



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

**POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS**

**CAOS Y BIFURCACIONES EN CURVA DE  
RESTITUCIÓN ELÉCTRICA PARA EL CASO NO  
MONOTÓNICO**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA)**

PRESENTA:

**PATRICIO VÁZQUEZ FERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCÓN**

**MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DR. GERMINAL COCHO GIL**

**MIEMBRO DE COMITÉ TUTORAL: DR. CARLOS VILLAREAL LUJAN**



**posgrado en ciencias físicas  
u n a m**

MÉXICO, D.F.

2008



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.

# AGRADECIMIENTOS

## A mis padres

Veinticinco es el número de años de estudio que me han dado con experiencias y vivencias no escritas, al mismo tiempo me han complementado diariamente con el aprendizaje familiar y hogareño entre ustedes y mis hermanos. Gracias padres (Rosa y Ranulfo) por todos los momentos felices que me han convertido en la persona que soy.

Quiero decirles que doy gracias a DIOS por tenerlos como padres y junto a mí. Lo que hoy logro en el ámbito profesional es gracias ustedes y les dedico esta tesis como muestra de mi agradecimiento por todo lo que me han dado. Espero que este sea el principio de muchos más logros gracias a ustedes. Con todo el cariño de mi corazón esta tesis es para ustedes (Padres). Gracias!!!

## A mis hermanos

Ustedes que me han apoyado en todo el transcurso de mi vida, les doy las gracias y les ofrezco este logro como suyo, gracias a su buena voluntad y por tener la paciencia de soportarme día a día.

Gracias por estar ahí siempre enseñarme en el hogar la verdadera hermandad que ha surgido entre nosotros. A Alfredo le agradezco el apoyo cotidiano y su madurez a conmigo; a Roxana le agradezco ser la parte sensible y femenina de mi aprendizaje; y a Mauricio su bondad y humildad con todas las vivencias diarias. Gracias!!!

# AGRADECIMIENTOS

### A mis tutores

Gracias por su apoyo para la realización y la culminación de esta tesis, ya que con su sabiduría y sus experiencias me ayudaron a complementar el aprendizaje suficiente para poder realizar la misma; y sobre todo por mostrarme y guiarme al camino de la investigación.

En especial al Dr. Humberto Arce le doy las gracias por confiar en mí y darme su apoyo incondicional como persona y como tutor.

### A mis compañeros

Gracias por el cariño con el que me recibieron, la amistad que me brindaron en todo este tiempo que he compartido con ustedes y porque me han complementado para realizar con mayor responsabilidad esta tesis.

También gracias, por su ayuda incondicional, por su respaldo diario y sobre todo ser amigos en los cuales puedo confiar siempre. Gracias!!!, Jaime, Alicia, Araceli, Sergio, Heriberto y por todos los demás que se me pasan pero que han estado ahí.

### A mis amigos

A todos ustedes mis amigos (son demasiados no acabaría si pusiera todos los nombres) les agradezco la confianza, el respeto, el apoyo y el respaldo para poder culminar este proyecto (tesis), del cual son parte importante del mismo. Gracias!!!

—

## RESUMEN

Las alternancias en la duración de la señal eléctrica producidas en el tejido cardiaco o en el corazón pueden ser estudiadas con la Curva de Restitución Eléctrica. Resultados experimentales recientes reportan la ocurrencia de curvas de restitución con un máximo y mínimo local. Modelamos este tipo de curva de restitución no monotónica como una curva de restitución eléctrica clásica [11] menos una función gaussiana. Estudiamos su comportamiento realizando iteraciones y buscando el comportamiento asintótico de las órbitas. 1) Primer Caso de la investigación. Como se sabe, el cambio en la duración de estimulación de las células o tejido cardiaco es una maniobra fisiológica común, tomamos como parámetro de bifurcación el periodo de estimulación al tejido cardiaco. Los comportamientos encontrados para este caso originan un diagrama de bifurcación en forma de “burbuja”, para el cual a periodos grandes ocurre un ritmo de periodo uno, y al disminuir el periodo hay duplicaciones de periodo, al disminuir más el periodo se presentan “bifurcaciones por duplicación de periodo de forma inversa”, estos resultados coinciden cualitativamente con los reportados por los experimentales [10,28,29]. 2) La segunda parte de la investigación, cambiamos el parámetro de bifurcación por la profundidad del mínimo local en la curva. Seleccionamos para este reporte tres casos por ser los más ejemplificativos. Con un mínimo local de la Curva de Restitución en 137 milisegundos hay un diagrama de bifurcaciones que presenta bifurcaciones por duplicación de periodo y comportamientos caóticos en el sistema. Para 122 milisegundos hay un diagrama de bifurcaciones con la alternancia de un ritmo de periodo uno y ventanas con otros comportamientos; debido a que alrededor del diagrama existen intervalos largos de biestabilidad presentes para distintas condiciones iniciales, originados por la presencia de tres puntos atractores que también originan la presencia de intermitencia en el sistema. En el último caso, con mínimo local en 160 milisegundos el diagrama de bifurcaciones describe un sistema con comportamientos regulares que presentan duplicaciones de periodo hasta llegar a comportamientos caóticos en el sistema, también hay biestabilidad en un intervalo muy corto de profundidades. Evaluando los exponentes de Lyapunov en cada uno de los tres casos determinamos que las dinámicas presentes son caóticas.

# ÍNDICE

<b>1. Capítulo uno. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1 Enfermedades cardiovasculares	1
1.2 El corazón	4
1.3 El potencial de acción	7
1.4 Cambios en las frecuencias	9
1.5 Curva de restitución eléctrica	11
1.6 Bifurcaciones por duplicación de período	14
1.7 Curva de restitución eléctrica no clásica	18
<b>2. Capítulo dos. Curva de restitución no monotónica.....</b>	<b>22</b>
2.1 Antecedentes metodológicos	22
2.2 Modelo matemático y métodos de trabajo	23
<b>3. Capítulo tres. Resultados y análisis. Bifurcaciones y biestabilidad.....</b>	<b>31</b>
3.1 Introducción	31
3.2 El periodo de estimulación como parámetro de bifurcación	32
3.3 La profundidad del mínimo local como parámetro de bifurcación	40
3.3.1 Posición del mínimo 122 milisegundos	52
3.3.2 Posición del mínimo en 160 milisegundos	62
3.3.3 Exponentes de Lyapunov: parámetro de bifurcación la profundidad	68
<b>4. Capítulo cuatro. Conclusiones.....</b>	<b>83</b>
<b>5. Bibliografía.....</b>	<b>88</b>

# CAPÍTULO UNO

---

## INTRODUCCIÓN

El corazón se ha vuelto un tema central de investigación en muchos países, esto se debe a que las enfermedades cardiovasculares se han convertido en unas de las principales causas de decesos en el mundo. En estas investigaciones, además de médicos, se han involucrado especialistas de muy diversas áreas del conocimiento: fisiólogos, ingenieros, farmacólogos, físicos, matemáticos, etc.

### 1.1 Enfermedades cardiovasculares

Son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan tanto al sistema circulatorio como al corazón, de ahí se deriva su nombre. Un proceso común que lleva a muchas personas a tener este tipo de padecimientos, es el estrechamiento y/o endurecimiento de las arterias y el consiguiente incremento de la carga de trabajo sobre el corazón, lo cual provoca incremento en la presión. Algunos de los términos que escuchamos asociados a este tipo de dolencias son: aterosclerosis, angina de pecho, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, trombosis arterial periférica, etc.

En la mayoría de los casos es común que se desarrollen sin dolor y síntomas previos, ocasionando que no se traten a tiempo. Una persona puede padecer más de una patología cardíaca [9] sin siquiera saberlo.

Otra característica importante de éstas, es que son la principal causa de muerte asociada a la diabetes. Las personas diabéticas son de dos a cuatro

veces más propensas a desarrollar estas patologías cardíacas. Y si se toma en cuenta el vertiginoso incremento en el número de pacientes diabéticos a nivel mundial, vemos la importancia de estudiar estas enfermedades cardiovasculares.

La Organización Mundial de la Salud informó en el año 2003 [1W], que las principales causas de muerte en el mundo, son los accidentes cardiovasculares, el cáncer y la diabetes. La mortalidad en enfermedades cardíacas es de 16.4%, por encima del cáncer y la diabetes mellitus con 12.7% y 12.5% respectivamente.

Por otro lado, a nivel nacional el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, y la Secretaría de Salubridad y Asistencia reportaron en el año 2003 [2W], que el porcentaje de muertes asociadas a isquemia cardíaca es muy alto, convirtiéndose en la segunda causa de muertes, figura 1.1.

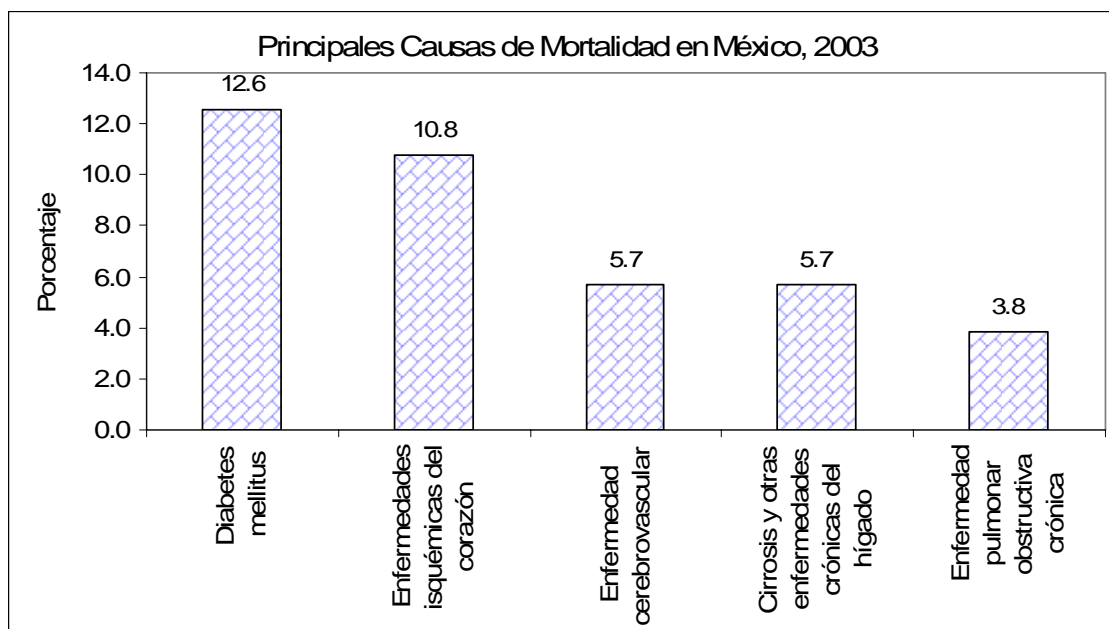


Figura 1.1 El porcentaje de muertes por causa: Enfermedades del corazón 10.8% y diabetes 12.6% [2W]

Solamente para el 2005, se produjeron más de 53,188 muertes en México, a consecuencia de estas enfermedades isquémicas, cifra que representa poco



más de 10%, figura 1.2. El número de decesos asociados a estas enfermedades en el país casi se ha duplicado en los últimos 15 años, representando esto, uno de los mayores retos para los servicios de salud en la actualidad.

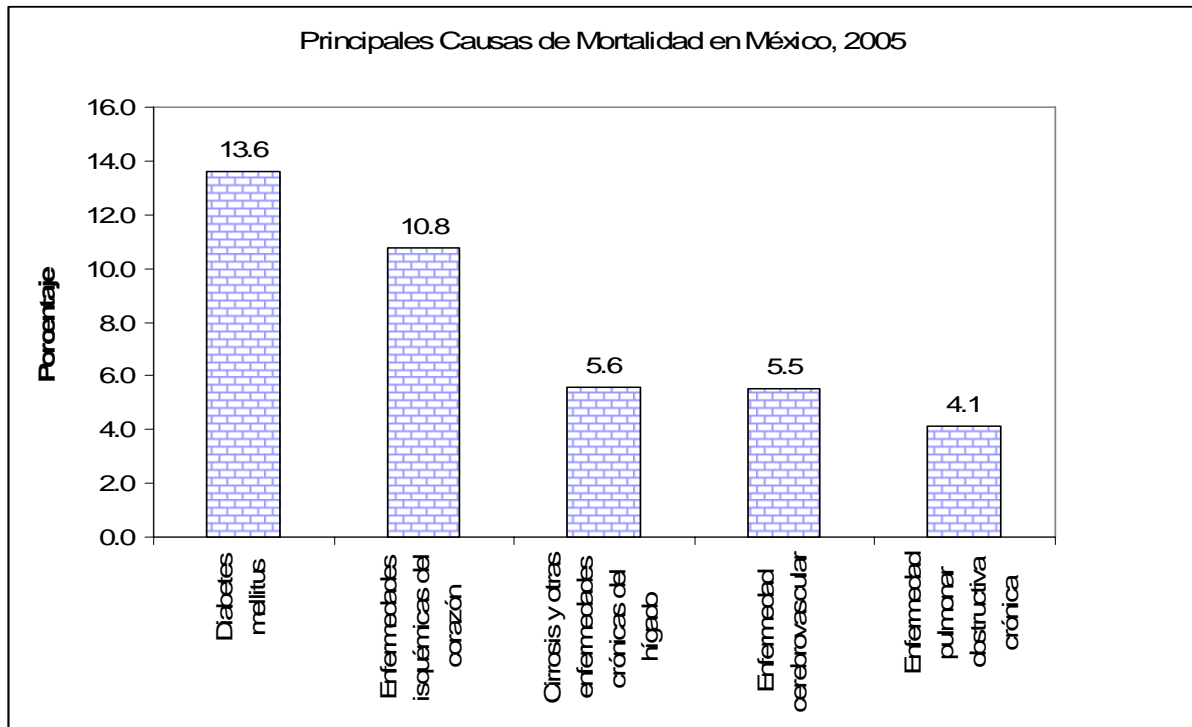


Figura 1.2 Las principales causas de muerte en México. Las enfermedades del corazón, la segunda más importante para el 2005[2W].

La isquemia cardiaca; consiste en una falta de oxigenación del tejido miocárdico por disminución del aporte sanguíneo. Generalmente, la causa es una obstrucción arterial coronaria, su origen es la aterosclerosis o por desprendimiento de un trombo que se impacta distalmente bloqueando el funcionamiento de algún vaso. La isquemia grave y prolongada provoca desde angina de pecho, hasta infartos al miocardio.

Como ya se sabe muchas veces los síntomas de estas enfermedades son silenciosos y sólo se manifiestan bajo condiciones de esfuerzo o estrés intenso. Actualmente, afecta principalmente a personas de edad avanzada. Más del 80% de las muertes por esta causa ocurren en mayores de sesenta años y

25% ocurren después de los ochenta y cinco. No obstante, como sucede con otras causas, los hombres mueren a edades más tempranas que las mujeres: la mitad de los varones que fallecen por cardiopatías isquémicas es antes de los 72 años, mientras en las mujeres la edad media es 79 años [3W].

## 1.2 El corazón

Es un órgano muscular [9] que se localiza en el pecho; del tamaño de un puño y pesa aproximadamente entre 200 y 360 grs. Las funciones primarias del corazón consisten en proporcionar oxígeno, nutrientes y otras sustancias a los tejidos y órganos que conforman el cuerpo, liberándolos de los productos de desecho.

### El corazón

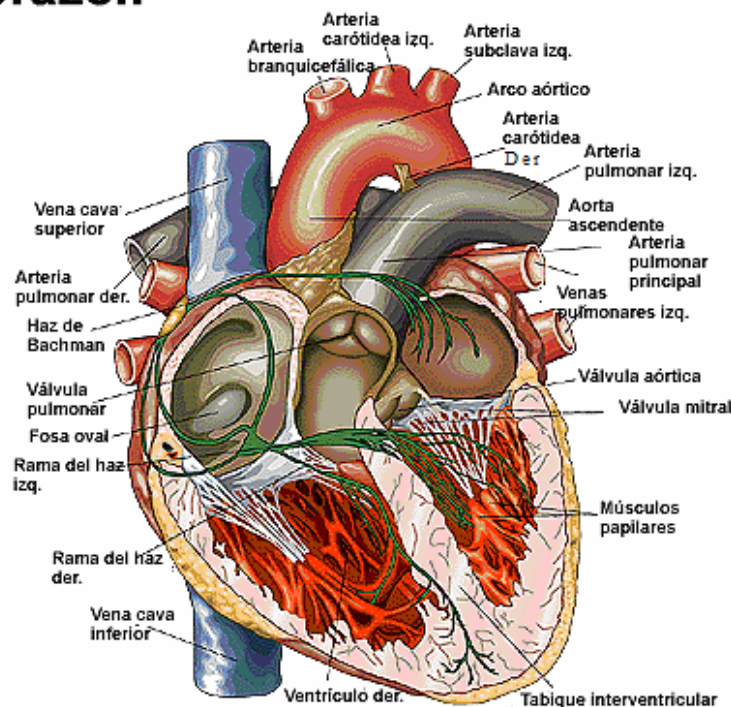


Figura 1.3 Representación de las partes que integran al corazón humano.

Tiene cuatro cavidades [9]:

- Aurícula derecha

- Ventrículo derecho
- Aurícula izquierda
- Ventrículo izquierdo

El lado derecho del corazón es el responsable de la circulación de la sangre hacia los pulmones para oxigenarse; el izquierdo envía la sangre oxigenada y con nutrientes a todo el organismo. Después de su viaje, queda sin oxígeno y es reenviada al corazón para que éste la bombee a los pulmones con el fin de oxigenarla una vez más.

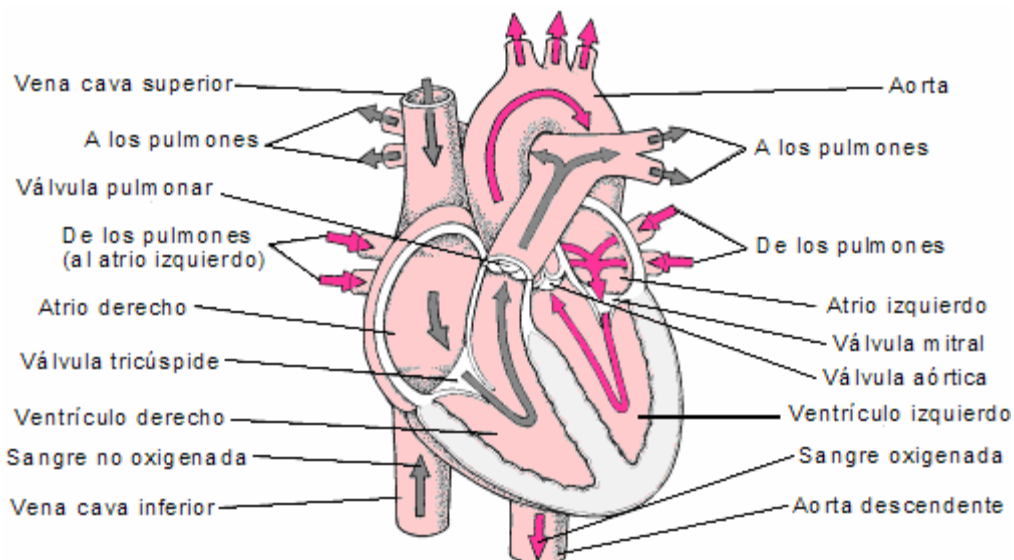


Figura 1.4 Sección transversal del corazón y dirección del flujo sanguíneo normal.

En un latido, cuando las cavidades del corazón se relajan, se llenan de sangre (diástole) y cuando se contraen, la expelen (sístole); las dos aurículas lo hacen juntas, al igual que los ventrículos. La acción de bombeo proviene de un sistema intrínseco de conducción eléctrica.

El impulso eléctrico se origina en el nodo sinusal (llamado también nodo sinoatrial o marcapasos sinusal), una pequeña masa de tejido especializado localizada en la aurícula derecha del corazón. Ese estímulo eléctrico se propaga a las aurículas y viaja a través de las vías de conducción a los

ventrículos, hace que las cavidades se contraigan y bombeen la sangre hacia fuera. Las aurículas, derecha e izquierda son estimuladas primero, se contraen durante un breve periodo, antes de que lo hagan los ventrículos derecho e izquierdo. Más específicamente podemos decir que el estímulo se propaga desde el nodo sinusal hasta el nodo auriculoventricular (AV), donde se retrasa durante un breve instante y después continúa la conducción a través del haz de His hacia los ventrículos. Éste se divide en dos ramas, derecha e izquierda, para proveer el estímulo a los dos ventrículos, y da origen al latido cardiaco coordinado, con una frecuencia normal de 70 +/- 5 latidos / minuto. Esta actividad eléctrica puede ser registrada a través del electrocardiograma.

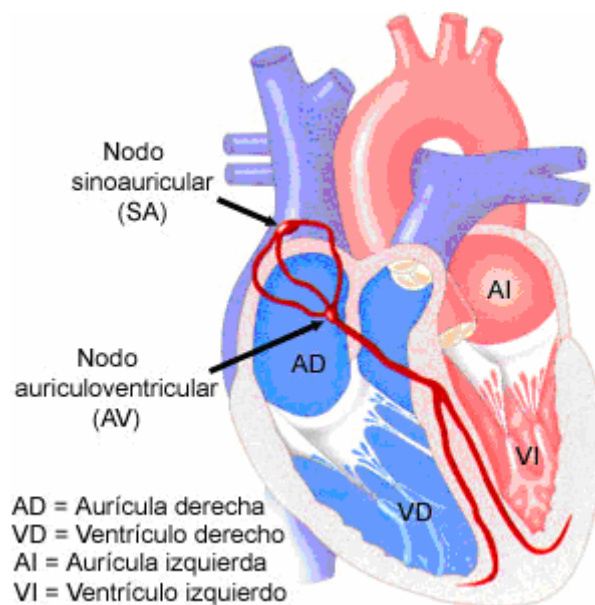


Figura 1.5 Representación de la conducción eléctrica en el corazón. El origen del impulso es el nodo sinoauricular, pasando al nodo atrio ventricular, para así estimular a todo el corazón originando la contracción.

El nodo sinoatrial envía impulsos eléctricos y la frecuencia cardiaca puede variar según algunos factores, como las demandas físicas, el nivel de estrés y factores hormonales.

### 1.3 El potencial de acción

Todas las células de nuestro cuerpo exhiben una diferencia de voltaje entre el interior y el exterior celular, a esta diferencia de voltaje se le denomina potencial de reposo. Las células del corazón, al igual que las de los nervios y músculos, son capaces de modificar el potencial de reposo, al recibir una perturbación suficientemente fuerte, para desarrollar una excitación transitoria, llamada potencial de acción [1,4,21-22]. Generado por la apertura y cierre de canales iónicos en la membrana, su morfología difiere en las distintas zonas del corazón, debido a los diferentes roles electrofisiológicos de cada una de estas zonas. En algunos casos la respuesta puede ser lenta, en otras regiones rápida.

La mayoría de las células del corazón poseen un potencial de reposo de -80mV, originado por las diferencias en las concentraciones de iones dentro y fuera de las mismas y en las permeabilidades de la membrana. El potencial de acción se puede dividir en tres procesos principales [9,21], figura 1.6:

1. Depolarización. Se da, por un rápido incremento de la permeabilidad al  $Na^+$ ; el aumento de conductancia debido a la apertura de canales para  $Na^+$ , lleva el potencial de membrana cerca de equilibrio del  $Na^+$  (+50mV). Aunque, sin alcanzarlo, se eleva hasta casi +20mV. Cuando, el voltaje a través de la membrana se invierte los canales de  $Na^+$  se cierran, el flujo de sodio termina abruptamente, dando paso a la siguiente fase.
2. Repolarización. Causada por un aumento de la permeabilidad al  $K^+$ ; hay una disminución del potencial de membrana hasta cerca de 0mV, permanece aproximadamente 200ms. Esta meseta es característica del músculo cardíaco, se debe a una corriente lenta y sostenida de  $Ca^{++}$  hacia adentro, casi equilibrada por una corriente  $K^+$  hacia afuera. Luego sigue una repolarización más rápida, de una duración de 50ms, donde la

corriente del calcio es progresivamente inactivada, predominando la corriente de salida de  $K^+$ . Como resultado, el potencial intracelular negativo es restablecido y la membrana se repolariza hasta su potencial de reposo.

3. Reposo. El potencial de membrana alcanza el valor de reposo, mantenido principalmente por una corriente saliente de  $K^+$ .

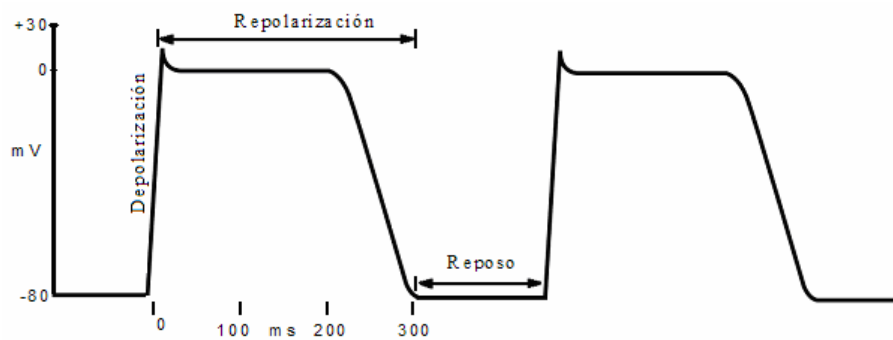


Figura 1.6 Procesos de un potencial de acción. Depolarización, repolarización y reposo.

Un potencial de acción está formado por un tiempo de reposo de la célula ( $\lambda$ ); otra parte definida como el ancho de potencial (APD), contiene la depolarización y repolarización de las células. Figura 1.7

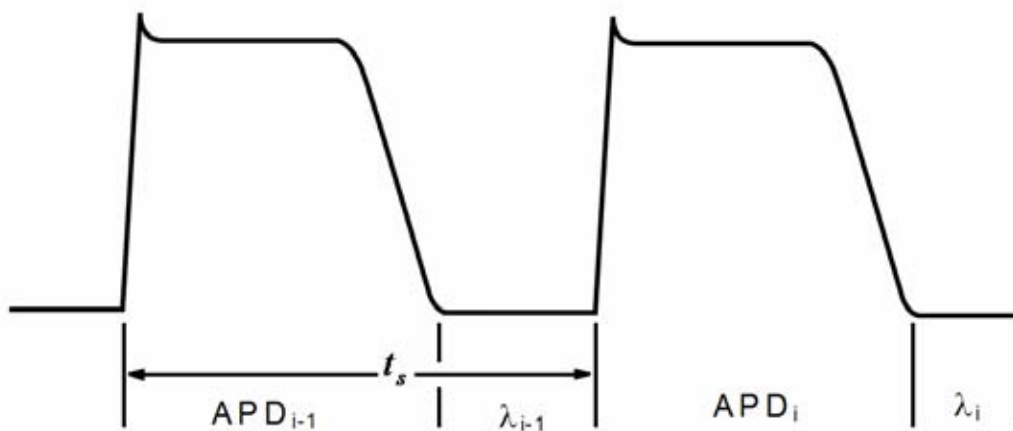


Figura 1.7 Diagrama del potencial de acción y sus partes. El APD es el ancho de potencial,  $\lambda$  es el tiempo de reposo y  $t_s$  es el periodo de estimulación. Cada ancho de potencial  $APD_i$  tiene un tiempo de reposo  $\lambda_i$  asociado.

Investigaciones anteriores [11,21,27] han comprobado en los potenciales de acción de una célula, que el ancho de potencial de acción de una célula que, en una primera aproximación, depende del tamaño del tiempo de reposo anterior a él; es decir, si el tiempo de reposo es bastante largo, obtendremos que el siguiente ancho de potencia (APD) será grande. En otras palabras, existe una dependencia entre el tiempo de reposo  $\lambda$  y el ancho del potencial de acción APD.

$$APD_i = f(\lambda_{i-1}) \quad (1.1)$$

De la figura 1.7, tenemos la relación:

$$\lambda_{i-1} = t_s - APD_{i-1}$$

Si sabemos que:

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

$$\therefore APD_i = f(t_s - APD_{i-1}) \quad (1.2)$$

Como podemos ver, el análisis de los anchos y tiempos de descanso asociados a cada potencial, nos permiten proponer una dependencia del ancho de cada potencial de acción con el ancho del potencial precedente. Esto nos permite, dado un ancho de potencial de acción inicial, predecir la secuencia de anchos correspondientes. Como veremos más adelante llevaremos esta idea hasta predecir la ocurrencia de distintos ritmos, bajo distintas condiciones experimentales.

#### 1.4 Cambios en las frecuencias

Investigaciones clínicas en las cuales se somete el corazón a distintas frecuencias de trabajo, muestra la ocurrencia de ritmos periódicos y no periódicos que ocurren en distintos intervalos de frecuencia. También al estimular una sola célula cardíaca, se encuentra la ocurrencia de distintos ritmos, asociados a distintos intervalos de frecuencia de estimulación

[13-18,32]. Algunas de estas respuestas podrían encontrarse en la raíz de ciertos padecimientos cardiovasculares.

Se hacen registros de la actividad electrofisiológica de las células cuando las sometemos a estimulación con distintas frecuencias de trabajo, como los que se muestran en la figura 1.8. Allí puede observarse de manera más detallada la relación que existe entre los anchos de potencial y los tiempos de reposo  $\lambda$ .

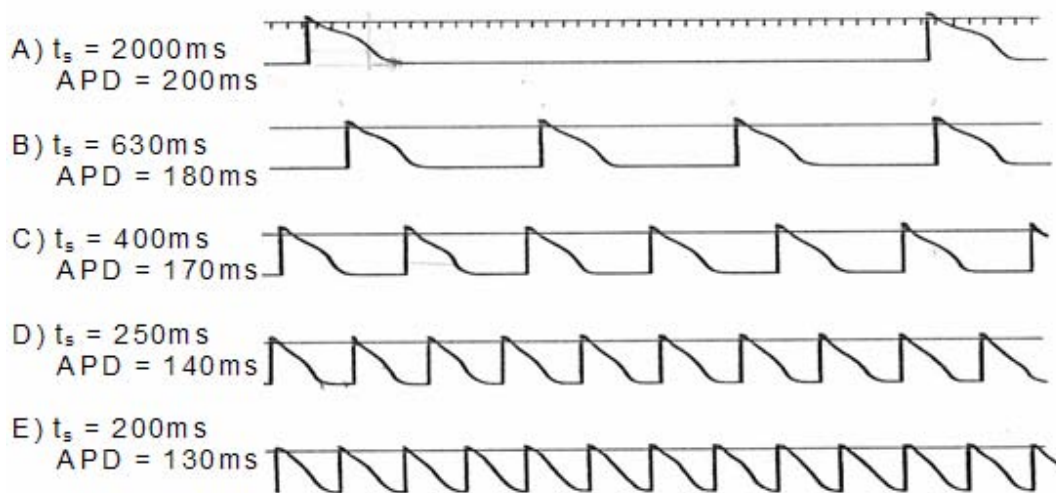


Figura 1.8 Registros a diferentes periodos de estimulación y sus respectivos APD. Cuanto más grande es el tiempo de descanso más grande es el APD.

A) Se describe una secuencia de potenciales con ancho de 200ms y un periodo de estimulación de 2000ms; B) 180ms y 630ms; C) 170ms y 400ms; D) 140ms y 250ms; E) 130ms y 200ms.

A este procedimiento de estimulación se le llama en la literatura electrofisiológica el protocolo S1S1 [3]. Otro procedimiento de estimulación, llamado S1S2, consiste aplicar un tren de estímulos de un determinado periodo de estimulación y aplicar al final del tren un estímulo con un periodo distinto al inicial. Él cual lo ilustramos en la figura 1.9. Ambos procedimientos permiten deducir la dependencia funcional del ancho del potencial de acción con el tiempo de descanso que le antecede. A la representación gráfica de esa dependencia se le llama Curva de Restitución.



