cuenca de atracción con un periodo de estimulación de 250 ms. Observamos un ciclo de periodo 2.	57
4.19. Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 265 ms, observamos dinámica irregular. ¿Será caos?.	58
4.20. Diagrama de cuenca de atracción con un periodo de estimulación de 270 ms . Observamos un ciclo de periodo 6.	59
4.21. Diagrama de cuenca de atracción con un periodo de estimulación de 285ms. Observamos una biestabilidad entre ciclos de periodo 1. Esta es una rotura de la cuenca de atracción.	59

4.22. Acercamiento a la curva de restitución con periodo de estimulación de 285 ms. Se nota que la recta identidad corta en tres puntos a la curva.	60
4.23. Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 220 ms. Observamos una biestabilidad entre un ciclo de periodo 2 y un ciclo de periodo 1.	61
4.24. Mapeos que muestran que en un mismo periodo de estimulación, en este caso 220mseg, bajo distintas condiciones iniciales, del lado derecho 140 y del lado izquierdo 110, tenemos dos tipos de ciclos distintos, uno de periodo 1 (izquierda) y otro de periodo 2 (derecha), esta es la biestabilidad que se observa en el diagrama de cuenca de atracción figura 4.23.	62
4.25. En esta figura vemos en la parte superior el diagrama de bifurcación y en la parte inferior el cálculo para los exponentes de Liapunov para cada periodo de estimulación, se puede observar que en entre 250 ms y 300 ms de Periodo de estimulación en el diagrama de bifurcación hay una región con dinámica irregular, en la gráfica de Exponentes Liapunov hay puntos positivos.	63
5.1. Curva de restitución, en el cuadro observamos la semejanza de la anomalía con una logística.	66
5.2. Diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura 25 y sobrepuesto está el diagrama de bifurcación de una curva de restitución clásica, sin protuberancia.	66
5.3. Diagrama de bifurcación de altura 25, en los rectángulos se ven las dos discontinuidades que darán como resultado biestabilidades.	67
5.4. Esta imagen muestra la curva de restitución con altura 25 y 3 distintos periodos de estimulación, la disminución del periodo de estimulación hace que la línea de 45° de mueva de izquierda a derecha.	68
5.5. Acercamiento a la biestabilidad entre ciclos de periodo 1, con un periodo de estimulación de 282 ms. La condición inicial para el punto que va abajo es 140 ms y para el que va arriba 201 ms.	68

5.6. Primera derivada de la función de curva de restitución con $PE=282ms$, sobreponiendo los puntos fijos de la figura 5.4, notamos que hay dos puntos fijos cuya derivada en valor absoluto es menor que uno, esto quiere decir que son atractores, en cambio el que tiene valor absoluto mayor que uno es repulsor.	69
5.7. En esta figura observamos el diagrama de cuenca de atracción para el periodo de estimulación de 282 ms en el cual vemos la biestabilidad entre los ciclos de periodo 1.	69
5.8. La curva de restitución con los periodos de estimulación más pequeños, la segunda discontinuidad en el diagrama de bifurcación. Estos periodos de estimulación están en el rango de los 240 ms.	70
5.9. La curva de restitución. A)Periodo de estimulación de 225.4 ms en el lado derecho de la figura tenemos una condición inicial de 250 ms, en el lado izquierdo una condición inicial de 140 ms, esta es una biestabilidad de ciclos de periodo dos. B)Periodo de estimulación de 224.8ms, del lado derecho una condición inicial de 100 ms, del lado izquierdo una condición inicial de 200 ms, esta es una biestabilidad entre un ciclo de periodo uno y uno de periodo dos.	71
5.10. Diagrama de cuenca de atracción, biestabilidad entre ciclos estables de periodo 2.	72
5.11. Acercamiento al diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura 25, el acercamiento nos permite ver las biestabilidades que observamos en la figura 5.9, los distintos colores tienen que ver con las condiciones iniciales.	72
5.12. Figura que toma varias alturas de la curva de restitución con nuestro modelo, viene incluida la curva de restitución con altura 25 y con altura 30 que hemos estudiado.	73

5.13. Acercamiento a varias alturas de la montaña en la curva de restitución. Esta montaña será la culpable de que aparezcan <i>burbujas</i> en el diagrama de bifurcación, dependiendo de la altura de la montaña el diagrama se verá más complicado.	74
5.14. Diagrama de bifurcación: altura 10	76
5.15. Diagrama de bifurcación: altura 12	76
5.16. Diagrama de bifurcación: altura 19	76
5.17. Diagrama de bifurcación: altura 24	77
5.18. Diagrama de bifurcación: altura 27	77
5.19. Diagrama de bifurcación: altura 30	77
A.1. Diagrama de Bifurcaciones de la Ecuación Logística	81
B.1. Diagrama de cuenca de atracción PE=224.72 ms. Un atractor.	84
B.2. Diagrama de cuenca de atracción PE=224.73 ms. Ruptura de la cuenca de atracción, ciclo de periodo dos y ciclo de periodo uno.	84
B.3. Diagrama de cuenca de atracción PE=224.8 ms. Ruptura de la cuenca de atracción, biestabilidad entre un ciclo de periodo dos y ciclo de periodo uno.	85
B.4. Diagrama de cuenca de atracción PE=225.2 ms. Biestabilidad entre dos ciclos de periodo dos.	85
B.5. Diagrama de cuenca de atracción PE=225.3 ms. Biestabilidad entre ciclos de periodo dos.	86
B.6. Diagrama de cuenca de atracción PE=225.4 ms. Biestabilidad entre dos ciclos de periodo dos.	86
B.7. Diagrama de cuenca de atracción PE=225.45 ms. Ciclo de periodo dos estable.	87

Capítulo 1

Introducción

*El corazón tiene razones que la razón ignora.
Blaise Pascal.*

La motivación principal para realizar este trabajo fue estudiar desde un punto de vista dinámico una curva de restitución eléctrica cardiaca con una anomalía, se utilizaron datos experimentales de pacientes humanos obtenidos por Franz *etal.* El estudio fue realizado elaborando un ajuste a los datos experimentales. Aunque este tipo de estudios están lejos de representar de manera global la dinámica cardiaca puede ayudar a entender su comportamiento.

En 2004 se produjeron más de 50 000 muertes en México como consecuencia de enfermedades isquémicas¹ del corazón. Esta cifra representa aproximadamente el 10% del total de muertes en el país, lo que ubica a las cardiopatías isquémicas como la segunda causa de muerte en México, sólo por debajo de la *diabetes mellitus*.² Sin embargo si se toma en cuenta que entre el 60% y el 85% de personas con diabetes fallecen de algún padecimiento cardiovascular [14], entonces podemos decir que las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de muertes en México.

A pesar de que las tasas estandarizadas de mortalidad³ por cardiopatía isquémica

¹La isquemia cardiaca se produce por un desequilibrio en el aporte de oxígeno y los requerimientos del músculo, es decir consiste en una falta de oxigenación del tejido.

²Salud Mexico 2004, Información para la rendición de cuentas. <http://evaluación.salud.gob.mx/saludmex/2004sm2004.pdf>

³La tasa de mortalidad se define com el numero de muertes por esta causa por 100 000 habitantes. Esta cifra se obtiene de dividir el número de muertes por cardiopatía isquémica en

están prácticamente estables, el número de muertes asociadas a estas enfermedades casi se ha duplicado en los últimos 15 años, según datos de la Secretaría de Salud, representando así uno de los mayores retos de los servicios de salud. Debido a esto un considerable número de disciplinas se han interesado en estudiar desde diferentes puntos de vista este fenómeno.

Uno de los esfuerzos por entender la problemática cardiaca se ha dado a través de modelar el corazón como un sistema excitable, ya que de estos entendemos su dinámica general.

Si modelamos cada célula cardiaca como un sistema excitable podemos caracterizarla por sus propiedades: posee un estado de reposo, si lo estimulamos adecuadamente, cambia el estado del sistema de un estado de reposo a un estado excitado, una vez que se encuentra en el estado excitado pasará un tiempo determinado para que regrese nuevamente al estado de reposo. A la oscilación de voltaje provocada se le llama en el caso de células *potencial de acción*. Para que el estímulo genere una respuesta tiene que pasar un valor *umbral*, el cual dependerá del sistema, abajo de este valor el sistema no responderá.

Este comportamiento se ha estudiado ampliamente en sistemas físicos, como son ciertos circuitos eléctricos [28] o ciertas reacciones químicas [29], así que tomando en cuenta estas analogías el problema de la dinámica cardiaca se ha abordado desde distintos enfoques. Principalmente existen cuatro líneas de trabajo utilizados desde aproximadamente 20 años atrás.

La primera línea que mencionaremos es la que consiste en estudiar el efecto de las perturbaciones a un oscilador con un ciclo de atractor robusto [7][15]. Representado por la figura 1.1. Si perturbamos el oscilador (la perturbación se ve como una línea horizontal desde algún punto de la oscilación) este regresará de manera instantánea al atractor causando un atraso o un adelanto en el periodo del mismo, dependiendo de la fase de la oscilación donde ocurra la perturbación. A partir de estos datos se construyen las curvas de traslación de fase.

La segunda línea de trabajo consiste en el Análisis de series de tiempo, esta técnica se basa en obtener datos a través del tiempo en registros cardiacos, en general se hace un tratamiento estadístico de los datos [16][17].

La tercera línea de trabajo es la integración numérica de ecuaciones diferenciales un año entre la población total en este mismo periodo[32]

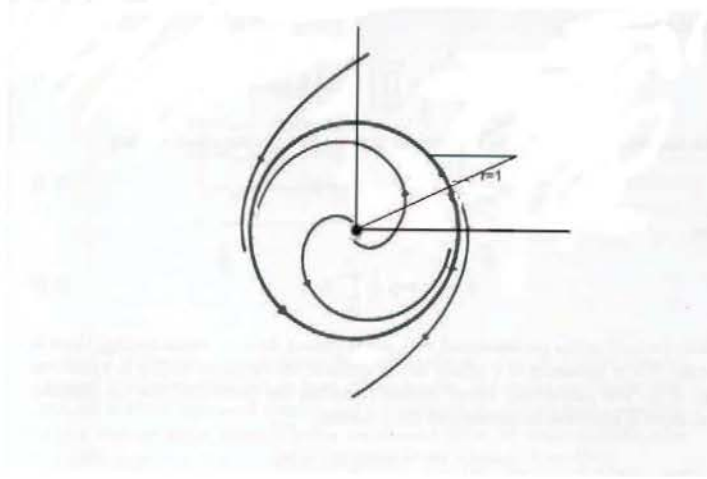


Figura 1.1: Oscilador de Poincaré, tiene un ciclo límite con un atractor robusto, representado por las espirales de la figura si se perturba y la perturbación regresa de manera instantánea al ciclo límite se puede calcular de manera analítica el retraso o adelanto del ciclo, dependiendo de la fase en la cual se perturba. Este es un modelo de latido cardiaco. [7]

que describen el comportamiento de tejido cardiaco.

La aproximación que se utiliza en esta tesis son las iteraciones en la Curva de Restitución, la cual se explicará en detalle en el siguiente capítulo.

Gracias a experimentos realizados tomando registros de los potenciales de acción se ha desarrollado la hipótesis que tomaremos para estudiar este modelo de células cardiacas que dice que el potencial de acción depende del tiempo de descanso anterior, así que podemos construir una función que involucre estas dos cantidades, a esta función le llamaremos *curva de restitución*.

Para este trabajo se utilizó un modelo dinámico discreto, se partió de la aproximación de la curva de restitución por una exponencial simple dada por Guevara et al.[1].

El propósito es hacer un estudio detallado de la dinámica de una curva de restitución obtenida de una investigación en células ventriculares humanas de pacientes vivos realizado por Franz et al. [2]. La mayor importancia del conjunto de datos generado por estos investigadores es que son tomados de pacientes vivos, estos

pacientes se sometieron a una ablación exitosa y aceptaron formar parte en la investigación.

El primer capítulo es la Introducción.

En el segundo capítulo se expondrá en primer lugar la fisiología básica del corazón, su funcionamiento y su mal funcionamiento para después dar un panorama general de lo que se ha trabajado en curvas de restitución desde que se inició el estudio de esta función en 1975.

El tercer capítulo estará dedicado a los sistemas dinámicos discretos, esta será la herramienta con la que estudiaremos la curva de restitución eléctrica cardiaca, (la referencia general para este capítulo será *An Introduction to Chaotic Dynamical Systems, Devaney*) así que veremos la curva de restitución como un mapeo discreto, realizaremos variaciones en sus parámetros para obtener predicciones de las distintas curvas de restitución. Nos importaran los diagramas de bifurcación de estas curvas, con ellos adquirimos una imagen de la dinámica del sistema.

En el cuarto capítulo se muestran los resultados de este trabajo, para obtenerlos se realizaron varios programas, después de obtener la curva de restitución de los datos clínicos se realizó con el método de *telaraña* el estudio de las órbitas del sistema para posteriormente calcular el diagrama de bifurcaciones. Debido a que también nos interesa explorar la multiestabilidad realizamos el *diagrama de cuenca de atracción* que nos dice para muchas condiciones iniciales la órbita del sistema, por último hicimos el cálculo de exponentes de Liapunov para saber si las dinámicas irregulares encontradas tenían sensibilidad a condiciones iniciales, por la extensión del trabajo solo tomamos dos casos de curvas de restitución.

El último capítulo es acerca de la comparación de este trabajo con otros trabajos encontrados en la literatura así como las perspectivas futuras.

Capítulo 2

La curva de restitución eléctrica cardiaca

A lo largo de este capítulo se desarrollarán temas básicos de la fisiología del corazón; se explicará el potencial de acción cardiaco como un sistema excitable y se realizará una revisión de la curva de restitución cardiaca, sus usos y su estado actual.

2.1. El corazón

El corazón es un músculo que tiene como función bombear sangre a todo el cuerpo. El bombeo se lleva a cabo mediante contracciones que son las respuestas a estímulos eléctricos.

En condiciones normales, el corazón se contrae entre 60 y 100 veces por minuto. Cada contracción representa un latido. Cualquier disfunción en el sistema de conducción puede hacer que los latidos sean demasiado lentos o demasiado rápidos, o que tengan una frecuencia irregular, causando una arritmia.

Una arritmia es un ritmo anormal del latido cardiaco, existen dos tipos de arritmias; arritmias auriculares y arritmias ventriculares (referentes a los 2 tipos de cavidades en el corazón).

El impulso eléctrico se genera en el nodo sinusal figura(2.1) localizado en la cavi-

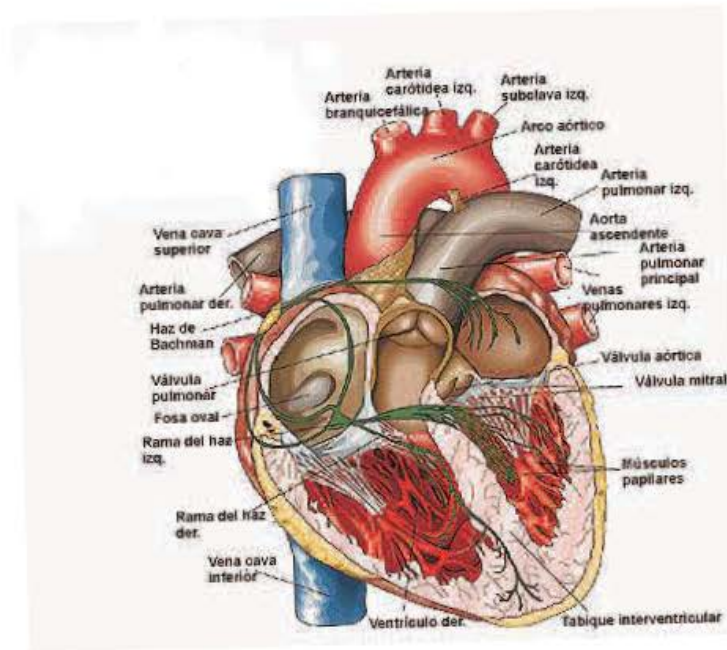


Figura 2.1: Esquema del corazón

dad superior derecha, viaja desde el nodo sinusal hasta el nodo atrioventricular, para después continuar a través del haz de His hacia los ventrículos. El haz de His se divide en dos ramas para llevar el impulso eléctrico a los dos ventrículos.

A través de diversos estudios en el tejido cardiaco se sabe que cada célula responde de manera individual a los estímulos eléctricos. Se ha encontrado que no en todos los casos después de un estímulo hay una respuesta, el estímulo tiene que pasar un cierto valor, al cual se le llama valor *umbral*. A éste tipo de sistemas se les conoce como **sistemas excitables**.

Un sistema excitable se caracteriza por mantener un estado de reposo estable, el cual cambia sólo si un estímulo mayor que el valor umbral se presenta, entonces el sistema responde. En ausencia de estímulos el sistema se mantiene en su estado de reposo.

2.2. El potencial de acción

El corazón consta de dos tipos de células musculares: contráctiles y de conducción. Las células contráctiles comprenden la mayor parte del tejido auricular como ventricular y sus potenciales de acción son los que generan la contracción del corazón bombeando así sangre a todo el cuerpo. Las células de conducción incluyen células del nodo atrioventricular, haz de His y sistema de Purkinje. Estas células no se contraen ni generan fuerza, su función es propagar los potenciales de acción sobre el miocardio. Otra característica de estos tejidos es poder generar potenciales de acción de manera espontánea.

El potencial de acción es un fenómeno de células excitables entre las que se encuentran las células cardíacas, las células nerviosas y musculares, constituye el mecanismo básico mediante el cual se transmite información en estos tejidos. Hay tejidos más excitables que otros, la *excitabilidad* es la capacidad del tejido para generar potenciales de acción en respuesta a una corriente.

Simplificando podemos diferenciar dos estados del ciclo de las células cardíacas con respecto a su actividad eléctrica ¹

- El potencial de acción, es aquél que tomamos desde el inicio de la excitación hasta la repolarización. El potencial de acción es la respuesta a un estímulo eléctrico, así que tenemos una subida rápida del impulso (una espiga de voltaje), una vez que termina el impulso la membrana se repolariza de manera gradual regresando al potencial de reposo. Entre ambos momentos se mide en Ancho de Potencial de Acción (APD).
- El periodo de descanso o intervalo diastólico (DI). Durante este periodo la célula puede ser excitada si ocurre algún estímulo. Los resultados experimentales muestran que la intensidad de la respuesta dependen de la duración del DI.

¹La notación utilizada se dará en términos del artículo de Guevara et al.[1], por ello las siglas estarán en inglés, el Ancho de Potencial de Acción será **APD** y el Intervalo diastólico **DI**, esto por congruencia con las ecuaciones utilizadas. El DI también se representará con la letra griega λ .

2.3. La curva de restitución

La curva de restitución se definió por primera vez por Bass et al. [12] en un trabajo sobre músculo papilar de gato. Estas primeras curvas de restitución se construyeron graficando las áreas de los potenciales de acción contra el tiempo de descanso, las medidas se hicieron después de un protocolo de estimulación que se explica abajo. Desde este primer trabajo se observó la capacidad de la curva de restitución para explicar el comportamiento global de una célula cardiaca dependiendo de los estímulos aplicados. Una de las figuras que se obtuvo en este primer trabajo es fig:2.2, que como podemos observar no es monótona.

La morfología de los potenciales de acción cambia dependiendo de la frecuencia a la cual estimulemos el tejido, como podemos observar en la figura 2.3, dependiendo del periodo los potenciales de acción serán más delgados o más gruesos.

El protocolo clásico de estimulación es el protocolo $S1S2$. El protocolo $S1S2$ consiste en un tren de estímulos con un distanciamiento constante $S1$ y un extraestímulo dado a un intervalo de tiempo $S2$ dado después del tren, midiendo el siguiente APD (figura 2.5), esto reforzó la teoría de que el ancho del potencial de acción depende directamente del tiempo de descanso anterior. En estudios posteriores se ha construido la curva de restitución no con áreas como lo propone Bass et al. [12] sino midiendo los anchos de potencial de acción (APD).

Una vez que la curva de restitución se empezó a utilizar Nolasco et al. [22] propone un método gráfico que permitiría predecir alternancias en los potenciales de acción cardiacos. Él construye la curva de restitución, sin llamarla así, y utiliza la técnica de mapeos que ya era conocida para los físicos y matemáticos para encontrar ritmos alternantes en la curva de restitución. Una de las figuras que obtuvo es la figura 2.6.

La hipótesis que nos permite construir la función de restitución es que el APD resultado de un estímulo determinado es una función del tiempo de descanso anterior al estímulo:

$$APD_i = f(\lambda_{i-1}). \quad (2.1)$$

Sabemos que el $PE = APD_{i-1} + \lambda_{i-1}$, entonces despejando λ nos queda que $\lambda_{i-1} = PE - APD_{i-1}$. Sustituyendo esto tenemos que nuestra nueva ecuación es:

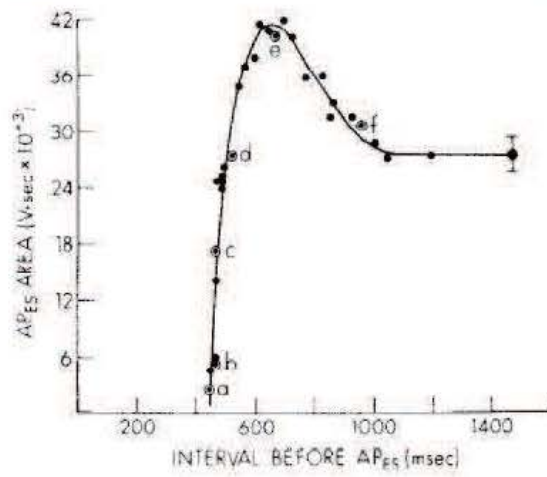
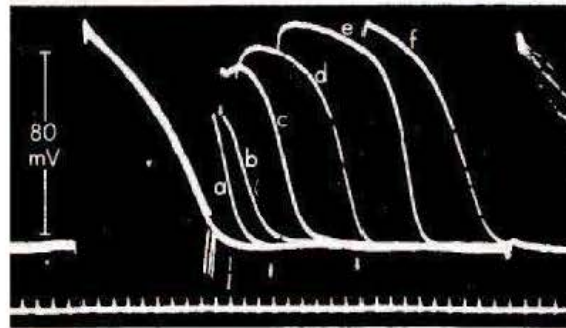


Figura 2.2: Figura obtenida del primer trabajo en donde se construyó la curva de restitución, en la figura de arriba observamos las mediciones de algunos de los anchos de potencial de acción utilizados para la construcción de la curva de restitución de abajo, la cual esta construida graficando las áreas de los potenciales de acción contra los tiempos de descanso. Este trabajo esta realizado en músculo ventricular de gato [12].

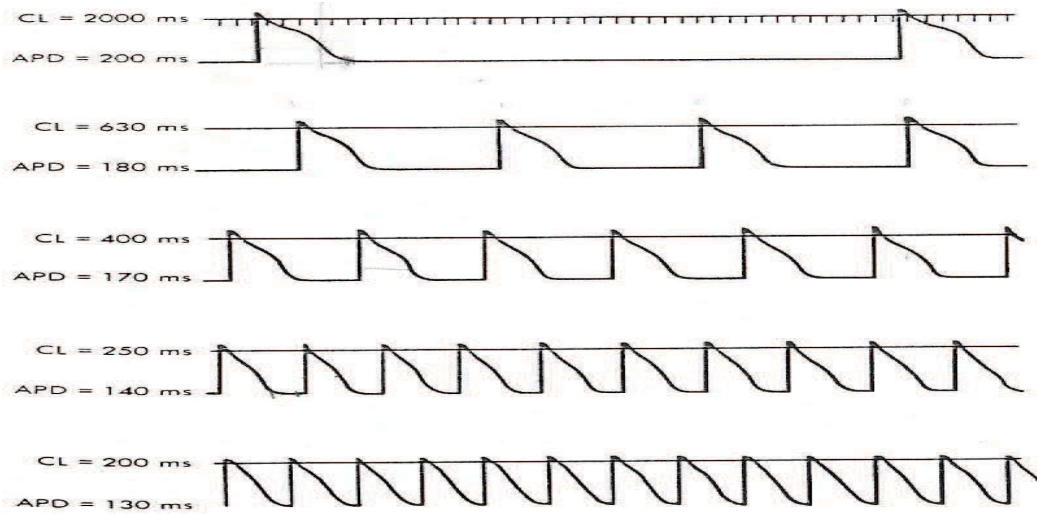


Figura 2.3: Efecto del cambio de la frecuencia de estimulación en el potencial de acción en fibras de Purkinje caninas. El periodo de estimulación varía desde 2000 ms (arriba) hasta 200 ms (abajo).

$$APD_i = f(PE - APD_{i-1}). \quad (2.2)$$

Donde a f la llamamos curva de restitución eléctrica y PE es el periodo al cual estamos estimulando el tejido. Esta es una ecuación en diferencias finitas.

Experimentos en células ventriculares de corazones de embriones de pollo [1], donde las células son estimuladas eléctricamente de manera periódica, permitieron medir de manera intracelular los potenciales de acción y construir una curva de restitución, los puntos experimentales seguían una tendencia monótona creciente, al intentar hacer un ajuste que fuera continuo y diferenciable se escogió una exponencial simple. Haciendo el ajuste a estos datos experimentales [1] la curva de restitución eléctrica se modeló como sigue:

$$f(\lambda) = APD_{max} - \alpha \exp^{-\frac{\lambda}{\tau}}. \quad (2.3)$$

El APD_{max} es el ancho de potencial de acción máximo para periodos de estimulación largos, α y τ son constantes positivas, λ es el tiempo de descanso, el cual será nuestra variable. Esta curva de restitución tiene la particularidad de ser una curva monótona, esto quiere decir que la derivada de la curva es siempre positiva;

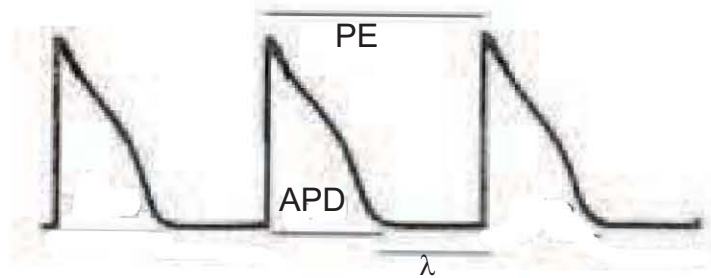


Figura 2.4: El Periodo de Estimulación será $PE = APD + \lambda$ donde λ es el tiempo de descanso. Con base en la definición dada de un sistema excitable podemos identificar el estado de reposo como λ , la consecuencia de la excitación suprahumbral es la subida rápida de voltaje posterior al periodo de reposo. El tiempo que tarda en regresar al estado de reposo es el que medimos como Potencial de Acción (APD), a la "bajada" de voltaje después de la excitación se le llama periodo refractario, este periodo se caracteriza por no ser excitable, esto quiere decir que aunque apliquemos un estímulo mayor al umbral en este periodo el sistema no responderá, no habrá espiga de voltaje. En cambio si perturbo al sistema excitable en el periodo de relajación o de descanso existirá una respuesta, una espiga de voltaje, la magnitud de esta respuesta dependerá de que tan descansado esté el sistema.

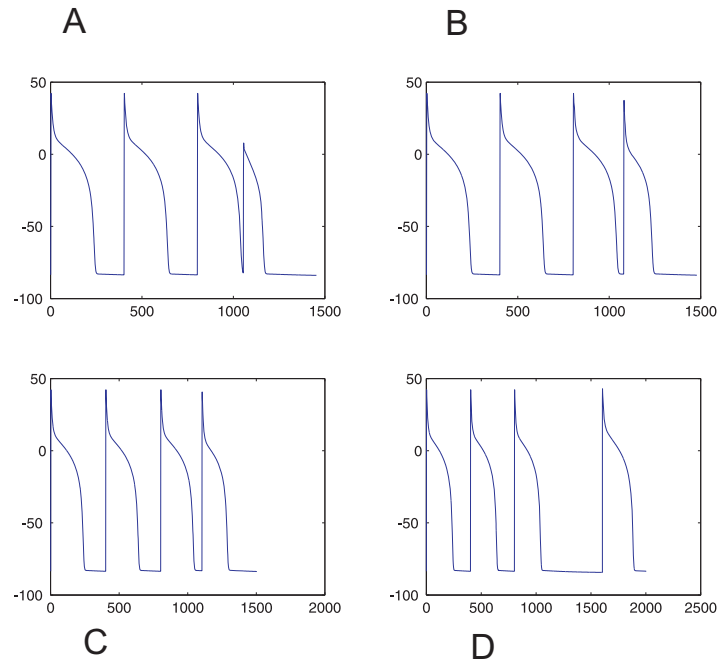


Figura 2.5: **Protocolo de estimulación S1S2**, después de un tren de estímulos constantes se da un extraestímulo el cual genera un potencial de acción, su tamaño depende del tiempo de descanso anterior. En los distintos paneles varía el tiempo de descanso, en A) el tiempo de descanso es muy pequeño y el potencial de acción también es pequeño, así se va aumentando el tiempo de descanso y el potencial de acción se va haciendo de mayor tamaño y duración.

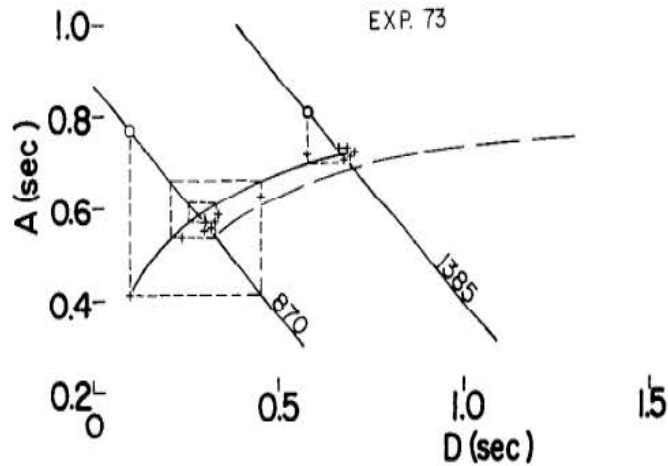


Figura 2.6: Dos curvas de restitución, las líneas diagonales representan los periodos de estimulación y los círculos el primer Ancho de Potencial de Acción medido posteriormente se hace el mapeo [22].

no tiene ni máximos ni mínimos locales y como ya mencionamos anteriormente es continua y diferenciable, la suavidad es necesaria ya que los cambios en los potenciales de acción cuando cambiamos el tiempo de estimulación son suaves, así que por ejemplo un ajuste con rectas no sería conveniente, debido a que la unión de las rectas y los puntos podrían ser picos.

El trabajo de Guevara mostró que realizando mapeos en la curva de restitución podemos encontrar dos tipos de dinámicas distintas, en primer lugar para periodos de estimulación grandes encontramos un solo atractor estable (figuras 2.7, 2.8), en cambio para periodos de estimulación pequeños encontramos en un ciclo de periodo 2 (figuras 2.9 2.10).

Muchos estudios han mostrado que la curva de restitución puede no ser monótona y que la no monotonía de la curva puede ser origen de dinámicas irregulares en el tejido, provocando arritmias y fibrilaciones.

Los estudios realizados sobre la curva de restitución han logrado que se construya la llamada hipótesis de restitución mediante la cual se afirma que si la curva de restitución tiene en algún punto pendiente mayor que 1 en valor absoluto esto genera inestabilidades en la conducción a través del tejido cardiaco lo cual es de-

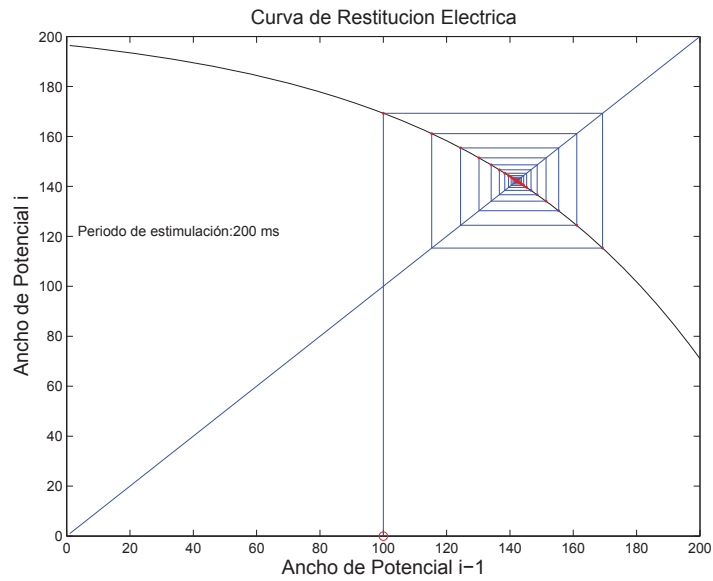


Figura 2.7: Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 200 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un atractor, esto es un ciclo de periodo uno. La técnica de *telaraña* utilizada para ubicar el atractor se explicará en la sección 3.1.

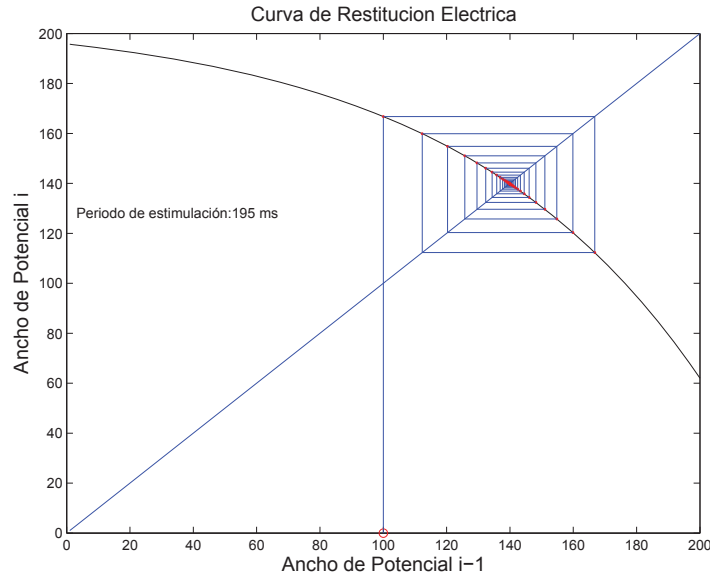


Figura 2.8: Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 195 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un atractor, esto es un ciclo de periodo uno.

terminante para la aparición de reentradas cardiacas y fibrilación ventricular que puede llevar a la muerte súbita [11].

Debido a la hipótesis de restitución se ha intentado mediante medicamentos diversos *aplanar* la curva de restitución y así poder evitar la fibrilación, la mayor parte de estos fármacos son bloqueadores de algún canal iónico de tal manera que se pueda modificar la respuesta del tejido a cierto estímulo [18]. Garfinkel et al. [11] nos presentan un ejemplo en el cual utilizando el fármaco Bretylium pueden llevar de fibrilación ventricular a taquicardia ventricular aplanando la curva de restitución y evitando que esta tenga una pendiente mayor que uno, como se observa en la figura 2.12. Garfinkel afirma que de la conclusión de aplanar la curva de restitución se desprende la consecuencia de que las espirales en el corazón² no se rompen, sirviendo como un antifibrilatorio.

Otro ejemplo es el trabajo basado en los resultados experimentales de Morgan et al y Panfilov [8] en los cuales se observa (figura 2.13) que la curva de restitución

²Las espirales cardiacas son ondas eléctricas que se transmiten de manera ineficaz en el corazón, se pueden deber a una falla en la conducción, a pedazos de tejido dañado o a choques de ondas eléctricas.

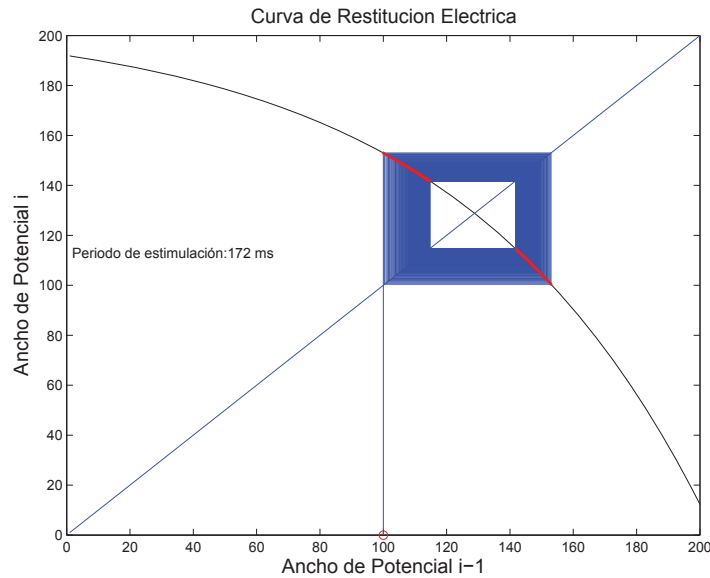


Figura 2.10: **Curva de restitución eléctrica clásica con un periodo de estimulación de 172 ms. Podemos observar que las órbitas convergen a un ciclo de periodo dos.**

sario para que exista la fibrilación [11]. Claramente la rotura de la monotonía en las curvas de restitución arroja resultados interesantes al respecto de la hipótesis de restitución.

Con base en lo estudiado en la literatura y a los resultados experimentales obtenidos creímos necesario hacer un nuevo modelo de curva de restitución eléctrica rompiendo la monotonía en la curva del modelo clásico y decidimos estudiarlo desde el punto de vista de los sistemas dinámicos discretos. Así que por la importancia que tienen los estudios en humanos, decidimos tomar como base los puntos experimentales de una de las curvas de restitución obtenidas por Yue y Franz [2] y modelar una nueva curva de restitución cardiaca con un máximo local, ya no como una exponencial simple, el nuevo modelo implica la suma de una exponencial y una Gaussiana.

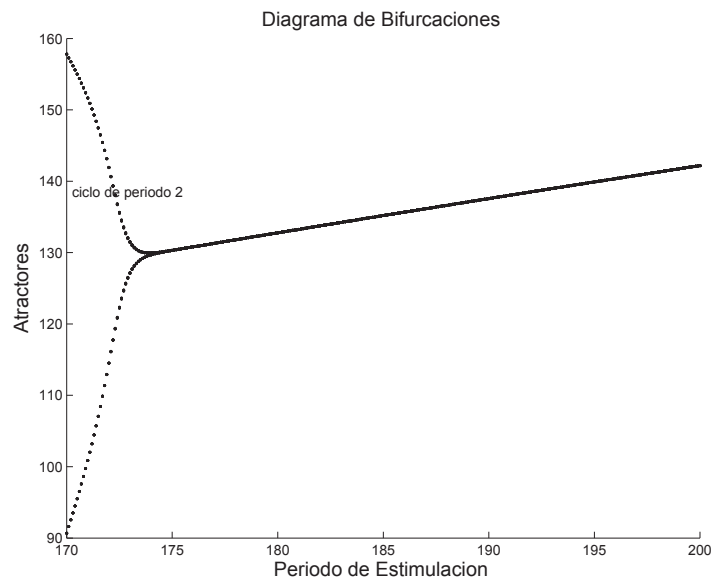


Figura 2.11: Diagrama de bifurcaciones de la curva de restitución eléctrica, podemos ver que a periodos de estimulación pequeños se presenta un ciclo de periodo dos, después pasa por una bifurcación y llega a un ciclo de periodo 1 estable.

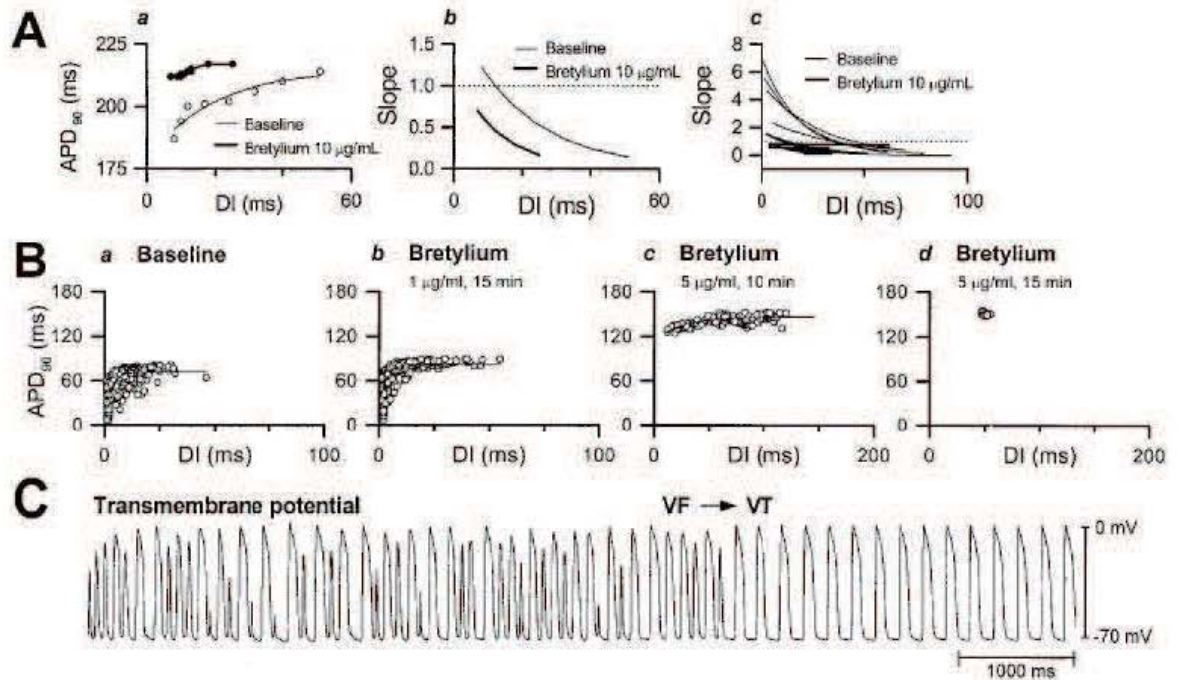


Figura 2.12: A) Efectos del Bretylium en APD (a) y su pendiente (b), medido por el protocolo de estimulación S1S2. En (c) vemos los efectos del Bretylium en las 6 preparaciones realizadas. (B) Los efectos del Bretylium durante la fibrilación ventricular. (C) potencial transmembranal grabado durante la transición de fibrilación a taquicardia después de introducirle Bretylium. Figura obtenida de [11].

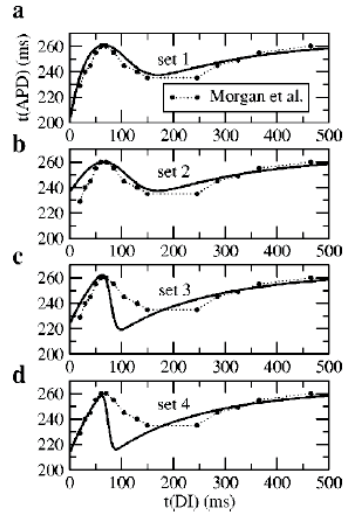


Figura 2.13: Curvas de restitución de distintos juegos de datos experimentales obtenidos por Morgan et al de un trabajo de Panfilov 2003 [8].

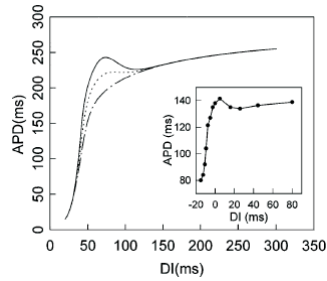


Figura 2.14: Curva de restitución eléctrica con distintos parámetros. El recuadro representa una curva experimental [4].