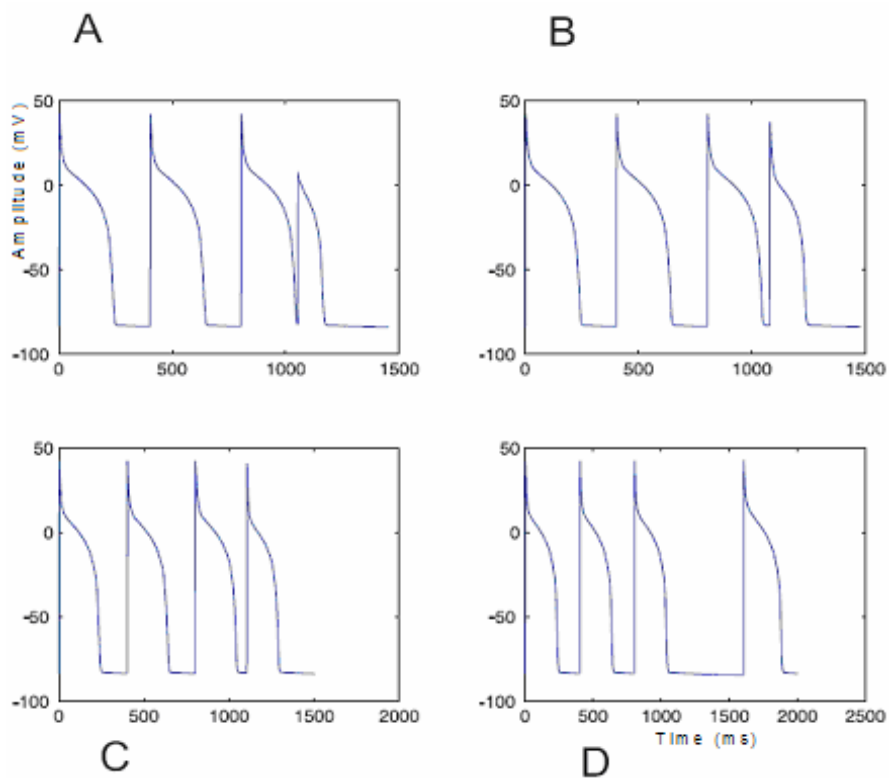


Figura 1.9 Protocolo de estimulación de células cardiacas S1-S2. En A, B y C se tiene un estímulo S2 con periodo de estimulación más corto que el de S1. En D se tiene a S2 más grande que S1. Donde S1 es un tren de impulsos con una frecuencia y S2 es sólo un impulso distinto.

## 1.5 Curva de Restitución Eléctrica

Es útil para modelar las dinámicas presentes en la actividad eléctrica de células cardiacas [31]. Estudios realizados hace veinte años en las primeras curvas de restitución eléctrica [11], mostraron la ocurrencia de una bifurcación por duplicación de periodo entre ritmos 1:1 y 2:2. Donde por ritmo 1:1 se entiende una secuencia de potenciales de acción que tienen exactamente el mismo ancho, y en la cual a cada estímulo le corresponde un potencial de acción; por ritmo 2:2 entendemos una secuencia de potenciales de acción, que puede agruparse en bloques de dos potenciales de acción, la repetición de estos bloques genera todo el patrón. Sin embargo, los potenciales en el bloque tienen anchos distintos, nuevamente a cada estímulo corresponde un potencial de acción. Los datos con los que se construyó la curva de restitución fueron

obtenidos en una investigación realizada con agregados de células cardíacas ventriculares de pollo, realizada por *Michael Guevara et al 1984 [11]*. En la figura 1.10 se muestra la dependencia de los anchos de potencial de acción con los tiempos de descanso, además se realizó un ajuste a estos datos con una función exponencial.

La curva de restitución ajustada a los datos experimentales [11] es:

$$f(\lambda) = APD_{\max} - \alpha e^{-\lambda/\tau} \quad (1.3)$$

Donde  $\alpha$  y  $\tau$  son constantes positivas,  $APD_{\max}$  el ancho de potencial máximo y  $\lambda$  el tiempo de reposo.

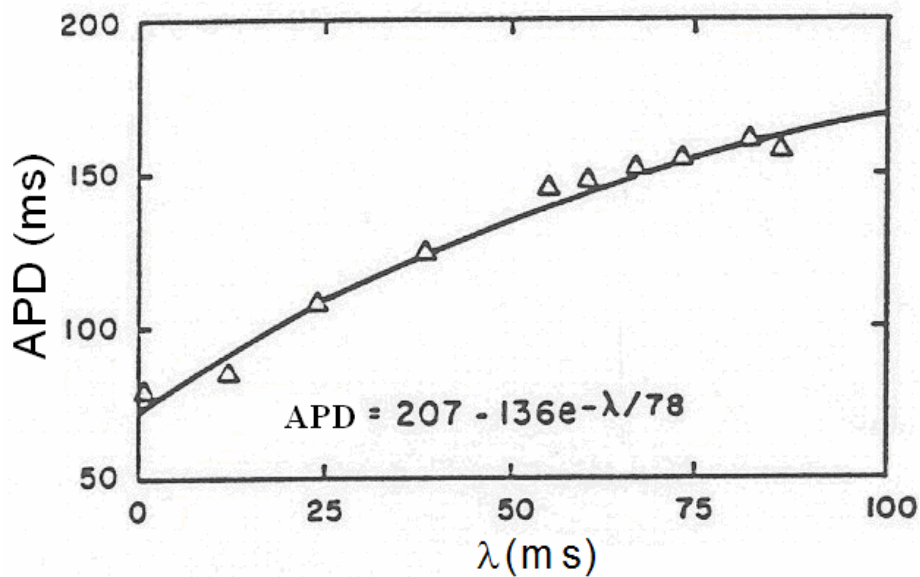


Figura 1.10 Curva de restitución eléctrica ajustada a valores experimentales obtenidos de células ventriculares de pollo [10]. Con  $\alpha = 136$  milisegundos,  $\tau = 78$  milisegundos y ancho máximo,  $APD_{\max} = 270$  milisegundos.

Tal como se explicó en la sección 1.3, es posible establecer una relación entre el ancho del potencial de acción de una respuesta y el ancho del

potencial de acción que le antecede. A continuación hacemos el desarrollo correspondiente.

Si tenemos que:  $APD_i = f(\lambda_{i-1}),$

Y como:  $t_s = APD_{i-1} + \lambda_{i-1}$   
 $\Rightarrow \lambda_{i-1} = t_s - APD_{i-1}$

Sustituyendo:  $f(t_s - APD_{i-1}) = APD_{\max} - \alpha e^{-\frac{(t_s - APD_{i-1})}{\tau}}$

$$\therefore f(APD_{i-1}) = APD_{\max} - \alpha e^{-\frac{(t_s - APD_{i-1})}{\tau}} \quad (1.4)$$

Por lo tanto con el cambio de variable la ecuación queda de la siguiente forma:

$$APD_i = APD_{\max} - \alpha e^{-(t_s - APD_{i-1})/\tau} \quad (1.5)$$

La figura 1.11 muestra la curva de restitución transformada, correspondiente a la ecuación 1.5 con la recta identidad.

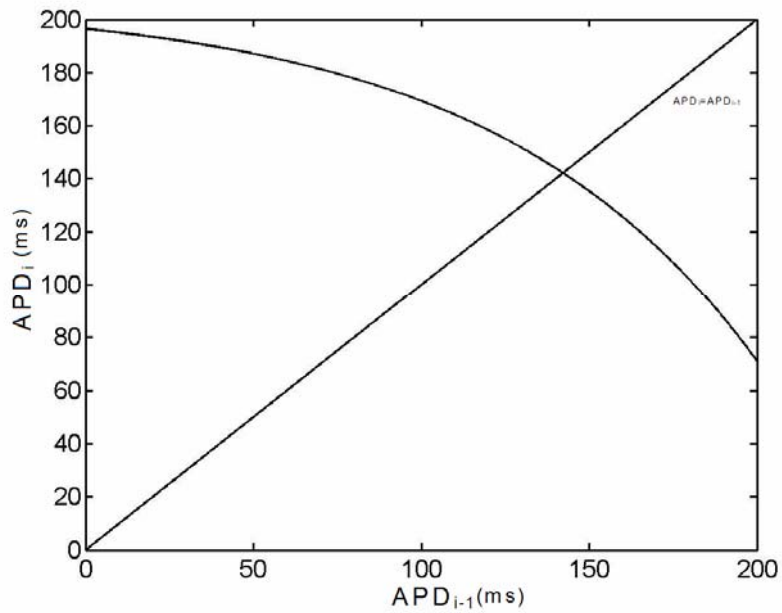


Figura 1.11 Gráfica obtenida de la ecuación 1.5. Curva con el cambio de variable aplicado. Puntos  $(APD_{i-1}, APD_i)$ .

La ecuación 1.5 nos describe una curva, monotónica, continua y diferenciable en todos sus puntos; pero que en este caso es decreciente.

Con esta herramienta de análisis, es posible hacer predicciones teóricas de cómo responderá el tejido cardiaco ante cambios en su frecuencia de estimulación, la que pudiera ser de interés clínico.

## 1.6 Bifurcaciones por duplicación de periodo

Es posible analizar la ecuación 1.5, para localizar los valores del periodo donde ocurrirá el cambio de ritmo de 1:1 a 2:2, dicho en otras palabras: es posible localizar el valor del parámetro de bifurcación, parámetro que en este caso será el periodo de perturbación. Para ello debemos encontrar para qué valor de  $t_s$  el valor absoluto de la derivada de la función es igual a 1. En nuestro caso particular la función que describe a la curva de restitución es monotónicamente decreciente, de manera que tenemos que buscar cuando la derivada de la función será igual a -1 [19].

$$f'(t_s^0) = -1 \quad (1.6)$$

Derivando la ecuación 1.5 obtenemos:

$$\begin{aligned} f'(APD_i) &= -(\alpha/\tau)e^{-\frac{\lambda}{\tau}} = -1 \\ \Rightarrow \frac{\alpha}{\tau} &= e^{\lambda} \\ \therefore \lambda &= \tau \ln(\alpha/\tau) \end{aligned} \quad (1.7)$$

Si sabemos que:

$$\begin{aligned} t_s &= APD_i + \tau \ln(\alpha/\tau) \\ \text{si, } APD_i &= APD_{\max} - \alpha e^{-\lambda/\tau} \quad (1.8) \\ \lambda &= \tau \ln(\alpha/\tau) \\ \Rightarrow t_s^0 &= 172.36\overline{36} \text{ milisegundos} \end{aligned}$$

De la referencia [11] obtuvimos los siguientes valores de los parámetros  $APD_{\max} = 207$  milisegundos,  $\alpha = 136$  milisegundos y  $\tau = 78$  milisegundos; que

substituidos permitieron encontrar el valor del periodo donde ocurre la bifurcación. Nótese que se trata de una bifurcación por duplicación de periodo ya que se obtuvo como un cambio en el valor absoluto de la pendiente que paso de manera de valores menores que uno a mayores que uno.

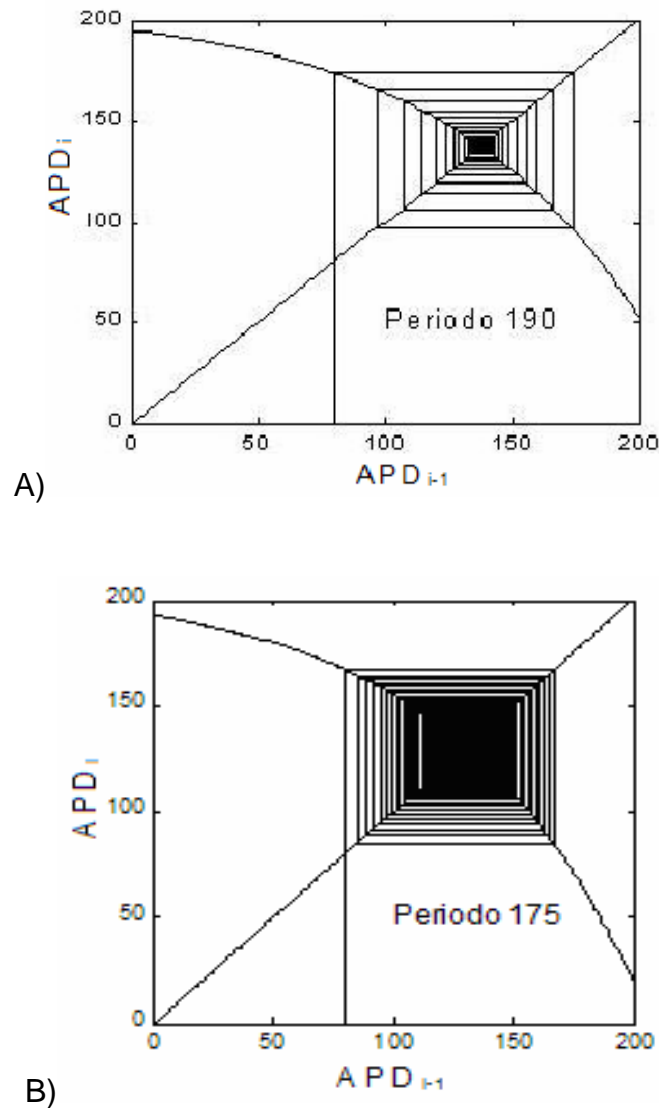


Figura 1.12 Gráfica obtenidas para la ecuación 1.5 aplicando un método iterativo, cobweb. Los puntos fijos, atractores de las órbitas. Condición inicial  $APD_0=80$  milisegundos.  
 A) Un periodo  $t_s = 190$  milisegundos. B)  $t_s = 175$  milisegundos.

La bifurcación antes encontrada, puede estudiarse de manera más detallada encontrando las soluciones correspondientes a distintas condiciones iniciales y distintos valores del periodo de estimulación. Hemos realizado esta tarea

efectuando de 5 000 a 10 000 iteraciones para cada caso. Como puede verse tenemos un cambio cualitativo en el comportamiento de las órbitas cuando pasamos de valores mayores a  $t_s^o$  a valores menores que  $t_s^o$ .

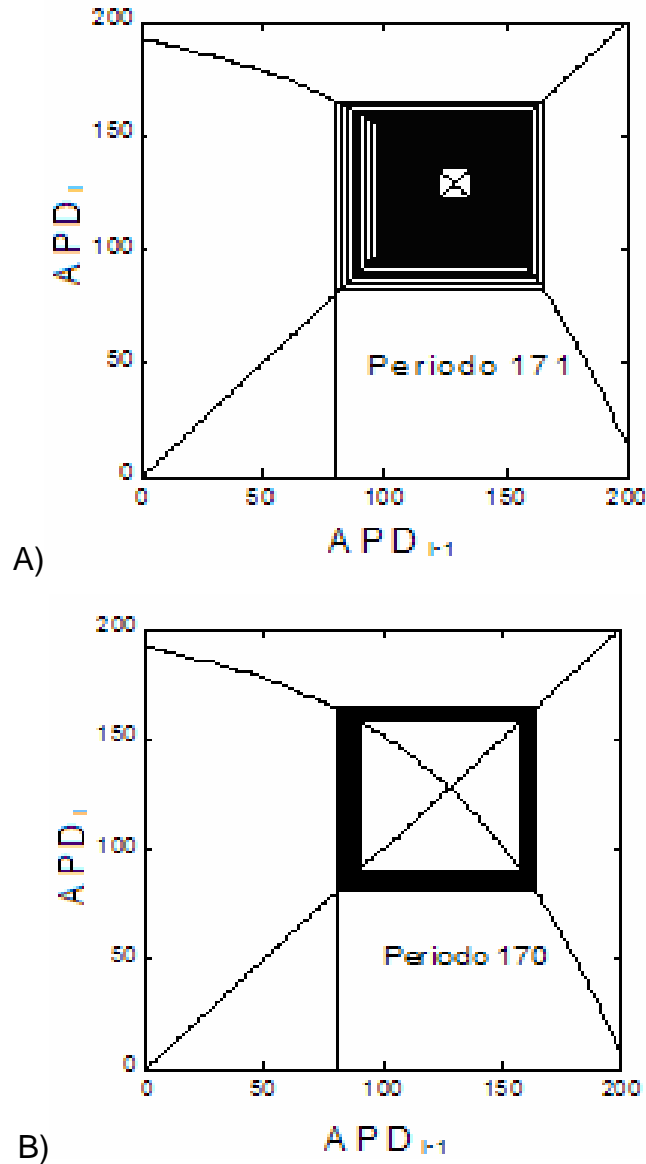


Figura 1.13 Gráficas obtenidas para la ecuación 1.5, aplicando el método iterativo (cobweb). Los puntos fijos son repulsores de las órbitas, ocasionando la ocurrencia de alternancias en las soluciones; respuesta 2:2, para una condición inicial  $APD_0=80$ , A) Para un periodo  $t_s=171$  milisegundos. B) Periodo  $t_s=170$  milisegundos.

La curva de restitución y la recta identidad, figura 1.11, servirán para la localización de los puntos fijos. Al aplicar el método de iteraciones (cobweb o

telaraña) [19], se obtendrán las órbitas de las soluciones correspondientes a las distintas condiciones iniciales. Las realizadas en la curva con un periodo mayor a  $t_s^0$ , siempre convergen a un solo punto conocido como el punto fijo atractor

En los paneles de la figura 1.12, la órbita de la solución converge al punto de intersección entre la curva de restitución y la recta identidad, llamado punto fijo atractor. En general las órbitas pueden diferir en el número de iteraciones dadas para obtener la solución aproximada. Se necesita tomar un número grande para aproximar a todas las soluciones. El cambio de las condiciones iniciales para este experimento, no altera las dinámicas, siempre y cuando no cambiemos el periodo de estimulación. Además existirán conjuntos de valores del periodo de estimulación para los cuales la dinámica sea la misma.

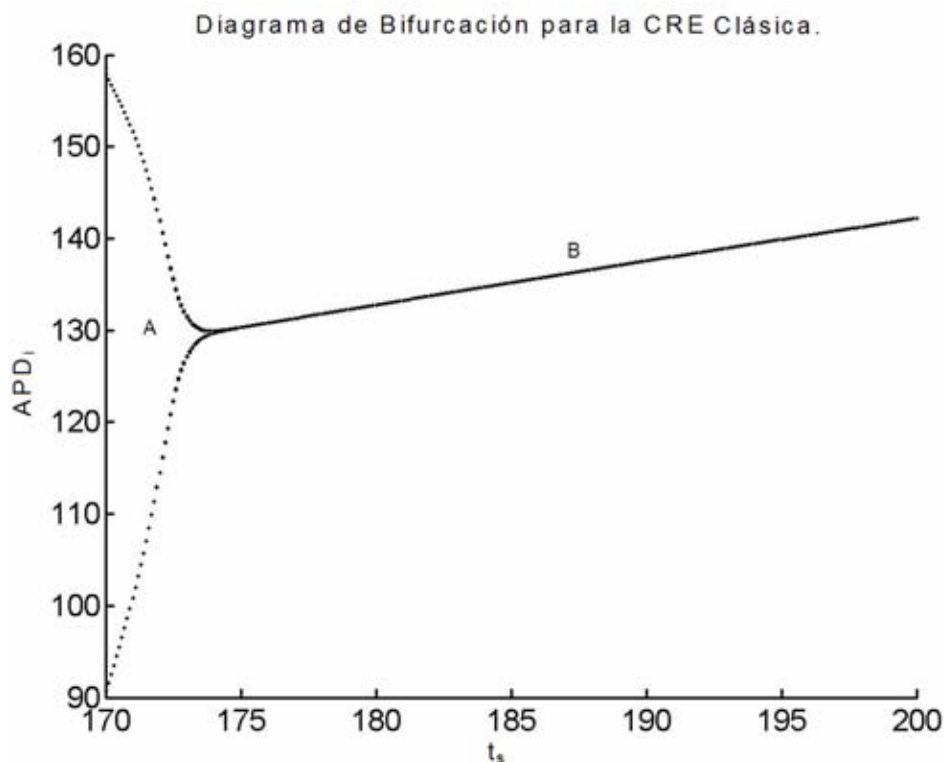


Figura 1.14 Diagrama de Bifurcación para la ecuación 1.5. Con ritmo 2:2 en A; 1:1 en B.

Los periodos de estimulación,  $t_s$ , dados en la figura 1.12, están por arriba del valor del parámetro de bifurcación del sistema dinámico. Mientras para la

figura 1.13, los periodos están por debajo de ese punto, encontrándose así un comportamiento totalmente distinto.

En las órbitas de la figura 1.13, hay una alternancia entre dos puntos para periodos de estimulación menores que  $t_s^0$ . Fisiológicamente, esto indica una secuencia de potenciales con un ritmo 2:2. Se tienen dos valores de anchos de potenciales (APD) y se aplican dos estímulos para obtener de nueva cuenta los mismos anchos de potencial. Un APD es más grande que el otro.

El sistema dinámico es bastante regular. En la figura 1.14, la parte A muestra soluciones alternantes, es decir, un ritmo 2:2; en la parte B se muestran los atractores en diferentes periodos de estimulación, es decir, un ritmo 1:1.

## 1.7 Curva de restitución eléctrica no clásica

Se han encontrado diferentes modelos experimentales [10,20,22,28-29] que muestran la aparición de “curvas de restitución eléctricas no clásicas”. Con este término nos referimos a curvas no monotónicas, es decir que exhiben un máximo y un mínimo local, por lo que no presentan inyectividad. Un ejemplo son las curvas de restitución obtenidas por *Gilmour et al* [10,20,28-29]; en epicardio de ovejas y de fibras de Purkinje caninas; figura 1.15 y figura 1.16.

En el siguiente caso de análisis, la curva de restitución fue tomada de fibras de Purkinje caninas, obtenidas por *Gilmour et al* [10,20,29]. Se observa que tiene un máximo local en la curva y además es una curva no monotónica creciente.

El diagrama de bifurcación de la figura 1.17, muestra diferentes dinámicas regulares como ritmos 1:1, un ciclo de periodo 2:2; sin embargo también se presentan dinámicas irregulares, observándose intervalos en que ocurre uno u



otro tipo de comportamiento. Nótese que la secuencia de bifurcaciones no sigue un desarrollo conocido, como el del mapeo logístico [2,6-7,19,23].

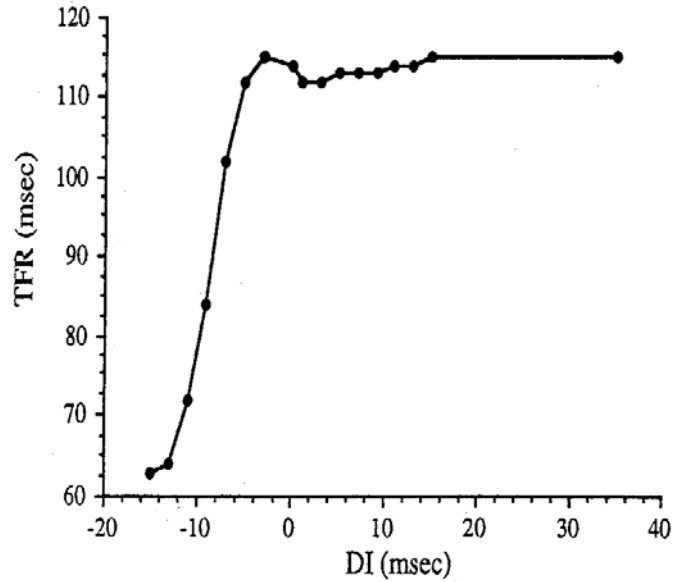


Figura 1.15. Curva de restitución eléctrica para epicardio de ovejas. Graficando intervalo diastólico (DI) o tiempo de descanso contra tiempo de repolarización (TFR). Unida por pequeñas rectas.

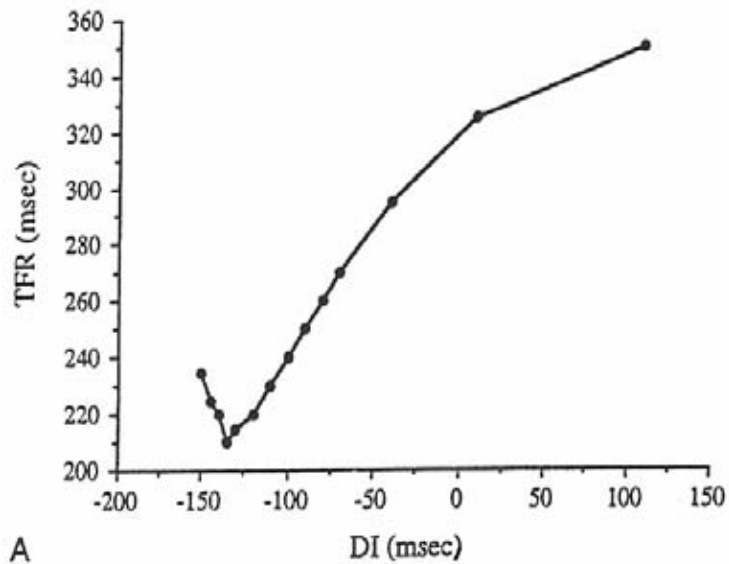


Figura 1.16 Curva de restitución eléctrica no monotónica para fibras de Purkinje caninas. Hay máximo local y esta unida por rectas.

En la investigación de este tipo de curvas se han estudiado muchos tejidos cardiacos, en particular, se han realizado pruebas en personas y se han encontrado curvas de restitución no monotónicas. El investigador *Michael R. Franz et al [30]*, reporta estas curvas, al describir el comportamiento de distintos puntos de ventrículo humano.

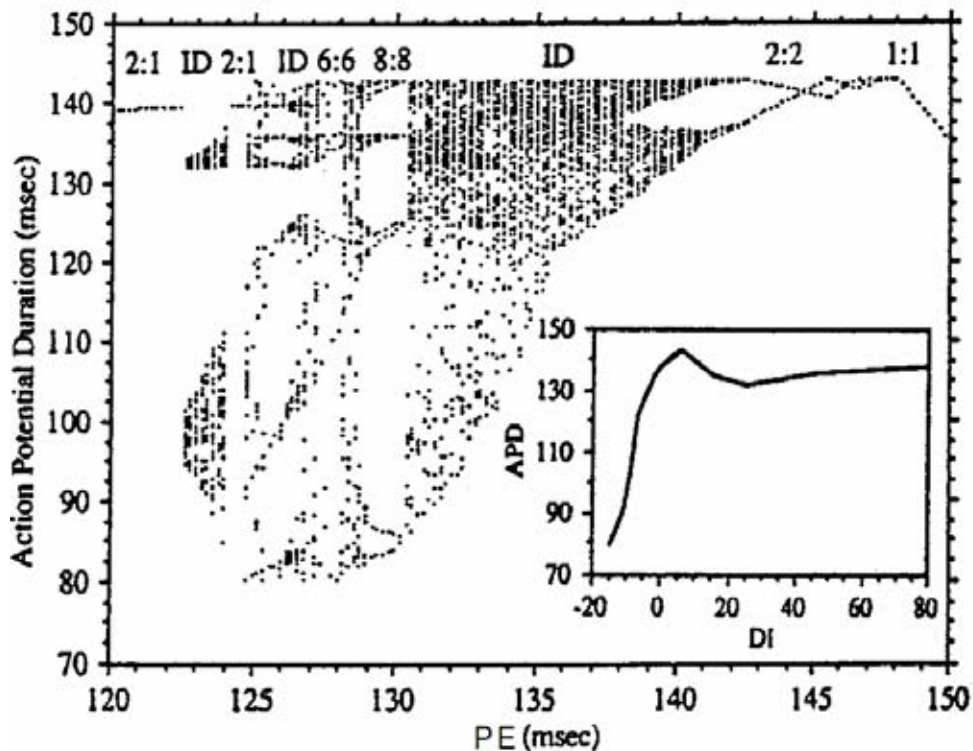


Figura 1.17. Diagrama de bifurcación. Curva no Clásica de células epiteliales de ovejas.

El diagrama de bifurcaciones obtenido por *Gilmour et al [10,20,28-29]* (figura 1.17) tiene una serie de características muy interesantes: tiene partes en que se observa un comportamiento irregular de los anchos de potencial de acción; además la secuencia de ritmos no sigue el patrón al que estamos acostumbrados, como en el caso del mapeo logístico [19,26]. No es claro si estas características son inherentes al sistema bajo estudio o es un artefacto provocado por la forma en que se construyó la curva, uniendo los puntos experimentales por líneas rectas, lo cual introduce discontinuidades en la derivada de la curva de restitución eléctrica.

Por lo tanto los objetivos de la presente tesis son:, 1) Investigar la secuencia de bifurcaciones para curvas no monotónicas, cuando se impone la condición de que sean continuamente diferenciables, para eliminar como factor las discontinuidades de la derivada en cada punto experimental. 2) Aclarar si el comportamiento irregular corresponde a un comportamiento caótico [12].

## CAPÍTULO DOS

### CURVA DE RESTITUCIÓN NO MONÓTONICA

#### 2.1 Antecedentes Metodológicos

La curva de restitución clásica mostrada en el capítulo anterior exhibe en un cierto intervalo de periodos de perturbación comportamientos de dinámicas regulares, esto es, los ritmos 1:1 y 2:2 [11].

Realizando iteraciones, se observa que estos comportamientos se deben a la presencia de un punto fijo en el sistema, que llevan a un ritmo 1:1 cuando este es un punto atractor de las soluciones; y llevan a un ritmo 2:2, cuando el punto fijo es un repulsor. La ecuación 1.5 permite localizar analíticamente el punto de bifurcación, encontrándose que ésta es por duplicación de periodo. Este punto o periodo crítico ocurre para  $t_s = 172.3636$  milisegundos.

La ecuación en diferencias finitas es:

$$APD_i = APD_{\max} - \alpha e^{\frac{-(t_s - APD_{i-1})}{\tau}} \quad (2.1)$$

Las soluciones para 2.1 pueden tender asintóticamente a uno o a dos puntos para los periodos que se estudiaron, con ellos construimos el diagrama de bifurcación, de la figura 1.14, el cual tenía una condición inicial de 80 milisegundos de periodo de estimulación. Sin embargo, la investigación clínica y fisiológica ha mostrado la existencia de diagramas de bifurcación notablemente más complicados [10,22,28-29], como el de la figura 1.17. No es claro, en este último diagrama, si la secuencia de ritmos se debe a la forma de construcción de la curva de restitución (como puntos unidos por segmentos

rectilíneos) o es una característica intrínseca de la curva de restitución no monotónicas. Por otra parte, los investigadores que reportaron este diagrama [28-29], no caracterizaron las zonas irregulares como caóticas o indeterministas.

## 2.2 Modelo matemático y métodos de trabajo

Una forma de estudiar este tipo de dinámicas irregulares presentes en la figura 1.17, es obtener de manera general un modelo matemático que describa las características esenciales de los resultados experimentales. De acuerdo a lo discutido en la sección anterior, buscaremos que este modelo sea continuamente diferenciable y además debe tener un máximo y un mínimo local, esto es, no debe ser monotónica.

Para construir un modelo con las condiciones mencionadas, se tomaron dos funciones diferenciables. La primera, la curva de restitución clásica [11] representada por la ecuación 2.1; la segunda, una curva que represente a una pequeña “anomalía”, esto es, que represente un rompimiento en la condición de monotonicidad. Para conseguir esto último hemos introducido una Gaussiana con signo negativo.

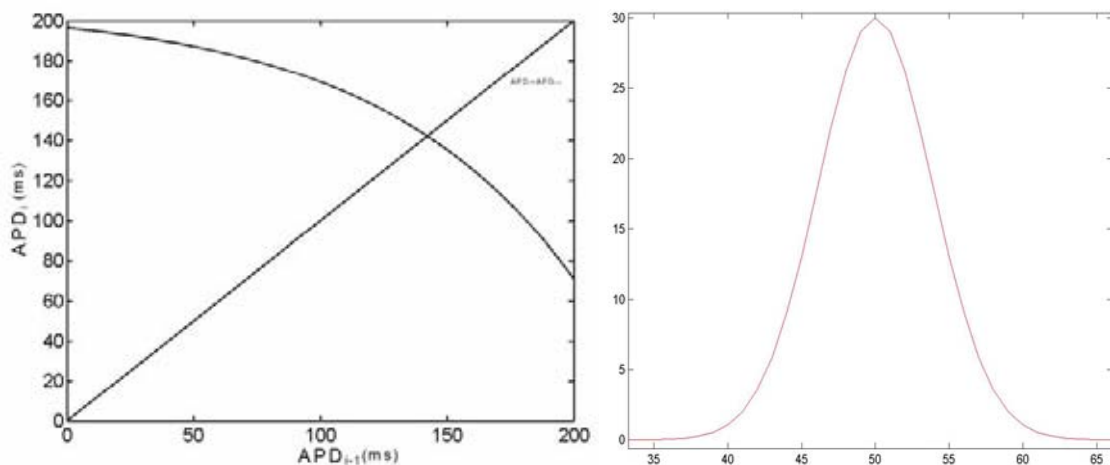


Figura 2.1 Izquierda, curva clásica con  $APD_{\max}=207$  milisegundos,  $\tau=78$ ,  $\alpha=136$  y  $t_s=200$  milisegundos; derecha, curva gaussiana.