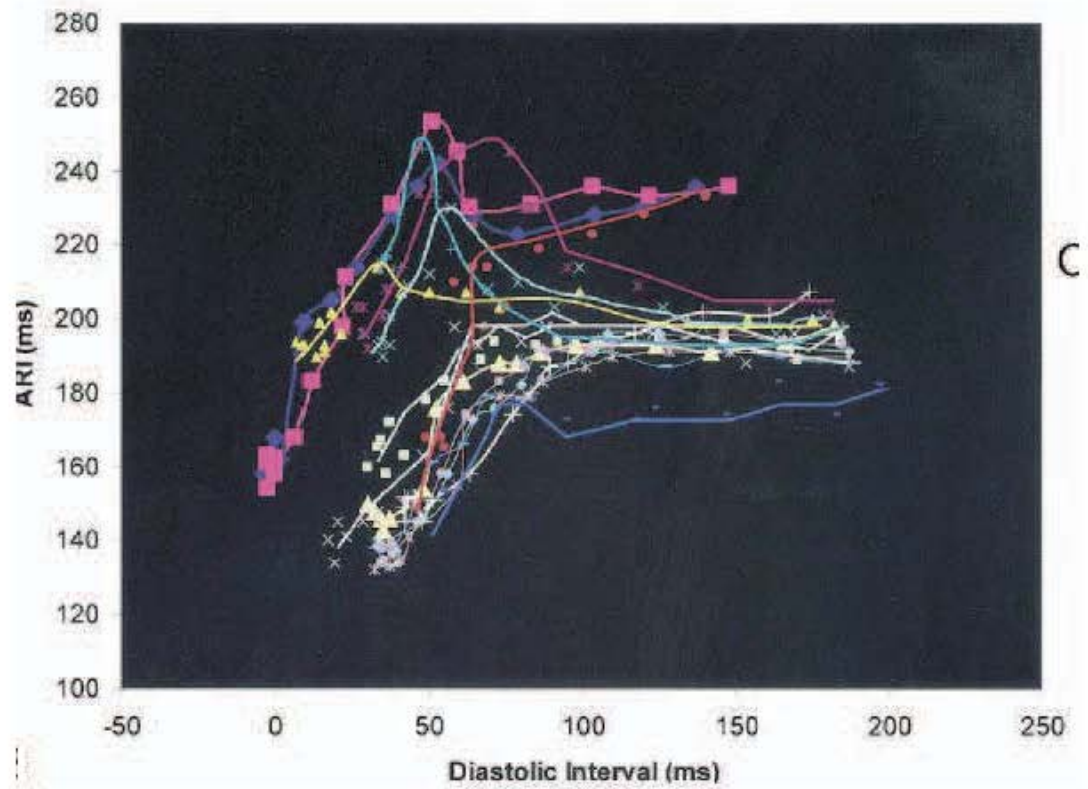


Figura 2.15: Familia de curvas de ventrículo humano izquierdo, obtenidas en 16 sitios distintos del ventrículo [2].

Capítulo 3

Los sistemas dinámicos

A lo largo del capítulo se introducirán las herramientas necesarias para estudiar la curva de restitución como un sistema dinámico discreto, las referencias generales serán [3] y [6].

Los sistemas dinámicos han adquirido popularidad debido a su versatilidad, son usados como herramientas para modelar distintos tipos de fenómenos, aunque por si solos son un campo de estudio de las matemáticas. La física, la biología, la ingeniería y la medicina, entre otras disciplinas, se han auxiliado de estos sistemas para modelar sus propios problemas.

Un sistema dinámico es un sistema que como su nombre lo indica cambia con el tiempo. Para entender bien primero utilizaré un ejemplo: Tomo una calculadora, pongamos un número, el que queramos, después presionemos la tecla de elevar al cuadrado una vez, observemos el resultado, presionemosla nuevamente y así hagamos esto repetidas veces. A ésto se le llama un proceso de iteración, estamos iterando la función elevar al cuadrado n número de veces. Éste es un ejemplo de sistema dinámico discreto. Lo que estamos haciendo es tomando un valor inicial x_0 y aplicándole una función f :

$$x_0, f(x_0), f(f(x_0)), f(f(f(x_0))), \dots \quad (3.1)$$

En la ecuación 3.1 estamos iterando la función, esto es componer la función consigo misma repetidas veces. Lejos de lo que se podría esperar aún funciones sencillas se pueden comportar de manera impredecible al iterarlas, aún así no son números al azar, cada resultado depende del resultado anterior y toda la serie de resultados depende del primer número escogido, el cual llamaremos condición inicial x_0 . Hay

que mencionar también que existen otro tipo de sistemas dinámicos; los continuos, el ejemplo más claro de estos sistemas son las ecuaciones diferenciales.

3.1. Mapeos

En este trabajo utilizaremos aquellos sistemas dinámicos en los cuales tomaremos el tiempo como discreto. Los conoceremos como *mapeos*. En este caso en particular utilizaremos mapeos unidimensionales.

Si un mapeo es de la forma $x_{i+1} = f(x_i)$, donde f es una función bien comportada, a x_0, x_1, x_2, \dots le llamaremos la *órbita* del mapeo.

Supongamos ahora que existe x^* que satisface $f(x^*) = x^*$. Entonces x^* es un *punto fijo*, y si $x_0 = x^*$ entonces $x_{n+1} = f(x_n) = f(x^*) = x^*$, entonces la órbita se queda en x^* para cualquier iteración. Para determinar la estabilidad de x^* , tenemos que considerar una órbita cercana $x_n = x^* + \eta_n$ y preguntarnos si esta órbita nueva es atraída o repelida de x^* . Sustituimos y utilizamos un desarrollo de Taylor para aproximar la ecuación:

$$x^* + \eta_{n+1} = x_{n+1} = f(x_n) = f(x^* + \eta_n) = f(x^*) + f'(x^*)\eta_n + O(\eta_n^2). \quad (3.2)$$

Pero sabemos que $f(x^*) = x^*$, entonces esta ecuación se reduce a :

$$\eta_{n+1} = f'(x^*)\eta_n + O(\eta_n^2). \quad (3.3)$$

Ahora ya que los términos de primer orden rigen la dinámica del mapeo los términos de $O(\eta_n^2)$ son prescindibles, no afectan en el comportamiento global, entonces obtenemos el mapeo linealizado $\eta_{n+1} = f'(x^*)\eta_n$ con eigenvalor $\lambda = f'(x^*)$. La solución general de este mapeo es por lo tanto $\eta_n = \lambda^n \eta_0$. Ahora si $|\lambda| = |f'(x^*)| < 1$ entonces $\eta_n \rightarrow 0$ cuando $n \rightarrow \infty$ esto implica que el punto fijo x^* es estable ya que las órbitas se acercan al mismo, en este caso le llamaremos *atractor*. Por el otro lado si $|\lambda| = |f'(x^*)| > 1$ el punto fijo es inestable ya que las órbitas se alejan de él y en este caso le llamaremos *repulsor*.

Si recordamos el capítulo 2 podemos observar que la curva de restitución eléctrica cardiaca es un mapeo unidimensional, por esta razón nos interesa estudiarlo desde esta perspectiva, así que nos interesará saber si existen atractores, repulsores y si la curva presenta dinámica periódica para algún periodo de estimulación.

Si el mapeo presenta una dinámica periódica quiere decir que para algún $n \in \mathbb{N}$ y para algún x^* la función cumple que $f^n(x^*) = x^*$, entonces a x^* lo llamamos *punto periódico* y n es el *periodo*. Así que si tenemos un punto periódico después de n iteraciones de la órbita la dinámica se repetirá.

En este trabajo utilizaremos el método de *telaraña* para estudiar la dinámica de los mapeos. Este método se basa en que dado un $x_{n+1} = f(x_n)$ y una condición inicial x_0 , dibujamos desde x_0 una línea vertical hasta que toque con la gráfica de f : el punto de intersección es x_1 . En este punto trazamos una línea horizontal hasta que intersecte con la línea diagonal $x_{n+1} = x_n$, esto es la línea identidad, y luego trazamos una vertical hasta tocar con la curva nuevamente. Repetimos el proceso n veces para generar los primeros n puntos de la órbita. Esta órbita nos dirá de manera gráfica si los puntos fijos son repulsores o atractores.

Estamos interesados en el comportamiento de la órbita después de muchas iteraciones, queremos saber a donde convergen x_0, x_1, x_2, \dots . Después de lo anterior podemos observar que si la pendiente de intersección de un punto fijo de una ecuación es 1 o -1 es probable que pequeños cambios en los parámetros influirán en la estabilidad del punto fijo y pueden llegar a producir diversas *bifurcaciones*. En la siguiente sección se hablará de ellas.

Bifurcaciones

Un sistema ya conocido que presenta características importantes en el estudio de sistemas dinámicos discretos es la ecuación logística, en base a esta se han construido varias de las definiciones actuales. Por ello en esta sección me referiré a ella como un tema conocido. Para observar el detalle ir al ApéndiceA.

Una bifurcación es un cambio en la dinámica del sistema. Existen diferentes tipos de bifurcaciones, estas dependen de los cambios en el parámetro de la función, algunos tienen que ver con el cambio en la estabilidad de un punto fijo otras tienen que ver con la periodicidad de un punto fijo. En esta sección hablaremos de las bifurcaciones mas comunes en un mapeo unidimensional con una función de un solo parámetro.

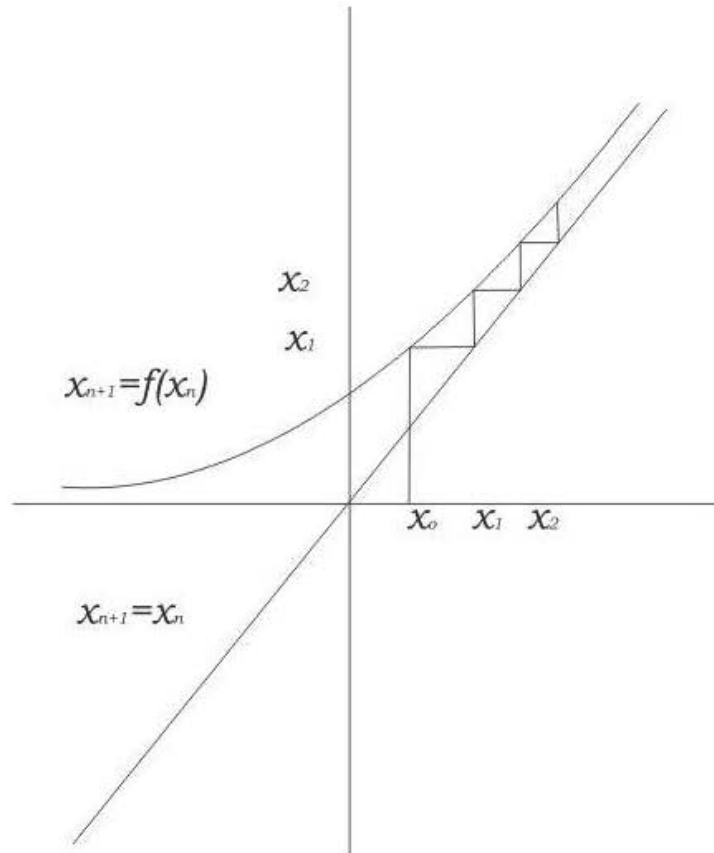


Figura 3.1: Método de telaraña o *cobweb* para mapeos.

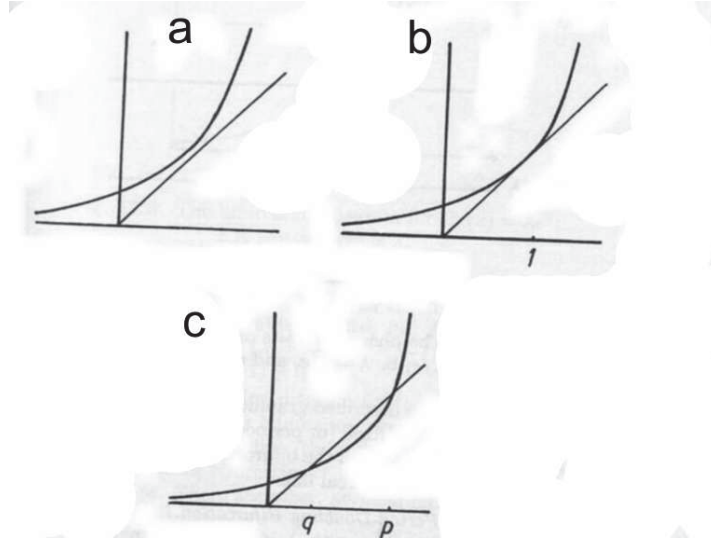


Figura 3.2: La gráfica de $E_\lambda(x) = \lambda e^x$ donde a) $\lambda > 1/e$, b) $\lambda = 1/e$, c) $0 < \lambda < 1/e$

Bifurcación tangente

En una dimensión podemos observar un tipo de bifurcación llamada *bifurcación tangente* esta resulta de la creación de dos nuevos puntos fijos, uno estable y otro inestable.

Si tomamos como ejemplo la familia de curvas $E(x) = \lambda e^x$ donde $\lambda > 0$. Esta familia de curvas presenta una bifurcación tangente cuando $\lambda = \frac{1}{e}$.

Si variamos el parámetro λ desde que la gráfica no toca a la diagonal hasta que la corta en dos puntos, podemos observar en la figura 3.2 que, las pendientes de intersección con la recta de ambos puntos tienen signos contrarios. Un punto tiene pendiente de intersección positiva y el otro negativa. Esto implica que un punto es estable y el otro punto es inestable.

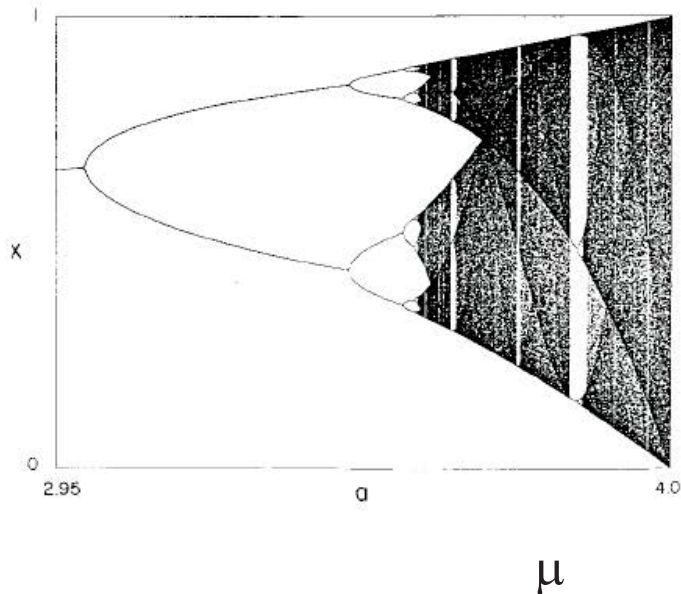


Figura 3.3: **Diagrama de bifurcaciones para la ecuación logística, el parámetro de μ varía, se observa como se dan duplicaciones de periodo continuas (Apéndice A).**

Bifurcación por duplicación de periodo

Otro tipo de bifurcación que aparece en los mapeos unidimensionales es la llamada bifurcación por duplicación de periodo. Esta implica un cambio entre un punto fijo atractor a uno repulsor y junto con este cambio aparece un ciclo de periodo dos.

En la figura 3.3 la cual es un diagrama de bifurcaciones se observa claramente esta bifurcación. Este diagrama de bifurcaciones se construye a partir de graficar los puntos fijos, esto es la soluciones de la ecuación con respecto del parámetro de bifurcación.

La bifurcación por duplicación de periodo es importante ya que en algunas casos la aparición de continuas bifurcaciones de este tipo al variar el parámetro de bifurcación es una ruta al caos, por ejemplo en la ecuación logística (ApéndiceA).

El estudio de las bifurcaciones en un sistema dinámico nos ayudará a conocer la dinámica del sistema, una bifurcación puede hacer que un sistema este funcionando de manera estable y volverlo inestable.

3.2. Caos en los sistemas dinámicos

Aunque aún no existe una definición única de *caos*, casi todas las definiciones coinciden en que se necesitan tres condiciones para que este exista. Existen definiciones desde diferentes puntos de vista, aquí pondremos dos de ellas, la primera es una definición basada en la dinámica del sistema dada por S.H. Strogatz [6] y la segunda es una definición basada en la topología de la función.

Para la primera definición necesitamos que exista:

1. Un comportamiento aperiódico a lo largo del tiempo, necesitamos que las trayectorias no vayan a dar a puntos fijos, u órbitas periódicas o cuasiperiódicas cuando $t \rightarrow \infty$.
2. El caos es determinista. Esto quiere decir que el sistema no debe tener comportamiento ruidoso o azaroso. El comportamiento irregular debe provenir de la no linealidad del sistema.
3. Sensibilidad a condiciones iniciales. Esto quiere decir que trayectorias que son muy cercanas se deben separar de manera exponencial, es decir que el sistema tenga un exponente de Liapunov positivo (sección 3.3).

Si tomamos en cuenta la definición para el caos desde el punto de vista topológico dada por Devaney [3] primero debemos definir que es topológicamente transitivo y sensible a condiciones iniciales para por último definir que tomaremos como un sistema caótico basado en las dos definiciones anteriores.

Definición 1 Decimos que $f : J \rightarrow J$ es topológicamente transitiva si para cualquiera dos conjuntos abiertos $U, V \subset J$ existe k tal que $f^k(U) \cap V \neq \emptyset$.

Definición 2 Se dice que $f : J \rightarrow J$ es sensible a condiciones iniciales si existe $\delta > 0$ tal que , para cualquier $x \in J$ en cualquier vecindad N de x , existe $y \in N$ y $n \geq 0$ tal que $|f^n(x) - f^n(y)| > \delta$.

Definición 3 Sea V un conjunto y $f : V \rightarrow V$.Decimos que f es caótica en V si :

1. La función f es topológicamente transitiva.
2. La función f presenta sensibilidad a condiciones iniciales
3. Los puntos periódicos son densos en el dominio.

3.3. Exponentes de Liapunov

Una de las pruebas que se realizan para asegurar que un mapeo es caótico son los Exponentes de Liapunov, los cuales son una medida de la sensibilidad a condiciones iniciales del sistema, en el sentido de que tanto se alejan las órbitas de un mapeo una de la otra.

Dada una condición inicial x_0 consideramos un punto cercano $x_0 + \delta_0$ donde δ_0 es muy pequeña. Sea δ_n la separación después de iterar n veces el mapeo. Si $|\delta_n| \approx |\delta_0|e^{n\lambda}$, entonces λ es llamado el exponente de Liapunov. Un exponente de Liapunov positivo implica que las órbitas se están separando muy rápidamente, de manera exponencial, así que puede representar caos.

Para poder calcular de manera más sencilla el exponente de Liapunov calculamos el logaritmo de ambos lados y tomamos $\delta_n = f^n(x_0 + \delta_0) - f^n(x_0)$, entonces obtenemos:

$$\lambda = \frac{1}{n} \ln \left| \frac{\delta_n}{\delta_0} \right| = \frac{1}{n} \ln \left| \frac{f^n(x_0 + \delta_0) - f^n(x_0)}{\delta_0} \right| = \frac{1}{n} \ln |(f^n)'(x_0)|, \quad (3.4)$$

donde tomamos el límite de $\delta_0 \rightarrow 0$ en el último paso. El término del logaritmo se puede expandir por la regla de la cadena:

$$(f^n)'(x_0) = \prod_{i=0}^{n-1} f'(x_i).$$

Sustituyendo en la expresión anterior:

$$\lambda = \frac{1}{n} \ln \left| \prod_{i=0}^{n-1} f'(x_i) \right| = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln |f'(x_i)|, \quad (3.5)$$

Si la expresión anterior tiene un límite cuando $n \rightarrow \infty$ definimos este límite como el *Exponente de Liapunov* de la órbita con condición inicial x_0 .

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \left\{ \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln |f'(x_i)| \right\}. \quad (3.6)$$

Notemos que λ depende de x_0 . Aún así el exponente es el mismo para todos los x_0 en la cuenca de atracción de un solo atractor. Para puntos fijos estables y ciclos, λ es negativo; para atractores caóticos λ es positivo, no todos los casos en los que λ es positivo el atractor es caótico.

3.4. Arritmias cardiacas y dinámica no lineal

Los sistemas biológicos en general presentan distintos tipos de dinámicas, pueden tener comportamiento constante, pueden oscilar de distintas maneras o pueden tener comportamientos irregulares a lo largo del tiempo. La dinámica no lineal ha hecho importantes contribuciones en el campo. En particular ha ayudado a entender la dinámica cardiaca y ha desarrollado diversas herramientas para el control de arritmias, tema que es vital para ayudar en el problema de salud que generan las enfermedades cardiacas. Esta sección tomará como referencia general un trabajo de Christini *et al* [18].

La dinámica cardiaca presenta comportamientos que se han estudiado a lo largo de los años en sistemas físicos tradicionales, como son las oscilaciones, los circuitos eléctricos y las reacciones químicas.

Como se ha mencionado a lo largo de este capítulo un sistema dinámico es un sistema que cambia con el tiempo; como la mayor parte de los sistemas fisiológicos. El corazón es un sistema dinámico por naturaleza. El comportamiento de éste en las arritmias y taquicardias representa un reto para la modelación dinámica.

La fibrilación y algunas formas de arritmias están caracterizadas por dinámicas espacio-temporales. Se cree que la fibrilación es el resultado de excitaciones múltiples de frentes de onda pasando a través del tejido cardiaco en patrones irregulares localmente excitables. Experimentos recientes han llevado a la teoría de que la fibrilación tiene componentes determinísticas y estocásticas [31].

El éxito en la utilización de técnicas de control de caos en sistemas físicos como circuitos electrónicos [19], reacciones químicas [20], péndulos forzados [21], etc. ha despertado el interés en utilizarlas en sistemas biológicos que presentan este tipo de comportamiento. Así que se han aplicado a sistemas como el corazón.

La fibrilación cardiaca ha sido asociada a caos espacio-temporal [4], esto quiere decir que las técnicas desarrolladas para controlar el caos en sistemas dinámicos no lineales podrían ser exportadas para controlar la fibrilación.

La dinámica de la fibrilación cardiaca no es un problema trivial ni totalmente conocido, algunos experimentos han determinado que tiene componentes estocásticas y determinísticas [23].

Una de las hipótesis más fuertes acerca de la razón por la cual un corazón entra en fibrilación es la actividad espiral en el tejido cardiaco. En el caso de que algunas células cardiacas estén muertas o dañadas éstas no dejan pasar la señal eléctrica, esta señal empieza a dar vueltas alrededor del centro dañado en una forma espiral, estas ondas inhiben el flujo normal de la propagación eléctrica. Los distintos tipos de espirales crean distintos tipos de taquicardias, se cree que cuando estas espirales se rompen formando muchas espirales pequeñas ocurre la fibrilación (figura 3.4), que puede ser un antecedente del paro cardiaco [24]. Si esta hipótesis es correcta una forma de evitar que un corazón fibrile es la eliminación de estas espirales o el prevenir que estas se rompan.

Se han desarrollado diversas técnicas de control de las espirales cardiacas. Clínicamente existen dos formas de atacar el problema, en primer lugar se implantan desfibriladores que se accionarán cuando el corazón presenta una taquicardia, el desfibrilador aplicará un cierto voltaje directamente en el corazón, reiniciando así el latido normal. Por otro lado también se ha intentado controlar farmacológicamente la aparición y ruptura de las espirales [25] [11].

Diversas simulaciones muestran que la ruptura de las espirales se debe a las propiedades electrofisiológicas del tejido cardiaco. Específicamente, las propiedades de restitución del ancho de potencial de acción y de la velocidad de conducción han mostrado ser de gran importancia para la estabilidad de las ondas espirales.

Usualmente, cuando el intervalo diastólico del tejido se reduce, la duración del ancho de potencial de acción y la velocidad de conducción también decrece. La

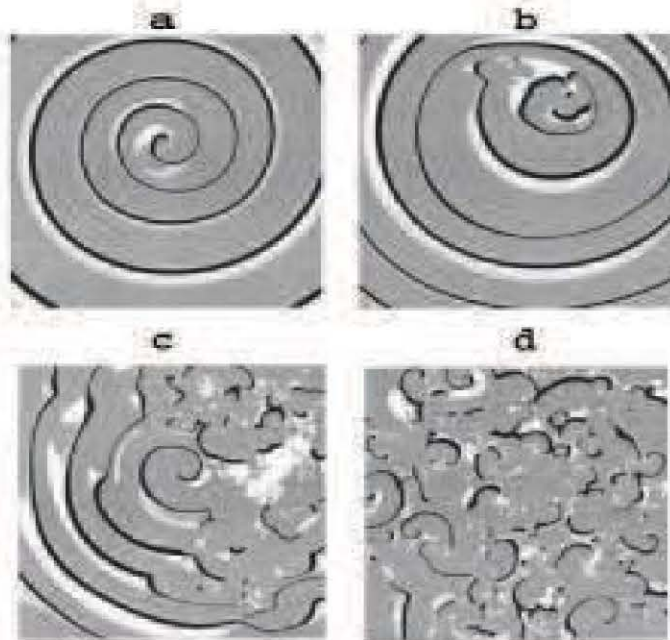


Figura 3.4: Simulación de la rotura de las espirales. Los distintos cuadros son (a) $t=1000$ ms, (b) $t=2650$ ms, (c) $t=4850$ ms y (d) $t=7900$ ms. El área negra representa el estado excitado del tejido mientras que el área gris es el estado refractario. La última imagen (d) se asocia con la fibrilación. Figura tomada de Panfilov et al [24].

ruptura de las espirales se espera entonces cuando la pendiente de la curva de restitución eléctrica es mayor que 1 [26]. Experimentos basados en esta hipótesis llamada *Hipótesis de restitución* han mostrado que mediante fármacos que logran que la curva de restitución no supere en pendiente a 1, el tejido no entra en fibrilación [27]. Debido a estos resultados es plausible pensar que la dinámica no lineal puede ayudar a crear mecanismos para controlar las taquicardias reentrantes así como la fibrilación con distintas técnicas. También puede ayudar a crear nuevas terapias farmacológicas que pueden prevenir la evolución de taquicardia a fibrilación ventricular.

Capítulo 4

Dinámica de la curva de restitución con una anomalía

En este capítulo se reportan los resultados obtenidos al estudiar la curva de restitución con una anomalía; se tomaron dos casos particulares, uno de altura de la gaussiana 25 y el otro con altura de la gaussiana en 30. En el caso de la mayor altura en la anomalía se obtuvo caos. En ambos casos se obtuvieron biestabilidades y bifurcaciones de distinto tipo.

El estudio en curvas de restitución se ha seguido haciendo, actualmente es una rama importante tanto en fisiología como en física. *Franz et al* han realizado varios estudios en corazones de pacientes humanos que han sido sometidos a una ablación, aprovechando la intervención quirúrgica han tomado mediciones para realizar curvas de restitución. Estas curvas de restitución tienen la particularidad de ser de pacientes vivos y humanos, no solo preparaciones de tejido cardiaco. La mayor parte de estas curvas de restitución tienen formas diversas y claramente no son monótonas. Debido a esto se escogió una de estas curvas de restitución para hacer el estudio dinámico de la misma.

Tomando en cuenta el trabajo en ventrículo humano [2], se tomó una de las curvas de restitución reportadas (figura 4.1) realizada con datos experimentales y se realizó un ajuste numérico en el programa Matlab, los resultados subsecuentes son también producto de programas realizados con este paquete.

La ecuación clásica 2.3 de una curva de restitución monótona es:

$$APD_{i+1} = f(APD_i). \quad (4.1)$$

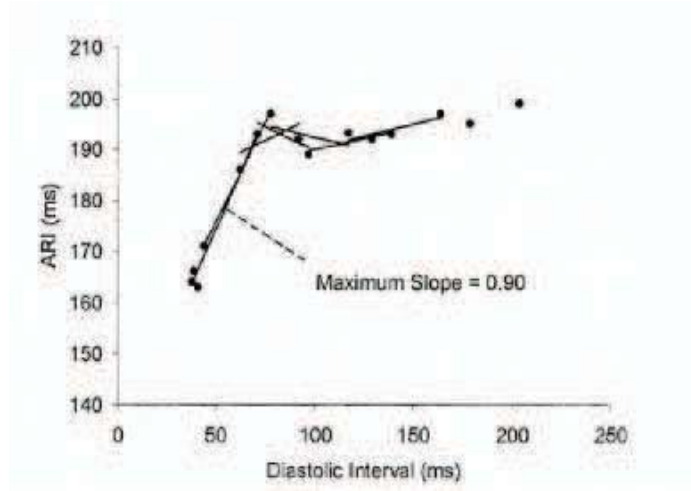


Figura 4.1: Curva de restitución modificada del artículo [2].

Sabemos que el $PE = APD_{i-1} + \lambda_{i-1}$, despejando λ obtenemos $\lambda_{i-1} = PE - APD_{i-1}$. Sustituyendo esto en 2.3 tenemos que nuestra nueva ecuación es:

$$APD_{i+1} = APD_{max} - \alpha \exp^{\frac{-PE - APD_i}{\tau}}. \quad (4.2)$$

Si queremos modelar las curvas observadas en la figura 2.15 , que no son monótonas tenemos que realizar un nuevo ajuste.

De la literatura se tomó una curva de restitución no monótona (figura 4.1), a partir de esta figura con datos experimentales se realizó una aproximación con un término adicional; a la ecuación de la curva de restitución clásica se le suma una campana de Gauss.

Así que la nueva ecuación con el termino gaussiano será:

$$APD_{i+1} = APD_{max} - \alpha \exp^{\frac{-(PE+APD_i)}{\tau}} + A \exp^{\frac{(-pos-(PE+APD_i))^2}{B}}. \quad (4.3)$$

En esta ecuación A es la altura de la anomalía, B es el ancho de la protuberancia y pos es la posición en la curva de restitución en la cual se encuentra. En la figura 4.2 observamos el ajuste numérico a los datos experimentales de la figura 4.1.

Una vez realizado el ajuste con la fig4.1, la nueva ecuación resultará:

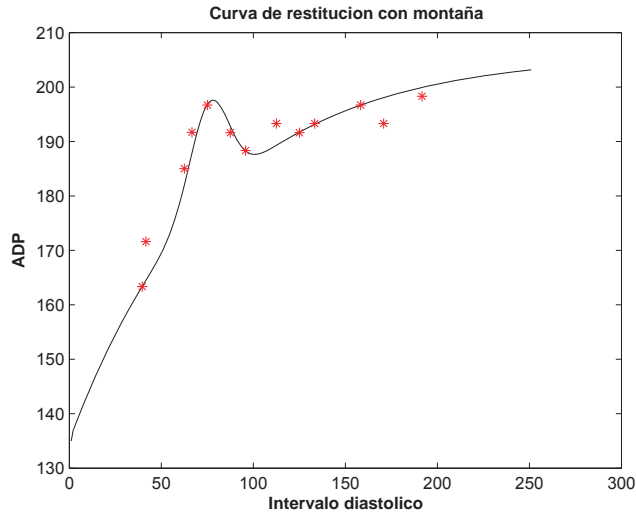


Figura 4.2: **Aproximación numérica (en negro) a los datos experimentales (en rojo).**

$$APD_{i+1} = 206 - 70 \exp\left(\frac{-(PE+APDi)}{78}\right) + 25 \exp\left(\frac{(-75-(PE+APDi))^2}{220}\right). \quad (4.4)$$

Ya que tenemos la aproximación numérica de la curva de restitución a modelar utilizaremos la técnica de *telaraña* para el mapeo que obtuvimos, lo que nos interesa con este estudio es poder conocer la dinámica que la curva, esta técnica nos ayuda a conocer el comportamiento local y después de realizar el estudio de muchos comportamientos locales. Así podremos saber, de manera cualitativa, la dinámica global del mapeo. Primero se trabajará variando los periodos de estimulación, y posteriormente la condición inicial. Recordando la ecuación 4.4 sabemos que la altura de la anomalía es 25 para el ajuste a los puntos experimentales. Primero realizaremos un estudio sobre esta curva.

4.1. Curva de restitución eléctrica con anomalía de altura 25

Una vez obtenido el ajuste, con altura de la gaussiana en 25, tomando como parámetro de bifurcación el Periodo de estimulación se obtuvo el diagrama de

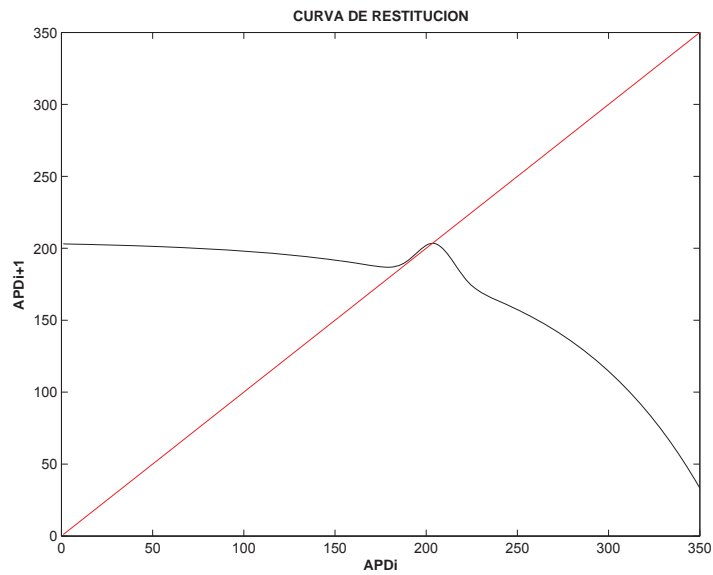


Figura 4.3: Curva de restitución eléctrica con altura de la montaña 25, y con un periodo de estimulación de 280. Observemos que en esta curva se aplicó un cambio de variable para poder graficar ADP_{i+1} vs ADP_i , se sustituyó el valor del tiempo de descanso. Es una reflexión de la fig 4.2.

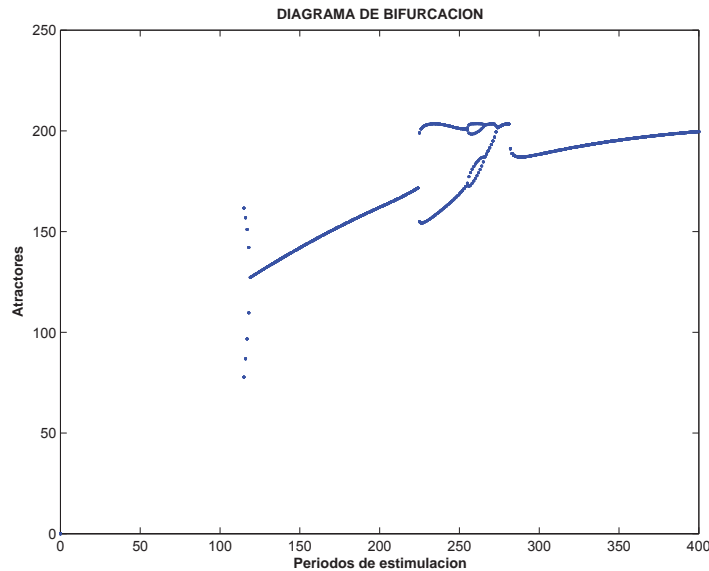


Figura 4.4: Diagrama de bifurcación con altura de la montaña en 25 y condición inicial 140. Podemos observar que se notan ciertas bifurcaciones por duplicación de periodo.

bifurcaciones.

En estos diagramas de bifurcaciones sólo se están graficando las órbitas estables, hay algunos autores [?] que le llaman diagrama de órbitas. En este caso se le seguirá llamando simplemente diagrama de bifurcaciones.

Este tipo de diagrama nos da las soluciones de la ecuación para muchos periodos de estimulación, de 0 a 400 ms, como observamos en la figura 4.4, notamos que tiene ritmos múltiples y podemos observar bifurcaciones por duplicación de periodo, la figura 4.5 es solo un trozo del diagrama para observar el detalle de las órbitas. Va de un ciclo de periodo 1 a uno de periodo 2, después se vuelve a duplicar el periodo y obtenemos un ciclo de periodo 4 regresando a uno de periodo 2 y nuevamente a un ciclo de periodo 1. Si observamos entre el periodo de estimulación 270 y 290 ms observamos una discontinuidad en la figura 4.5 al igual que en los periodos entre 220 a 420 ms.

Para estudiar esta discontinuidad se realizó el diagrama de cuenca de atracción para estos ritmos, en este diagrama se grafica para un mismo periodo de estimulación las soluciones de la ecuación para todas las condiciones iniciales. Se grafican de manera que en el eje x tenemos las condiciones iniciales, o sea los potenciales de

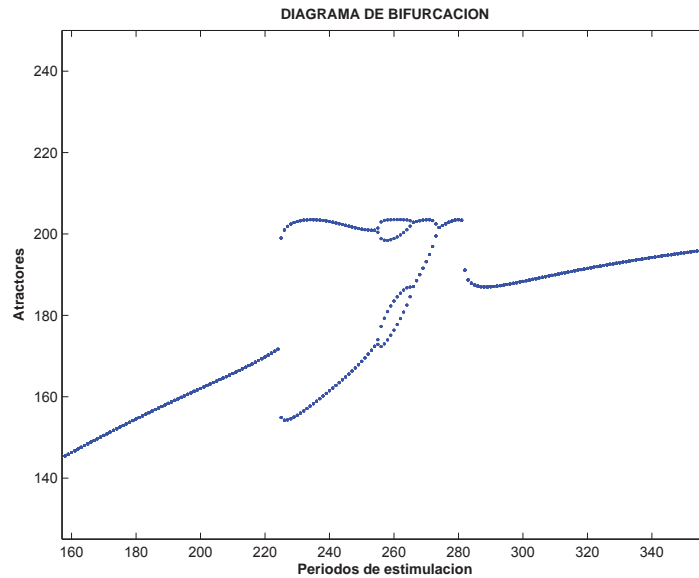


Figura 4.5: Un acercamiento a los periodos de estimulación más interesantes en el diagrama de bifurcación

acción con los que empezamos y en el eje y son los atractores a los que convergen después de un número alto de iteraciones, los atractores también son anchos de potencial de acción.

Para un periodo de estimulación de 250 ms como lo podemos observar en la figura 4.6 tenemos un atractor de periodo dos. En la figura 4.7 tenemos un atractor de periodo 4, este es un ciclo estable de periodo 4. Si aumentamos el periodo de estimulación en la figura 4.8 observamos que para el periodo de estimulación 282 ms existen dos atractores distintos, dependiendo de la condición inicial que escojamos, esto quiere decir que hay una biestabilidad entre estos dos atractores, pero observemos que ambos son ciclos de periodo 1.

Después de analizar la curva de restitución 4.3 encontramos que en un periodo de estimulación de 282 ms la línea identidad corta a la gráfica en tres puntos, en particular en el lugar de la abomalia. Este caso nos pareció interesante ya que es la zona donde encontramos mas puntos fijos, tres. Al realizar las iteraciones como vemos en la figura 4.10 a dos condiciones iniciales distintas para el mismo periodo de estimulación obtenemos distintos atractores. Ambos son ciclos de periodo uno, el la figura 4.10 observamos en detalle a los a los atractores.

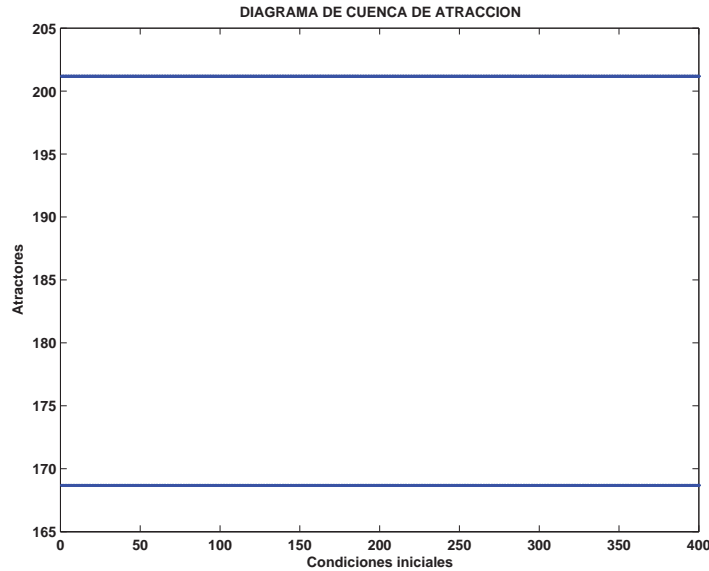


Figura 4.6: **Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 250 ms. En este diagrama observamos un ciclo de periodo 2.**

Explorando el otro intervalo en el que habíamos observado una discontinuidad en el diagrama de bifurcaciones llegamos al periodo de estimulación 225 ms, si observamos el diagrama de cuenca de atracción (figura 4.11) existen zonas donde solo hay un atractor y zonas donde la órbita consta de dos puntos, esto quiere decir que hay una biestabilidad entre un ciclo de periodo 1 y un ciclo de periodo 2.

Por último calculamos los exponentes de Liapunov para esta curva de restitución, como observamos en la figura 4.12 no encontramos exponentes positivos, esto nos indica que nuestro sistema no es sensible a condiciones iniciales. No presenta comportamiento caótico.

4.2. Curva de restitución eléctrica con anomalía de altura 30

Para seguir el análisis de este tipo de curvas, se aumentó la altura de la anomalía a 30. Todos los demás parámetros se mantuvieron iguales que en el caso anterior,

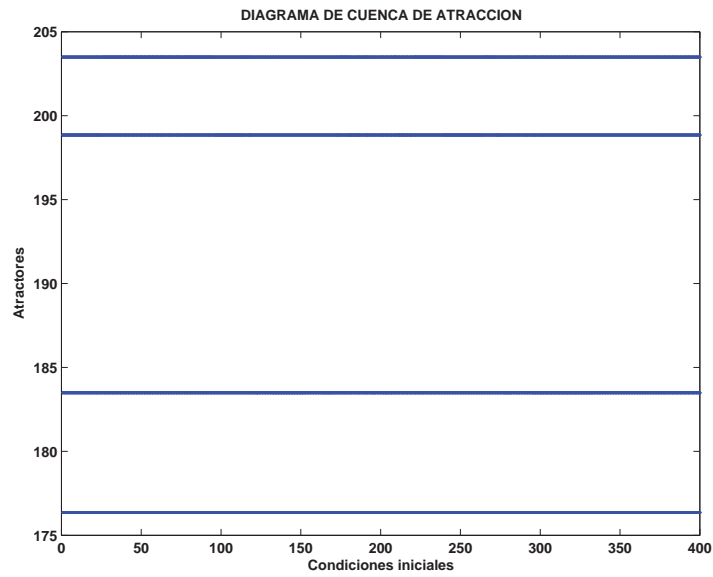


Figura 4.7: Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 260 ms. En este diagrama observamos un ritmo 4. Esto quiere decir que tenemos un ciclo de periodo 4, independientemente de la condición inicial que se utilice.

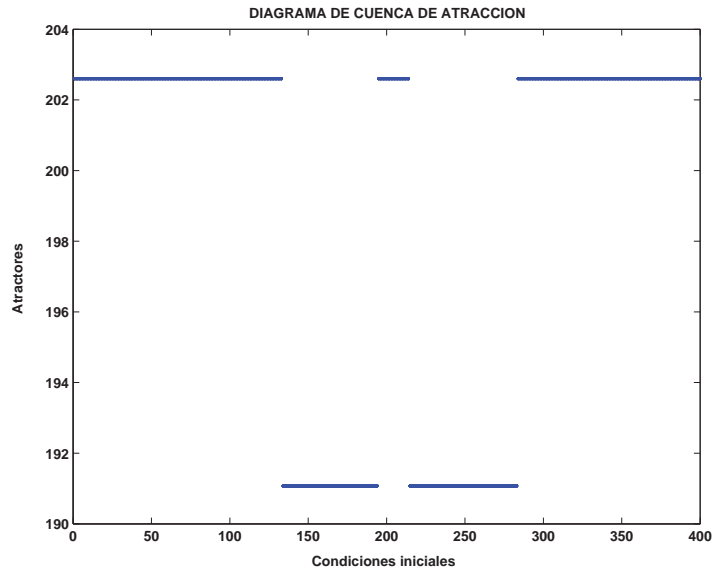


Figura 4.8: Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 282 ms. Observamos una biestabilidad en periodos uno. A esto le llamamos rotura de la cuenca de atracción.