La ecuación dinámica que proponemos como modelo para describir la secuencia de anchos de potenciales de acción, es representada ahora por:

$$APD_i = APD_{\max} - \alpha e^{\frac{-(t_s - APD_{i-1})}{\tau}} - A e^{\frac{-(POS - APD_{i-1})^2}{B}} \quad (2.2)$$

El término gaussiano esta representado por:

$$- A e^{\frac{-(POS - APD_{i-1})^2}{B}} \quad (2.3)$$

Recordemos que  $t_s$  es el periodo de estimulación. A es el parámetro que representa la profundidad de la anomalía; B es su ancho; POS es la posición del mínimo local que tendrá la nueva curva de restitución. La ilustración gráfica de esta nueva función se muestra en la figura 2.2

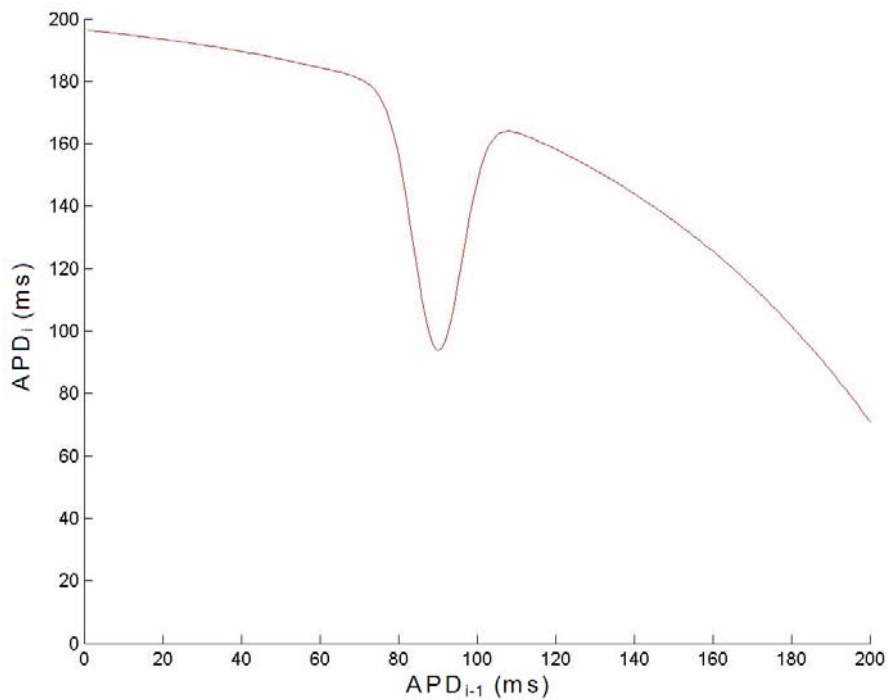


Figura 2.2 Gráfica de la ecuación 2.2. A= 76 milisegundos, B= 90 milisegundos, POS= 90 milisegundos y  $t_s$ = 200 milisegundos.

La introducción de la función 2.2 introduce cuatro parámetros que pueden ser modificados para investigar las distintas propiedades de este modelo. Estos son:

- A La profundidad
- B El ancho.
- POS Posición de la anomalía a través de la curva de restitución.
- $t_s$  Periodo de estimulación,

Si además consideramos que puede ocurrir que existan soluciones cualitativamente distintas para condiciones iniciales distintas, tendremos que el universo de situaciones a estudiar se vuelve muy amplio. Para los propósitos de este trabajo comenzaremos su análisis con las curvas de restitución cuyo mínimo local cruza o esta cerca de la función identidad. Bajo estas condiciones la curva de restitución puede cruzar en varios puntos a la identidad y además los valores de la pendiente en estos cruces serán notablemente variados.

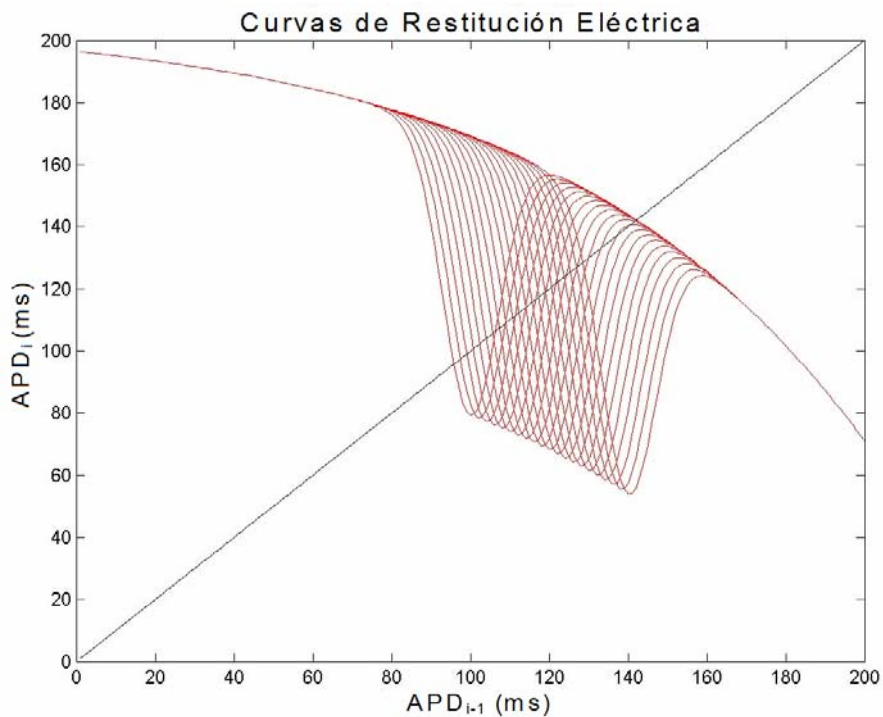


Figura 2.3. Curvas de restitución con POS de 100 a 140 milisegundos,  $A = 78$  milisegundos,  $B = 90$  milisegundos y  $t_s = 200$  milisegundos.

Con la definición de las áreas de interés en la curva de restitución eléctrica, el modelo matemático de la curva tendrá como característica inicial, tomar a tres parámetros de la ecuación como constantes. En una primera exploración mantendremos fijos ancho, profundidad y posición de la anomalía y variaremos el periodo de perturbación para obtener los diagramas de bifurcación con las mismas condiciones de los obtenidos por *Gilmour et al 2000* [10],[28-29]. Después mantendremos fijos ancho, posición y periodo para construir diagramas que tengan como parámetro de bifurcación a la profundidad del mínimo local.

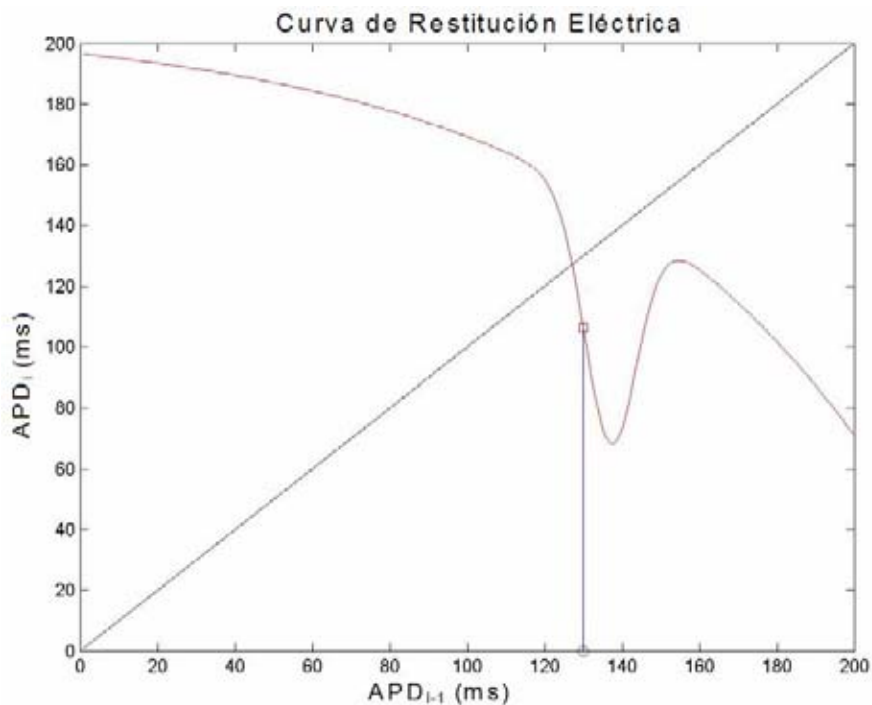


Figura 2.4. Condición inicial  $APD_0= 130$  milisegundos, donde empezar a iterar para originar las órbitas de las soluciones.

En el estudio de las funciones representadas en la figura 2.3, se pueden utilizar diferentes métodos, por ejemplo, podemos buscar los puntos fijos de estas funciones y analizar su estabilidad, usando métodos algebraicos [2,6,7,18,23,25]. Esta sería una tarea imposible por la estructura de la función que es una suma de exponenciales. Otra posibilidad es investigar las



soluciones y su comportamiento asintótico numéricamente, esto realizando iteraciones a partir de una condición inicial. Este será el método que utilizaremos en este trabajo. Para algunos casos nos será útil representar estas iteraciones como una aplicación del método cobweb o de la telaraña.

En nuestro análisis encontraremos funciones para las cuales las órbitas tienen un comportamiento cualitativo distinto, dependiendo de la condición inicial de la que arranquen. Esto nos llevará a situaciones de biestabilidad [12,32]. Para poder analizarlas usaremos diagramas en que graficaremos los puntos de la órbita que corresponden a las últimas iteraciones de una serie de éstas. A la gráfica de puntos de la órbita contra condiciones iniciales le llamaremos Diagrama de la Cuenca de Atracción.

Realizaremos de mil a dos mil iteraciones por condición inicial. Graficándose los últimos 20 puntos de cada serie temporal.

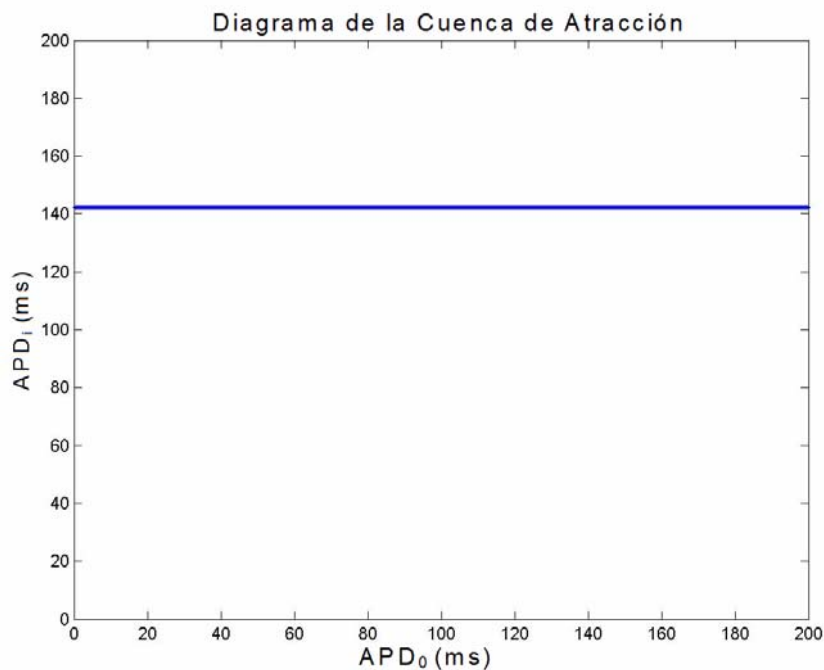


Figura 2.5. Cuenca de atracción por el sistema dinámico. La misma solución para diferentes condiciones iniciales ( $APD_i=142.13$  milisegundos).

Representaremos las órbitas de las soluciones como una serie de tiempo. De esta manera podemos observar su comportamiento asintótico, esto es, si tienden a un punto fijo, si su dinámica es periódica o es irregular. En general haremos miles de iteraciones para aclarar estos comportamientos.

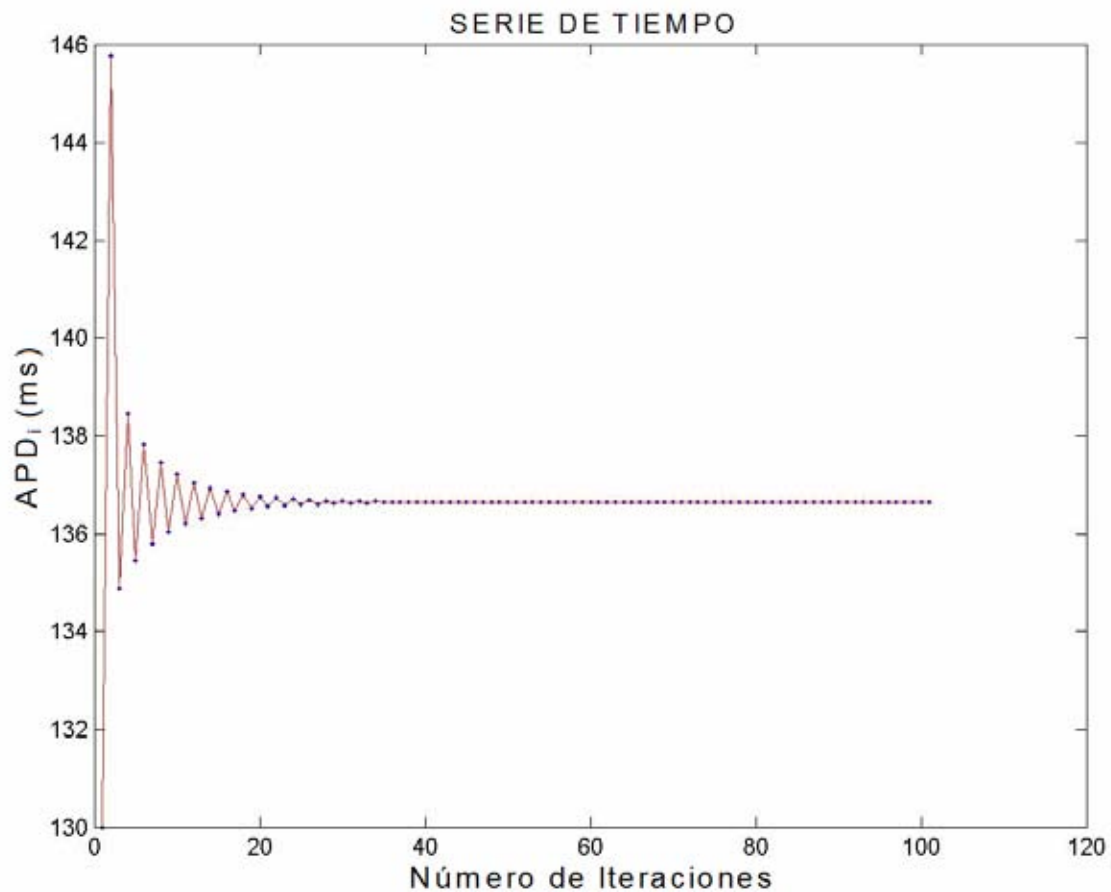


Figura 2.6 Serie de tiempo obtenida para la función 2.2. Con  $A= 10$  milisegundos,  $B= 90$  milisegundos,  $POS= 137$  milisegundos,  $t_s = 200$  milisegundos y con condición inicial de 130 milisegundos. El punto fijo de la ecuación se comporta como atractor de la órbita.

Hay una diversidad de órbitas debido a la variación de los parámetros, que muestran diferentes dinámicas. En la figura 2.6, se observa un caso en que la órbita se acerca muy rápidamente al punto fijo. Un caso distinto se ilustra en la figura 2.7. En la serie de tiempo correspondiente puede verse que el sistema visita tres puntos consecutivamente, tenemos un ciclo de periodo tres, el punto se comporta como un repulsor de la órbita.

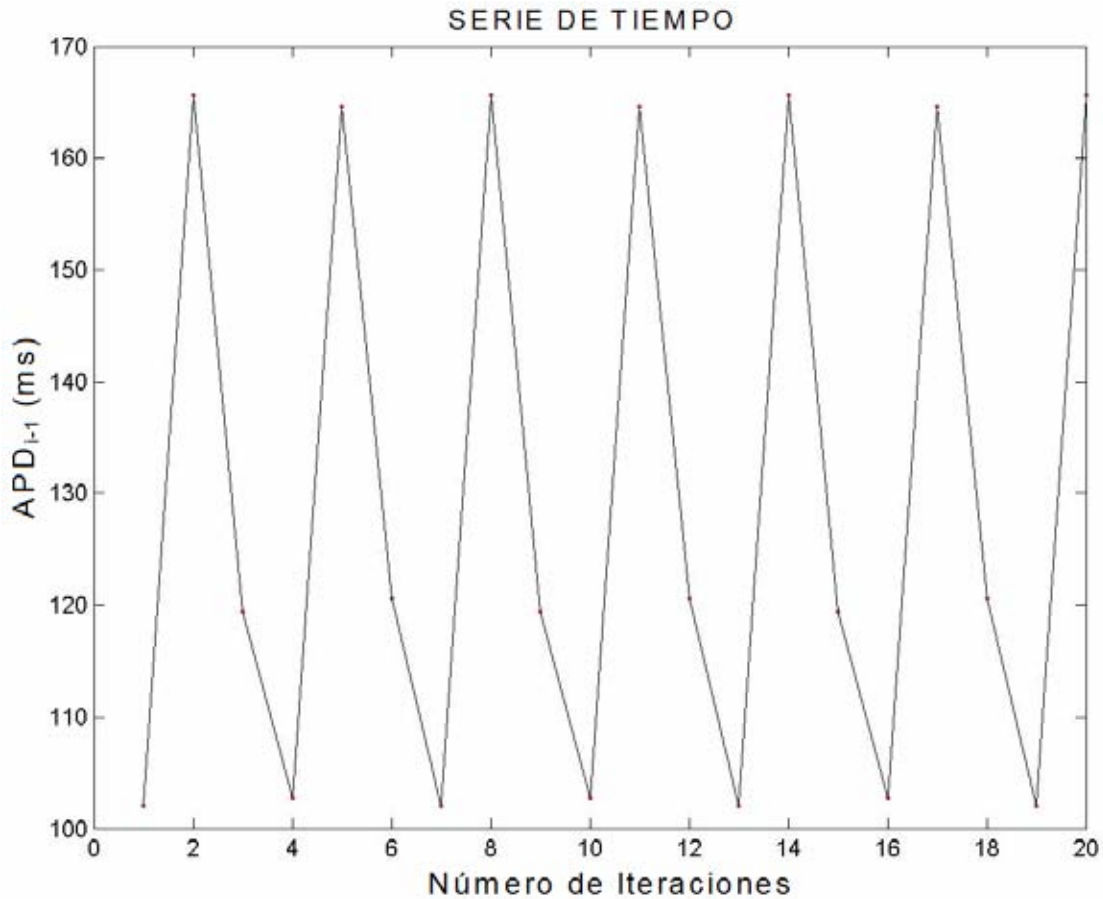


Figura 2.7. Solución de la ecuación 2.2, para  $A= 63$  milisegundos,  $B= 90$  milisegundos,  $POS= 137$  milisegundos,  $t_s = 200$  milisegundos y condición inicial de  $130$  milisegundos. Ciclo de periodo tres. El punto fijo es un repulsor.

Concentraremos nuestros esfuerzos en construir diagramas de bifurcación donde representaremos la evolución de la dinámica de la función curva de restitución eléctrica cardiaca, para diferentes casos. Para estudiar el caso introducido por *Gilmour et al [10,28-29]*, estudiaremos los diagramas de bifurcaciones producidos variando el periodo de perturbación. Sin embargo, como la profundidad de la anomalía puede variar de un modelo experimental a otro, o de un paciente a otro, hemos estudiado también los diagramas de bifurcaciones producidos considerando a la profundidad de la anomalía como parámetro de bifurcación. En la figura 2.8 se muestra un diagrama obtenido variando la profundidad y con  $B= 90$  milisegundos,  $POS= 137$  milisegundos, y  $t_s = 200$  milisegundos.

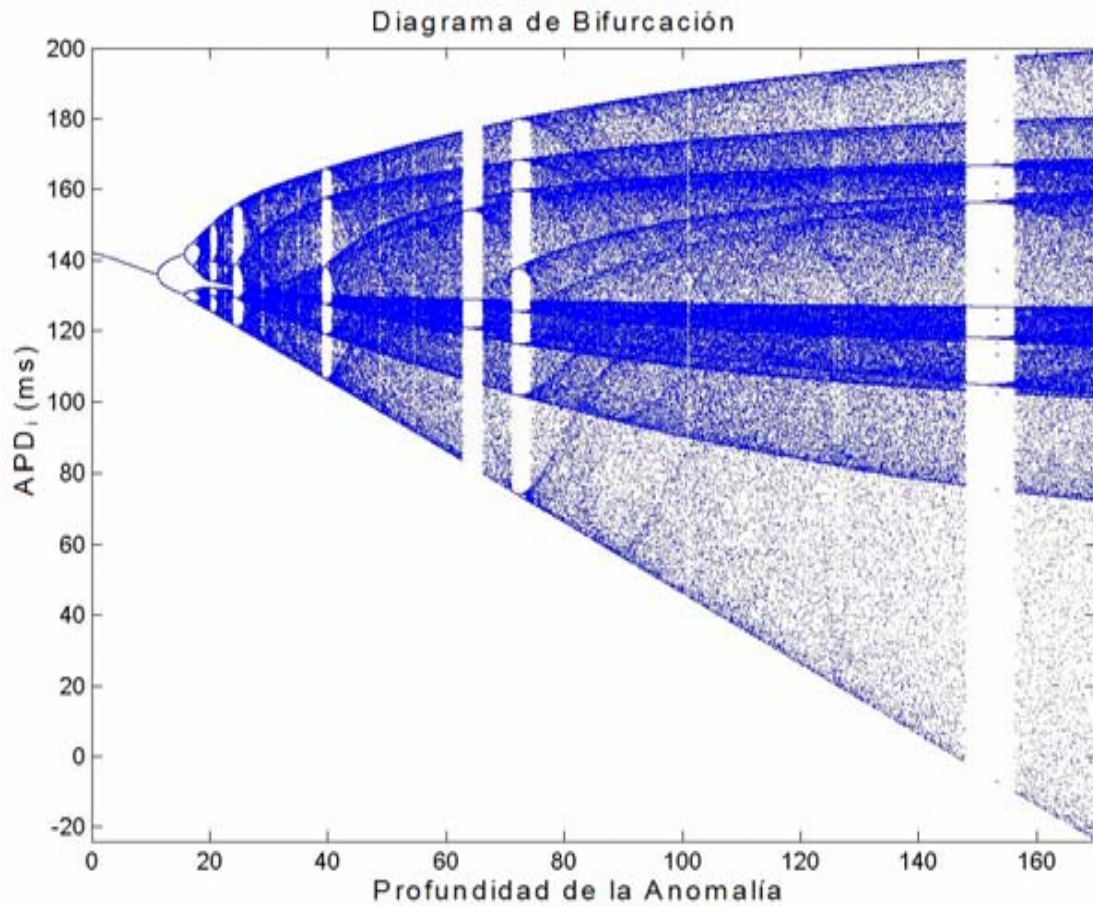


Figura 2.8. Diagrama de bifurcaciones para la función 2.2 con la profundidad variando  $B= 90$  milisegundos,  $POS= 137$  milisegundos,  $t_s = 200$  milisegundos y condición inicial  $APD_0= 130$  milisegundos.

Finalmente para dilucidar si el comportamiento irregular que se encuentra para ciertos valores de los parámetros es caos, utilizaremos los exponentes de Lyapunov [12,23].

La idea central de este método es medir en el sistema la sensibilidad a condiciones iniciales.

## CAPÍTULO TRES

---

### RESULTADOS Y ANALISIS. BIFURCACIONES Y BIESTABILIDAD

#### 3.1 Introducción

Hemos presentado en el primer capítulo de esta tesis, las ideas a partir de las cuales se construye un modelo que predice, a partir de datos experimentales, la secuencia de anchos de potenciales de acción, cuando una célula o porción de tejido cardíaco es sometido a estimulación periódica. Este modelo se llama Curva de Restitución Eléctrica. Mencionamos que la variación en el periodo de estimulación permite observar dos comportamientos de este sistema, los llamados ritmos 1:1 y 2:2, cuando la curva se obtiene del estudio de cardiomiocitos de pollo. El resumen de esa investigación se muestra en un diagrama de bifurcaciones en que el parámetro de bifurcación es el periodo de estimulación. La Curva de Restitución mostrada en el capítulo uno es monótonicamente decreciente. Sin embargo, la investigación de otros modelos experimentales (realizada en tejido cardíaco de cobayo [1] y cordero [28-29], así como en paciente humanos) ha mostrado la ocurrencia de curvas de restitución no monótonicas.

El grupo de Gilmour y Watanabe ha producido un diagrama de bifurcaciones a partir de una de estas curvas de restitución no monótonica, usando como parámetro de bifurcación el periodo de estimulación [10,28-29]. Hemos reproducido ese diagrama en la figura 1.17. Puede notarse que tiene varias características distintas a los diagramas típicamente estudiados por la dinámica no lineal, como el mapeo logístico o el cuadrático. En el diagrama de la figura 1.17, no es claro si se llega al comportamiento irregular por duplicaciones de periodo.

Además el diagrama se cierra con el cambio en el parámetro de bifurcación, esto es, el diagrama tiene forma de “burbuja”.

A continuación haremos un estudio cualitativo de curvas de restitución no monotónicas. Por cualitativo queremos decir que no nos interesa reproducir con detalle en nuestro modelo la curva de restitución de *Gilmour et al 2000 [10,27,28]* o de algún otro investigador experimental. Nuestro interés radica en analizar el efecto de la introducción de mínimos y máximos locales en la curva, lo cual realizaremos de acuerdo al método discutido en el capítulo 2.

En una segunda parte de este capítulo, cambiaremos el parámetro de bifurcación del periodo de estimulación a la profundidad de la “anomalía” en la curva de restitución, para considerar el efecto de cambios en la profundidad de la “anomalía”, producto del cambio de modelo experimental o de alguna propiedad fisiológica del tejido.

### 3.2 El periodo de estimulación como parámetro de bifurcación.

En esta primera parte investigaremos el comportamiento asintótico de las soluciones cuando el parámetro de bifurcación es el periodo de estimulación, esto es, construiremos un diagrama de bifurcaciones para un caso en el que cambia este periodo. Existen muchas combinaciones de POS, B y A que podríamos estudiar, hemos explorado algunos casos y consideramos que la siguiente función de restitución:

$$\begin{aligned}
 & t_s \neq cte, \\
 & POS = 123, \\
 & B = 90, \\
 & A = 27
 \end{aligned}
 \Rightarrow APD_i = 207 - 136e^{\frac{-(t_s - APD_{i-1})}{78}} - 27e^{\frac{-(137 - APD_{i-1})^2}{90}} \quad (3.1)$$

responde las preguntas con las que terminamos el capítulo anterior. En la figura 3.1 mostramos una familia de curvas de restitución con periodos de estimulación que varían de 170 a 200 milisegundos, siendo la inferior a 170 y la última a 200. Como podemos ver el cambio en el periodo provoca que cambien a su vez los puntos fijos de la curva de restitución. Evolucionando también la estabilidad de estos puntos.

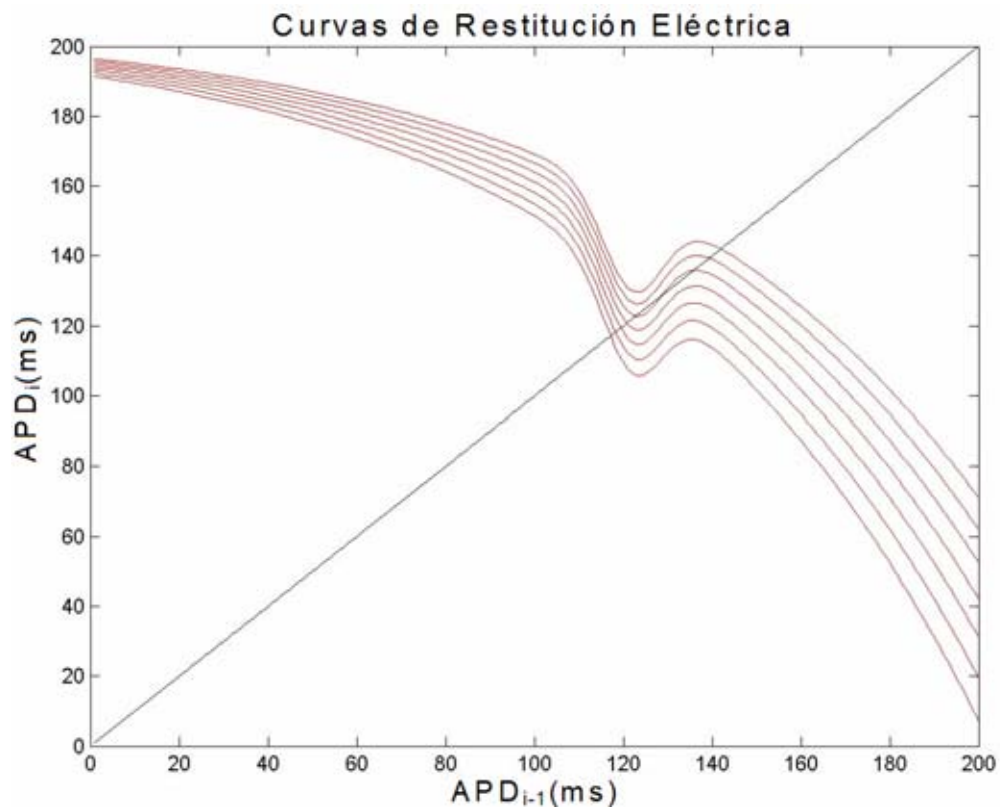


Figura 3.1 Curvas de restitución con diferentes periodos de estimulación.

En las siguientes cuatro páginas, mostramos el comportamiento de las soluciones para periodos: 200 milisegundos (Figura 3.2), 189 milisegundos (Figura 3.3), 186.5 milisegundos (Figura 3.4) y 185.5 milisegundos (Figura 3.5). En todos los casos se tomó como condición inicial un ancho de potencial de 130 milisegundos.

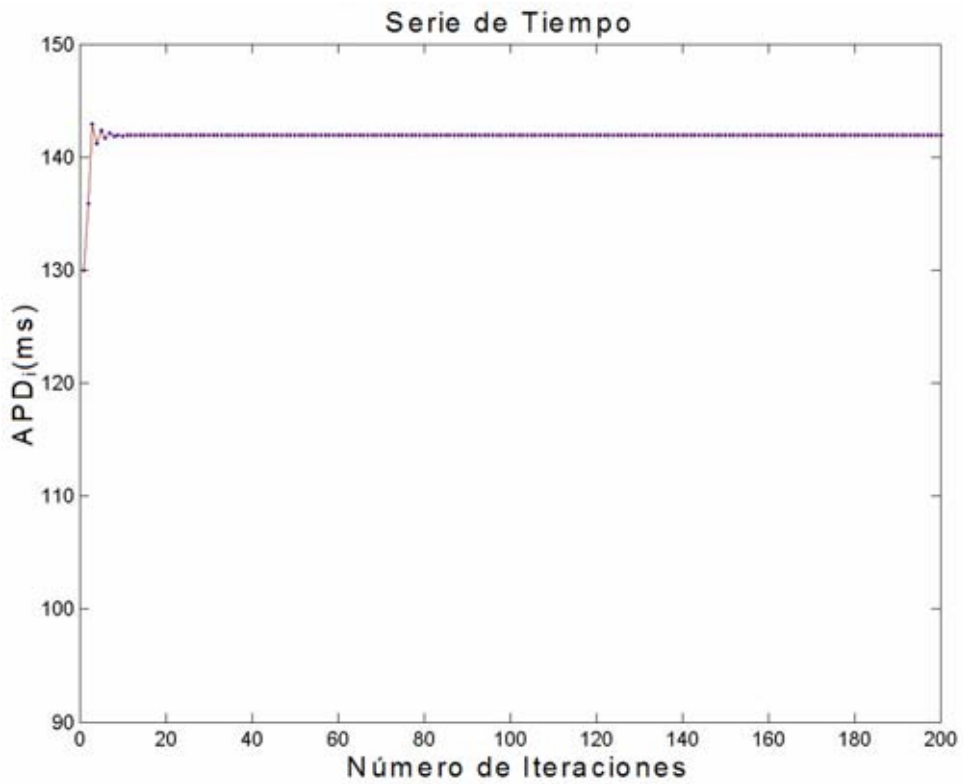
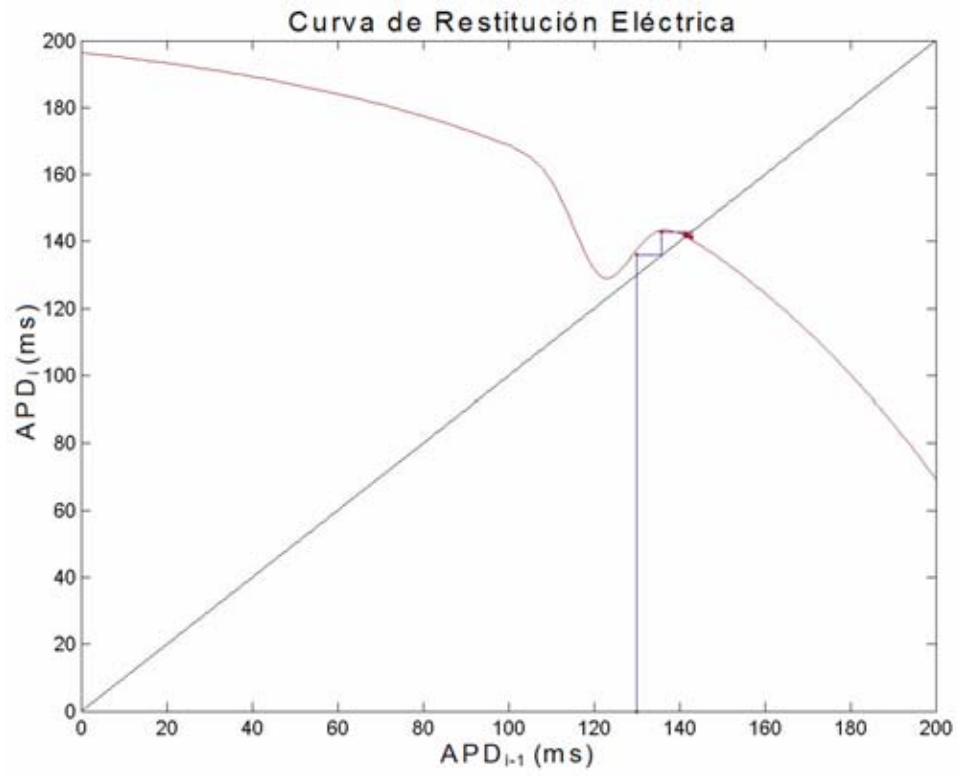


Figura 3.2 Periodo de estimulación 200 milisegundos. Ritmo uno.