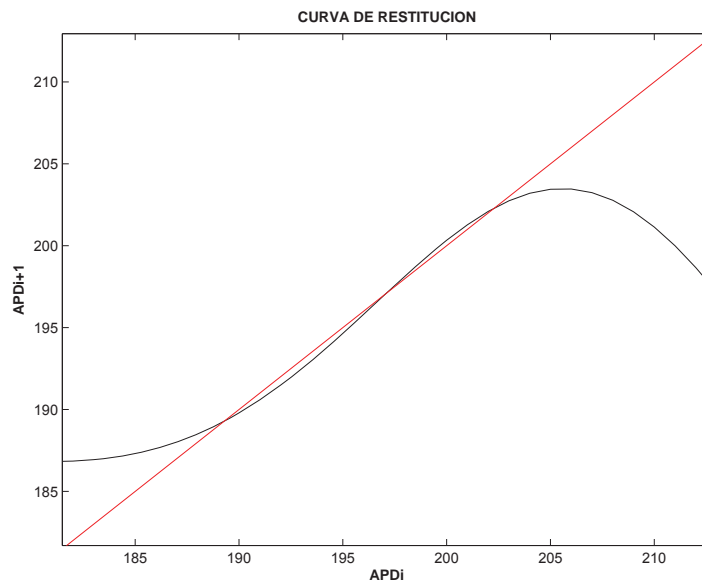


Figura 4.9: Acercamiento a la curva de restitución eléctrica con altura de la montaña 25, y con un periodo de estimulación de 282.

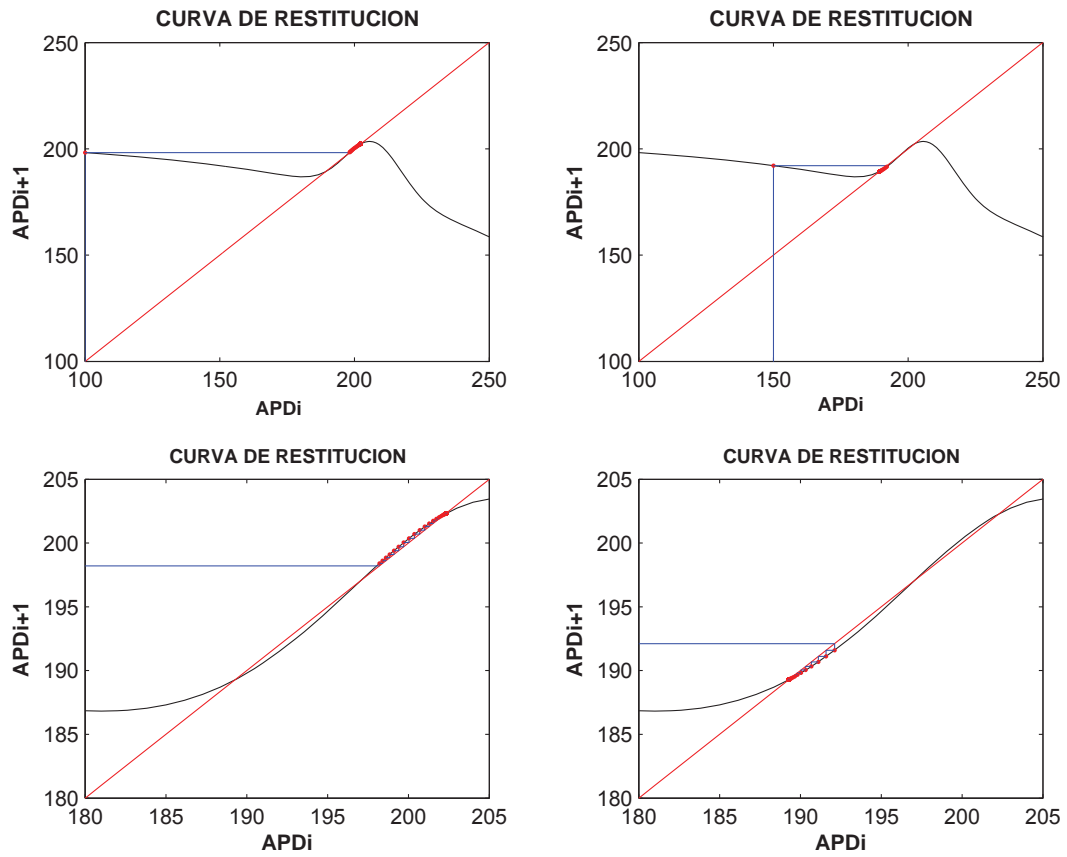


Figura 4.10: Iteración del mapeo 4.4 con periodo de estimulación 282 ms y con condiciones iniciales de 100 ms (figuras de la izquierda) y 150 ms (figuras de la derecha), ambas figuras de abajo nos muestran un acercamiento a los puntos fijos atractores.

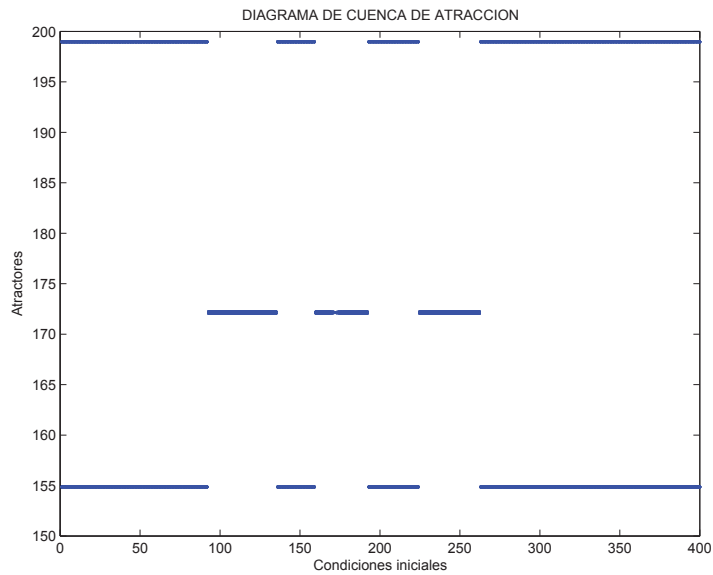


Figura 4.11: Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 225 ms. Observamos una biestabilidad entre un ciclo de periodo 1 y un ciclo de periodo 2. Esta también representa la rotura de la cuenca de atracción.

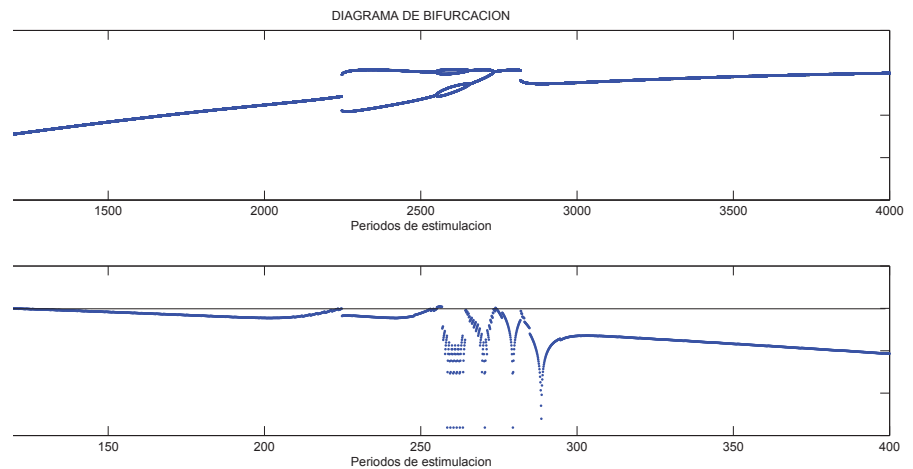


Figura 4.12: Gráfica de los Exponentes de Liapunov contra los Periodos de Estimulación y diagrama de Bifurcación para compararlo.

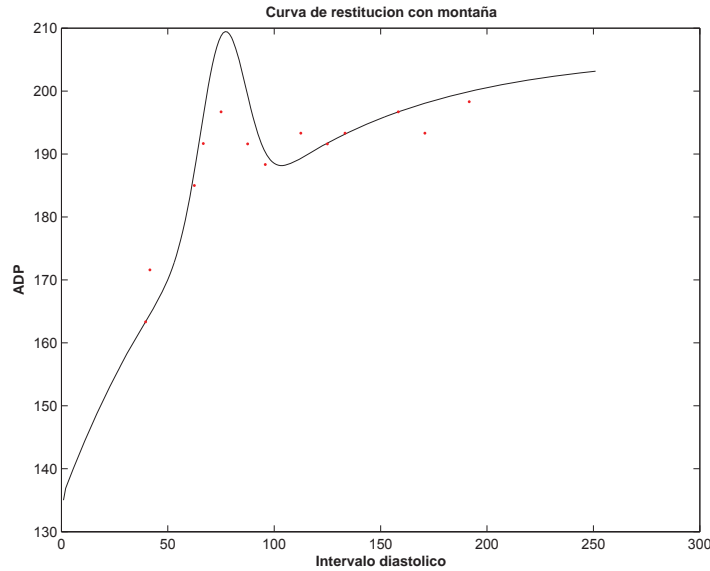


Figura 4.13: Curva de restitución con altura de la protuberancia 30, comparación con los resultados experimentales iniciales.

así que la nueva ecuación queda como sigue:

$$ADP_{i+1} = 206 - 70 \exp\frac{-\lambda}{78} + 30 \exp\frac{(-75-\lambda)^2}{220} . \quad (4.5)$$

Realizando el diagrama de bifurcaciones, con el Periodo de estimulación como parámetro de bifurcación, para la curva con altura de la anomalía 30, podemos observar en la figura 4.17 que existe una zona donde se nota una dinámica irregular. Como en el caso anterior encontramos también varios ciclos de periodos múltiples así como dos discontinuidades.

En la figura 4.18 observamos un ciclo de periodo dos, el cual se observa en el diagrama de bifurcaciones. Si vamos aumentando el periodo de estimulación observamos que en la figura 4.19 hay un comportamiento irregular de las órbitas, no podemos observar periodos, la pregunta para estas ventanas es si son caos o no. Si aumentamos el periodo de estimulación observamos otro ciclo de periodo múltiple en este caso periodo 6, figura 4.20.

Comparando este caso con el anterior 4.1 observamos que haber aumentado la

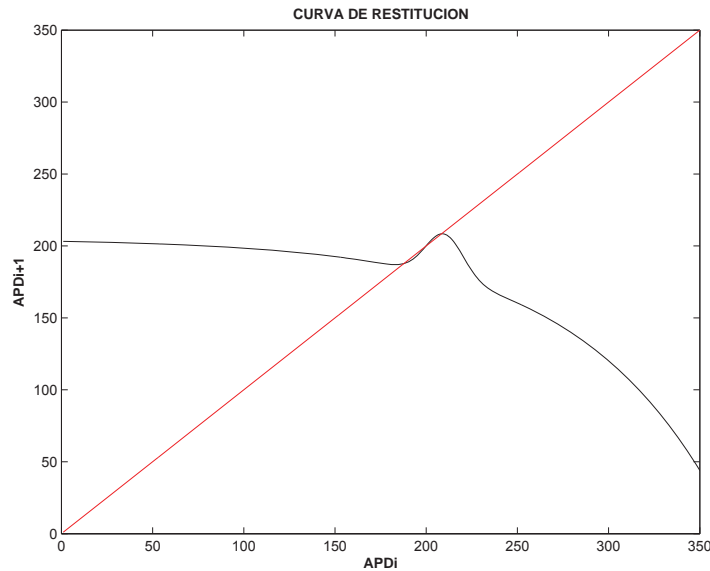


Figura 4.14: **Curva de restitución con periodo de estimulación de 285 ms.**

altura de la anomalía hace que encontremos ciclos de periodos más grandes, con altura 25 solo encontramos ciclos de periodo 2 y 4, y por supuesto en el caso de la altura de 30 encontramos una ventana con dinámica irregular que no habíamos encontrado antes.

Haber aumentado la altura de la protuberancia hace que las pendientes de intersección con la recta identidad sean mayores.

Una vez obtenida la figura 4.13, se realizó el mismo análisis que para el caso anterior, así que nuevamente se buscó el periodo de estimulación para el cual se observan las discontinuidades en el diagrama de bifurcaciones. Así encontramos el periodo de estimulación de 285 ms. Como podemos ver en la figura 4.22 la recta identidad corta en tres puntos la anomalía, esto es importante ya que existen tres puntos fijos en el mapeo. Este periodo de estimulación corresponde a la primera discontinuidad.

Ahora si regresamos al diagrama de bifurcaciones 4.17, observamos la otra discontinuidad, si estudiamos cerca de estos periodos de estimulación y realizamos los diagramas de cuenca de atracción nos damos cuenta que se presentan nuevamente roturas en ella; observamos dos tipos, para el periodo de estimulación de 285 ms,

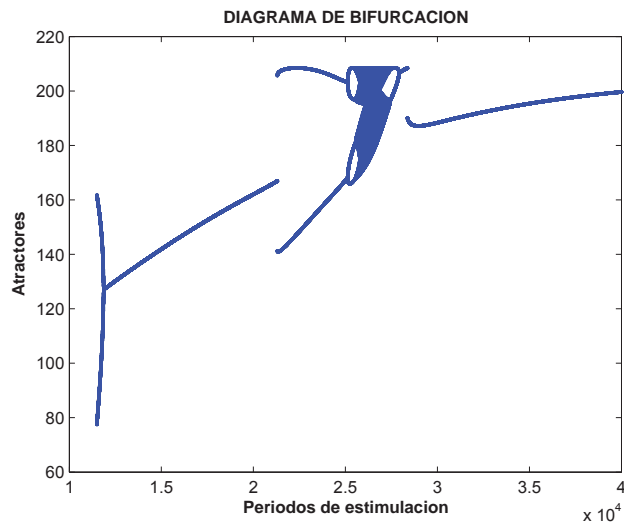


Figura 4.15: Diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura de la protuberancia 30.

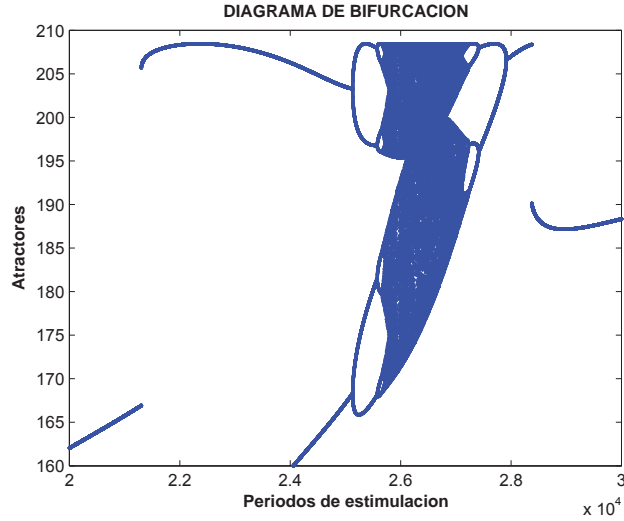


Figura 4.16: Acercamiento al diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura de la protuberancia 30.

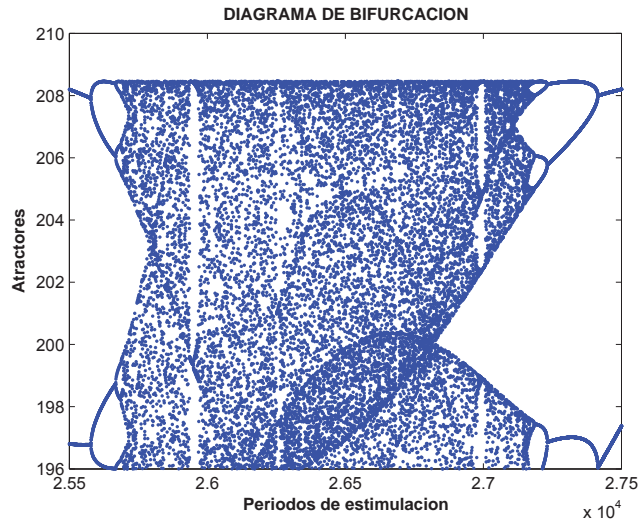


Figura 4.17: Detalle del diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura de la protuberancia 30.

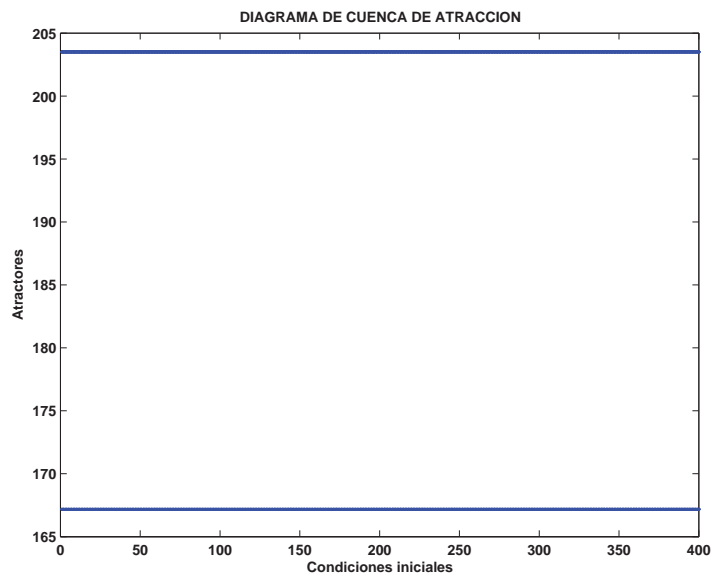


Figura 4.18: Diagrama de cuenca de atracción con un periodo de estimulación de 250 ms. Observamos un ciclo de periodo 2.

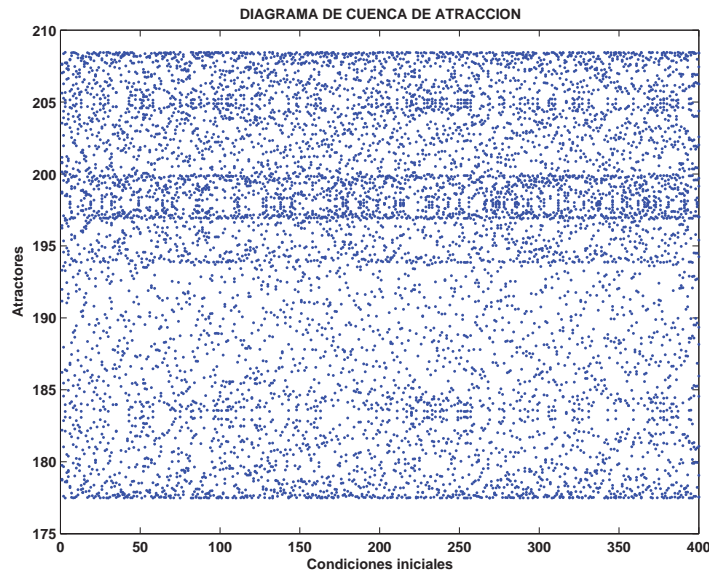


Figura 4.19: Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 265 ms, observamos dinámica irregular. ¿Será caos?.

sabemos que la recta identidad cruza en tres puntos el mapeo, figura 4.22 esto genera una biestabilidad entre ciclos de periodo uno, esto quiere decir que de los tres puntos fijos del mapeo dos son atractores y uno es repulsor. Para el otro caso podemos observar que para un periodo de estimulación de 220 ms existe también una biestabilidad pero entre un ciclo de periodo dos y un ciclo de periodo uno, figura 4.23. En la figura 4.24 mostramos los mapeos con sus respectivas iteraciones, se observa fácilmente el ciclo de periodo dos (lado derecho de la imagen) y el ciclo de periodo 1 (lado izquierdo de la imagen), recordemos que en este caso el periodo de estimulación es el mismo, lo que cambia en los mapeos es únicamente la condición inicial, esto es el ancho de potencial de acción con el cual empezamos a medir.

Ya que tenemos el diagrama de bifurcaciones nos interesa saber si la dinámica irregular presentada en este trabajo con altura de la anomalía 30 es caos o no es caos. Ya discutimos el método de exponentes de Liapunov (sección 3.3) así que utilizaremos lo expuesto allí. Realizando un programa que nos permite calcular los exponentes de Liapunov y graficarlos con respecto a nuestro parámetro de bifurcación que es el Periodo de Estimulación observamos cuales son los Periodos de Estimulación para los cuales el exponente es positivo. En estos puntos podemos decir que encontramos sensibilidad a condiciones iniciales.

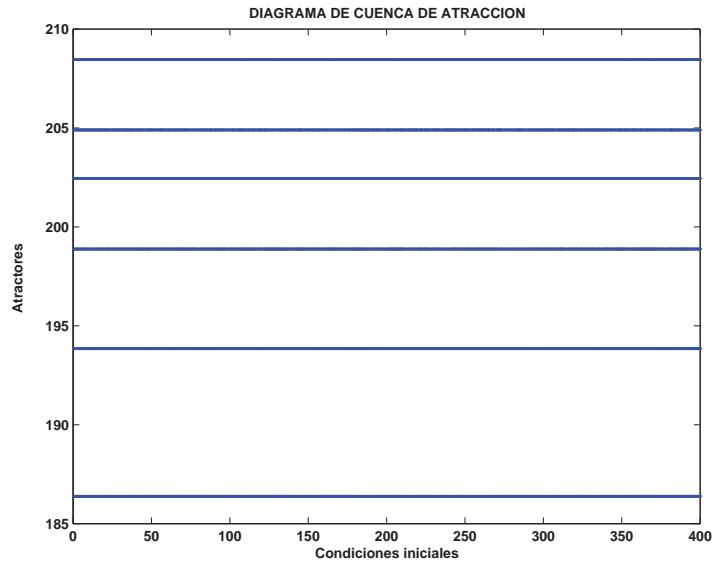


Figura 4.20: Diagrama de cuenca de atracción con un periodo de estimulación de 270 ms . Observamos un ciclo de periodo 6.