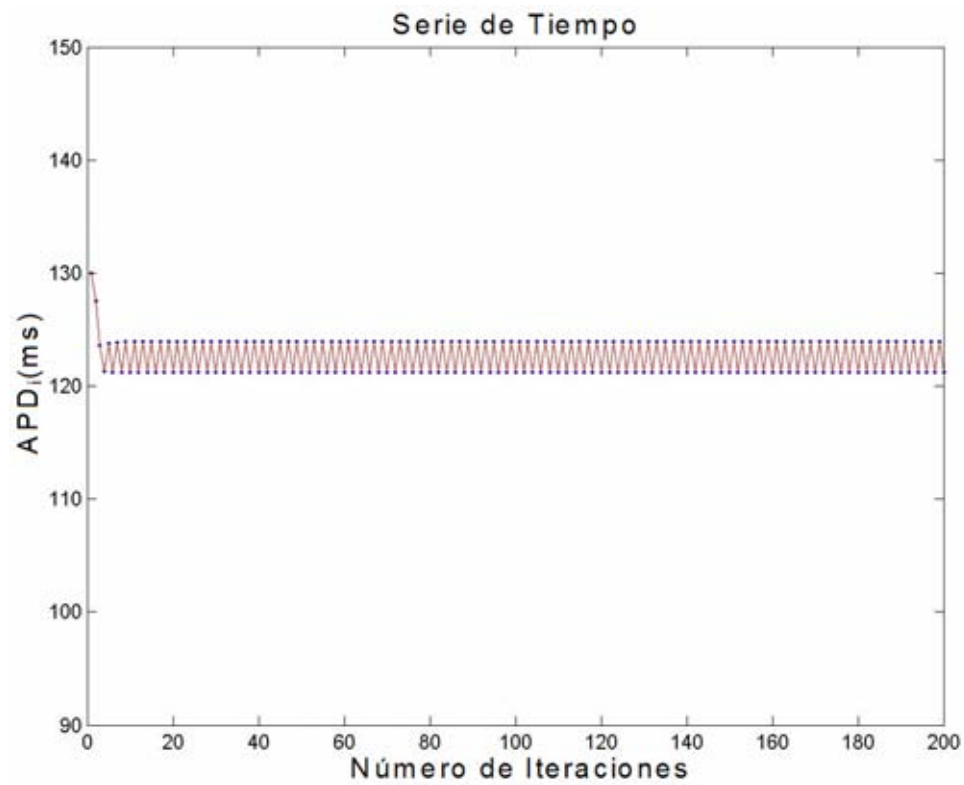
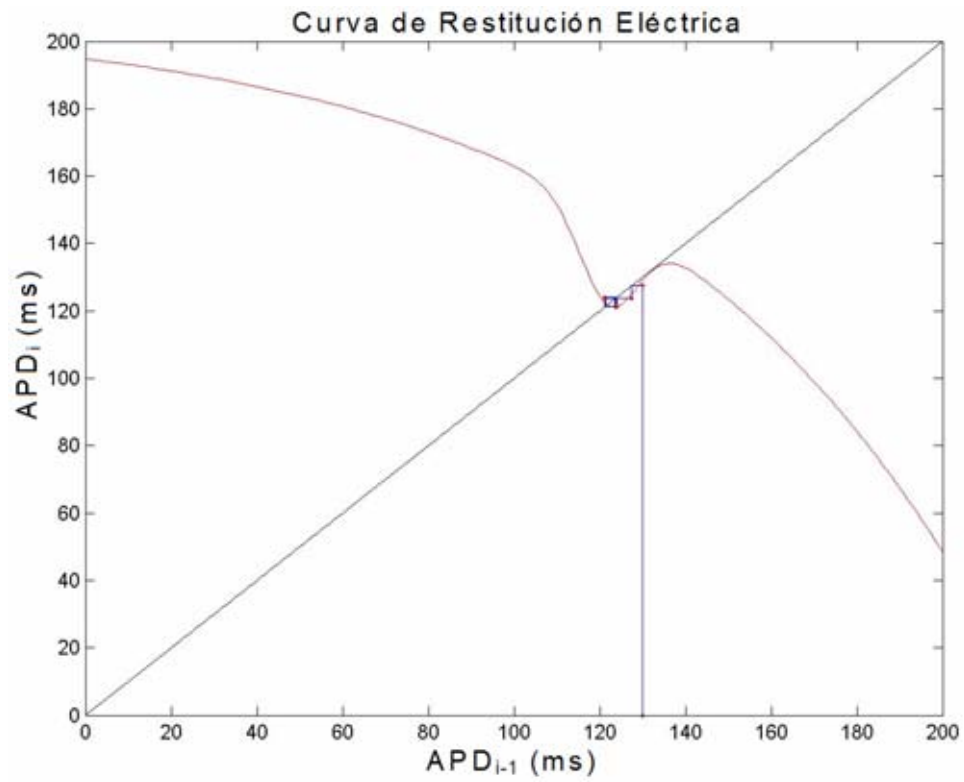


Figura 3.3 Periodo de estimulación 189 milisegundos. Ciclo de periodo dos.

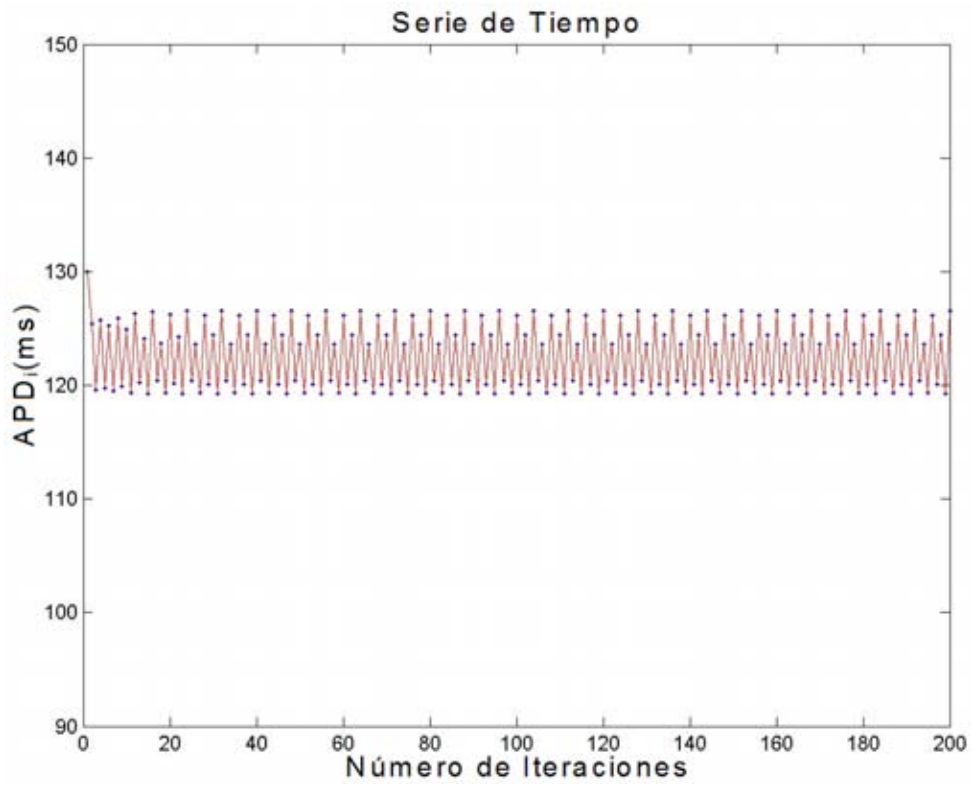
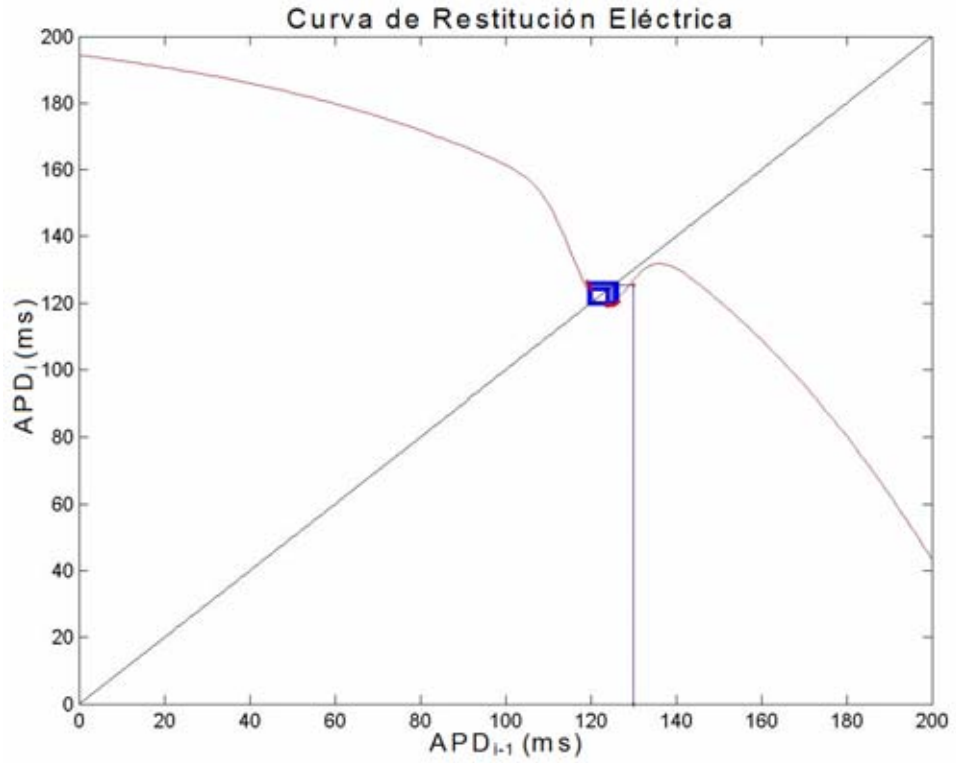


Figura 3.4 Periodo de estimulación 186.5 milisegundos. Ciclo de periodo ocho.

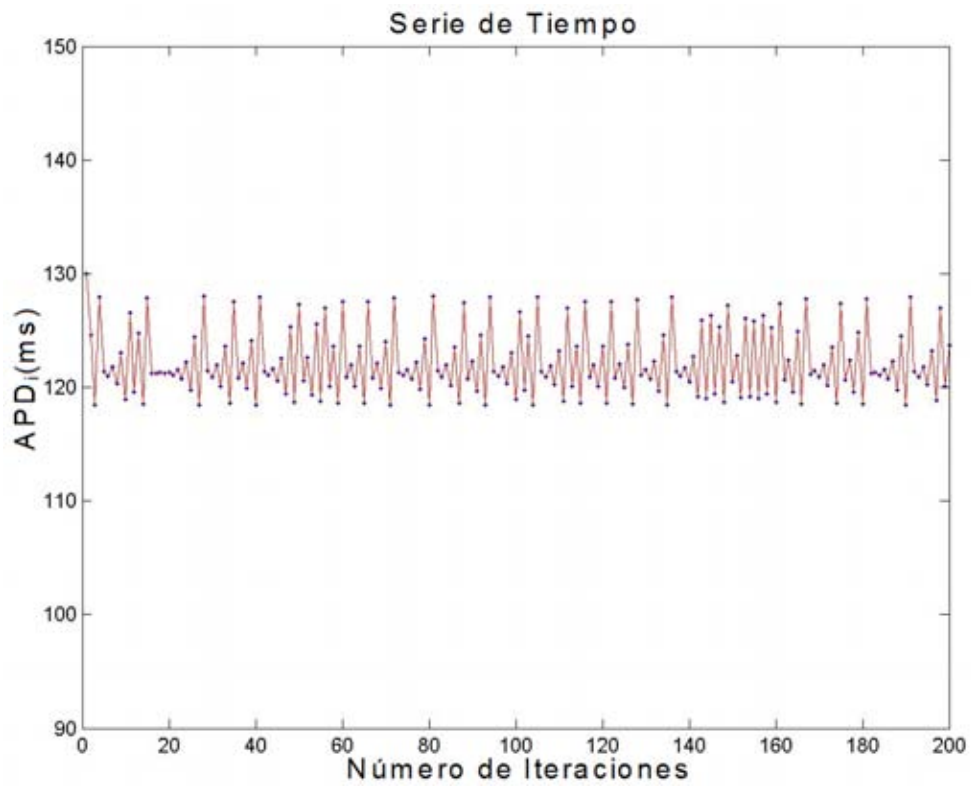
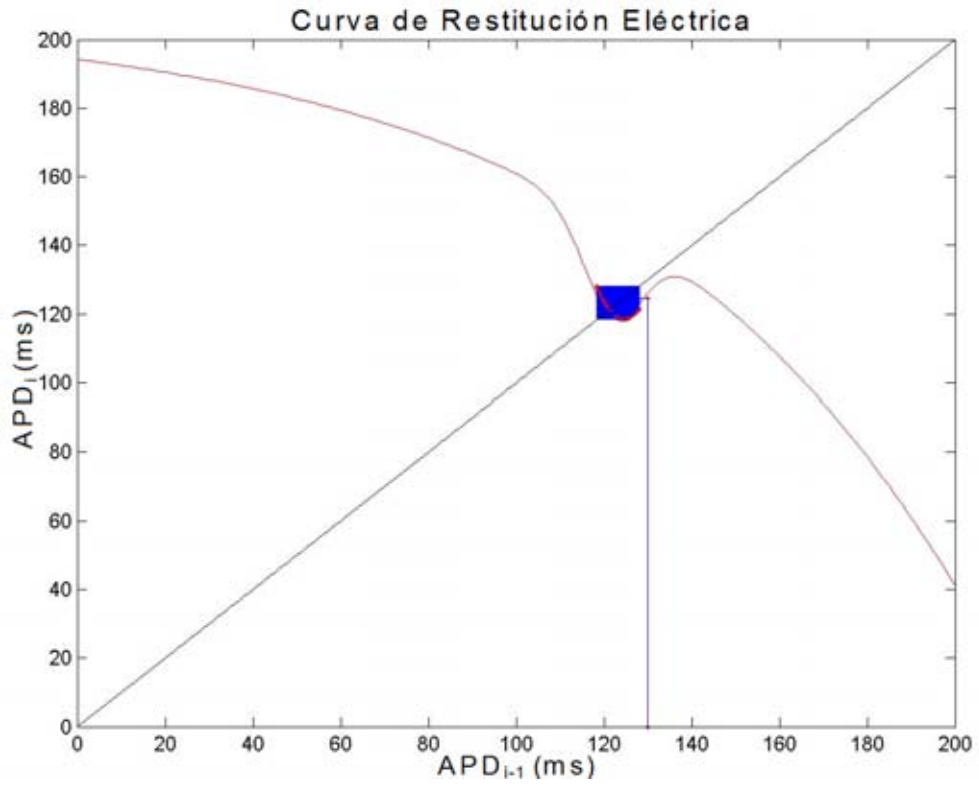


Figura 3.5 Periodo de estimulación 185.5 milisegundos. Comportamiento irregular.

En la Figura 3.2, la recta identidad cruza la curva de restitución en un punto con pendiente menor que uno. Esto provoca que la órbita sea atraída hacia la intersección de ambas líneas. En la Figura 3.3 la intersección de ambas líneas ocurre en un punto con pendiente mayor a la unidad, de manera que la intersección funcionará como un repulsor. Como puede verse la órbita converge hacia un ciclo de periodo dos. En las dos siguientes figuras, 3.4 y 3.5, el punto fijo también se comportara como un repulsor.

En la parte baja de todas estas figuras, puede apreciarse la serie de tiempo que corresponde a cada una de las órbitas desplegadas en la parte superior. En todos los casos tenemos un ciclo periódico, con excepción de la figura 3.5 en que la serie de tiempo es irregular.

Podemos resumir el comportamiento asintótico de las órbitas para diferentes periodos de estimulación en un diagrama de bifurcaciones. Desplegado en la figura 3.6.

A continuación desplegamos el diagrama de bifurcaciones que se obtiene para periodos entre 165 y 200 milisegundos, que es el intervalo en que ocurren los comportamientos más interesantes. La condición inicial utilizada para construir este diagrama es un ancho de potencial de acción de 130 milisegundos. Puede notarse que al igual que en el diagrama construido con resultados experimentales (figura 1.17), se obtienen cuatro regiones fuertemente irregulares; moviéndose de izquierda a derecha la primera entre 168 y 175 milisegundos, la segunda alrededor de los 177 milisegundos, la tercera alrededor de los 182 milisegundos y la cuarta cerca de los 185 milisegundos. Obtenemos también que las primeras bifurcaciones de los periodos largos a los cortos sean por duplicación de periodo. La forma global de diagrama es semejante en ambos casos, esto es, contiene regiones en forma de burbuja con bifurcaciones que al principio aumentan la

periodicidad, llegan al comportamiento irregular y después aparecen nuevamente regiones de baja periodicidad.

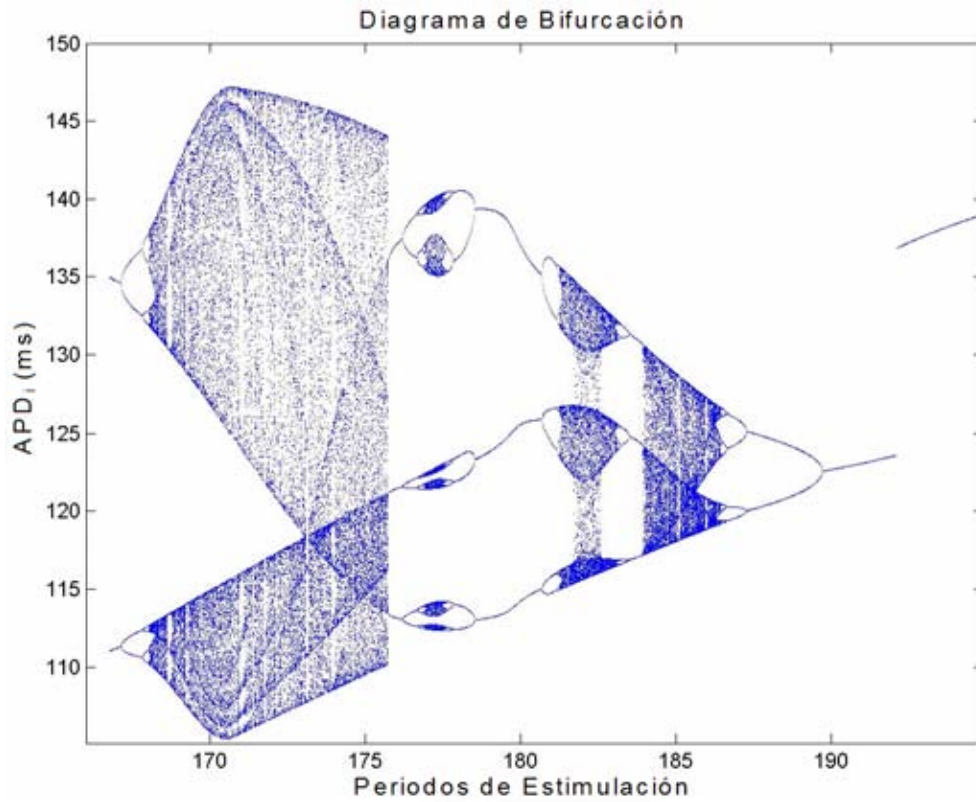


Figura 3.6 Diagrama de bifurcaciones para la curva de restitución eléctrica cardiaca con mínimo y máximo local. Ancho del potencial de acción inicial para las iteraciones en 130 milisegundos.

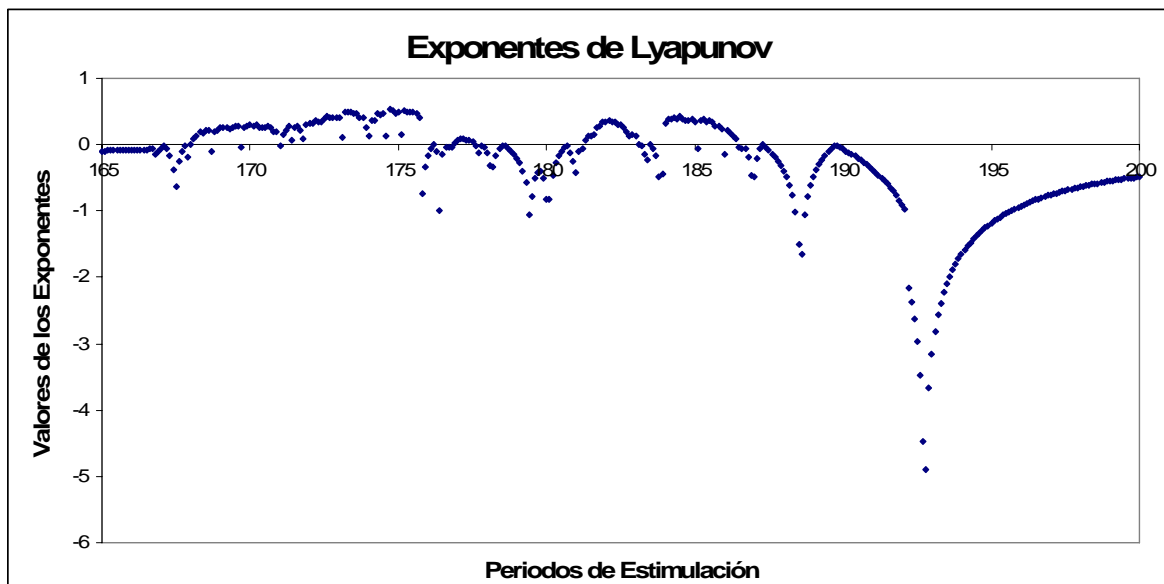


Figura 3.7 Valor de los exponentes de Lyapunov para el mismo conjunto de parámetros que los utilizados para obtener el diagrama de bifurcaciones de la figura anterior.

De tal manera que podemos concluir de esta comparación, que lo que está introduciendo el comportamiento irregular en este tipo de diagrama de bifurcaciones es la presencia de un mínimo y un máximo locales en la función Curva de Restitución Eléctrica cardiaca.

Para aclarar si el comportamiento irregular corresponde a un comportamiento caótico, hemos calculado los exponentes de Lyapunov para el mismo conjunto de parámetros y condición inicial que en la figura 3.6.

Como puede observarse en la figura 3.7, las regiones que tienen exponentes de Lyapunov positivos corresponden a las regiones de la figura 3.6 con comportamiento irregular. De donde concluimos que el comportamiento irregular introducido por la ocurrencia de un mínimo y un máximo locales en la Curva de Restitución es comportamiento caótico.

### 3.3 La profundidad del mínimo local como parámetro de bifurcación.

Aunque la circunstancia más común y más estudiada con respecto al trabajo del tejido cardiaco, es el cambio en su frecuencia de estimulación [11], existen circunstancias fisiológicas, que dan lugar a cambios en la morfología de la curva de restitución, por ejemplo la introducción de un fármaco en el tejido (*Garfinkel et al [8]*), inclusive ocurre que Curvas de Restitución tomadas en el mismo corazón pero en distintos sitios tengan un perfil distinto. Es por ello que decidimos estudiar la variación del comportamiento del tejido con el cambio en la profundidad del mínimo en la curva de restitución.

La función 2.2 para la profundidad del mínimo local como parámetro de bifurcación, en 137 milisegundos queda de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 t_s &= 200, \\
 POS &= 137, \\
 B &= 90, \\
 A &\neq 0
 \end{aligned}
 \Rightarrow APD_i = 207 - 136e^{\frac{-(200-APD_{i-1})}{78}} - Ae^{\frac{-(137-APD_{i-1})^2}{90}} \quad (3.2)$$

Con la función 3.2 construiremos la Curva de Restitución. En la figura 3.8 mostramos una familia de Curvas de Restitución con profundidades distintas. La posición del mínimo en este caso es 137 milisegundos.

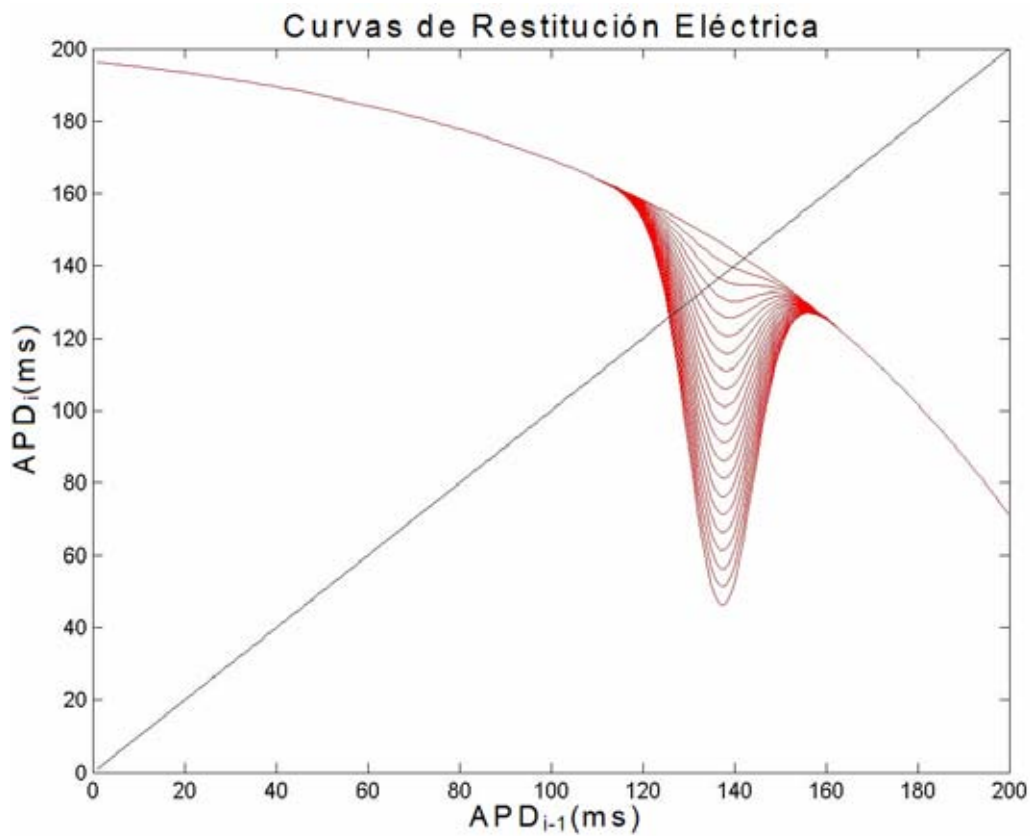


Figura 3.8 Gráfica que muestra los cambios en las profundidades de la anomalía. El mínimo local de la curva esta en POS=137 milisegundos.

El desarrollo mostrado en la figura 3.8, muestra la evolución de cada una de curvas conforme va cambiando la profundidad (A); nótese que al ir variando A

cambia el punto de intersección entre la curva y la recta identidad, esto es, los puntos fijos van cambiando, y también sus pendientes. Para las profundidades pequeñas se tienen atractores (con pendiente  $|m| < 1$ ) y después ciclos periódicos y dinámicas irregulares con repulsores (con pendiente  $|m| > 1$ ).

Para construir el nuevo diagrama de la relación profundidad y comportamiento asintótico de las órbitas, se van a estudiar profundidades entre 0 y 170 milisegundos. Exploramos diagramas de bifurcaciones con la profundidad como parámetro para muchos casos, se estudiaron diagramas para varias posiciones del mínimo y para muchos anchos de la curva gaussiana.

A continuación reportaremos los resultados que nos parecieron más interesantes. En el primer caso se considera POS= 137 milisegundos y un ancho de la anomalía de 90 milisegundos. En todos los casos se consideró un periodo de estimulación de 200 milisegundos.

El aumento en la profundidad de la anomalía "A", lleva a encontrar dinámicas periódicas para las primeras profundidades, tal como mostramos en las figuras 3.9, 3.10 y 3.11 que evolucionan con bifurcaciones por duplicación de periodo, visitando los periodos uno, dos y cuatro.

Si se continúa incrementado la profundidad a partir del valor 16 milisegundos, cuya órbita fue ilustrada en la figura 3.11, se encontraran ciclos de periodo ocho, dieciséis, treinta y dos, etc. Sin embargo existirán valores de la profundidad para los cuales no encontremos comportamiento regular o cíclico. Ilustramos en la figura 3.12 este tipo de situación, que además se convertirá en el más común.



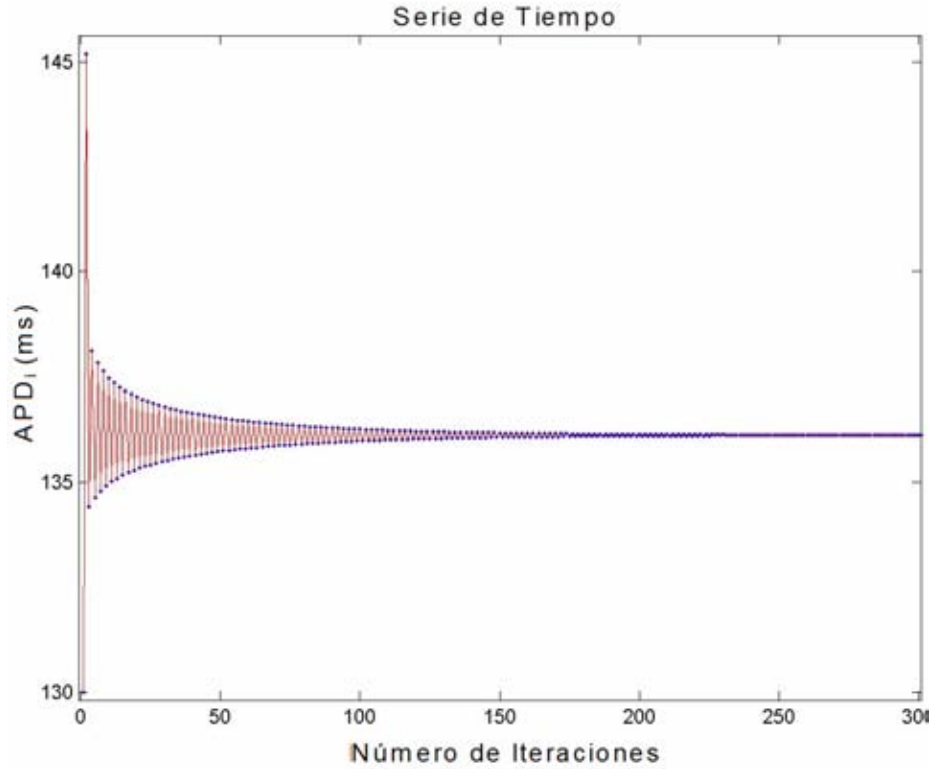
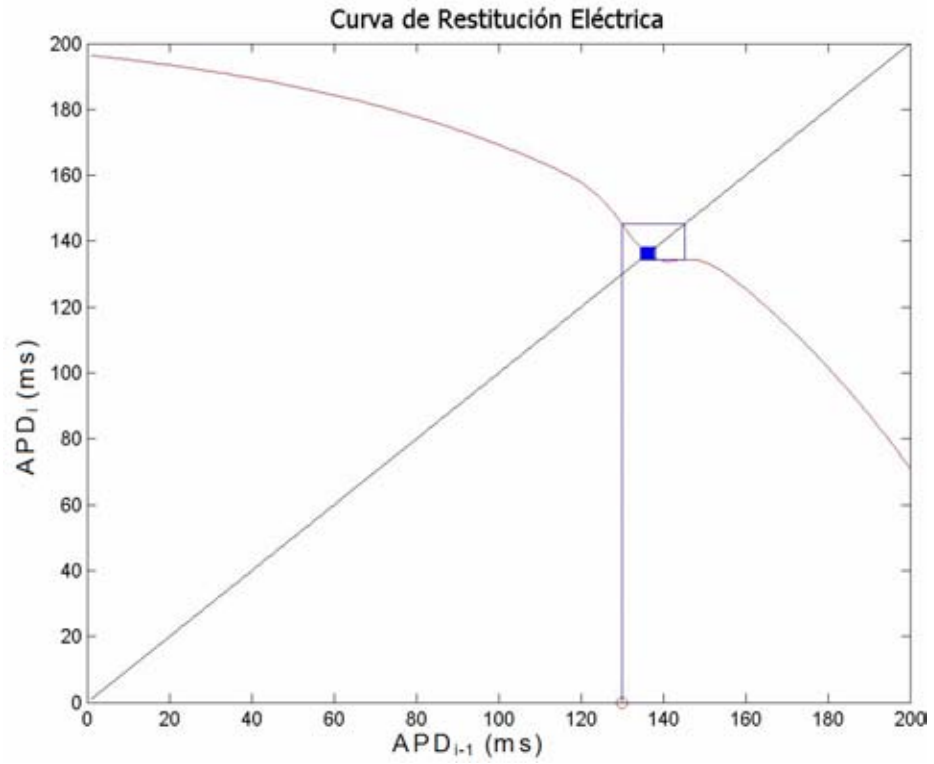


Figura 3.9 Órbita y serie de tiempo para  $A=11$  milisegundos con ritmo 1:1 ( $APD_i=136.13$  milisegundos).

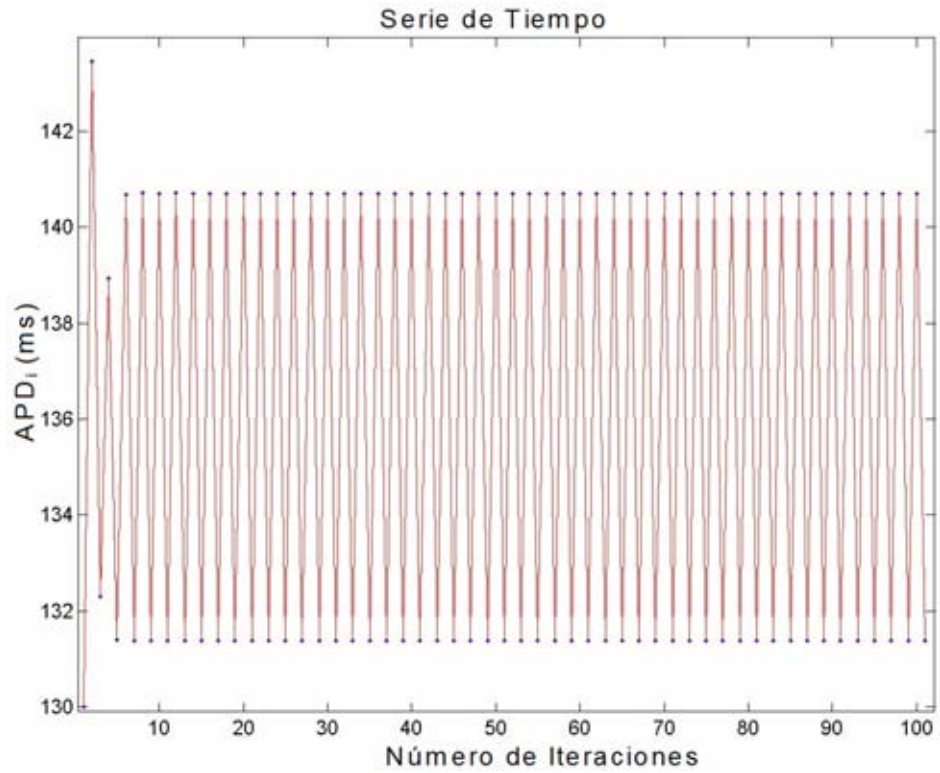
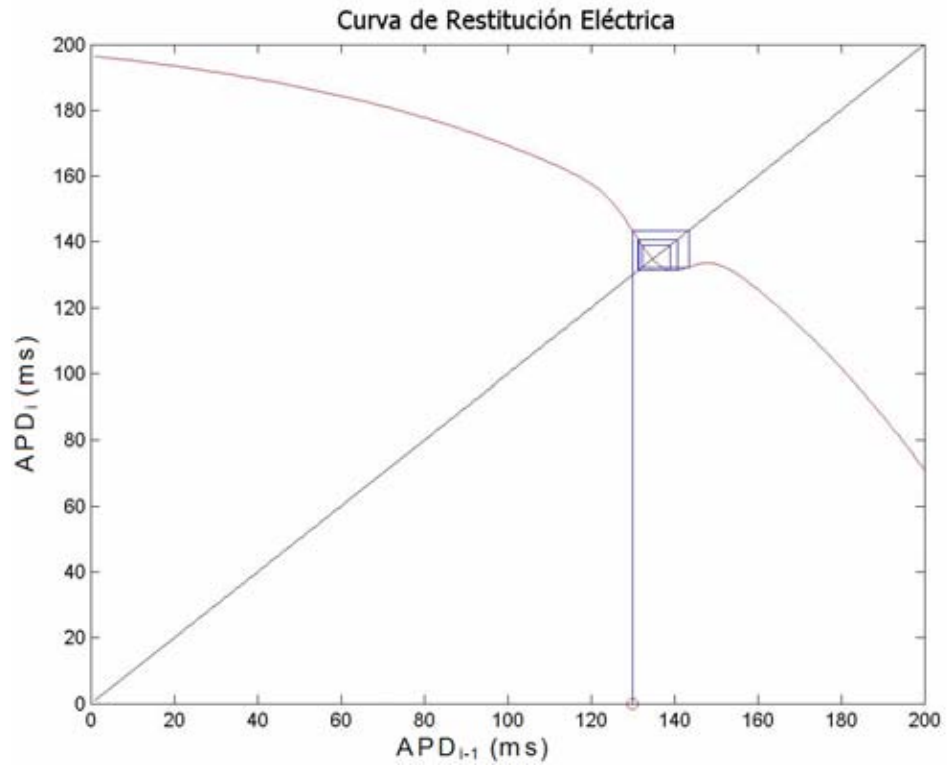


Figura 3.10 Órbita y serie de tiempo para  $A=14$  milisegundos con ciclo periódico dos por duplicación de periodo, ( $APD_i=131.39, 140.70$  milisegundos).

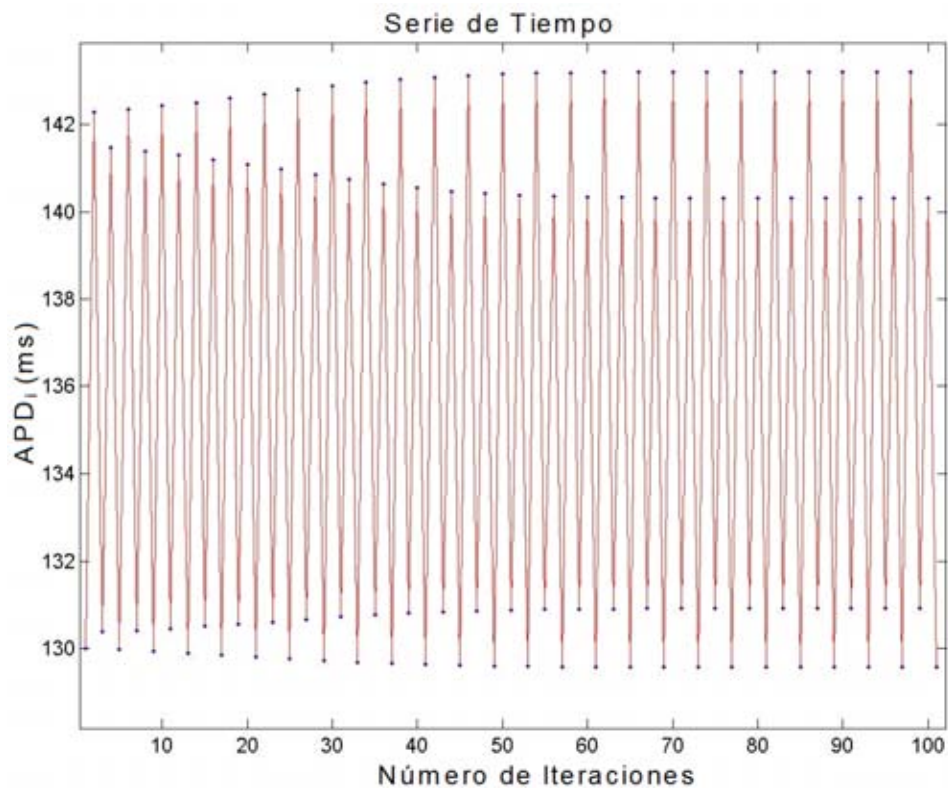
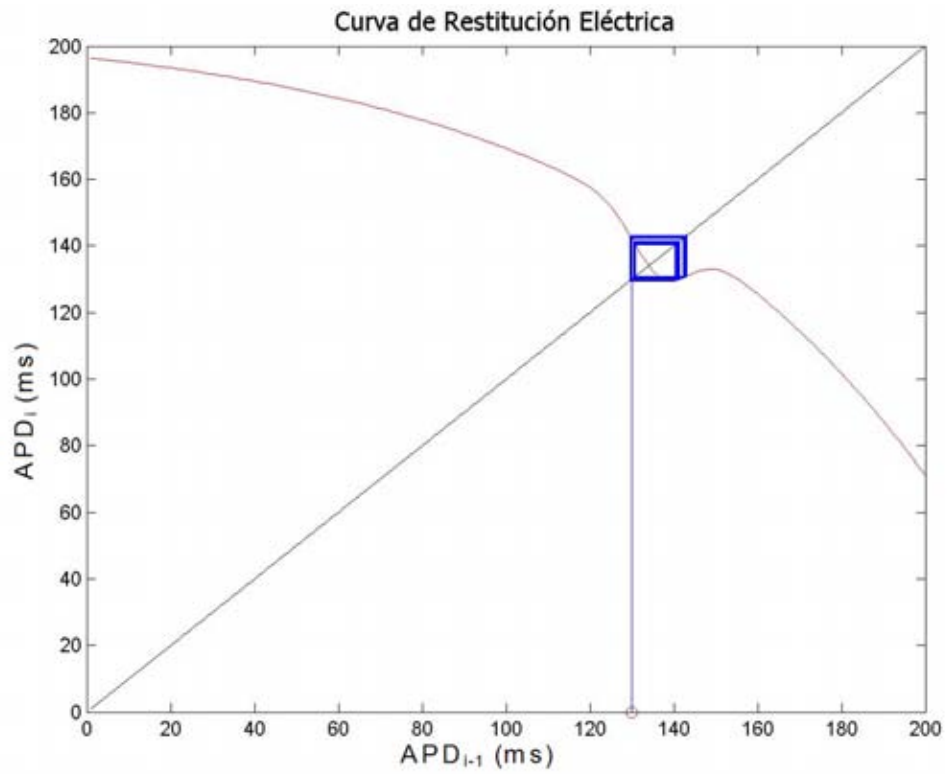


Figura 3.11 Órbita y serie de tiempo para  $A=16$  milisegundos con ciclo periódico cuatro ( $APD_i=129.57, 143.22, 130.92, 140.31$  milisegundos).

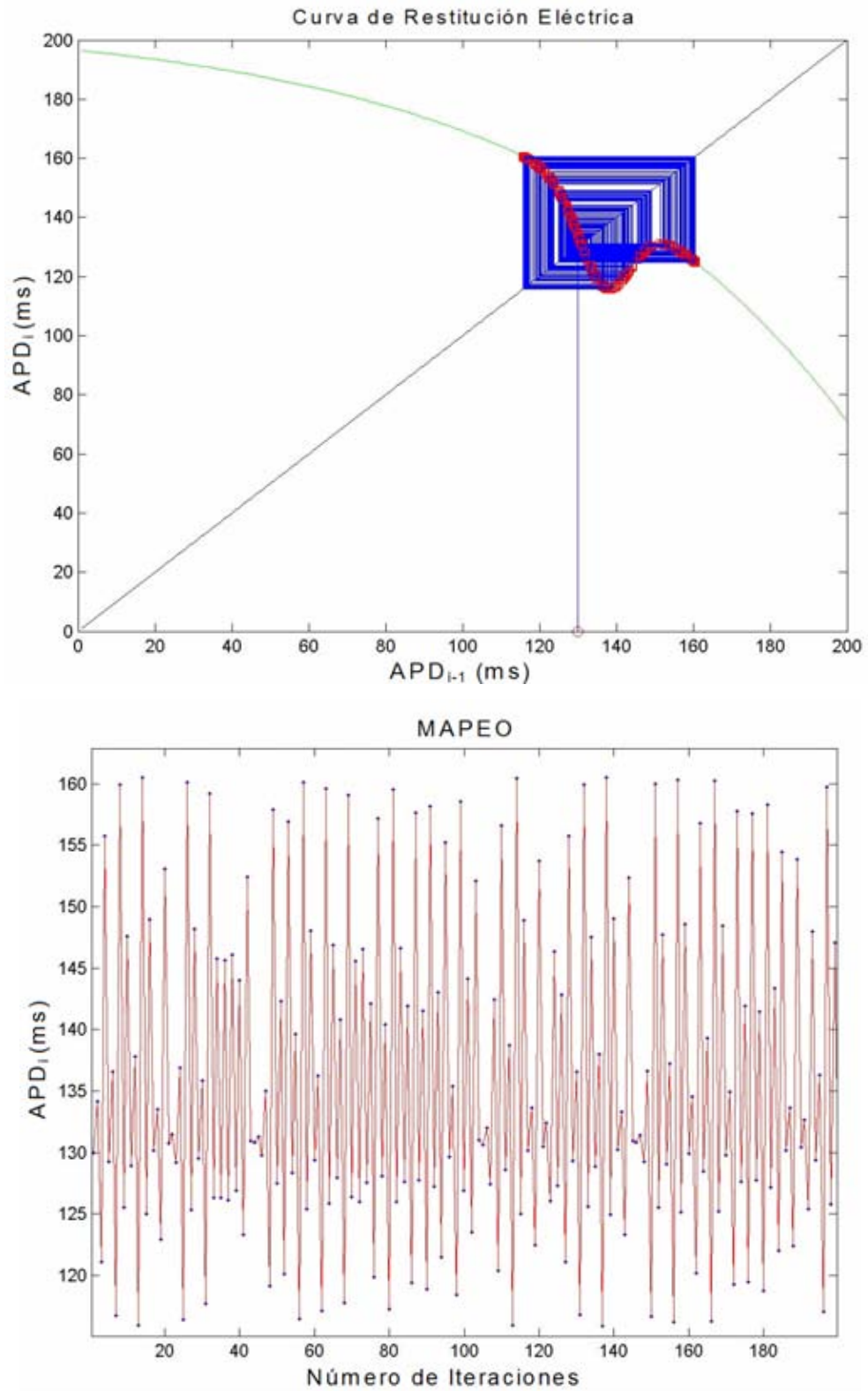


Figura 3.12 Órbita y serie de tiempo con  $A = 30$  milisegundos. El comportamiento es irregular.

Gracias a los diagramas anteriores y a las órbitas de las dinámicas encontradas cuando aumenta  $A$ , se va a construir la relación entre cada profundidad y el número de soluciones correspondientes. Por lo que, se obtiene una gráfica llamada el *Diagrama de Bifurcación* para el sistema dinámico.

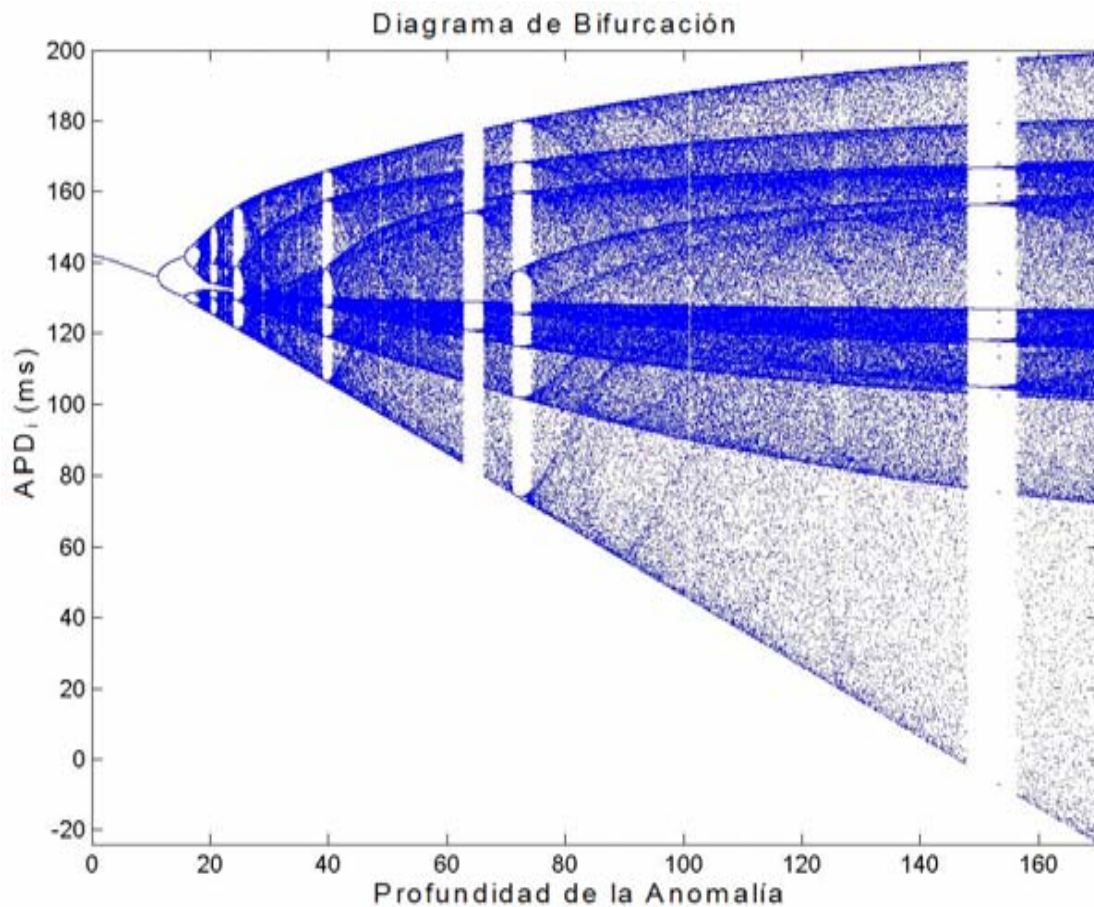


Figura 3.13 Diagrama de bifurcación para la ecuación 3.2. Presenta dinámicas regulares con bifurcaciones por duplicación de periodo y otras irregulares.

En el diagrama de bifurcación de la Figura 3.13, se identifican varias regiones con dinámicas regulares e irregulares. En un acercamiento al diagrama para profundidades pequeñas, puede notarse que las órbitas son periódicas con

periodos pares y que van ocurriendo por duplicación. En la figura 3.14 mostramos el detalle de esta parte inicial del diagrama de bifurcación.

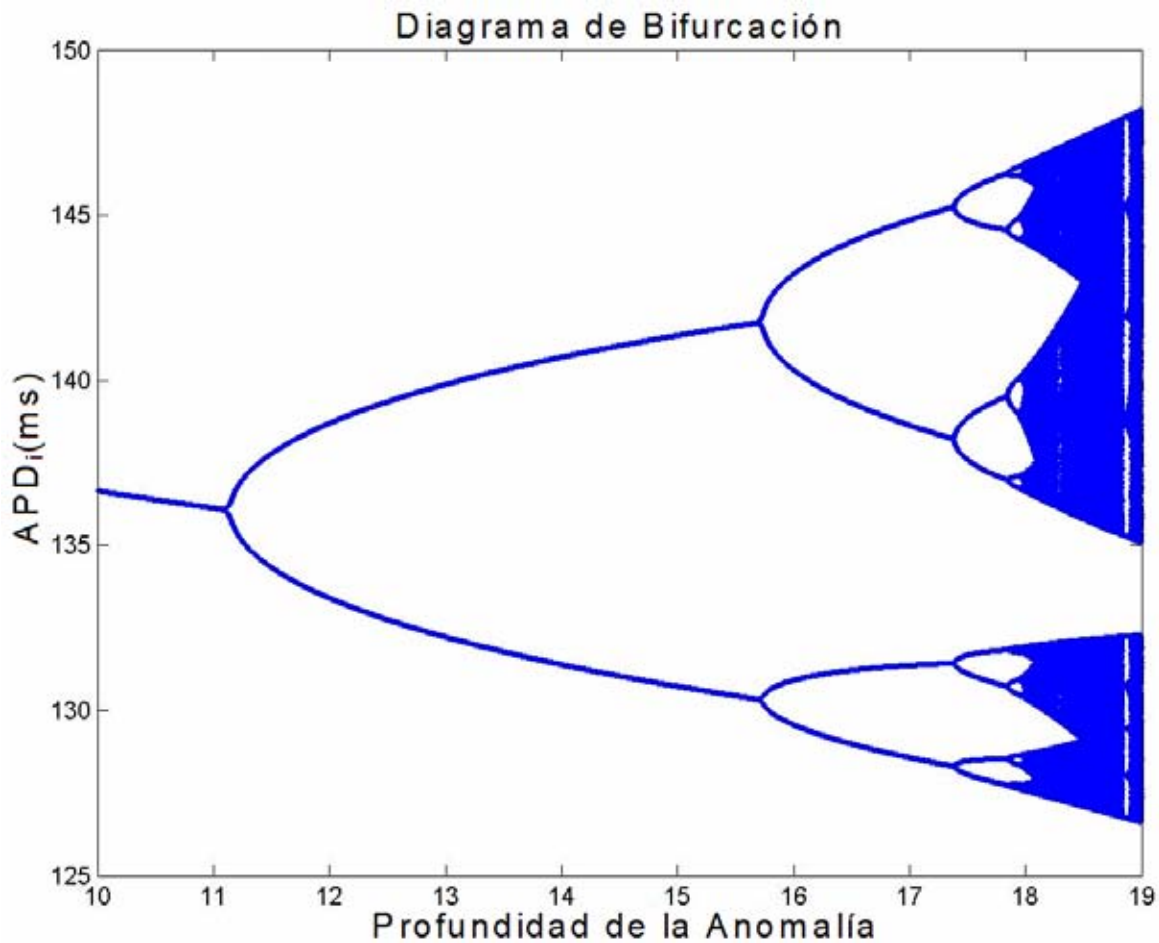


Figura 3.14 Acercamiento al diagrama de bifurcación Se observan las regiones de dinámicas regulares y los ciclos de periódicos iniciales, ocasionados por las bifurcaciones por duplicación de periodo.

En los datos encontrados para profundidades pequeñas, entre 1-10 milisegundos, las soluciones toman un ritmo 1:1 como se muestra la Figura 3.9. En  $A = 11.14$  milisegundos, la dinámica cambia, pues se encuentra una bifurcación por duplicación de periodo, ocasionando un ciclo de periodo dos. Al ir aumentando  $A$ , se van presentando otras bifurcaciones que igualmente son originadas por duplicaciones de periodo. En consecuencia, se ocasiona la aparición de ciclos de

periodo más grandes. El crecimiento es tal que después de varias bifurcaciones, las dinámicas son difíciles de aclarar visualmente. En la tabla 1 reportamos la profundidad donde ocurren las bifurcaciones por duplicación. Como puede observarse el intervalo en que existen cada uno de los ritmos es menor a medida que la periodicidad sea mayor.

Bifurcación	Ciclo de Periodo	Profundidad(ms)
1	$2=2^1$	11.14
2	$4=2^2$	15.72
3	$8=2^3$	17.38
4	$16=2^4$	17.85
5	$32=2^5$	17.95
6	$64=2^6$	18.08

Tabla 1 Profundidades donde se presentan algunas bifurcaciones por duplicación de periodo.

En el diagrama mostrado en la Figura 3.13 se observan amplias regiones de comportamiento irregular, sin embargo dentro de estas regiones hay ventanas con comportamiento regular, por ejemplo para profundidades alrededor de 65 milisegundos tenemos ciclo de periodo tres y algunos ritmos que surgen como duplicaciones de este periodo inicial. Ver figura 3.15. En la misma figura puede apreciarse una sección de una ventana con periodo ocho.

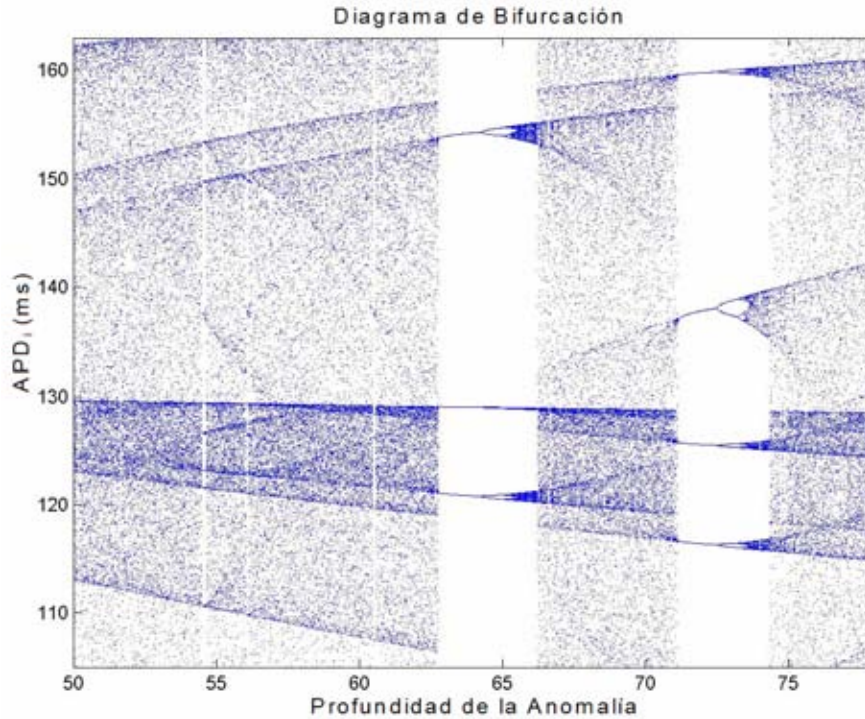


Figura 3.15 Dinámica de periodo tres con bifurcaciones por duplicación de periodo. Del lado derecho hay otra región de dinámica regular con un ciclo de periodo ocho. En este caso también están presentes las bifurcaciones por duplicación de periodo.

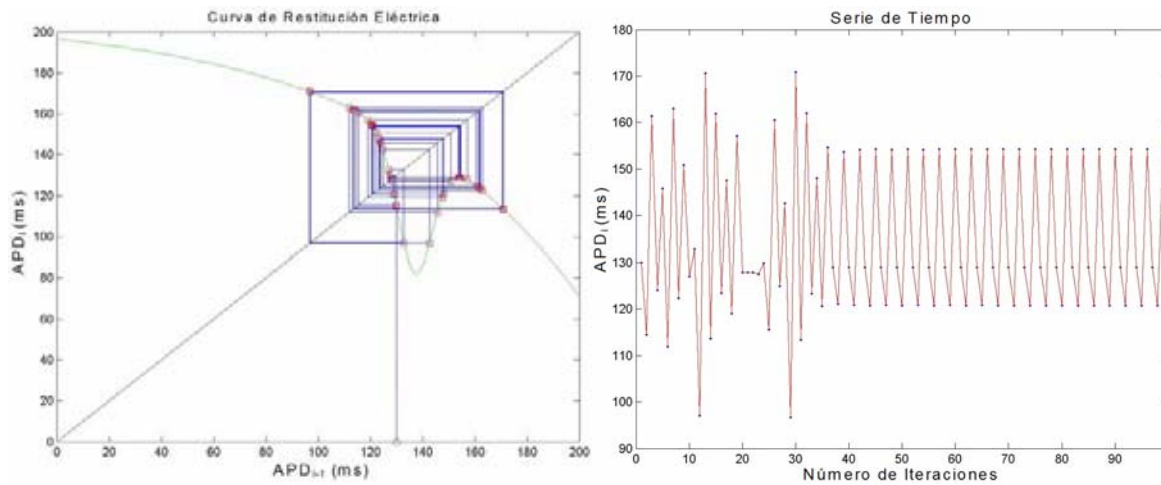
En el diagrama de la Figura 3.13 existen otras ventanas donde se aprecia comportamiento periódico. Para una profundidad  $A= 20.7$  milisegundos, se obtiene un ciclo de periodo seis; en  $A= 24$  milisegundos, hay un ciclo de periodo cuatro; en  $A= 39.3$  milisegundos, un ciclo de periodo seis; en  $A= 63$  milisegundos, un ciclo de periodo tres; en  $A= 72$  milisegundos, un ciclo de periodo ocho y en  $A= 150$  milisegundos, un ciclo de periodo cinco. En la tabla 2 se reportan las profundidades donde ocurre el periodo tres y sus duplicaciones.

Ciclo de Periodo	Bifurcación	Ciclo de Periodo	Profundidad(ms)
3	1	$6=3.2^1$	64.22
6	2	$12=3.2^2$	65.05
12	3	$24=3.2^3$	65.27

Tabla 2 Ciclos de periodo tres y sus duplicaciones.



A)



B)

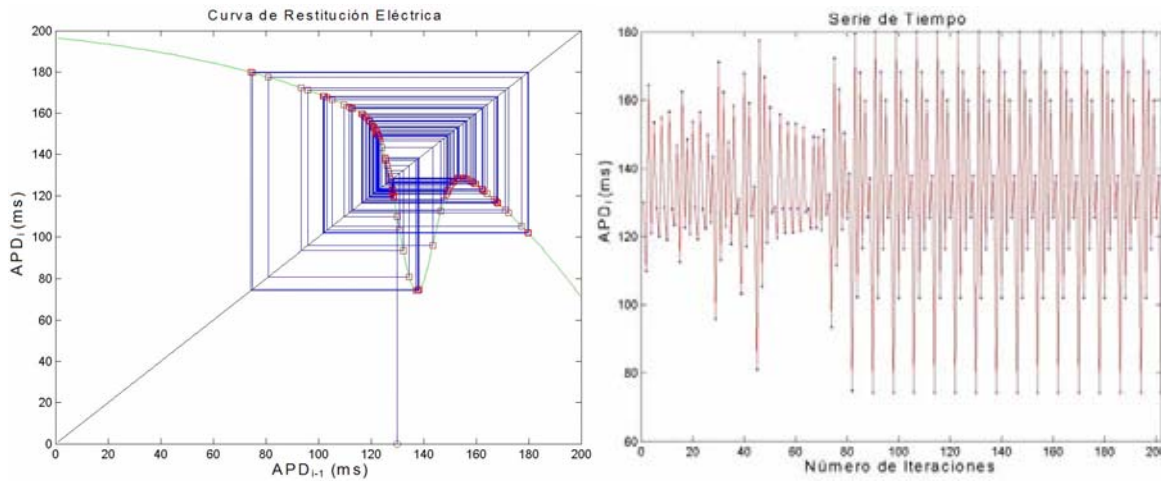


Figura 3.16 Órbitas de ciclos periódicos que ocurren en las “ventanas”. A) Comportamiento de las iteraciones en la curva del ciclo de periodo tres, en  $A= 64$  milisegundos. Se puede observar que fueron pocas las iteraciones que llevan a encontrar el ciclo periódico, casi 50. B) Ciclo de periodo ocho, en  $A= 72$  milisegundos; en este caso el número de iteraciones es más grande. Se ocuparan ahora 100 aproximadamente para llegar al ciclo. La misma condición inicial  $APD_0= 130$  milisegundos.

Casi la totalidad del diagrama de bifurcaciones de la figura 3.13 está ocupada por ritmos irregulares. Al igual que al final de la sección anterior nos podemos preguntar si son caóticos, para responder a esto calcularemos nuevamente los exponentes de Lyapunov, los cuales son reportados al final de este capítulo. Algo que debemos mencionar es que se realizan 2000 iteraciones por profundidad para

obtener el comportamiento asintótico de las órbitas. Para algunas profundidades el número de iteraciones hubo de ser mayor.

### 3.3.1 Posición del mínimo en 122 milisegundos.

Como mencionamos páginas atrás, se exploraron muchos diagramas de bifurcaciones considerando distintas posiciones y anchos de la curva gaussiana. Como hemos mostrado en la introducción de esta sección 3.3, para una posición del mínimo igual a 137 milisegundos, el diagrama de bifurcaciones es semejante al diagrama del mapeo logístico [19]. Moviendo el mínimo de la gaussiana un poco a la izquierda ( $POS = 122$  milisegundos) encontraremos un diagrama de bifurcaciones notablemente diferente. En la figura 3.17 mostramos la familia de curvas de restitución eléctrica correspondientes a este caso. Nótese que al variar la profundidad habrá un cambio cualitativo del conjunto de puntos fijos.