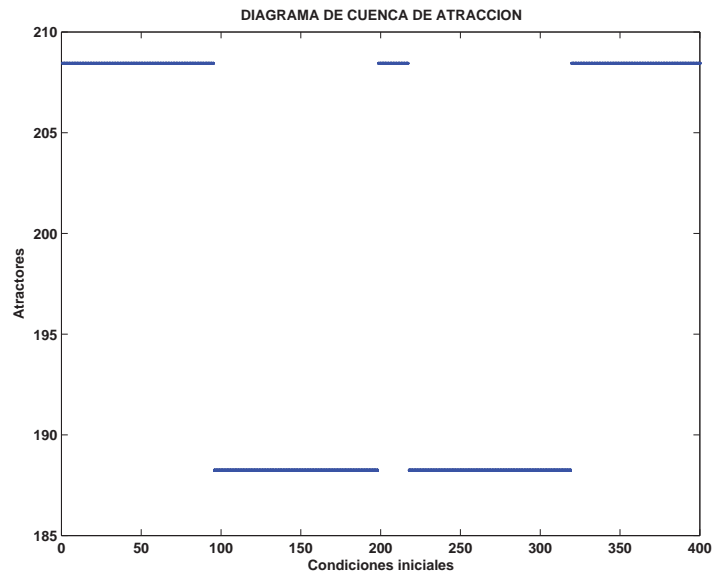


Figura 4.21: Diagrama de cuenca de atracción con un periodo de estimulación de 285ms. Observamos una biestabilidad entre ciclos de periodo 1. Esta es una rotura de la cuenca de atracción.

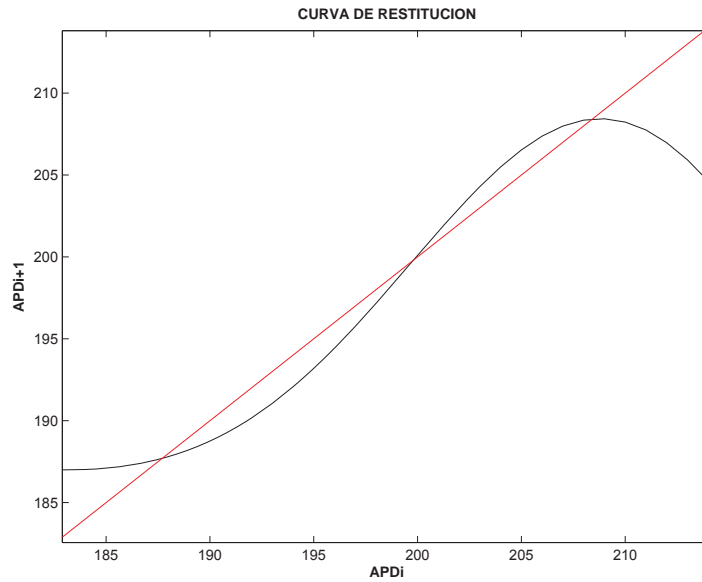


Figura 4.22: Acercamiento a la curva de restitución con periodo de estimulación de 285 ms. Se nota que la recta identidad corta en tres puntos a la curva.

Si observamos la figura 4.25 nos damos cuenta que sí tenemos exponentes positivos para la zona de dinámica irregular que habíamos observado, esta es la única zona que presenta sensibilidad a condiciones iniciales, por lo que presumiblemente podría haber caos es esta zona. Los exponentes de Liapunov positivos los encontramos entre una zona de 250 ms y 300 ms en el Periodo de Estimulación.

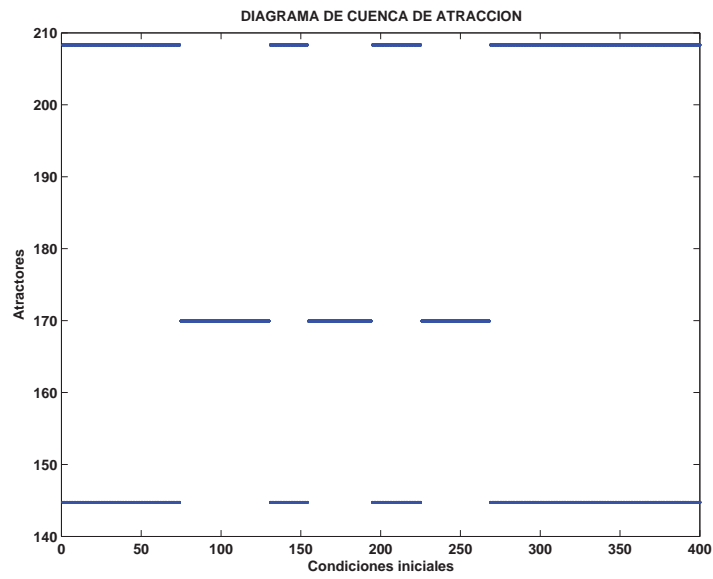


Figura 4.23: Diagrama de cuenca de atracción a un periodo de estimulación de 220 ms. Observamos una biestabilidad entre un ciclo de periodo 2 y un ciclo de periodo 1.

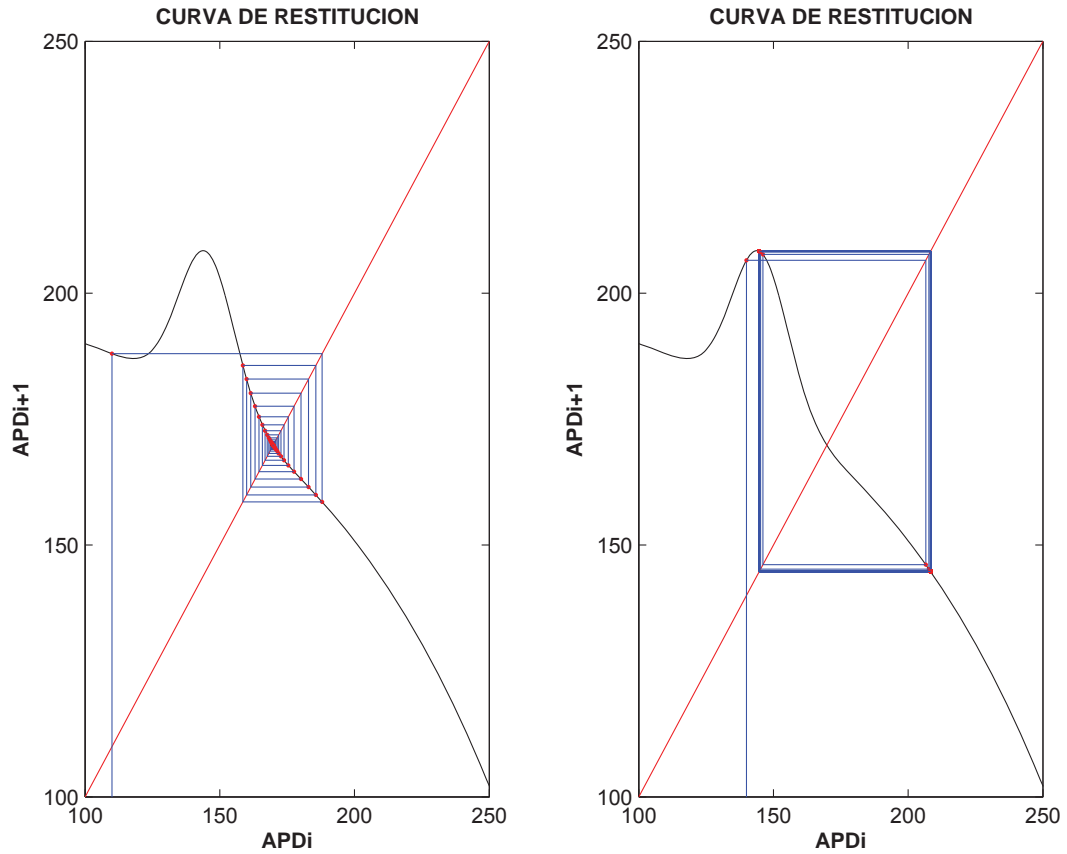


Figura 4.24: Mapeos que muestran que en un mismo periodo de estimulación, en este caso 220mseg, bajo distintas condiciones iniciales, del lado derecho 140 y del lado izquierdo 110, tenemos dos tipos de ciclos distintos, uno de periodo 1 (izquierda) y otro de periodo 2 (derecha), esta es la biestabilidad que se observa en el diagrama de cuenca de atracción figura 4.23.

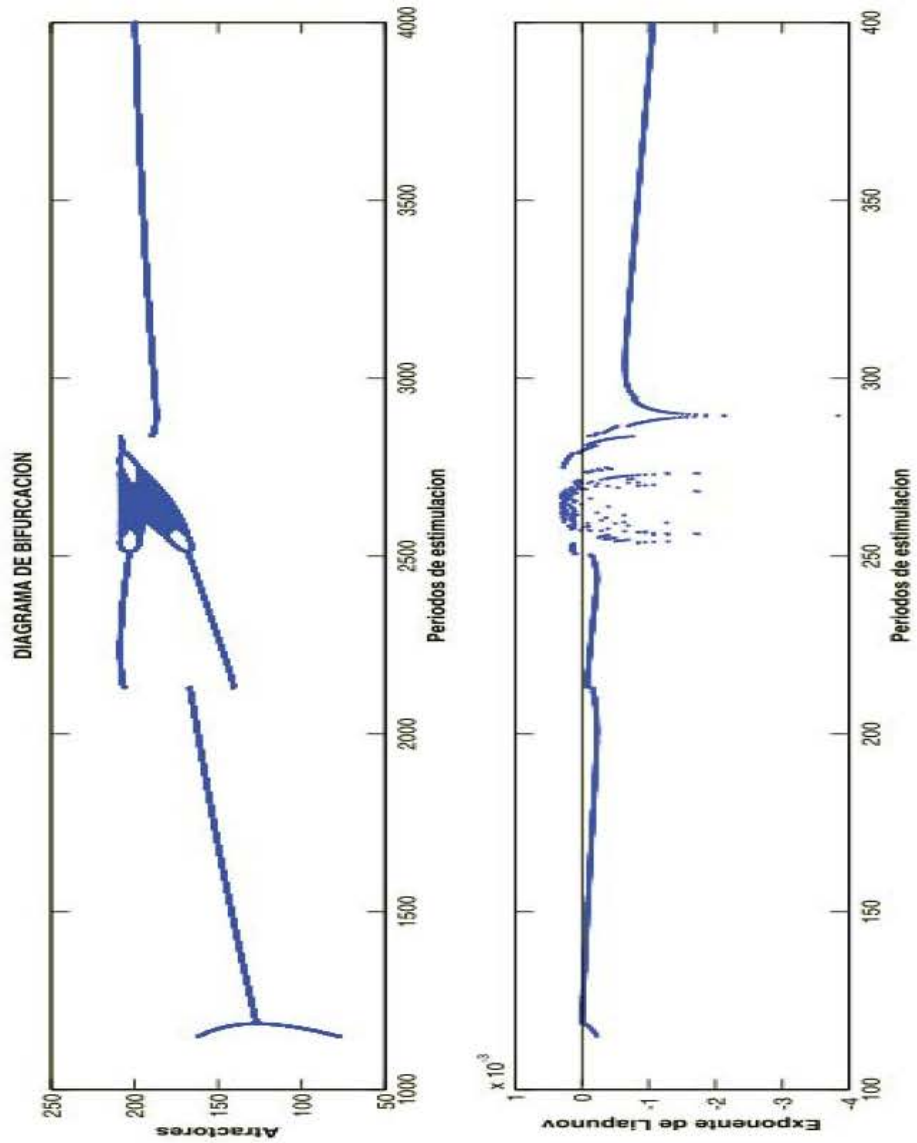


Figura 4.25: En esta figura vemos en la parte superior el diagrama de bifurcación y en la parte inferior el cálculo para los exponentes de Liapunov para cada periodo de estimulación, se puede observar que en entre 250 ms y 300 ms de Período de estimulación en el diagrama de bifurcación hay una región con dinámica irregular, en la gráfica de Exponentes Liapunov hay puntos positivos.

Capítulo 5

Discusión

Si observamos la figura 5.1 nos podemos dar cuenta que la anomalía introducida en la curva de restitución tiene semejanza con la gráfica de la ecuación logística, bajo esta comparación esperábamos el resultado que obtuvimos al ir aumentando la altura de la anomalía y encontrando sensibilidad a condiciones iniciales.

Una vez encontrado el comportamiento asintótico de las series de anchos de potenciales de acción para un amplio intervalo de periodos de estimulación cuando la Curva de Restitución es anómala, ahora discutiremos el tipo de bifurcaciones que aparecen por introducir la anomalía.

En la figura 5.2 hemos sobrepuesto el diagrama de órbitas correspondiente a la Curva de Restitución clásica y la Curva de Restitución con anomalía, esta última de altura 25 correspondiente al ajuste de los datos experimentales. Como puede verse ambas gráficas son idénticas en la parte de los periodos largos y de los periodos cortos. Ocurren diferencias en la región entre los 220 y los 280 milisegundos de periodo. En la figura 5.3 hemos marcado mediante rectángulos las regiones donde tenemos discontinuidades en el diagrama de bifurcaciones, y comenzaremos nuestra discusión aclarando que tipo de bifurcaciones ocurren en las zonas con discontinuidades.

El rectángulo de la derecha de la figura 5.3 corresponde a los periodos largos. A la derecha de este rectángulo se encuentran puntos atractores. En esta figura hemos dibujado la Curva de Restitución y el cruce con tres líneas diagonales que corresponderían a la función identidad para tres periodos de estimulación: 400, 350 y 300 milisegundos. Hemos eliminado los ejes coordenados para permitir imaginar las tres líneas como la función identidad para cada uno de los periodos arriba mencionados. Como puede verse la pendiente de la Curva de Restitución es casi cero en cada uno de los puntos fijos, así definidos, por lo tanto estos puntos

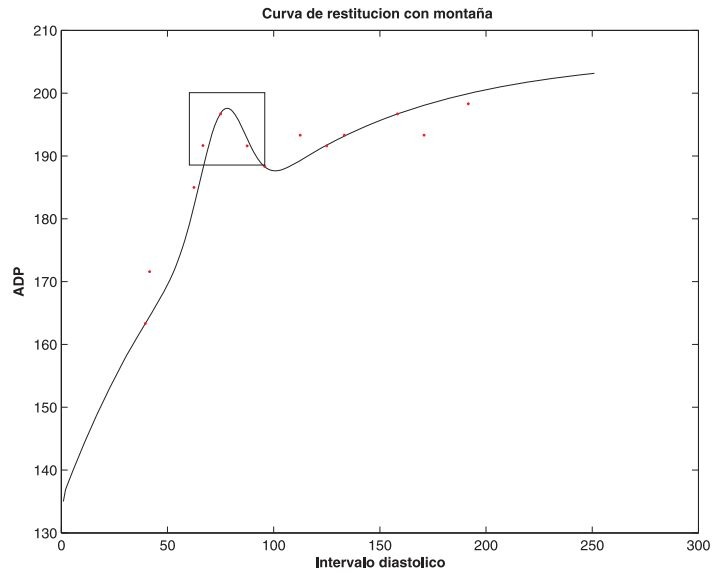


Figura 5.1: Curva de restitución, en el cuadro observamos la semejanza de la anomalía con una logística.

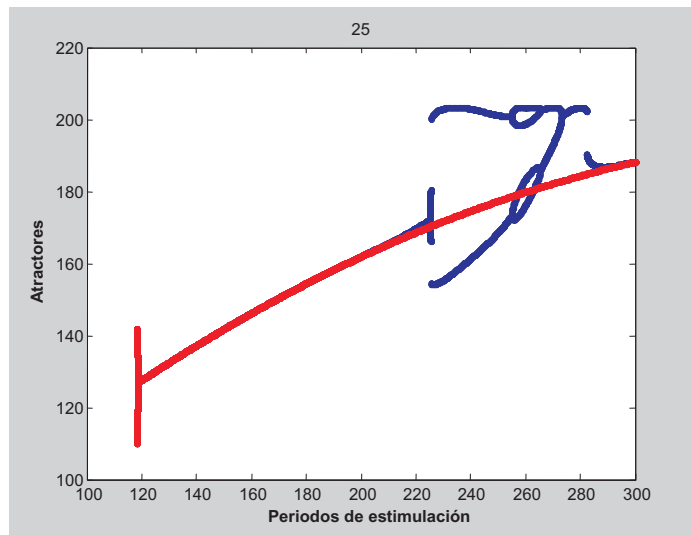


Figura 5.2: Diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura 25 y sobrepuesto está el diagrama de bifurcación de una curva de restitución clásica, sin protuberancia.

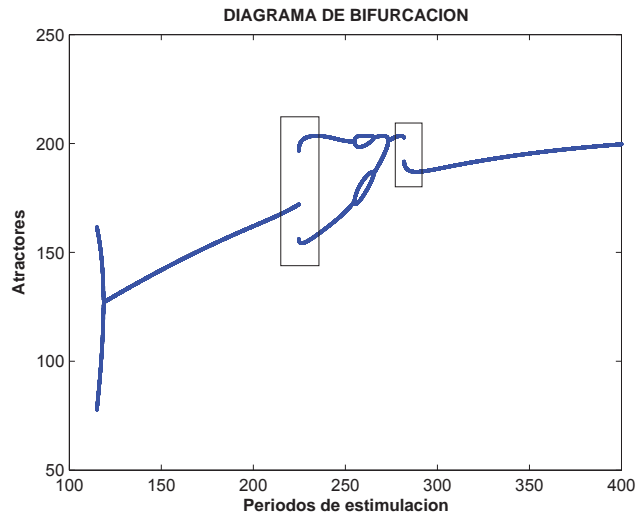


Figura 5.3: Diagrama de bifurcación de altura 25, en los rectángulos se ven las dos discontinuidades que darán como resultado biestabilidades.

son estables. Sin embargo a medida que reducimos el periodo nos acercamos a la anomalía en la Curva de Restitución, hasta ocurrir que la función identidad la toque en un nuevo punto. Bastará una reducción infinitesimal en el periodo para que surjan dos nuevos puntos fijos, situación que se ilustra en la figura 5.5. La pendiente del punto fijo correspondiente al ancho de potencial mayor, será menor que uno; la pendiente del punto correspondiente al ancho de potencial menor, será mayor que uno. Esta situación provocará un rompimiento de la cuenca de atracción que hemos discutidos en el capítulo anterior y que se ilustra en la figura 5.7.

Después de esta bifurcación tangente, durante un pequeño intervalo de periodos (que comienza en los 281.87 milisegundos y termina en los 282.74 milisegundos) tendremos tres puntos fijos, al final de este intervalo sucederá una bifurcación tangente *inversa*, cuando el viejo atractor colisione con el nuevo repulsor y se aniquilen mutuamente, describiéndose ahora el comportamiento como el de un punto fijo estable.

En resumen tenemos para periodos largos, alrededor de los 280 milisegundos, donde ocurren una bifurcación tangente y su inversa, y en un pequeño intervalo de periodos hay un rompimiento de la cuenca de atracción durante el cual las condiciones iniciales evolucionan hacia uno de dos puntos fijos estables.

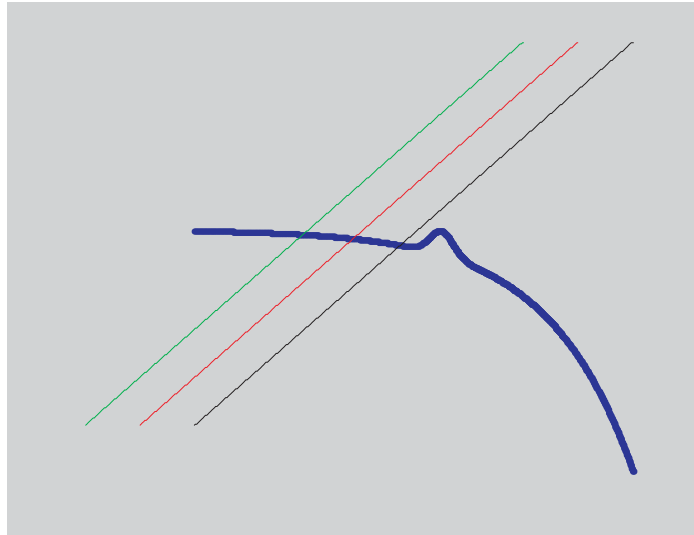


Figura 5.4: Esta imagen muestra la curva de restitución con altura 25 y 3 distintos periodos de estimulación, la disminución del periodo de estimulación hace que la línea de 45° de mueva de izquierda a derecha.

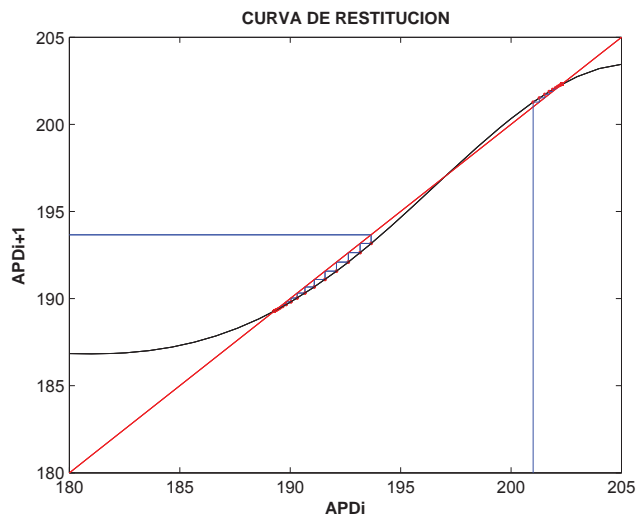


Figura 5.5: Acercamiento a la biestabilidad entre ciclos de periodo 1, con un periodo de estimulación de 282 ms. La condición inicial para el punto que va abajo es 140 ms y para el que va arriba 201 ms.