La función 2.2 para la profundidad del mínimo local como parámetro de bifurcación, en 122 milisegundos queda de la siguiente forma:

$$\begin{aligned}
 t_s &= 200, \\
 POS &= 122, \\
 B &= 90, \\
 A &\neq 0
 \end{aligned}
 \Rightarrow APD_i = 207 - 136e^{\frac{-(200-APD_{i-1})}{78}} - Ae^{\frac{-(122-APD_{i-1})^2}{90}} \quad (3.2)$$

Para esta función 3.2 obtenemos diferentes curvas de restitución:

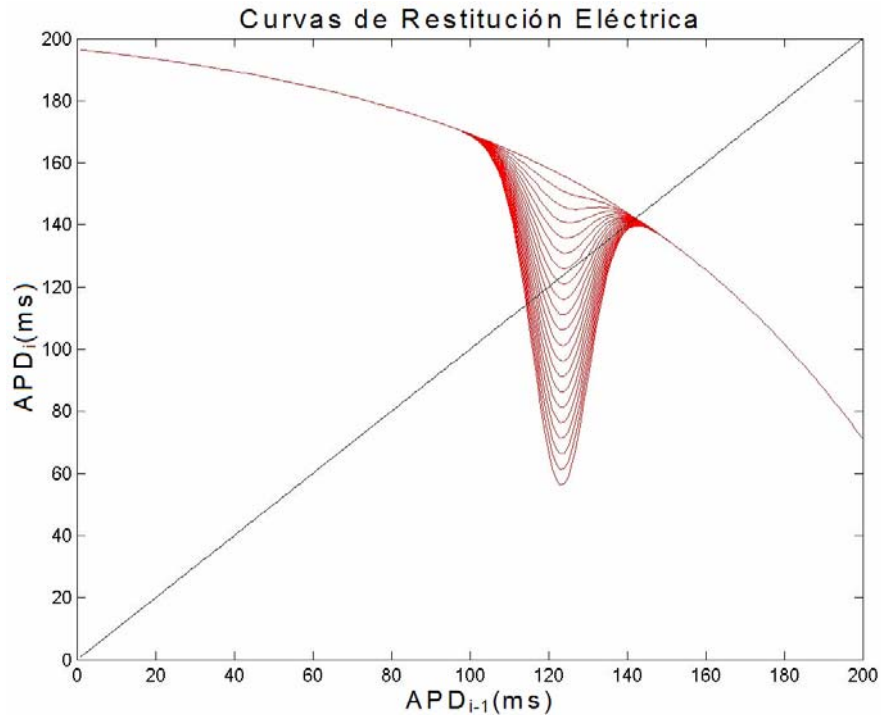
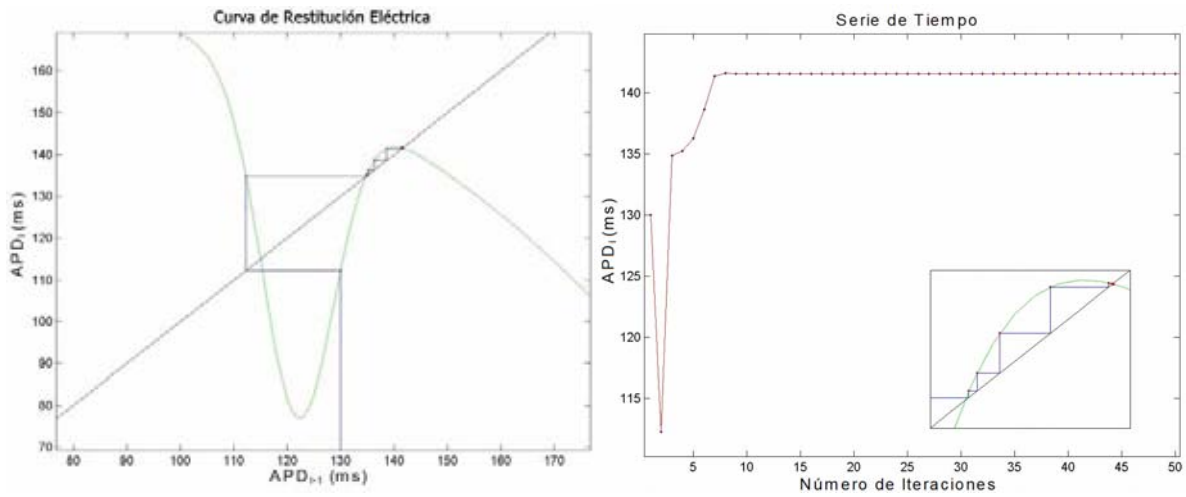


Figura 3.17 Curva de restitución eléctrica no monótona con anomalía en POS= 122 milisegundos. Curvas con diferentes profundidades.

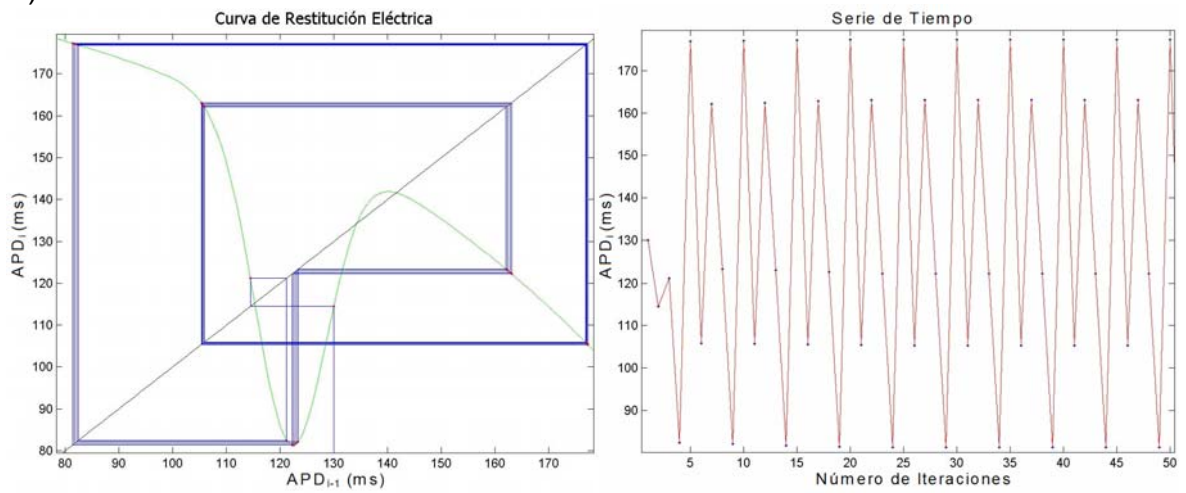
En un primer análisis visual, ya no habrá solamente un punto fijo en la curva, sino que ahora encontramos hasta tres para algunas profundidades grandes. Los cuales son debido a la forma de la anomalía. No se sabe cómo se van a comportar las dinámicas alrededor de los nuevos puntos fijos; por lo que, se hace la misma variación de la profundidad "A".

En la figura 3.18 mostramos tres paneles: A, B y C para tres profundidades distintas de la anomalía. Del lado izquierdo de cada panel se muestran las órbitas y del lado derecho las series de tiempo que les corresponden. En el panel A se muestra el caso con profundidad de 80 milisegundos. Como puede verse la serie de tiempo converge rápidamente al punto fijo. Para una profundidad mayor: 76 milisegundos, el ritmo crece en periodicidad, pasando a un ciclo de periodo cinco. A una profundidad de 147.2 milisegundos se obtiene una dinámica irregular.

A)



B)



C)

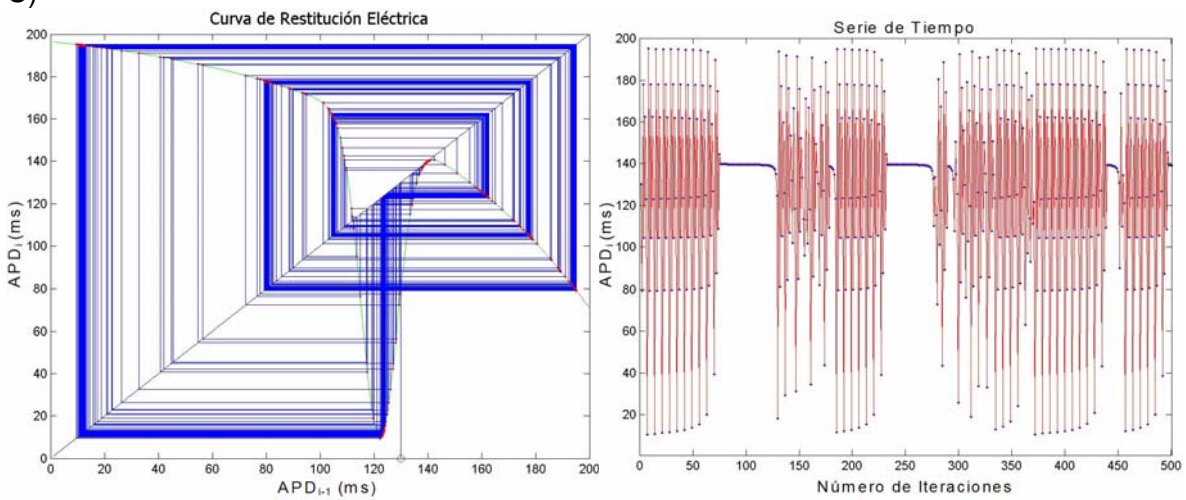


Figura 3.18 A) Ritmo 1:1 encontrado en casi todo el diagrama. B) Un ciclo de periodo 5, para  $A=76$  milisegundos. C) Aperiodicidad de las soluciones en  $A=147.2$  milisegundos.

Parecería que de una manera muy general se obtiene el mismo comportamiento que en el caso anterior con  $POS = 137$  milisegundos, en el sentido de que a mayor profundidad los periodos son más largos o el comportamiento es irregular. Sin embargo, la situación es completamente distinta, como puede advertirse al estudiar el diagrama de bifurcaciones en la figura 3.19.

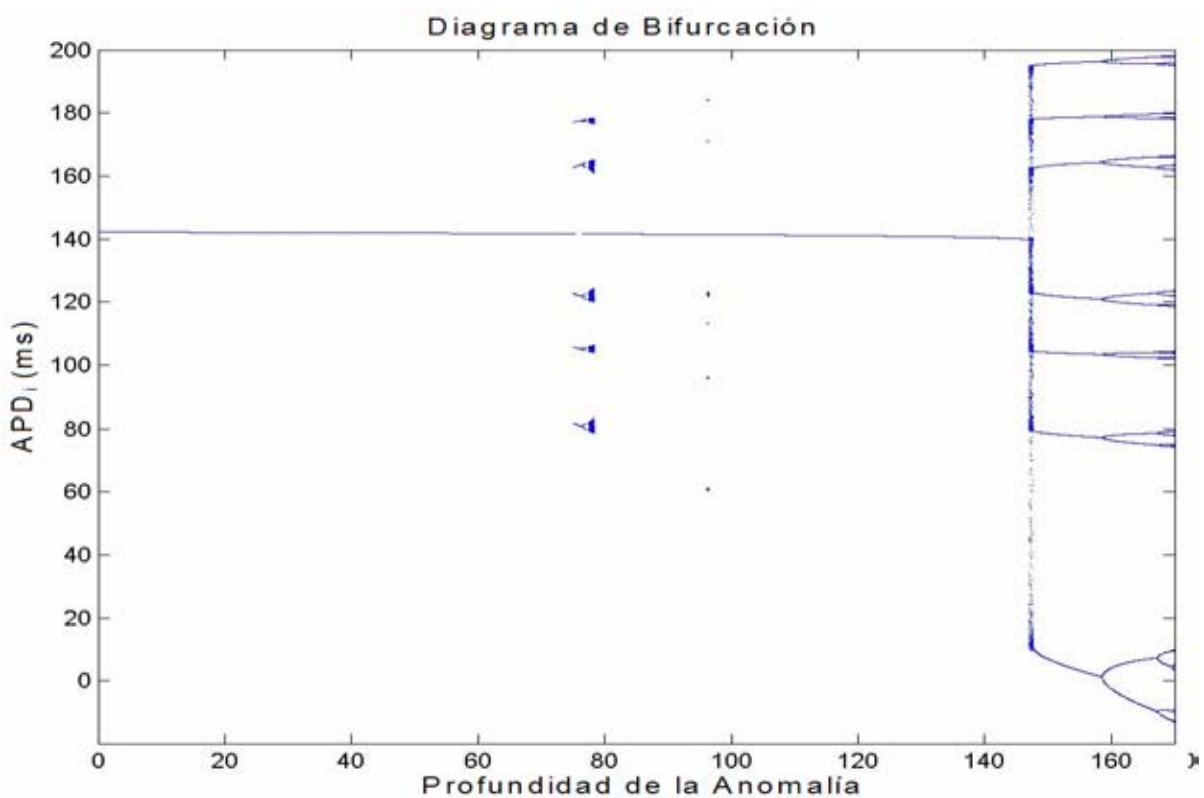


Figura 3.19 Diagrama de bifurcación para diferentes profundidades con  $POS=122$  milisegundos, y condición inicial  $APD_0=130$  milisegundos.

De la figura 3.19, observamos de manera general un comportamiento completamente distinto al de la figura 3.13. Los ritmos no se desarrollan inicialmente por duplicaciones de periodo, se pasa de un sólo atractor a un ritmo con periodo cinco, y después de algunas duplicaciones de periodo y comportamiento irregular, ¡se pasa a un sólo atractor! Esto es para profundidades

no muy grandes hay un ritmo uno; al ir aumentando éstas se presenta una ventana de ritmo de periodo cinco en A alrededor de 76 milisegundos, poco después regresa a un ritmo uno y vuelve a presentar otra ventana pero ahora con un ritmo seis en A alrededor de 96 milisegundos, a una mayor profundidad regresa a ritmo uno y para profundidades más grandes, cerca de 155 milisegundos, presenta un ritmo siete. Estas ventanas no son semejantes a las de la figura 3.13, y a su vez no encontramos bifurcaciones por duplicaciones de periodo para las profundidades iniciales. Sin embargo, a lo largo de estas ventanas con ciclos periódicos se presentan duplicaciones de periodo para algunas profundidades. Hay regiones de dinámicas irregulares en el la figura 3.19 pero sólo están presentes en estas ventanas. En conclusión el diagrama es completamente diferente que el de la figura 3.13.

¿Cómo explicar la forma extraña del diagrama de bifurcaciones desplegado en la figura 3.19? Si observamos la familia de curvas de restitución graficadas en la figura 3.17, notaremos que para profundidades entre 0 y aproximadamente 30 milisegundos sólo tenemos un punto fijo, que es un atractor, y además la posición de este punto fijo prácticamente no cambia con la profundidad. Para profundidades mayores ocurrirán tres puntos fijos. Sin embargo para la condición inicial APD= 130 milisegundos la órbita sigue siendo atraída por el punto fijo en 140 milisegundos. De el diagrama de bifurcaciones de la figura 3.19 se ve que a una profundidad de 76 milisegundos las órbitas tienen un comportamiento cíclico, a continuación intentaremos analizar esta situación.

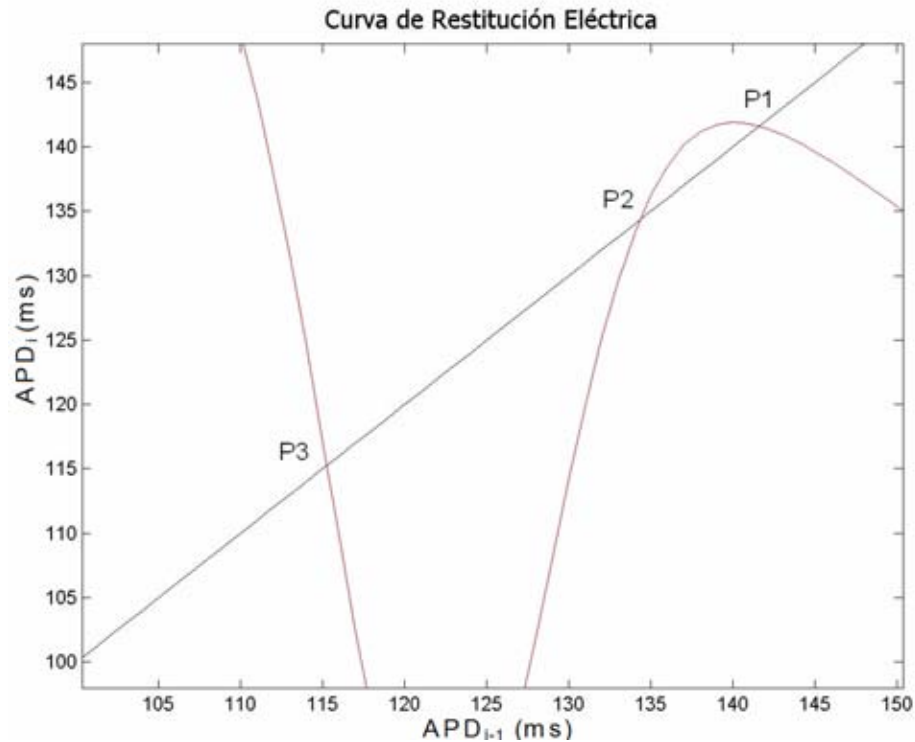


Figura 3.20 Curva con  $A= 76$  milisegundos,  $B=90$  milisegundos, en  $POS=122$  milisegundos, la cual, tienen tres puntos fijos.

En la figura 3.20 mostramos la gráfica de la función para profundidad 76 milisegundos. Tenemos tres puntos fijos: P1, P2 y P3. Para el punto fijo P1 se tiene que:

$$P1 = 141.5666 \text{ milisegundos}$$

$$f' = 0.4$$

$$\Rightarrow |m| < 1$$

$\therefore$  P1 (a la derecha) es atractor

Para P2:

$$P2 = 134.5136 \text{ milisegundos}$$

$$f' = -1.2$$

$$\Rightarrow |m| > 1$$

$\therefore$  P2 (intermedio) es repulsor

Para P3:

$$P3 = 134.2467 \text{ milisegundos}$$

$$f' = -1.4$$

$$\Rightarrow |m| > 1$$

∴ P3 (a la izquierda) es repulsor

Al estar iterando las soluciones en esta POS= 122 milisegundos, el comportamiento es distinto comparado con POS= 137 milisegundos. Aquí hay dos puntos repulsores y un atractor. Como consecuencia de tener más de un punto fijo, surge preguntar, ¿Cómo serían las soluciones con una condición inicial diferente?; se puede ver el comportamiento de las soluciones al cambiar las condiciones iniciales. En la figura 3.21 mostramos que el mismo conjunto de parámetros para la curva de restitución, a saber A= 76 milisegundos, B= 90 milisegundos, POS= 122 milisegundos, pueden dar lugar a soluciones distintas si consideramos condiciones iniciales distintas, esto es, hay un rompimiento de la cuenca de atracción y ocurre biestabilidad [12].

En la figura 3.21, con B= 90 milisegundos, POS= 122 milisegundos y PE= 200 milisegundos, observamos en i) la órbita de una función con una profundidad de 76 milisegundos y una condición inicial de 130 milisegundos: obtenemos un ciclo de periodo cinco; es de notar que para una profundidad ligeramente menor: 75.5 milisegundos se tiene un ritmo uno y al cambiarla a 76 milisegundos aparece el periodo cinco, por lo que hay una variación en las soluciones visto en el diagrama de bifurcaciones de la figura 3.19. En ii), al cambiar la condición inicial de 130 milisegundos a 100 milisegundos obtenemos que las órbitas que nos llevan a un ciclo de periodo cinco, en 76 milisegundos, ahora nos llevan a un ritmo uno. A su vez para un caso diferente, iii) y iv) con profundidad 96 milisegundos en que la condición inicial es de 130 milisegundos, el comportamiento de las órbitas nos llevan a un ritmo uno y al hacer el cambio de condición a 100 milisegundos cambia a un ciclo de periodo seis. Recapitulando, la figura 3.21, dice que para ciertas



profundidades, como 76 milisegundos, la variación de la condición inicial provoca que se tenga dos soluciones distintas.

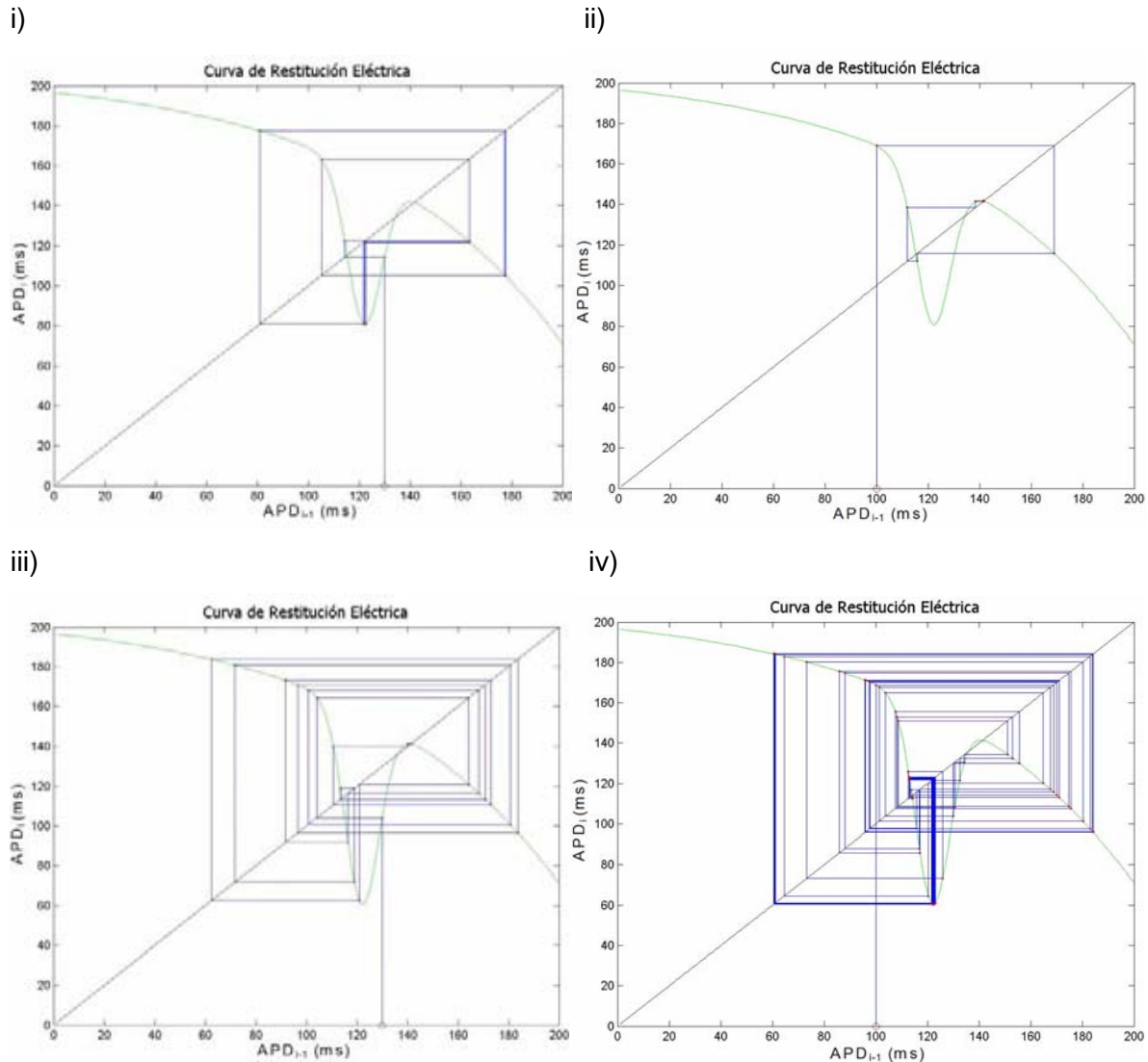


Figura 3.21 Órbitas con diferentes condiciones iniciales. Para  $A=76$  milisegundos, i)  $APD_0=130$  milisegundos, se describe un ciclo de periodo cinco. ii) Con  $APD_0=100$  milisegundos, describe un ritmo uno. Ahora para  $A=96$  milisegundos, iii) Con  $APD_0=130$  milisegundos, describe un ritmo uno. iv)  $APD_0=100$  milisegundos, un ciclo de periodo seis.

Este fenómeno, no visto en las secciones anteriores, que se descubre al ir variando las condiciones iniciales lo llamaremos *rompimiento de la cuenca de atracción*. Por lo tanto, la presencia de no sólo una dinámica en el sistema como

solución, sino de varias que contribuyen al comportamiento dinámico, ocasionan la existencia de *biestabilidad o multiestabilidad* de las soluciones numéricas.

Para describir con mayor detalle la figura 3.21 realizamos la siguiente tabla 3.

$APD_0$ \ A	76 Milisegundos	96 Milisegundos
100 Milisegundos	Ciclo de periodo cinco	Ritmo uno
130 Milisegundos	Ritmo uno	Ciclo de periodo seis

Tabla 3 Profundidades 76 milisegundos y 96 milisegundos para condiciones iniciales de 100 milisegundos y 130 milisegundos.

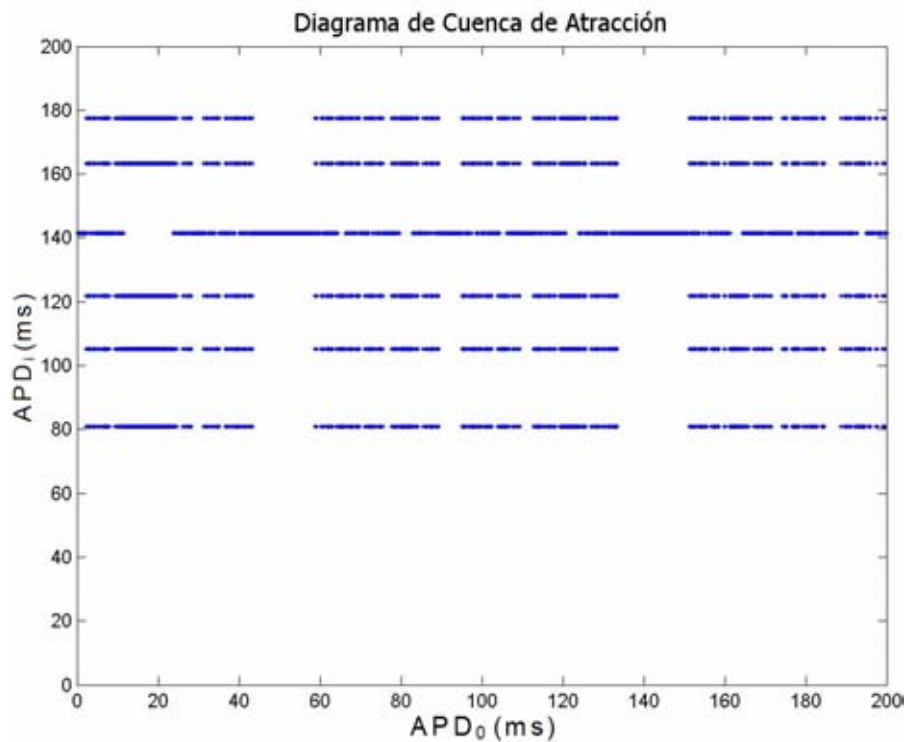


Figura 3.22 Diagrama de la cuenca de atracción para una profundidad de  $A=76$  milisegundos. Hay dos soluciones, un ciclo de periodo cinco y un ritmo uno. Los datos son comparables con los de la figura 3.21.

La figura 3.22, muestra un rompimiento de la cuenca de atracción, a esta figura la definiremos como diagrama de cuenca de atracción. Para las figuras 3.22 y 3.23, los parámetros son POS= 122 milisegundos, B=90 milisegundos PE= 200 milisegundos con la variación de las condiciones iniciales de 0 a 200 milisegundos a lo largo del diagrama, que al cambiarlas en pequeños valores de  $APD_0$ , se extenderán los resultados de la figura 3.21.

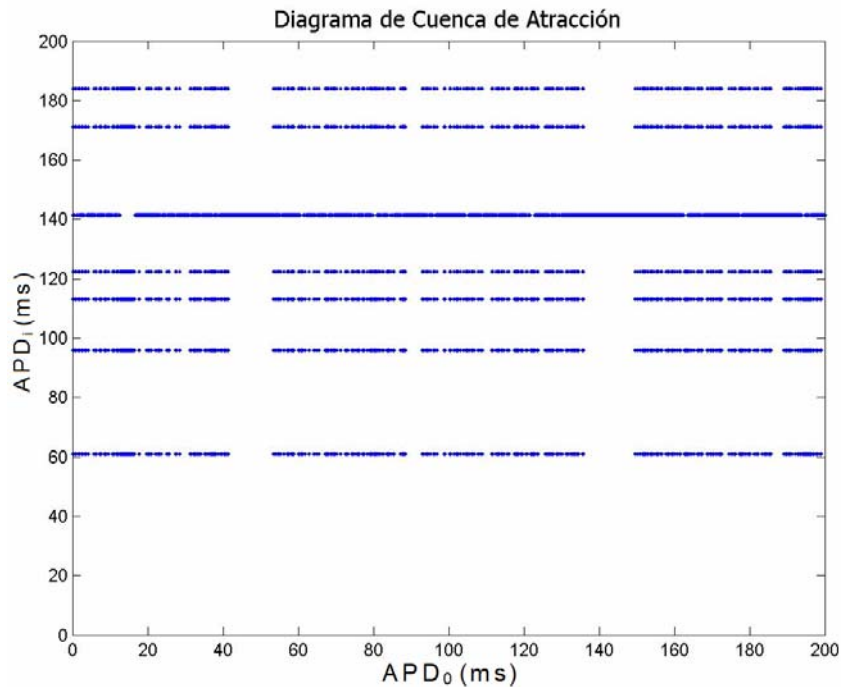


Figura 3.23 Diagrama de la cuenca de atracción para una profundidad de  $A=96$  milisegundos. Hay dos soluciones, un ciclo de periodo seis y un ritmo uno. Los datos son comparables con los de la figura 3.21

Las figuras anteriores definen una ruptura en la cuenca de atracción del sistema, originada en primer término por la presencia de tres puntos fijos en la curva. La competencia que existe entre dos de ellos repulsores y otro atractor, con lleva a distintas dinámicas. En principio, hay ritmos uno en el diagrama de bifurcación; sólo actúa el atractor de las órbitas. Para las ventanas de dinámicas distintas al periodo uno, se presenta la competencia entre los tres puntos, ocasionando así la formación de dinámicas regulares e irregulares; todo esto fue

estudiado condiciones iniciales entre 0 y 200 milisegundos con un paso de un milisegundo.

### 3.3.2 Posición del mínimo en 160 milisegundos.

En esta parte de la investigación hacemos un cambio en la posición del mínimo local, tomándolo en 160 milisegundos. La anomalía de la curva estará a la derecha de la recta identidad como se muestra en la figura 3.24. Para este cambio en la posición los parámetros serán los mismo que los usados en los casos anteriores:  $B=90$  milisegundos,  $PE= 200$  milisegundos y una condición inicial de 130 milisegundos.

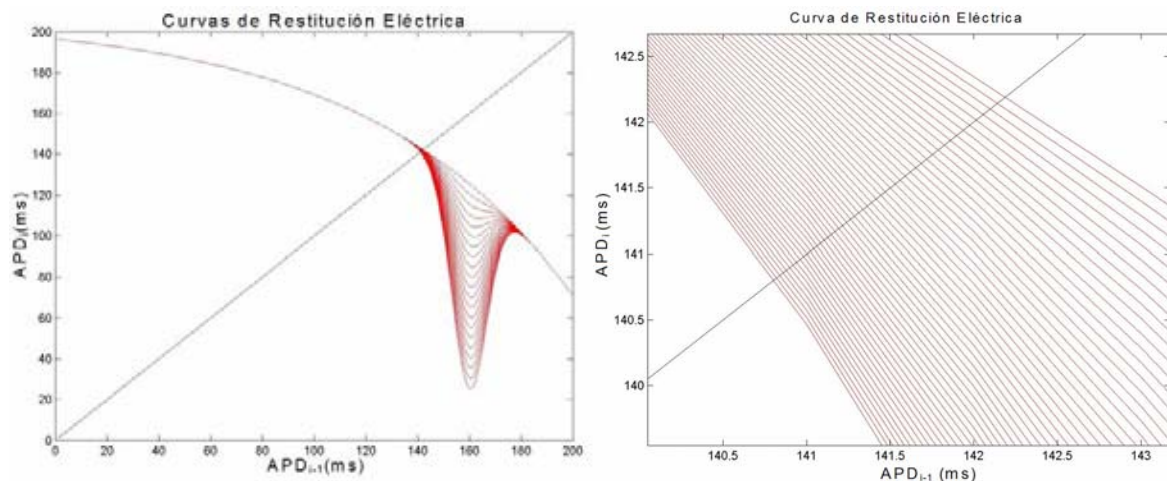


Figura 3.24 Curvas de restitución con mínimo en 160 milisegundos y variando la profundidad.

En la familia de curvas de restitución mostradas en la figura 3.24, observamos que la anomalía interseca a la recta identidad en un punto fijo que va cambiando en las diferentes curvas de restitución pero no tan drásticamente como para el caso discutido en la sección 3.3.1 donde el mínimo se encontraba en 122 milisegundos, en el cual, teníamos para algunas curvas tres puntos fijos. La función que obtendremos ahora será:

$$\begin{aligned}
t_s &= 200, \\
POS &= 160, \\
B &= 90, \\
A &\neq 0
\end{aligned}
\Rightarrow APD_i = 207 - 136e^{\frac{-(200-APD_{i-1})}{78}} - Ae^{\frac{-(160-APD_{i-1})^2}{90}} \quad (3.4)$$

Ahora con el mínimo local en 160 milisegundos iteraremos la función y mantendremos a la profundidad como nuestro parámetro de bifurcación. Para la figura 3.25, tenemos dos órbitas de las soluciones para la función 3.4; las dos tienen una condición inicial de 130 milisegundos, una con profundidad de 30 milisegundos y la otra de 80 milisegundos originando un ciclo de periodo dos y un ciclo de periodo cuatro respectivamente. En la curva sólo encontramos un punto fijo para ambos casos, el cual es un repulsor de las órbitas.

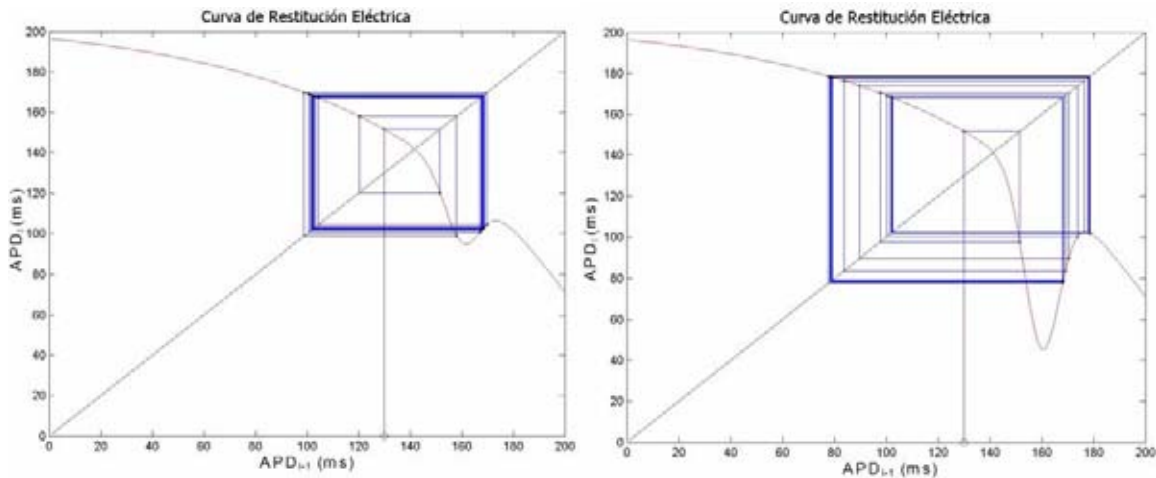


Figura 3.25 Órbitas para el mínimo local de 160 milisegundos. En la izquierda hay un ciclo de periodo dos con una profundidad de 30 milisegundos; a la derecha hay un ciclo de periodo cuatro con una profundidad de 80 milisegundos.

En la figura 3.25, hay dos órbitas de las muchas que constituyen el diagrama de bifurcación para un mínimo en 160 milisegundos. Observamos en la figura 3.25 se tiene un ciclo de periodo dos y el otro de periodo cuatro, por lo que probablemente son originados por una bifurcación por duplicación de periodo.

Con la obtención de las órbitas para todas las profundidades, de 0 a 170 milisegundos, determinamos el diagrama de bifurcaciones, figura 3.26, que tiene como parámetros a POS= 160 milisegundos, B=90 milisegundos, PE= 200 milisegundos, condición inicial 130 milisegundos y variando la profundidad.

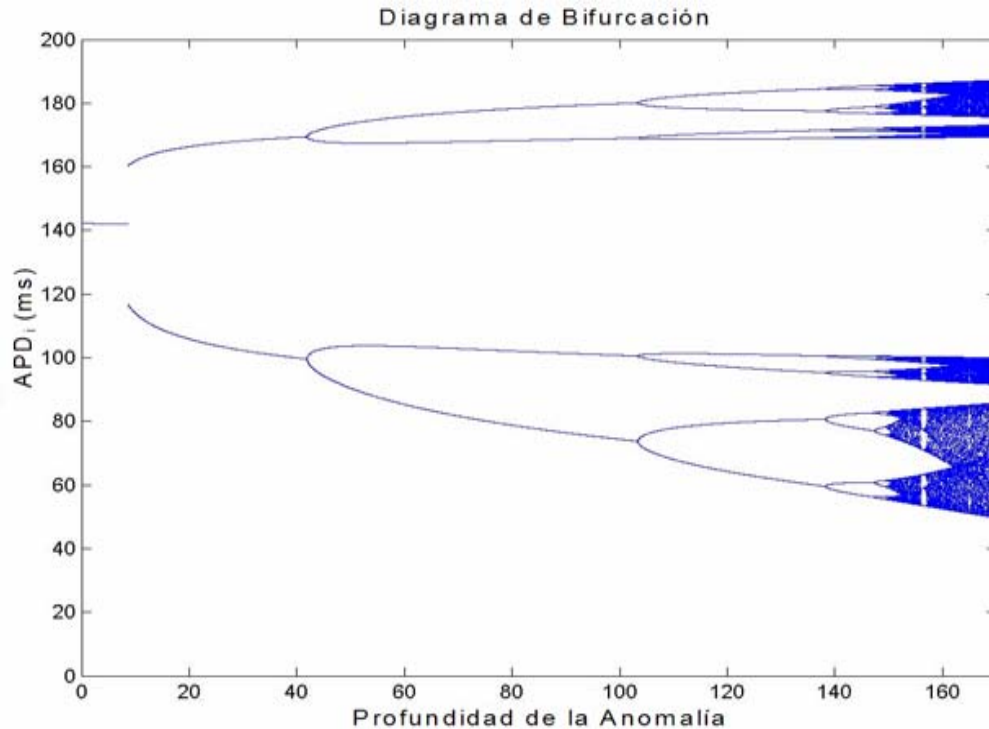


Figura 3.26 Diagrama de Bifurcación para el mínimo local en 160 milisegundos. Comportamiento regular e irregular al final del diagrama.

Observamos en el diagrama de bifurcación de la figura 3.26, regiones de comportamiento regular y de presencia de bifurcaciones por duplicación de periodo. Al principio del diagrama hay un ritmo uno, para profundidades pequeñas, lo cual tenemos un atractor; después se tiene una discontinuidad e inmediatamente hay ciclos periódicos como dos, cuatro, ocho y dieciséis originadas por una bifurcación por duplicación de periodo, en este caso el punto fijo es repulsor de las órbitas para el diagrama. Para valores grandes de la profundidad tenemos comportamiento irregular. Esto es por que el punto fijo de la

curva de restitución, figura 3.24, va a ir cambiando su pendiente en su valor absoluto según avance la profundidad de la anomalía.

Siguiendo el análisis realizado en las secciones anteriores, variaremos las condiciones iniciales del sistema a lo largo de todas las profundidades. Los diagramas de cuenca de atracción sólo arrojan la presencia de un rompimiento de la cuenca de atracción cuando la profundidad está en el intervalo 7.42 y 16.34 milisegundos. Cualquiera de las profundidades por encima de 16.34 milisegundos y por debajo de 7.42 milisegundos no tienen una ruptura de la cuenca de atracción. El rompimiento de cuenca de atracción en el intervalo, es originado por el cambio en el valor de la pendiente del punto fijo, que pasa de ser atractor a repulsor, lo cual constituye un cambio brutal y discontinuo.

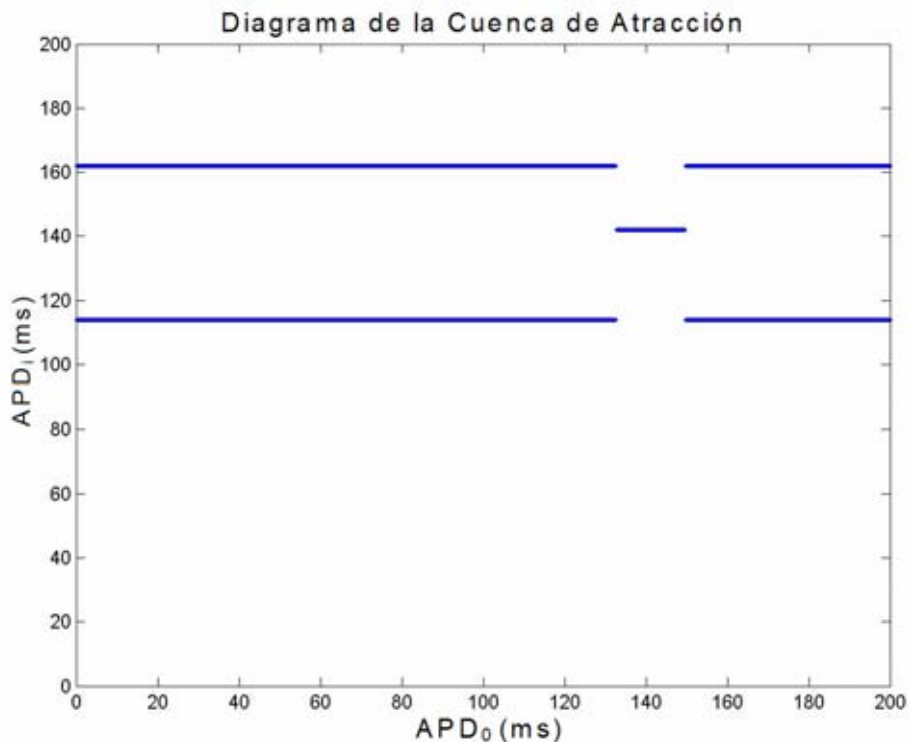


Figura 3.27 Diagrama de la cuenca de atracción con POS= 160 milisegundos. Biestabilidad entre ritmo uno y un ciclo de periodo dos para una profundidad de 10 milisegundos.

En la figura 3.27, se toma una profundidad de 10 milisegundos que tiene ruptura de la cuenca de atracción. La biestabilidad generada es para dos comportamientos distintos un ritmo uno y un ciclo de periodo dos; el primero solamente es para condiciones iniciales que van cerca de los 135 milisegundos a los 150 milisegundos y el segundo esta presente a lo largo de casi todas las condiciones iniciales. En el diagrama tomamos como máximo de 200 condiciones iniciales.

El sistema en  $POS= 160$  milisegundos tiene BIESTABILIDAD, para algunos valores de la profundidad, por lo que verificaremos estos comportamientos.

La figura 3.28, muestra la biestabilidad presente al variar las condiciones iniciales; en la parte A la órbita de las soluciones se queda atrapada en un ciclo de periodo dos, después de varias iteraciones para una condición inicial de 130 milisegundos, sin embargo, al modificar la condición inicial y moverla a 140 milisegundos la órbita de las soluciones van a un punto fijo atractor.

Con el mínimo local de la curva de restitución en 160 milisegundos se tiene un diagrama de bifurcación, que al igual que en las figuras 3.13 y 3.19 presenta regiones de comportamiento irregular que no sabemos si son caóticas o no. Por lo tanto, al igual que para el análisis de la sección de periodo de estimulación como parámetro de bifurcación, encontraremos los exponentes de Lyapunov, que dirán si los comportamientos irregulares asociados al diagrama de bifurcación son caóticos o no.



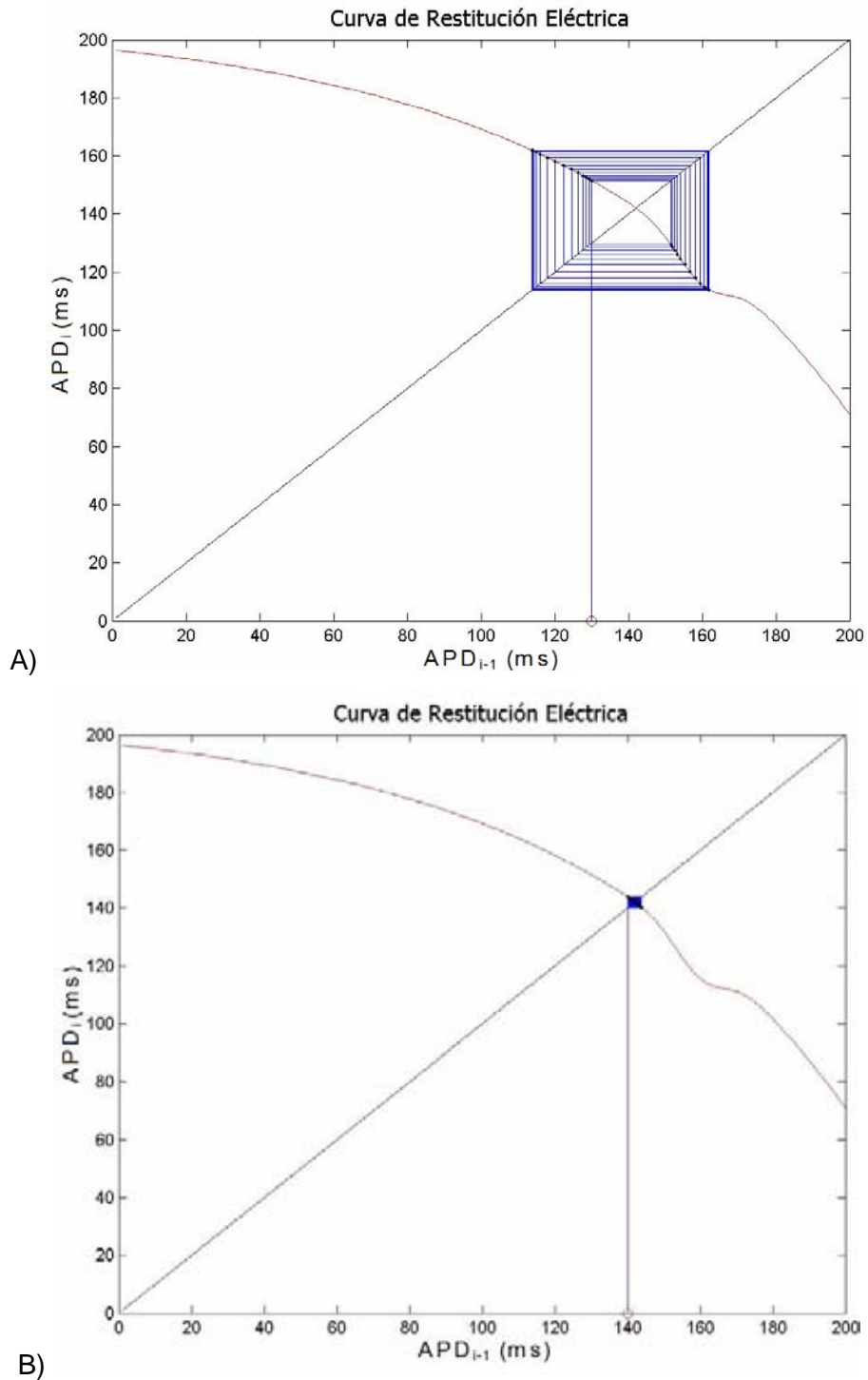


Figura 3.28 Órbitas con POS= 160 milisegundos, B= 90 milisegundos, PE= 200 milisegundos y una profundidad de 10 milisegundos. A) Con una condición inicial de 130 milisegundos, hay ciclo de periodo dos. B) Con una condición inicial de 140 milisegundos, hay ritmo uno.

### 3.3.3 Exponentes de Lyapunov: parámetro de bifurcación la profundidad.

En el estudio de los sistemas dinámicos nos encontramos con frecuencia diagramas de bifurcación con regiones de comportamiento periódico y regiones con comportamientos irregulares [2,6-7,19,23,25-26]. El sistema logístico [19,23] es un claro ejemplo, ver figura 3.29.

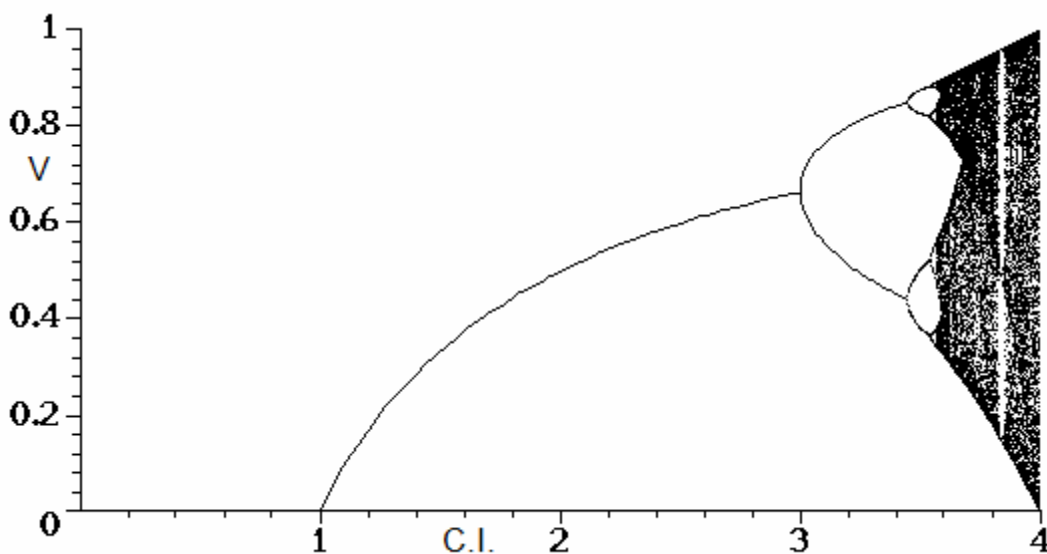


Figura 3.29 Diagrama de bifurcaciones del sistema logístico.

En la figura 3.29, son visibles ciclos de periodo uno, ciclos de periodo dos, cuatro, ocho, etc. A partir de que el parámetro de bifurcación toma valores cerca de 3.5 aparecen los comportamientos irregulares. Por lo que observamos dinámicas regulares y comportamientos irregulares al final de la figura, siendo estos últimos caóticos [2,6-7,23].

Los diagramas de bifurcación obtenidos en las secciones pasadas, para las cuales la profundidad de la anomalía es el parámetro de bifurcación, muestran

regiones de dinámicas regulares y comportamientos irregulares a lo largo de todas las profundidades mostradas. Los diagramas correspondientes a cada posición del mínimo local son distintos, debido a que los puntos fijos vistos para cada uno también son distintos. La biestabilidad de las soluciones se presenta en dos casos, para los cuales las regiones de comportamientos irregulares son más pequeñas.

Para analizar los diagramas de bifurcación y verificar que los comportamientos irregulares son caóticos, buscaremos los exponentes de Lyapunov [12,23] correspondientes a los diagramas de bifurcación encontrados en las figuras 3.13, 3.19 y 3.26. La idea central de este método es medir en el sistema la *sensibilidad a condiciones iniciales*. El exponente será evaluado en cada profundidad encontrando la órbita, calculando la derivada de la función en cada punto de la órbita y sumando el logaritmo natural de las derivadas en cada punto. Dicho de otra manera para un sistema unidimensional, tal que

$$x_{n+1} = f(x_n)$$

La expresión con la que se calcula los exponentes de Lyapunov en un sistema dinámico es:

$$\lambda = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \sum_{i=0}^{n-1} \ln |f'(x_i)| \quad (3.5)$$

El criterio con el cual interpretaremos los valores obtenidos de los exponentes será que si el exponente es positivo tendremos divergencia del comportamiento de las soluciones que corresponden a condiciones iniciales muy próximas y esto corresponderá a caos; si el exponente es negativo tendremos comportamiento periódico. El número de exponentes por punto solución son dependientes de las dimensiones del espacio fase del sistema dinámico a estudiar.

Por lo tanto, para que los diagramas de bifurcación sean considerados como sistemas caóticos, se necesita que las áreas irregulares cumplan con que *al menos uno de los exponentes debe ser positivo*.

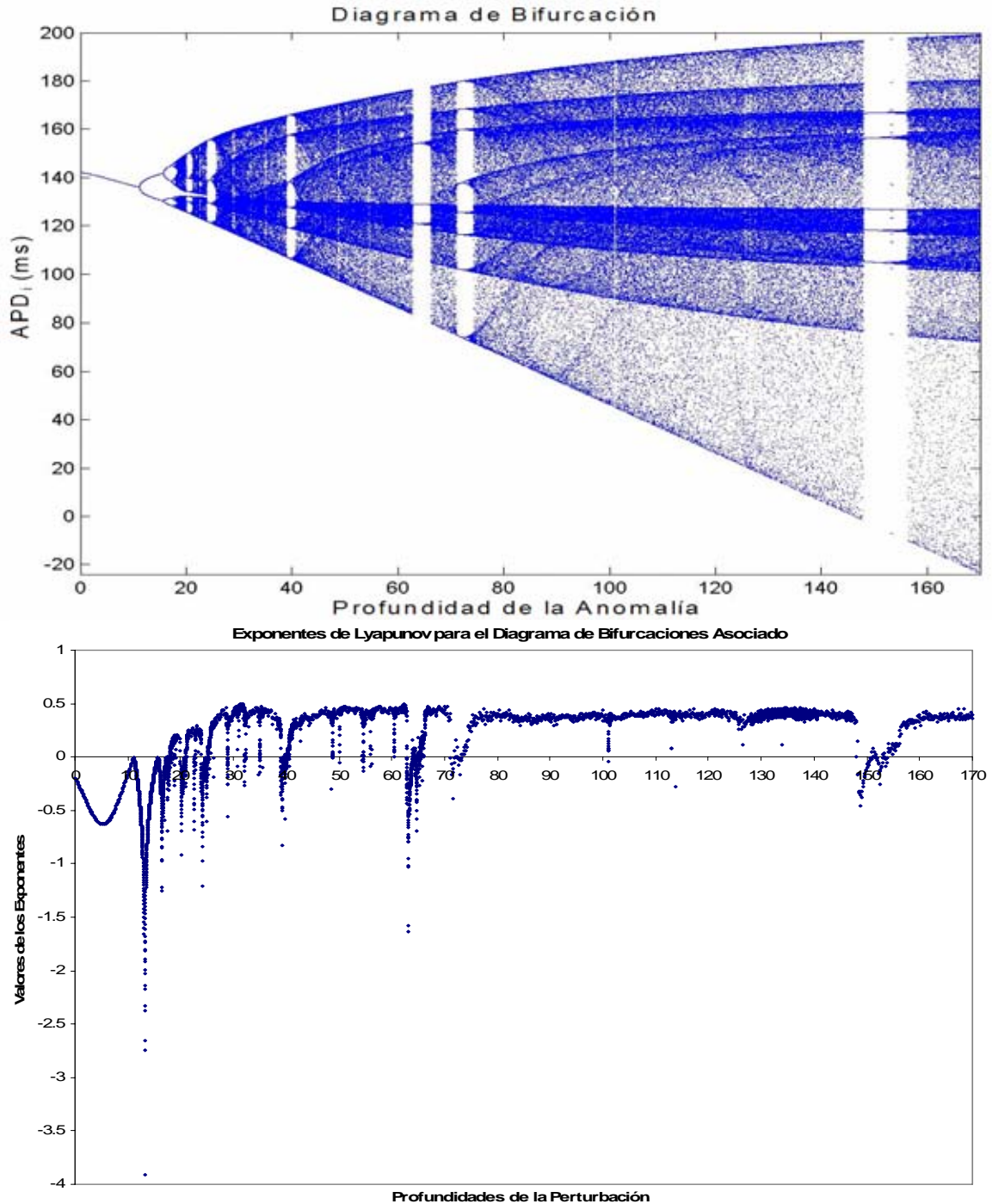


Figura 3.30. En la superior desplegamos el diagrama de bifurcaciones obtenido variando la profundidad de la gaussiana. Posición del mínimo 137 milisegundos. En la parte inferior mostramos la evolución de los exponentes de Lyapunov con el cambio de la profundidad.

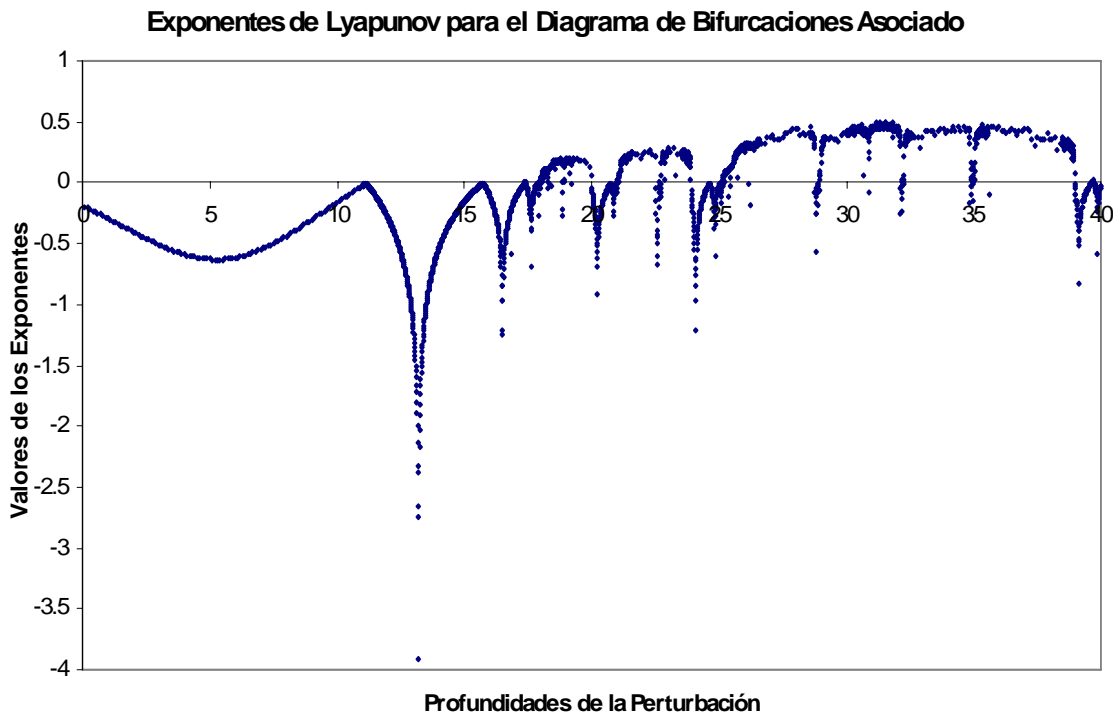
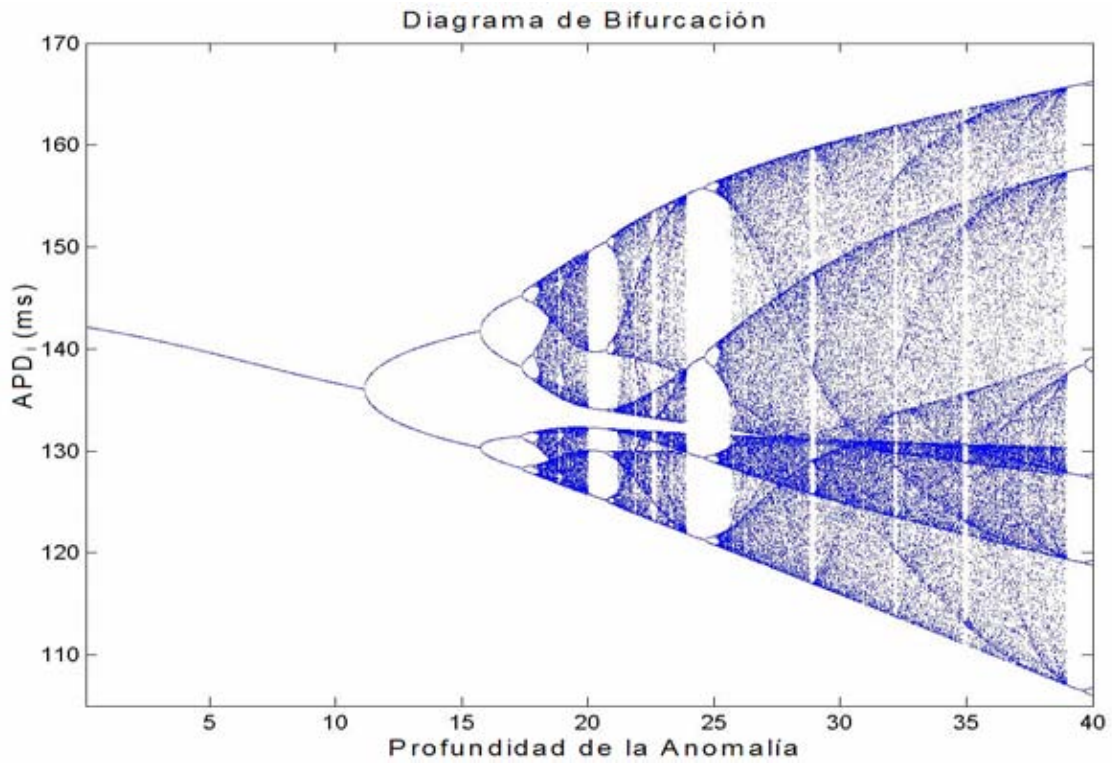


Figura 3.31 Detalle donde se muestra el comportamiento del diagrama de bifurcaciones y los exponentes de Lyapunov para las primeras profundidades de la figura 3.30.

En la posición del mínimo en 137 milisegundos obtenemos un diagrama de bifurcación, parte superior de la figura 3.30, que contiene dinámicas regulares e irregulares. Para este diagrama hay regiones que se parecen en gran parte al sistema logístico [19] visto en la figura 3.29, pues las dinámicas empiezan con un ritmo uno y luego encontramos bifurcaciones por duplicación de periodo.

En la parte inferior de la figura 3.30 se muestran los exponentes de Lyapunov para cada profundidad estudiada en el diagrama de bifurcaciones que le acompaña. Nótese que las regiones periódicas coinciden con los valores negativos de los exponentes, en cambio las regiones irregulares coinciden con los valores positivos de los exponentes, de donde inferimos que las regiones irregulares corresponden a un comportamiento caótico.

En la figura 3.31 se muestra un detalle del diagrama de bifurcación de la figura 3.30 y los exponentes de Lyapunov correspondientes a cada profundidad. Observamos que para profundidades pequeñas de 0 a 40 milisegundos tenemos comportamientos periódicos y caóticos. Este último tipo de comportamiento se presenta por primera vez alrededor de los 18 milisegundos de profundidad. En la parte inicial del diagrama, los valores de los exponentes son negativos y se van haciendo cada vez más negativos hasta alcanzar un mínimo local, con la forma de una cúspide invertida. De acuerdo con nuestras observaciones este comportamiento asociado a cada dinámica periódica, en el cual los exponentes comienzan con un valor negativo que se va haciendo cada vez más negativo y luego crece, corresponde a la velocidad con la cual se establece el ciclo periódico, dicho de otra manera, para las profundidades cercanas al mínimo local de los exponentes de Lyapunov el ciclo periódico se alcanza con pocas iteraciones. Como puede verse estas “cúspides invertidas” tienen cada vez menor ancho, correspondiendo a la cascada de bifurcaciones por duplicación de periodo que llega hasta un comportamiento caótico, esto es, donde los exponentes ya son positivos.