Figura 5.6: Primera derivada de la función de curva de restitución con $PE=282ms$, sobreponiendo los puntos fijos de la figura 5.4, notamos que hay dos puntos fijos cuya derivada en valor absoluto es menor que uno, esto quiere decir que son atractores, en cambio el que tiene valor absoluto mayor que uno es repulsor.

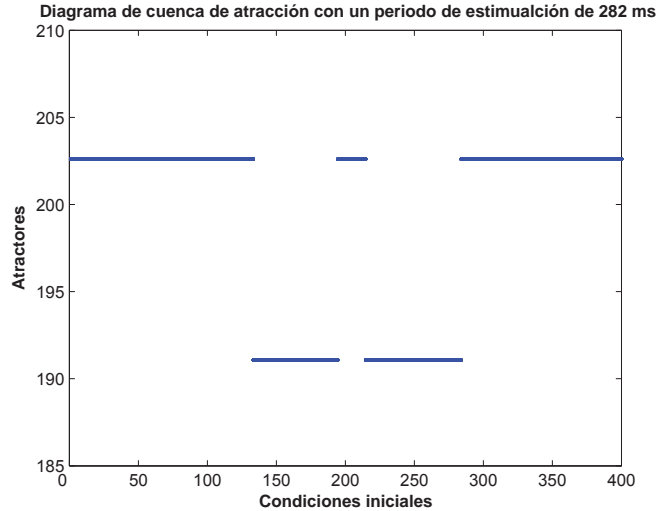


Figura 5.7: En esta figura observamos el diagrama de cuenca de atracción para el periodo de estimulación de 282 ms en el cual vemos la biestabilidad entre los ciclos de periodo 1.

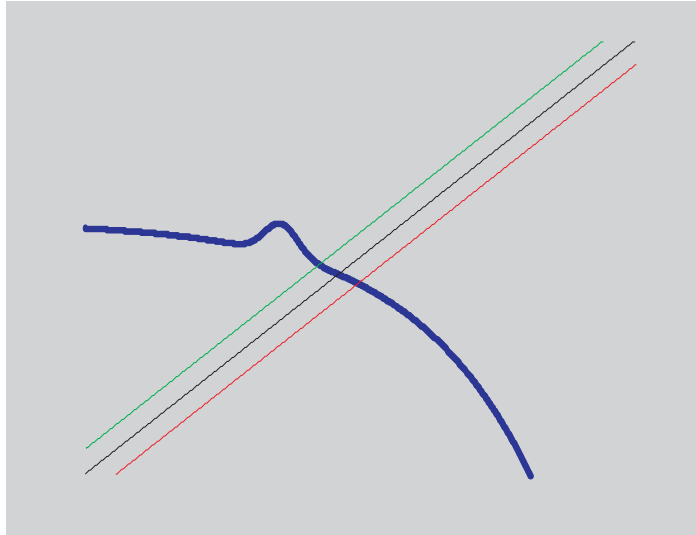


Figura 5.8: La curva de restitución con los periodos de estimulación más pequeños, la segunda discontinuidad en el diagrama de bifurcación. Estos periodos de estimulación están en el rango de los 240 ms.

Existe otra zona interesante en cuanto a biestabilidades, la segunda discontinuidad, en la figura 5.3 se puede observar que ocurre cerca de los 225 milisegundo de periodo. . Aquí se presentan dos tipos de biestabilidades, una entre dos ciclos de periodo dos, y otra entre un ciclo de periodo dos y un punto fijo estable. En la figura 5.8 se ha dibujado un diagrama semejante al de la figura 5.4, que ilustra la situación antes de llegar a la zona en que ocurren las bifurcaciones. En este caso partimos de los periodos cortos, que corresponden a puntos fijos estables e iremos aumentando el periodo para acercarnos a la zona de bifurcaciones.

A partir de la experiencia con la bifurcación tangente, decidimos hacer el análisis de la evolución de la cuenca de atracción a medida que aumentamos el periodo. Con el objeto de no hacer tan cargado de figuras este capítulo, hemos concentrado en el apéndice B los diagramas de cuenca de atracción para los periodos analizados. A partir del periodo 225 milisegundos se observa un rompimiento de la cuenca de atracción.

Reconstruyendo el diagrama de orbitas a partir de las condiciones iniciales adecuadas obtenemos la figura ?? , donde podemos observar las distintas bifurcaciones. La observación de los diagramas de cuenca de atracción nos permite proponer que en el punto que hemos marcado con la letra **a** en la figura ?? ocurre una bifurcación de punto silla, de la cual observamos el surgimiento de un ciclo

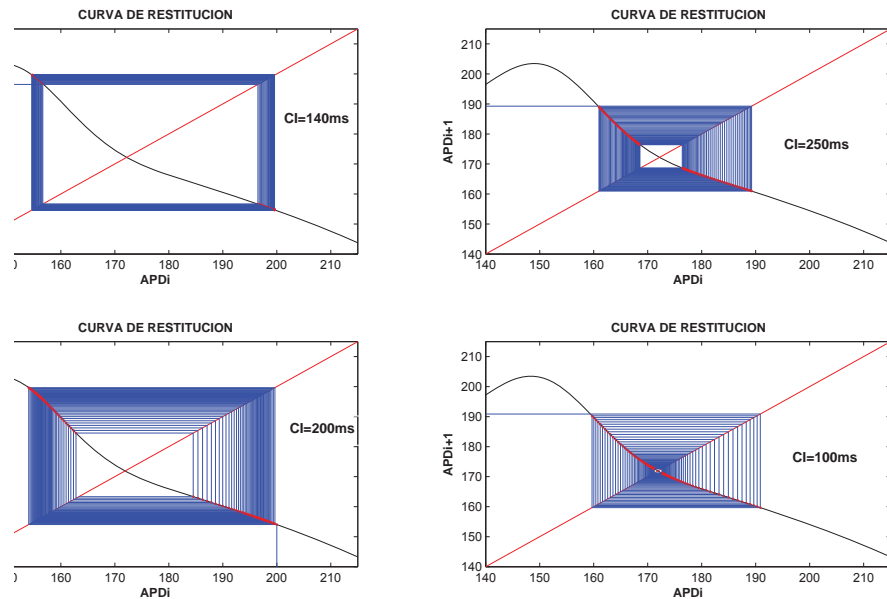


Figura 5.9: La curva de restitución. A) Periodo de estimulación de 225.4 ms en el lado derecho de la figura tenemos una condición inicial de 250 ms, en el lado izquierdo una condición inicial de 140 ms, esta es una biestabilidad de ciclos de periodo dos. B) Periodo de estimulación de 224.8ms, del lado derecho una condición inicial de 100 ms, del lado izquierdo una condición inicial de 200 ms, esta es una biestabilidad entre un ciclo de periodo uno y uno de periodo dos.

atractor que debe ir acompañado de un ciclo repulsor. En el punto **b** ocurre una bifurcación supercrítica por duplicación de periodo, que genera otro ciclo atractor. En el punto **c** debe ocurrir la colisión de el ciclo repulsor generado en **a** con el ciclo atractor generado en **b**, sucediendo una bifurcación de punto silla inversa.

Finalmente, debemos estudiar la región entre los dos rectángulos de la figura 5.3. En esta zona el análisis de cuenca de atracción no muestra ningún rompimiento. Se observan dos bifurcaciones por duplicación de periodo de ida, y se observan las bifurcaciones inversas de regreso, de manera que se forma una burbuja. Estas bifurcaciones corresponden a una anomalía de altura 25.

Si tomamos varias alturas de la montaña (figura 5.12), y vemos su corte con la recta de 45° observamos que la intersección es distinta en cada altura, si dibu-

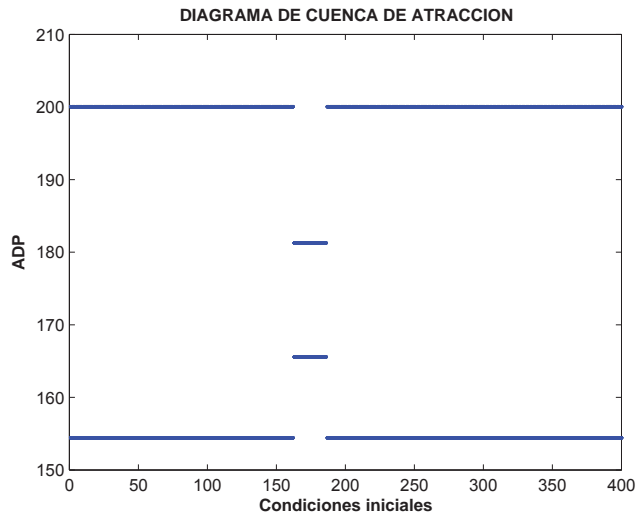


Figura 5.10: Diagrama de cuenca de atracción, biestabilidad entre ciclos estables de periodo 2.

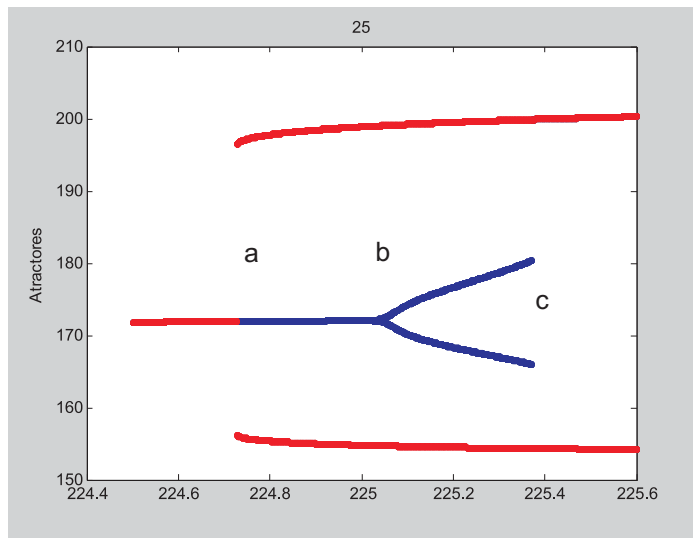


Figura 5.11: Acercamiento al diagrama de bifurcación de la curva de restitución con altura 25, el acercamiento nos permite ver las biestabilidades que observamos en la figura 5.9, los distintos colores tienen que ver con las condiciones iniciales.

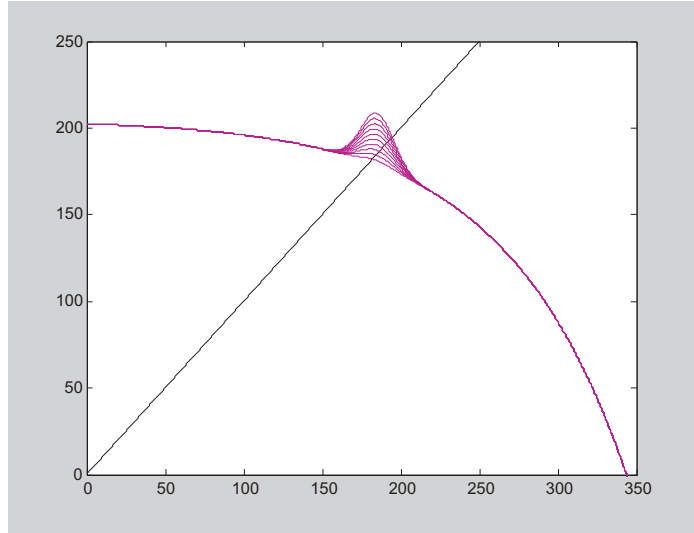


Figura 5.12: Figura que toma varias alturas de la curva de restitución con nuestro modelo, viene incluida la curva de restitución con altura 25 y con altura 30 que hemos estudiado.

jamos el diagrama de bifurcaciones para cada altura nos damos cuenta que entre más grande sea el tamaño de la montaña, el diagrama de bifurcaciones difiere del obtenido con una curva de restitución monótona. En particular entre más grande hacemos la montaña se generan bifurcaciones por duplicación de periodo que va de un punto fijo estable a un ciclo de periodo dos y regresa a un punto fijo como se observa en las figuras 5.15, 5.16.

Observaremos como se muestra en la figura 5.17 si aumentamos la altura de la montaña el periodo dos se bifurca a su vez en un ciclo de periodo 4, así va creciendo. Notemos que estas bifurcaciones solo se dan en lo que llamaremos las **burbuja**s, si seguimos aumentando la altura la cantidad de bifurcaciones será suficiente para generar dinámicas caóticas. Aún así notemos que en todos los diagramas de bifurcación se regresa a ciclos estables de periodo dos y posteriormente a un ciclo de periodo 1.

Parte de los resultados que hemos obtenido en este estudio nos muestran que la curva de restitución no monótona puede llevar a dinámica caótica. En algunos resultados en la literatura [11], [4] este tipo de dinámica se ha asociado con la transición de taquicardia a fibrilación ventricular, en nuestro caso esta dinámica se presenta cuando aumentamos la altura en la montaña, esto hace que las pen-

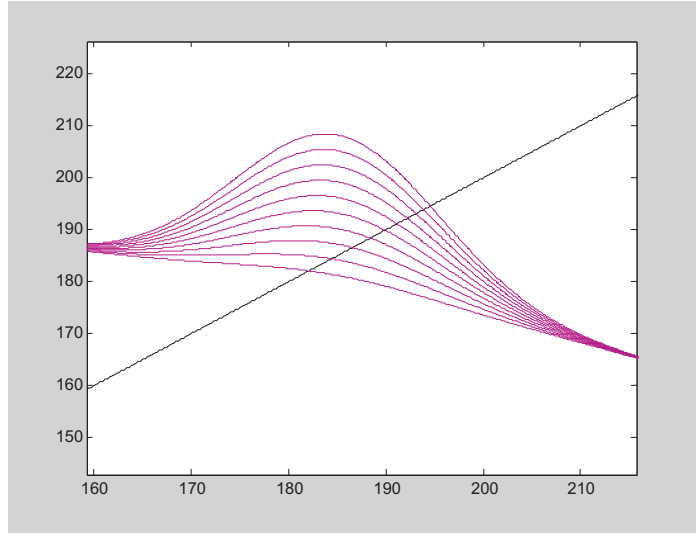


Figura 5.13: Acercamiento a varias alturas de la montaña en la curva de restitución. Esta montaña será la culpable de que aparezcan *burbujas* en el diagrama de bifurcación, dependiendo de la altura de la montaña el diagrama se verá más complicado.

dientes de la curva de restitución sean mayores en valor absoluto. Tomando en cuenta la hipótesis de restitución para evitar estas dinámicas irregulares debemos intentar hacer la curva de restitución mas suave, de tal manera que las pendientes no crezcan mucho.

No solo hemos encontrado dinámica caótica, también hemos encontrado biestabilidades. Encontramos tres tipos de biestabilidades; entre ritmos distintos; esto es entre un ciclo de periodo uno y un ciclo de periodo dos y entre dos ciclos de periodo uno y dos ciclos de periodo dos. Parte de la importancia que tiene un estudio dinámico de este tipo de curvas de restitución es que lo estamos haciendo con datos experimentales de corazones vivos en humanos, en particular en pacientes que han sufrido alguna intervención quirúrgica y han aceptado ser parte de la investigación. Debido a la complejidad que presenta trabajar en humanos los datos obtenidos son muy valiosos y difíciles de obtener. Hemos de hacer notar que los protocolos de estimulación utilizados no pueden llevar al sistema a un límite como comúnmente se hace en cultivos de células cardiacas.

En conclusión se ha mostrado que romper la condición de monotonía de la curva

de restitución clásica sumando una gaussiana introduce biestabilidades y distintos tipos de bifurcaciones, en particular hemos encontrado bifurcaciones tangente, de punto silla, por duplicaciones de periodo y bifurcaciones supercríticas por duplicaciones de periodo. Si consideramos además como un parámetro de bifurcación la altura de la gaussiana encontramos que puede llevarse a un comportamiento caótico a partir de una ruta por duplicación de periodo.

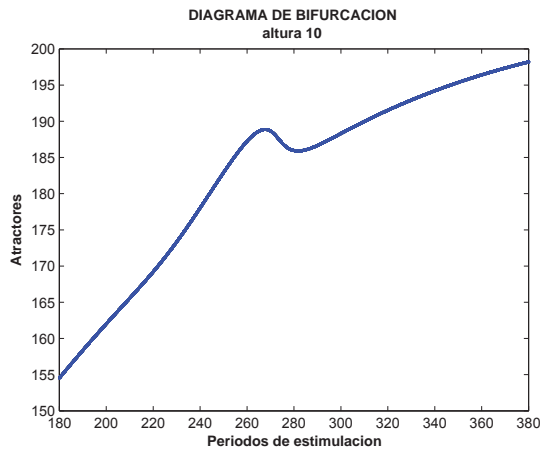


Figura 5.14: Diagrama de bifurcación: altura 10

En estos diagramas de bifurcación observamos que conforme vamos aumentando la altura de la anomalía se generan bifurcaciones, en la imagen de la derecha vemos una por duplicación de periodo para luego regresar a un ciclo estable de periodo 1.

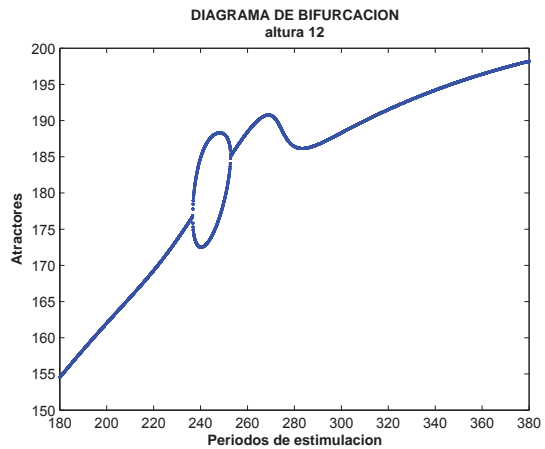


Figura 5.15: Diagrama de bifurcación: altura 12

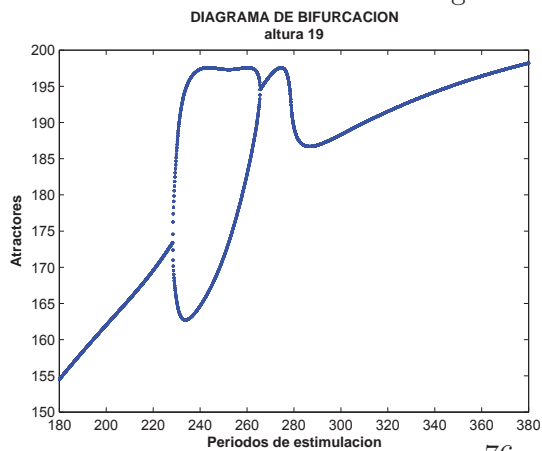


Figura 5.16: Diagrama de bifurcación: altura 19

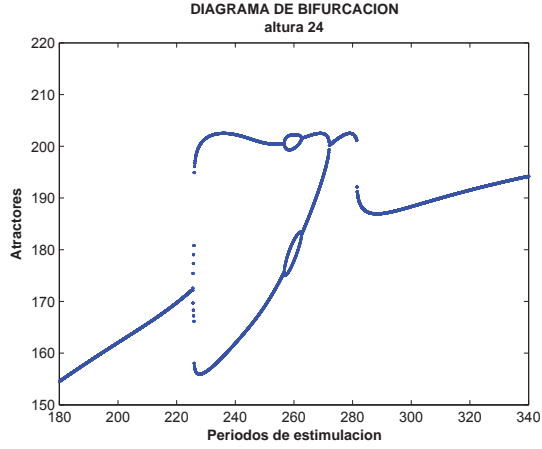


Figura 5.17: Diagrama de bifurcación: altura 24

En este segundo grupo de diagramas observamos como las bifurcaciones aumentan conforme aumenta el tamaño de la anomalía hasta llegar a la de altura 30 que sabemos presenta comportamiento caótico.

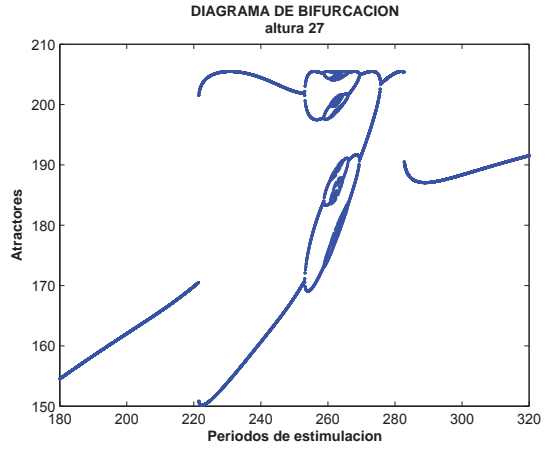


Figura 5.18: Diagrama de bifurcación: altura 27

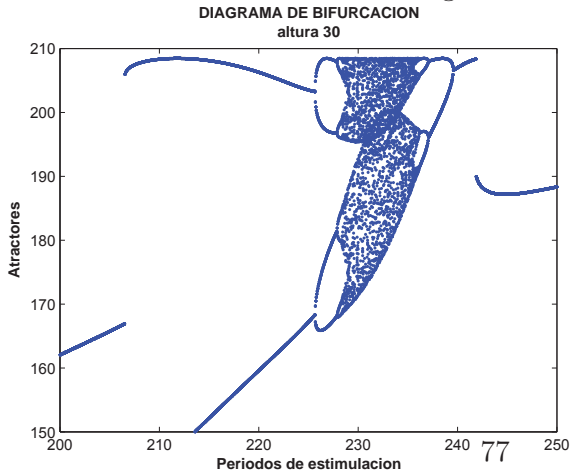


Figura 5.19: Diagrama de bifurcación: altura 30

Apéndice A

La ecuación logística

La iteración en una dimensión de la ecuación

$$x_{n+1} = \mu x_n(1 - x_n); \quad (\text{A.1})$$

$$x \in [0, 1]; 1 < \mu < 4$$

se desarrollo después de que P.F. Verhulst en 1845 utilizó la ecuación diferencial no lineal $\frac{dx}{dt} = \mu x(1 - x)$ para modelar como se reproducía una población cuyas generaciones no coincidían en ningún momento. La densidad de la población al tiempo n es x_n . El término lineal simulaba la tasa de nacimiento y el término no lineal la tasa de muerte de las especies en un ambiente controlado por el parámetro μ .

La función cuadrática $f_\mu(x) = \mu x(1 - x)$ es escogida debido a que tiene un máximo en el intervalo $[0, 1]$ y es cero en los extremos $f_\mu(0) = 0 = f_\mu(1)$. El máximo en $x_m = 1/2$ es determinado por la derivada $f'_\mu = 0$, esto es:

$$f'_\mu(x_m) = \mu(1 - 2x_m) = 0, x_m = \frac{1}{2}, \quad (\text{A.2})$$

donde $f_\mu(1/2) = \mu/4$.

Variando el parámetro μ podemos controlar el comportamiento de la función, el cual es bastante complejo, puede llegar a caos unidimensional. Esta simple ecuación llamada *Ecuación Logística* A.1 es representativa de muchos sistemas dinámicos en biología, química, física, etc.

Si empezamos en algún $x_0 \in [0, 1]$ en la ecuación A.1 tenemos un x_1 , después un x_2 , y así sucesivamente. Graficando la función $f_\mu(x) = \mu x(1-x)$, la línea identidad y las intersecciones con x_1, x_2, \dots , se puede construir la figura ???. Escogiendo $\mu = 2$ y $x_0 = 0,1$, la línea vertical $x = x_0$ interseca a la curva $f_\mu(x)$ en $x_1 = 0,18$ y la línea vertical $x = x_0$ interseca a la diagonal en (x_1, x_1) . La línea vertical a través del punto (x_1, x_1) toca a la curva en x_2 , etc.

Así que x_i converge al punto fijo $(0,5, 0,5)$. En el punto fijo x^* , o **atractor**, la iteración converge.

$$f_\mu = \mu x^*(1 - x^*) = x^*, \quad (\text{A.3})$$

es decir, $x^* = 1 - \frac{1}{\mu}$.

Para cualquier valor inicial de x_0 que satisface $f_\mu(x_0) < x_0 < 1/\mu$ el x_i converge al atractor x^* ; el intervalo $(0, 1/\mu)$ define una cuenca de atracción para el punto fijo x^* . (Para $\mu > 1$ y $x_0 < 0$ o $x_0 > 0$, es fácil verificar gráficamente o analíticamente que el $x_i \rightarrow -\infty$. El origen x_0 es un punto fijo **repulsor** debido a que $f'_\mu(0) = \mu > 1$.) El atractor x^* es estable ya que la pendiente $|f'_\mu(x^*)| < 1$, o $1 < \mu < 3$. Cuando la ecuación:

$$f'_\mu(x^*) = \mu(1 - 2x^*) = 2 - \mu = -1, \quad (\text{A.4})$$

alcanza $\mu = 3$, aparecen dos puntos fijos. Entonces, para $\mu < 3$ el atractor estable se bifurca en dos puntos fijos x_2^* . Estos se pueden encontrar resolviendo:

$$x_2^* = f_\mu(f_\mu(x_2^*)) = \mu^2 x_2^*(1 - x_2^*)[1 - \mu x_2^*(1 - x_2^*)]. \quad (\text{A.5})$$

Ahora abreviaremos $f^{(1)} = f_\mu(x), f^{(2)} = f_\mu(f_\mu(x))$, para la primera iteración, después para la segunda y así sucesivamente. Un punto x_n se define como un **punto periódico** de periodo n para f_μ si $f^n(x_0) = x_0$.

Para $\mu = 1 + \sqrt{6} \sim 3,45$, que se obtiene de $df_\mu(f_\mu)/dx = 1$, cada rama de los puntos fijos se bifurca nuevamente entonces $x_4^* = f^4(x_4^*)$, y esto implica que tiene periodo 4. Cuando se incrementan las duplicaciones de periodo se vuelve poco práctico intentar obtener las soluciones de manera analítica, en realidad imposible. La secuencia de las bifurcaciones continua aún en periodos largos hasta que alcanzamos $\mu_\infty = 3,5699456\dots$ donde un número infinito de bifurcaciones ocurren.

Estas bifurcaciones por duplicación de periodo de manera sucesiva es una ruta que lleva al caos. Este tipo de ruta que lleva al caos está caracterizada por una

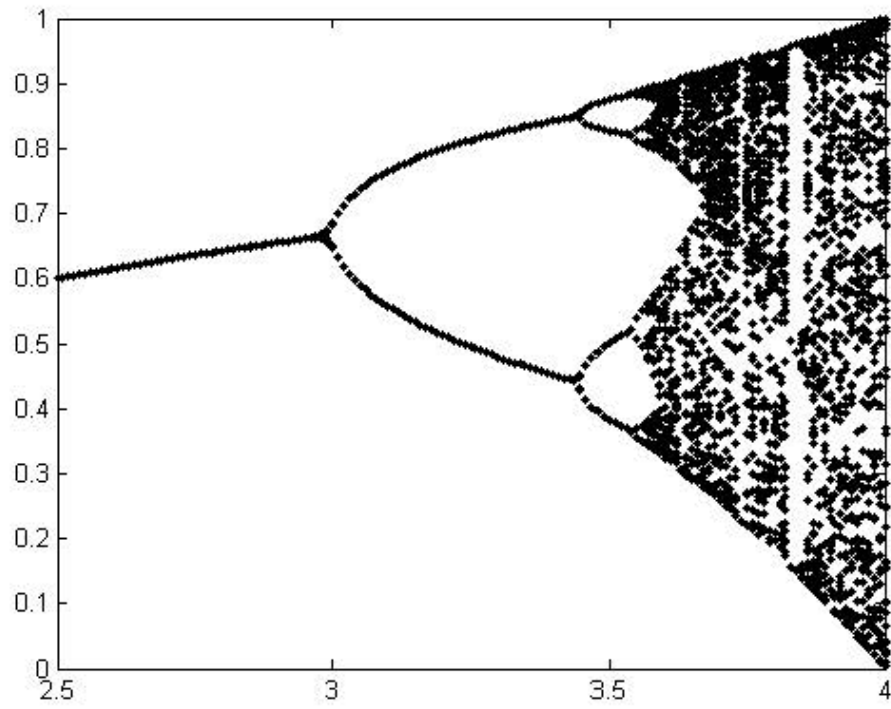


Figura A.1: Diagrama de Bifurcaciones de la Ecuación Logística

constante universal δ llamada *número o constante de Feigenbaum*. La primera bifurcación ocurre en $\mu_1 = 3$, la segunda en $\mu_2 = 3,45$, entonces la razón de la distancia entre μ_n converge a δ .

$$\liminf \frac{\mu_n - \mu_{n-1}}{\mu_{n+1} - \mu_n} = \delta = 4,66920161\dots \quad (\text{A.6})$$

La constante de Feigenbaum es universal para las ecuaciones que llegan al caos vía duplicaciones de periodo.

Apéndice B

Diagramas de cuenca de atracción

Si recordamos que el diagrama de cuenca de atracción nos da para muchas condiciones iniciales y para un periodo de estimulación fijo el atractor o el ciclo atractor al que tiende después de un número considerable de iteraciones.

Los diagramas de cuenca de atracción nos permiten ver de manera clara las roturas en la cuenca de atracción, esto quiere decir que para un solo periodo de estimulación dependiendo de la condición inicial el sistema nos llevará a distintos atractores o distintos ciclos.

Si tomamos la discontinuidad del diagrama de bifurcaciones para altura de la montaña 25 que se presenta para periodos de estimulación pequeños alrededor de 225 observaremos la secuencia desde un ciclo de periodo 2 hasta un ciclo de periodo uno, esto de periodos grandes a pequeños. Esta sección es interesante ya que presenta biestabilidades entre ciclos de periodo dos y otras entre ciclos de periodo uno y periodo dos. Esto debido a una bifurcación de punto silla.

En este apéndice se mostrará la secuencia en los diagramas de cuenca de atracción para el intervalo de 224 a 226 milisegundos de periodo de estimulación.

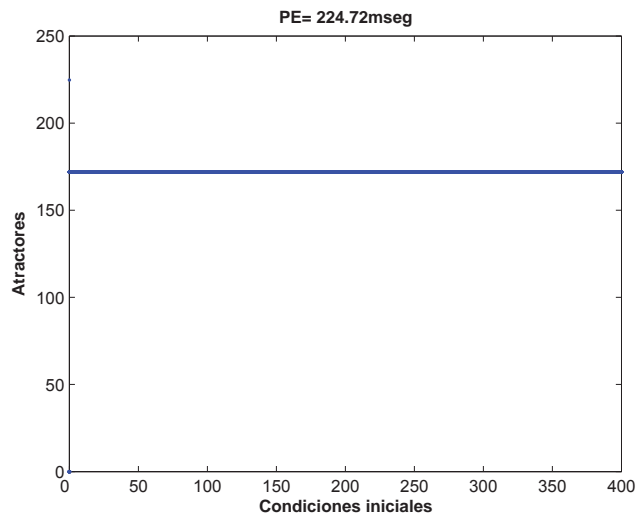


Figura B.1: Diagrama de cuenca de atracción PE=224.72 ms. Un atractor.

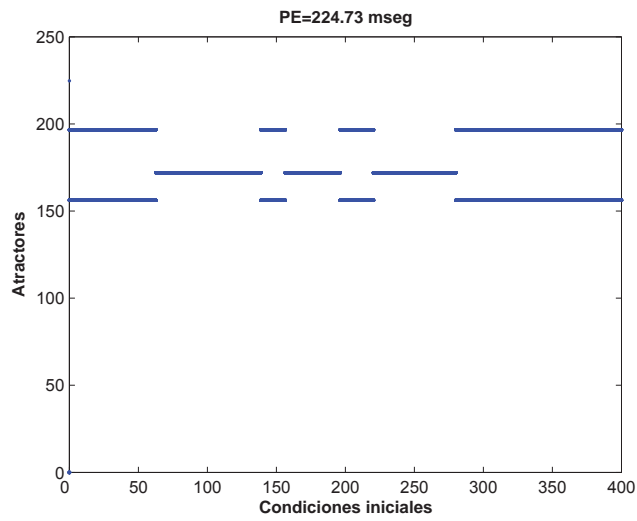


Figura B.2: Diagrama de cuenca de atracción PE=224.73 ms. Rotura de la cuenca de atracción, ciclo de periodo dos y ciclo de periodo uno.

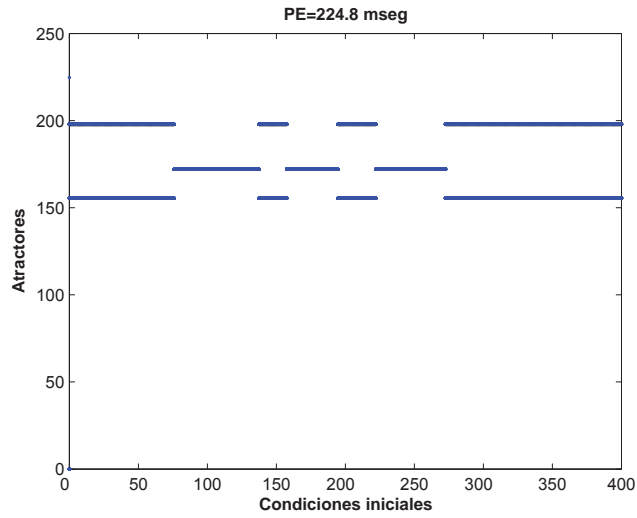


Figura B.3: Diagrama de cuenca de atracción $PE=224.8$ ms. Rotura de la cuenca de atracción, biestabilidad entre un ciclo de periodo dos y ciclo de periodo uno.

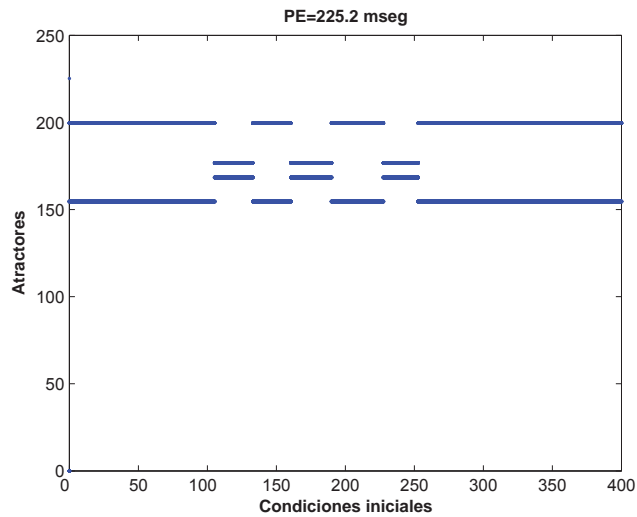


Figura B.4: Diagrama de cuenca de atracción $PE=225.2$ ms. Biestabilidad entre dos ciclos de periodo dos.

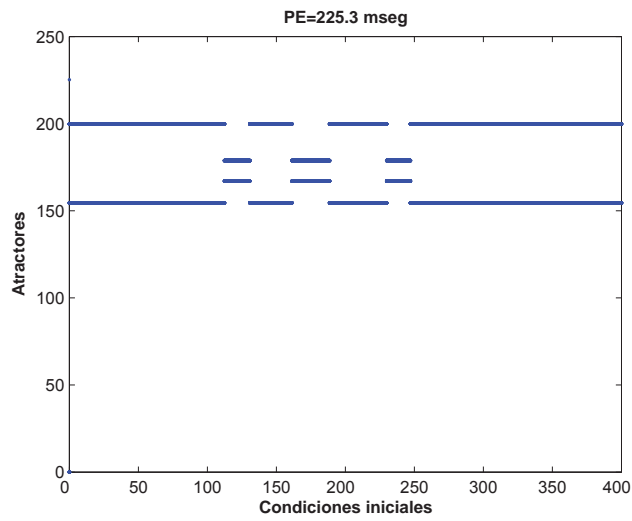


Figura B.5: Diagrama de cuenca de atracción PE=225.3 ms. Biestabilidad entre ciclos de periodo dos.

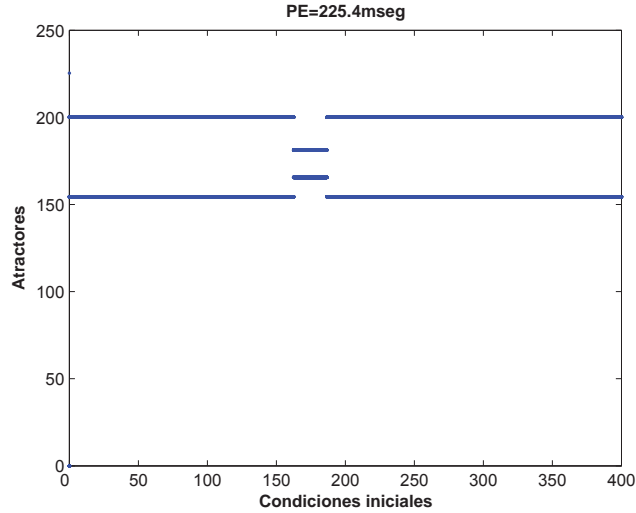


Figura B.6: Diagrama de cuenca de atracción PE=225.4 ms. Biestabilidad entre dos ciclos de periodo dos.

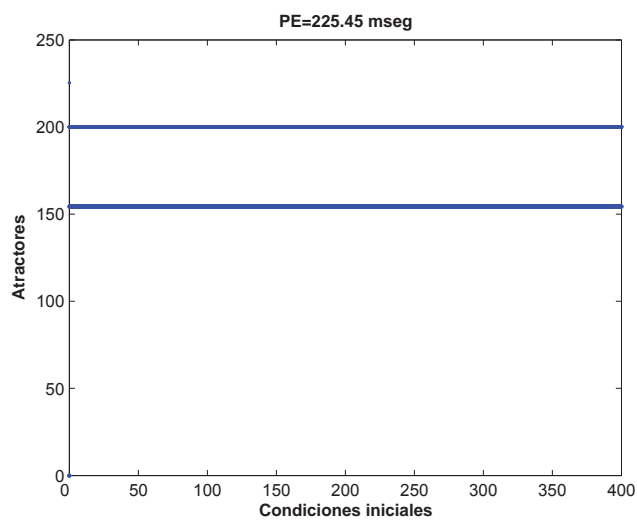


Figura B.7: Diagrama de cuenca de atracción $PE=225.45$ ms. Ciclo de periodo dos estable.

Bibliografía

- [1] Guevara M.R., Ward G. **Electrical Alternans and Period-Doubling bifurcations**. Computers in Cardiology (1984).
- [2] Yue M Arthur, Franz Michael. **Global Endocardial Electrical Restitution in Human Right and Left Ventricles Determined by Noncontact Mapping**, Journal of the American College of Cardiology (2005).
- [3] Robert L Devaney. **An Introduction to Chaotic Dynamical Systems** **An Introduction to Chaotic Dynamical Systems**. Second Edition. Westview (2003).
- [4] Zhilin Qu, James N. Weiss, Alan Garfinkel. **Spatiotemporal Chaos in a Simulated Ring of Cardiac Cells**. Physical Review Letters . Volume 78, Number 7 (1997).
- [5] Mendez Lango Héctor. **Iteración de funciones**. Serie: Textos. Vinculos Matemáticos 4, 200, Facultad de Ciencias. UNAM
- [6] Strogatz Steven H., **Nonlinear Dynamics and Chaos**, USA, Perseus Books Publishing (1994).
- [7] Beuter Anne, Glass Leon, Mackey Michael. **Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine**. Springer (2003).
- [8] Panfilov A.V., Bernus O., **Spiral wave stability in cardiac tissue with biphasic restitution**, Physical Review E 68, 021917 (2003).
- [9] R. F. Gilmour, Jr., M. A. Watanabe, and N. F. Otani, **Restitution properties and dynamics of reentry**, in Cardiac Electrophysiology, From Cell to Bedside, 3rd Edition, D. P. Zipes and J. Jalife, eds., 378-385, W.B. Saunders Co., Phila., PA (2000).

- [10] **J. Morgan, D. Cunningham, and E. Rowland ,Br. Heart J. 67,42 (1992).**
- [11] Garfinkel, Kim, etal , **Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution**, PNAS, vol 97, 6061-6066,(2000).
- [12] Berl G. Bass.**Restitution of the action potential in cat papillary muscle**,American Journal of Physiology, Vol 228,No 6 (1975).
- [13] Franz M.,Swedlow C.,Liem B., **Cycle Length Dependence of Human Action Potencial DURATION in vivo**. J.Clin. Invest.,972-979 (1988).
- [14] Efraín Gaxiola, Luis Eng. **Progresos en el tratamiento del diabético con cardiopatía isquémica**. Archivos de Cardiología de México Vol 72 S69-S75 (2002).
- [15] Glass Leon, Mackey Michael, **From Clocks to Chaos,The Rhythms of Life**.Princeton University Press (1988).
- [16] Anderson T.W. **The Statistical Analisis of Time Series**. Springer-Verlag. New York (1971).
- [17] Brockwell P.J., Davis R.A. **Time Series: Theory and Methods**. Springer-Verlag. New York (1996).
- [18] Cristini, D.J.,Stein K.M.,**The role of nonlinear dynamics in cardiac arrhythmia control (1999).**
- [19] Hayes S, Grebogi C, Ott E, Mark A. **Experimental control of chaos for communication**. Physical Review Letters, 73:1781-1784 (1994).
- [20] Petrov V, Gáspár V, Masere J. **Controlling chaos in the Belousov-Zhabotinsky reaction**. Nature , 361,240-243 (1993).
- [21] Jan de Korte R, Shoutten JC. **Experimental control of a chaotic pendulum with unknown dynamics using delay coordinates**. Physical Review E 52, 3358-3365 (1995).
- [22] Nolasco J.B., Dahlen W. R., **A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials**.Journal of Applied Physiology. Vol 25, No.2 (1968).
- [23] Jalife J, Gray RA, **Self-organization and the dynamical nature of ventricular fibrillation**. CHAOS 8,79-93 (1998).

- [24] Panfilov AV. **Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation.** CHAOS 8,57-64 (1998).
- [25] Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Qu Z, Chen PS. **Chaos and the transition to ventricular fibrillation: A new approach to antiarrhythmic drug evaluation.** *Circulation*, 99, 2819–2826 (1999)
- [26] Qu Z, Weiss JN, Garfinkel A. **Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: A simulation study.** *American Journal of Physiology* ,276,H269– H283 (1999).
- [27] Cao JM, Qu Z, Kim YH, Wu TJ, Garfinkel A, Weiss JN, Karagueuzian HS, Chen PS. **Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing : Importance of cardiac restitution properties.** *Circulation Research* 84:1318–1331 (1999).
- [28] Bascones R., García-Ojalvo,Sancho, **Pulse propagation sustained by noise in arrays of bistable electronics circuits,** *Physical Review E*, Volume 65, 061108 (2002)
- [29] Steinbock,Shutze, Muller, **Electric-Field-Induced Drift and Deformation of Spiral Waves in an Excitable Medium,** *Physical Review Letters*, Volume 68, Number2 (1992)
- [30] Arfken and Weber,**Mathematical Methods for Physicist**,Fifth Edition, Harcourt Science and Technology Company (2001)
- [31] Pertov AM, DavidenkoJM, Salomonz R, Baxter WT, Jalife J.**Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle.***Circulation REsearch* 72:631-650,(1993)
- [32] **Secretaria de Salud. www.salud.gob.mx**