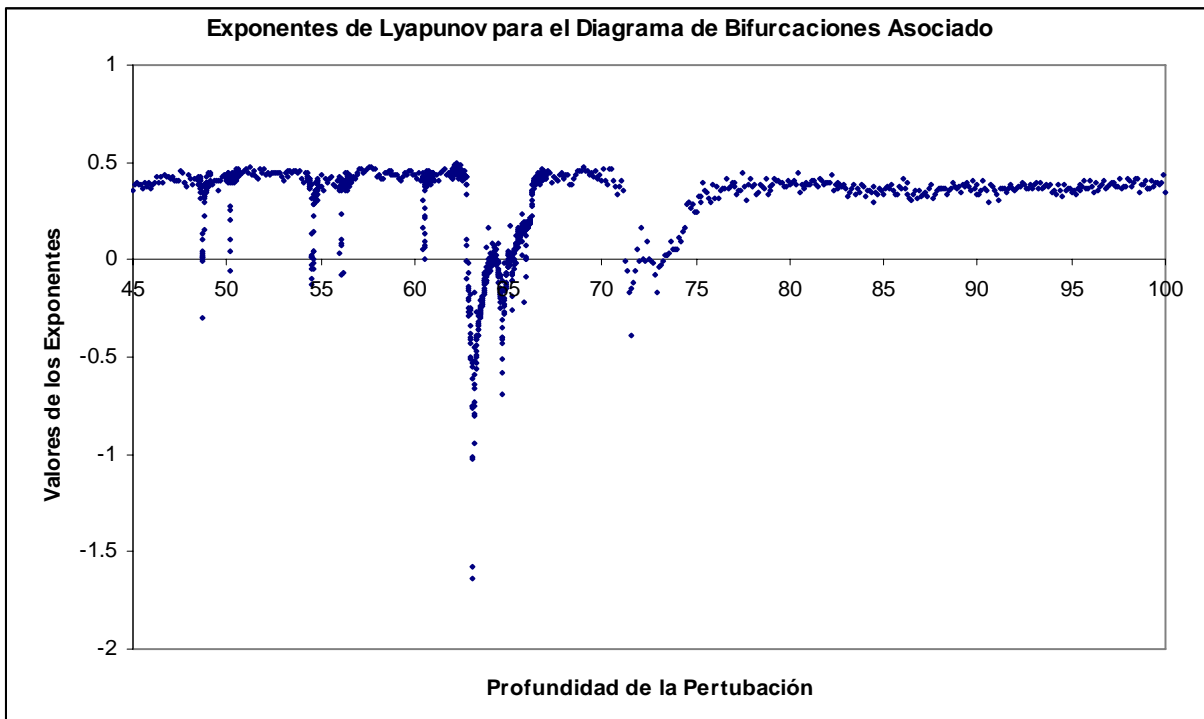
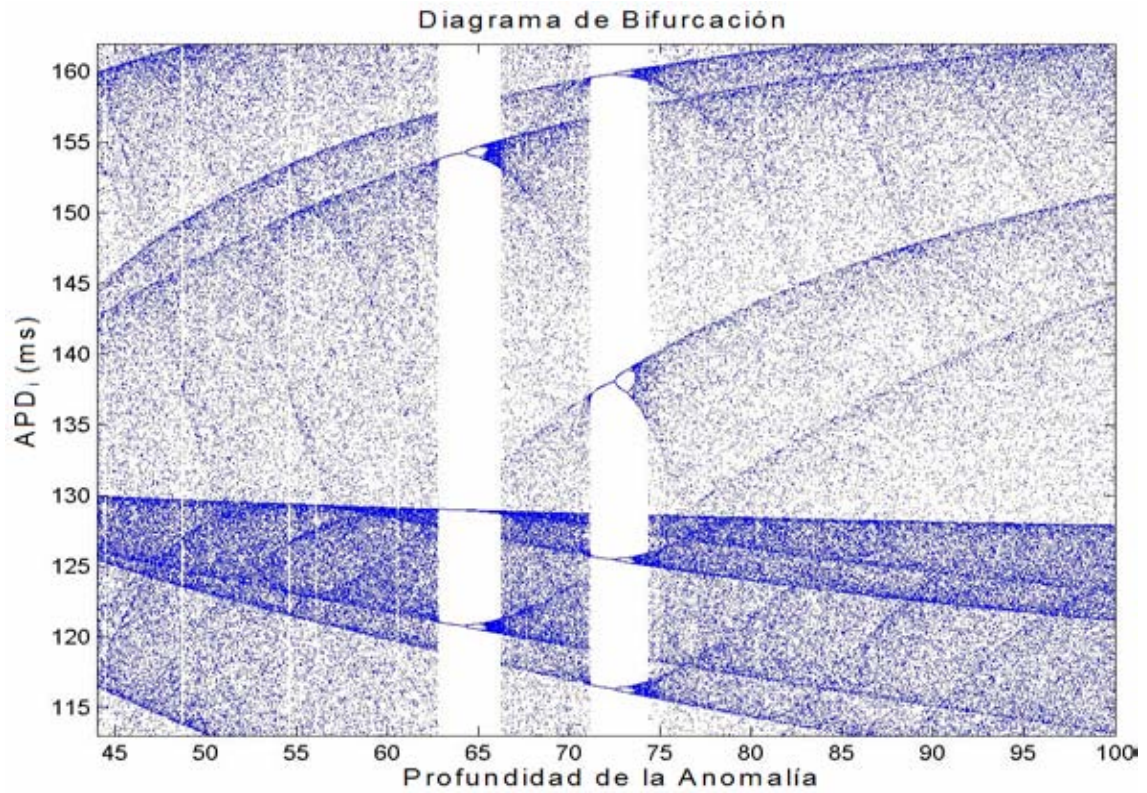


Figura 3.32 Detalle de los exponentes de Lyapunov negativos inmersos en regiones de exponentes positivos para profundidades de 45 a 100 milisegundos.

Otro tipo de patrón que se da en el desarrollo de los valores de los exponentes, corresponde a secciones de valores negativos inmersos en zonas de valores positivos, que corresponden en el diagrama de bifurcaciones a ventanas con comportamientos periódicos inmersos en zonas caóticas.

Para la figura 3.32, las zonas de exponentes negativos están a una profundidad cercana a 63 milisegundos y hasta 66.5 milisegundos, los comportamientos regulares en las ventanas con ciclos periódicos; y para profundidades de 71 hasta 75 milisegundos.

En la sección anterior, al cambiar la posición del mínimo en 122 milisegundos, obtenemos otro diagrama de bifurcación como se muestra en la parte superior de la figura 3.33. El diagrama de bifurcación tiene regiones de comportamiento regular en casi todas las profundidades y sólo en pequeñas zonas comportamientos irregulares. En la parte inferior de la figura están los exponentes de Lyapunov asociados al diagrama de bifurcación.

Con la obtención de los exponentes de Lyapunov de la figura 3.33 se muestra que la dinámica dominante a lo largo de todas las profundidades es el ciclo de periodo uno. Nótese que al igual que para la figura 3.30, de mínimo en 137 milisegundos, existen unas cúspides invertidas de los exponentes. Lo más relevante es una cúspide invertida que origina el máximo de los mínimos locales de los exponentes de Lyapunov, siendo que esto corresponde a la presencia de una dinámica regular dominante en todo el diagrama de bifurcación. Por lo tanto, hay una profundidad a la cual el número de iteraciones con las que se llegan al ciclo son mínimas. La aparición de las ventanas con comportamientos distintos se debe a que en esas regiones encontramos biestabilidad de las soluciones.



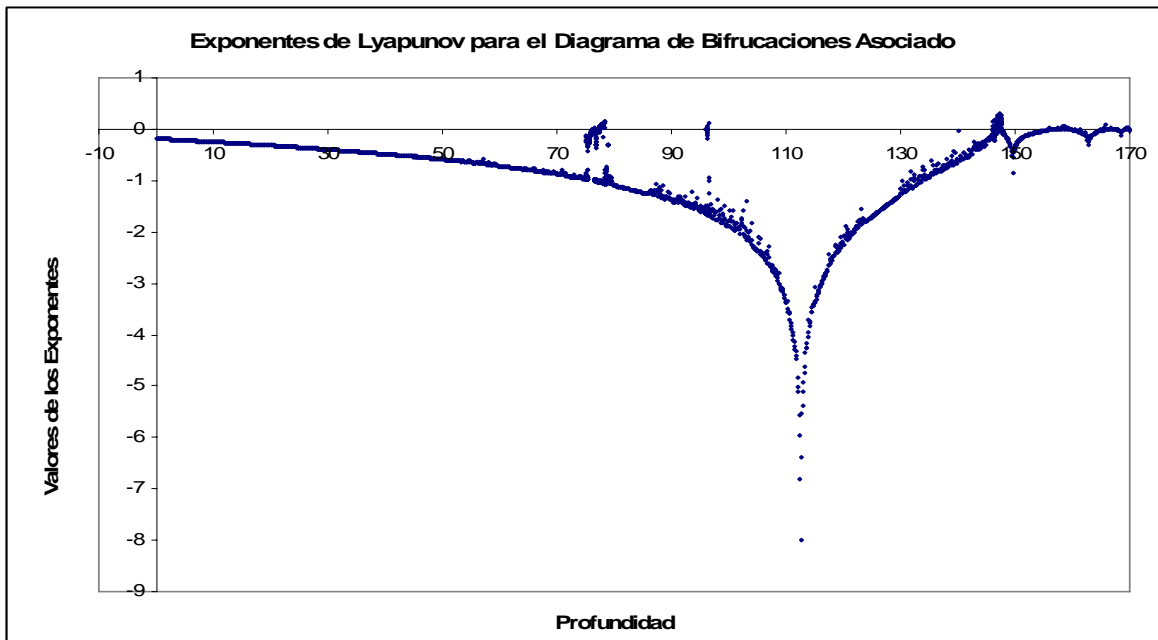
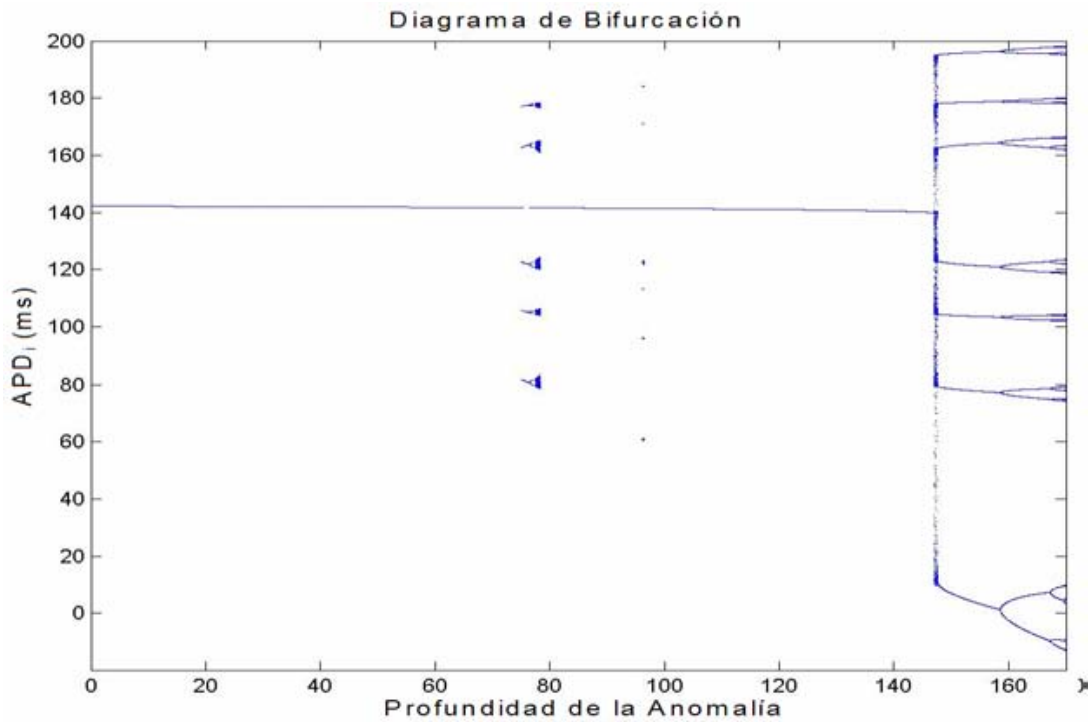


Figura 3.33 En la superior desplegamos el diagrama de bifurcaciones obtenido variando la profundidad de la gaussiana. Posición del mínimo 122 milisegundos. En la parte inferior mostramos la evolución de los exponentes de Lyapunov con el cambio de la profundidad.

Observando la figura 3.33 se muestra que las regiones de comportamientos regulares coinciden con los exponentes de Lyapunov negativos y a su vez para las

regiones con comportamientos irregulares coinciden, de igual manera, con los exponentes de signo positivo. Concluyendo que las pequeñas regiones de comportamientos irregulares son caóticas

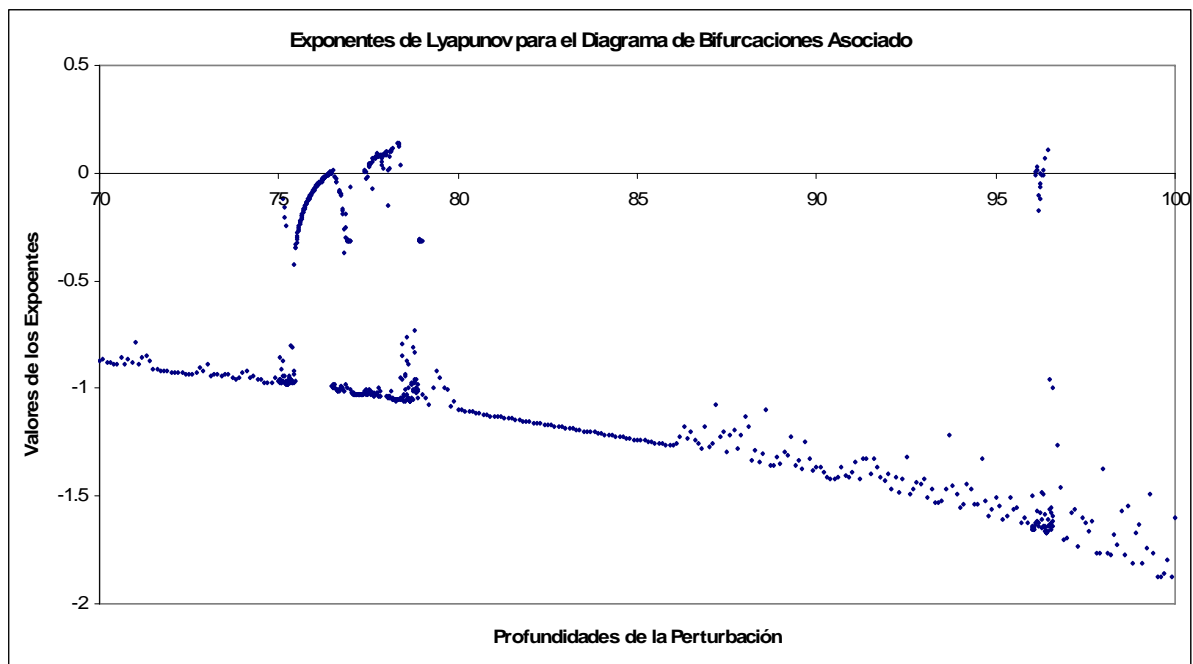
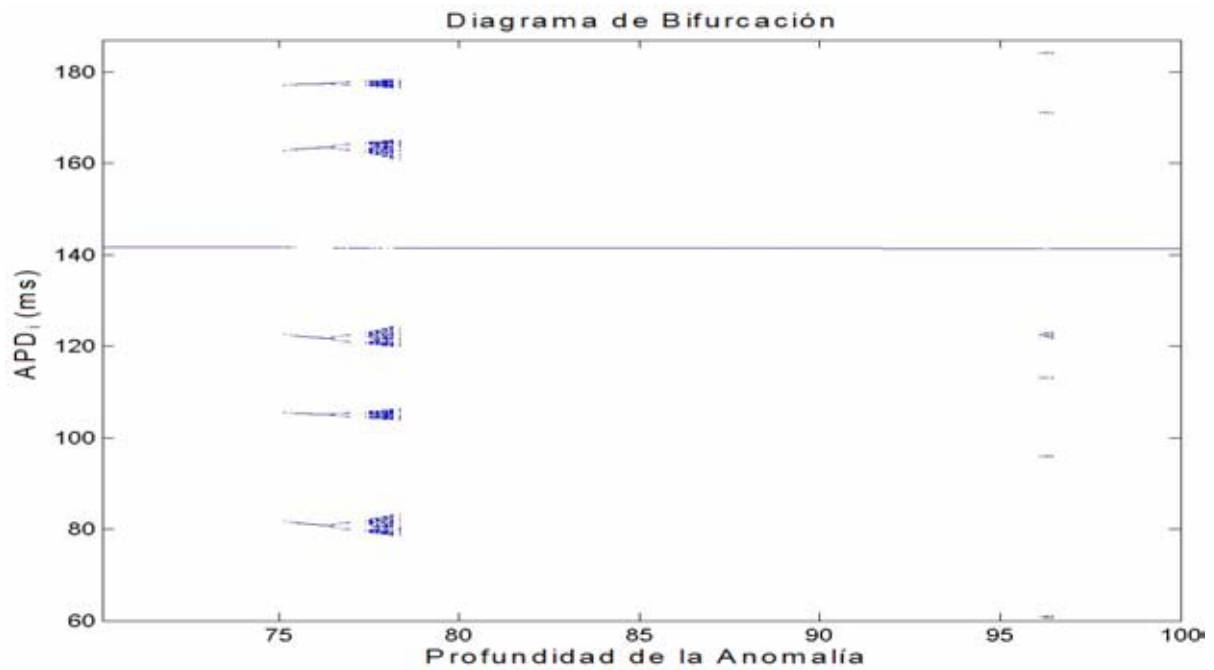


Figura 3.34 Detalle de la figura 3.33, donde se muestra el comportamiento del diagrama de bifurcaciones y los exponentes de Lyapunov para profundidades de 70 a 100 milisegundos.

Hacemos un acercamiento de la figura 3.33, en la parte superior de la figura 3.34 está el diagrama de bifurcaciones y en la parte inferior tenemos los exponentes asociados al diagrama de bifurcaciones. En el diagrama hay un comportamiento periódico en dos partes: la primera en muchas profundidades entre 70 y 100 milisegundos hay un ciclo de periodo uno y en las ventanas encontramos ciclos de periodo cinco; a su vez hay una región de comportamientos irregulares. Se observa la coincidencia de las regiones regulares con los exponentes negativos y los positivos con el comportamiento irregular.

En la figura 3.34, mostramos los exponentes de la región entre 70 y 100 milisegundos de profundidad, donde básicamente existe comportamiento periódico, sin embargo para los exponentes alrededor de una profundidad de 75 milisegundos se observa cómo los valores empiezan a aumentar hasta hacerse positivos, dando lugar a una pequeña ventana caótica. Al llegar a cerca 96 milisegundos se presenta un comportamiento parecido.

Para la figura 3.35, se muestra un detalle de la parte final del diagrama de bifurcación en la parte superior y en la inferior los exponentes de Lyapunov correspondientes para profundidades de 140 hasta 170 milisegundos. En esta figura hay un ciclo de periodo siete con bifurcaciones por duplicación de periodo y pequeñas zonas de comportamientos irregulares que coinciden con los exponentes positivos.

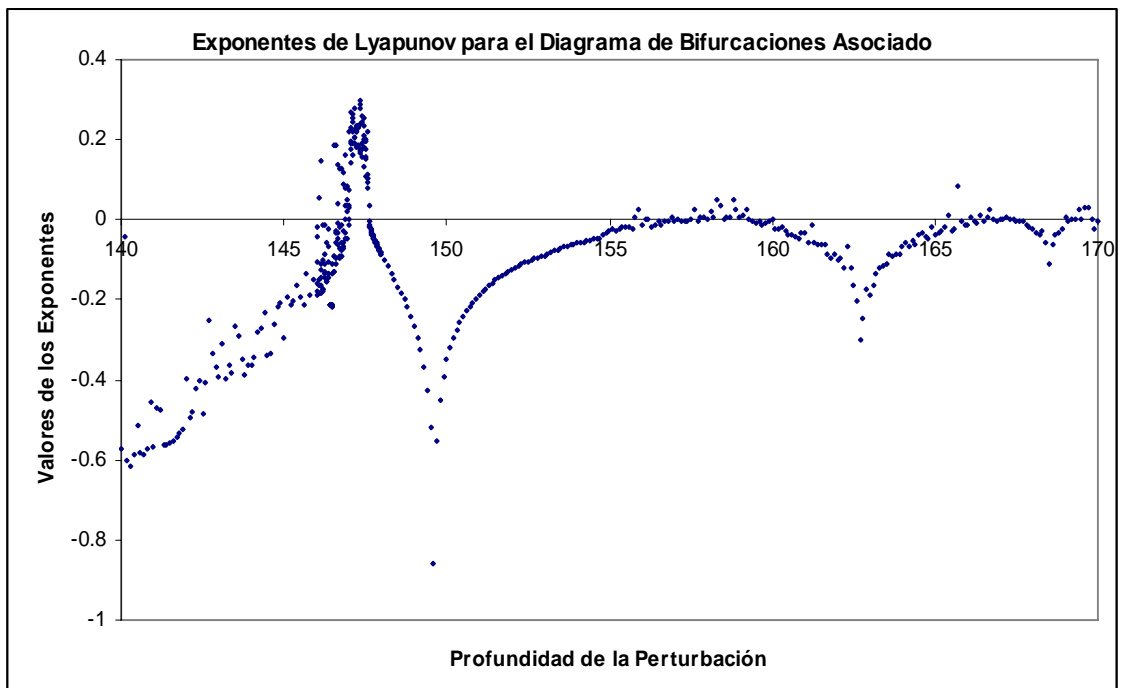
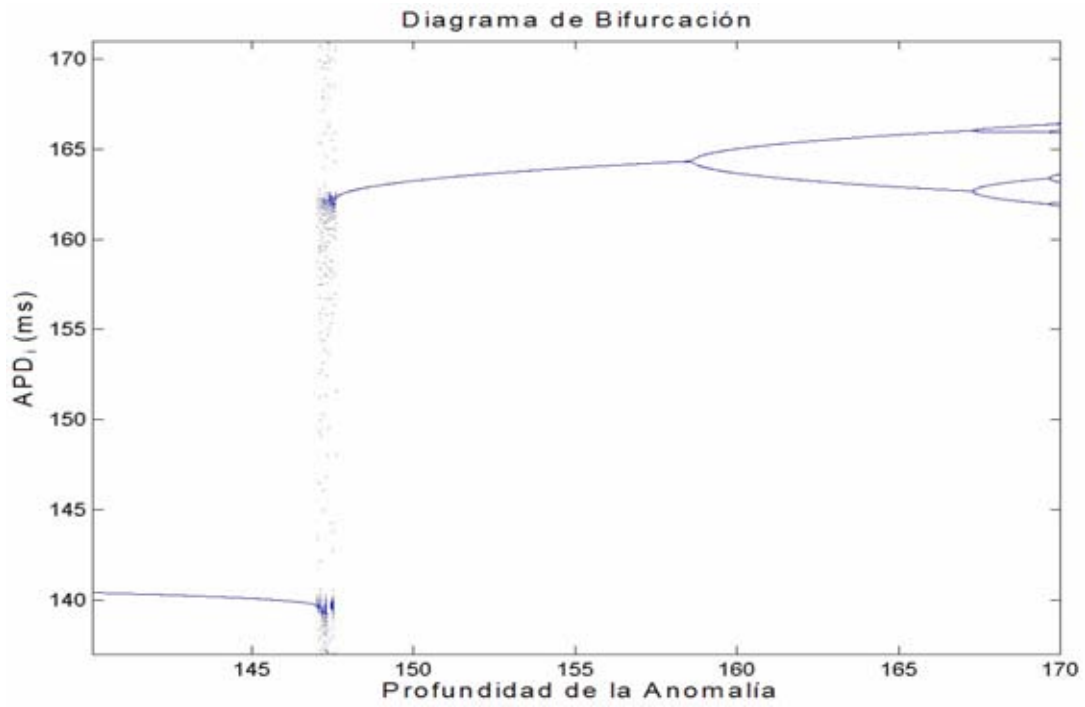


Figura 3.35 Detalle de la figura 3.33, donde se muestra el comportamiento del diagrama de bifurcaciones y los exponentes de Lyapunov para profundidades de 140 a 170 milisegundos.

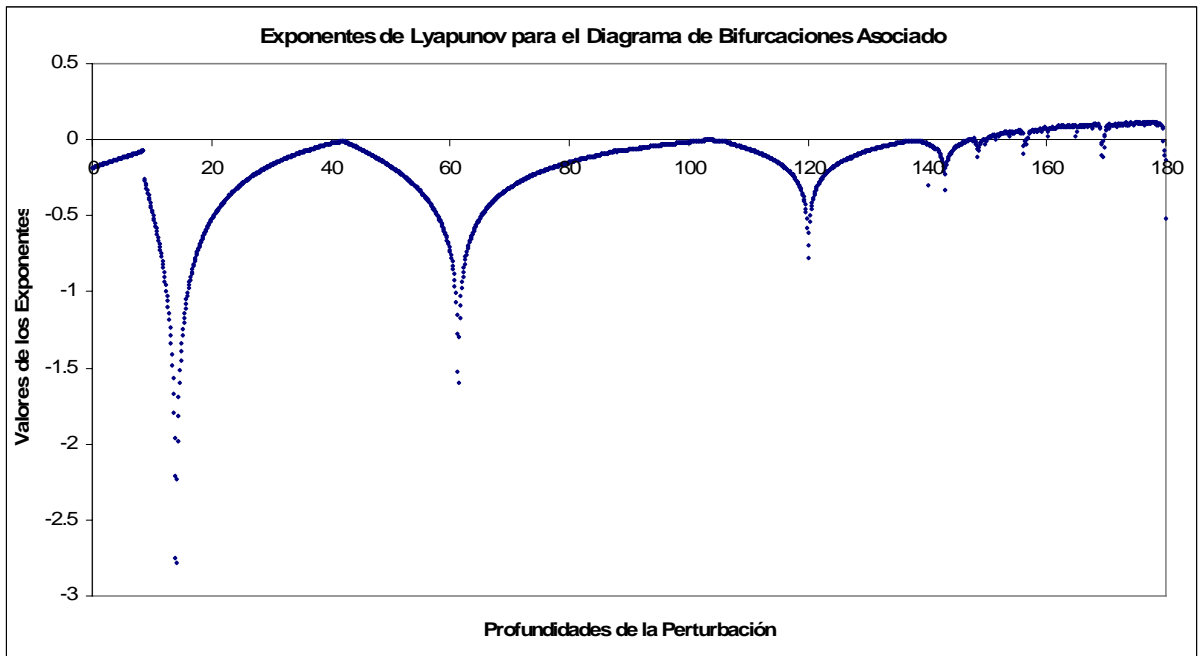
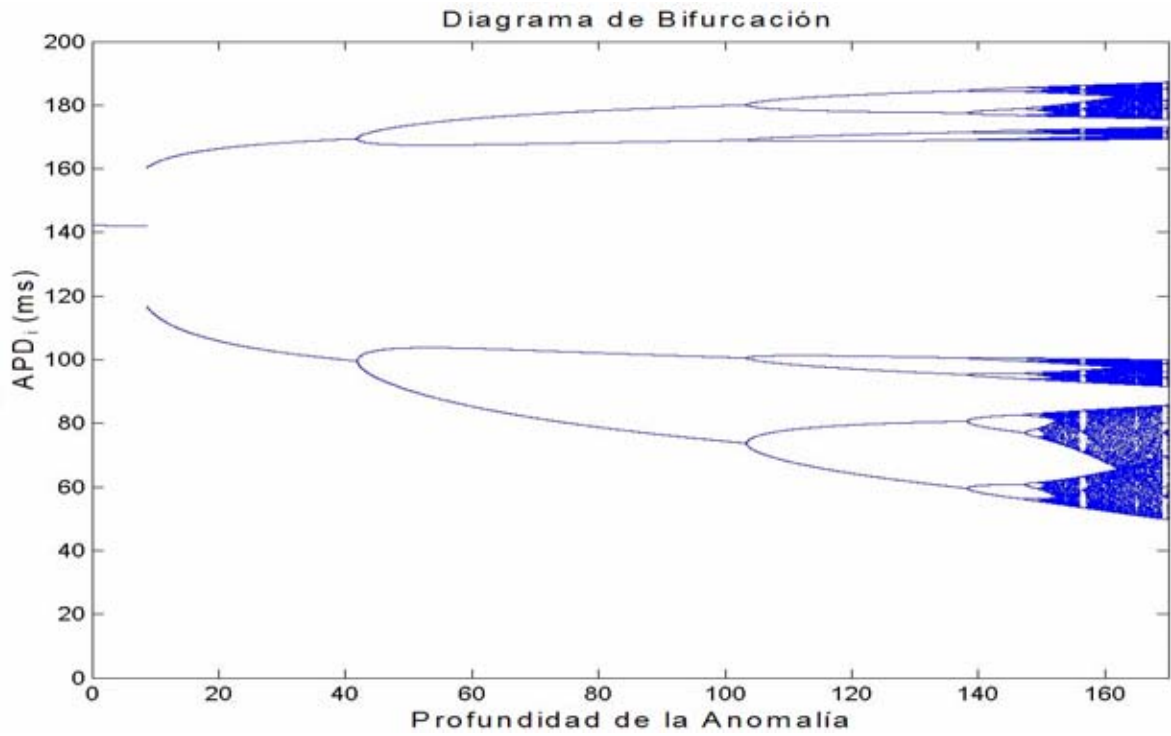


Figura 3.36 En la superior desplegamos el diagrama de bifurcaciones obtenido variando la profundidad de la gaussiana. Posición del mínimo 160 milisegundos. En la parte inferior mostramos la evolución de los exponentes de Lyapunov con el cambio de la profundidad.

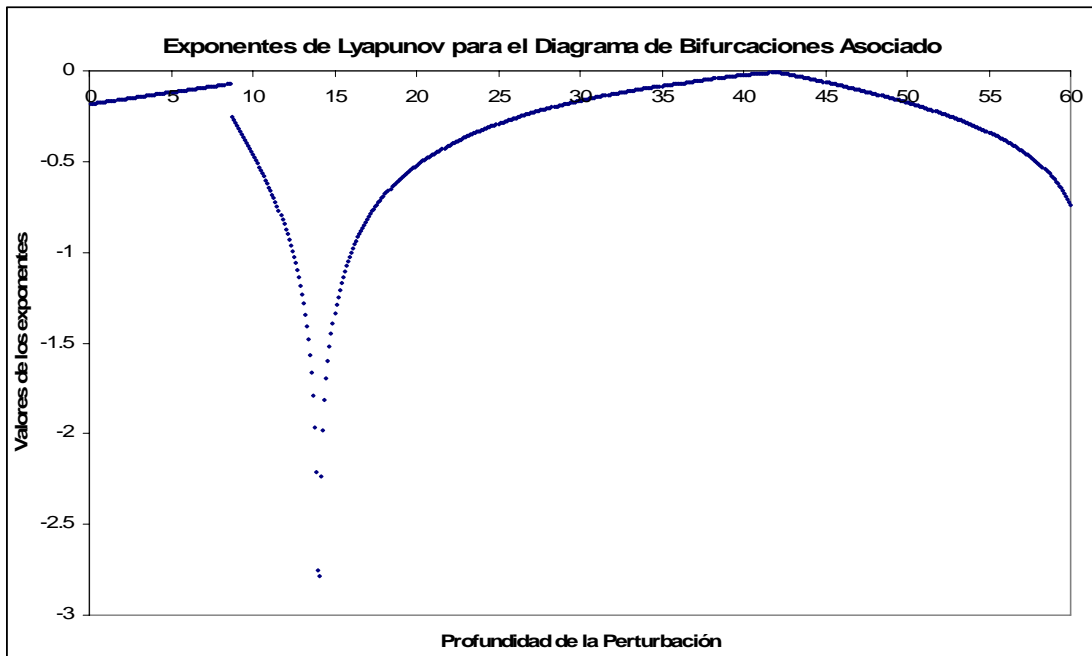
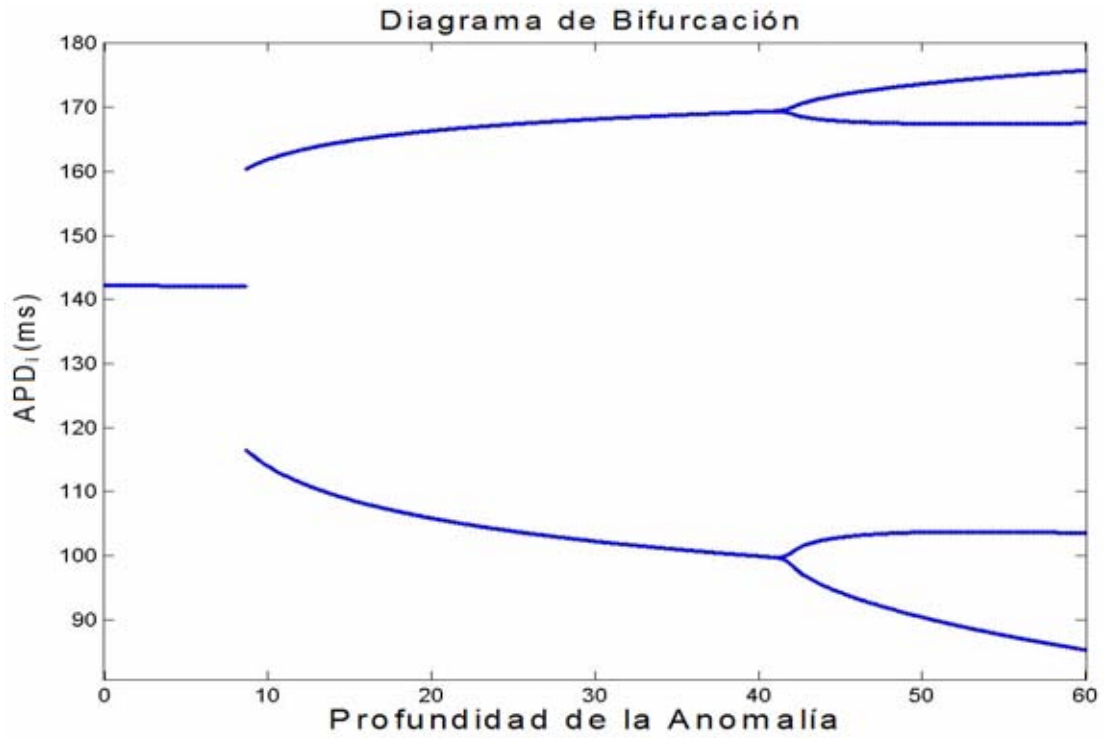


Figura 3.37 Detalle de la figura 3.36, donde se muestra el comportamiento del diagrama de bifurcaciones y los exponentes de Lyapunov para profundidades de 0 a 60 milisegundos.

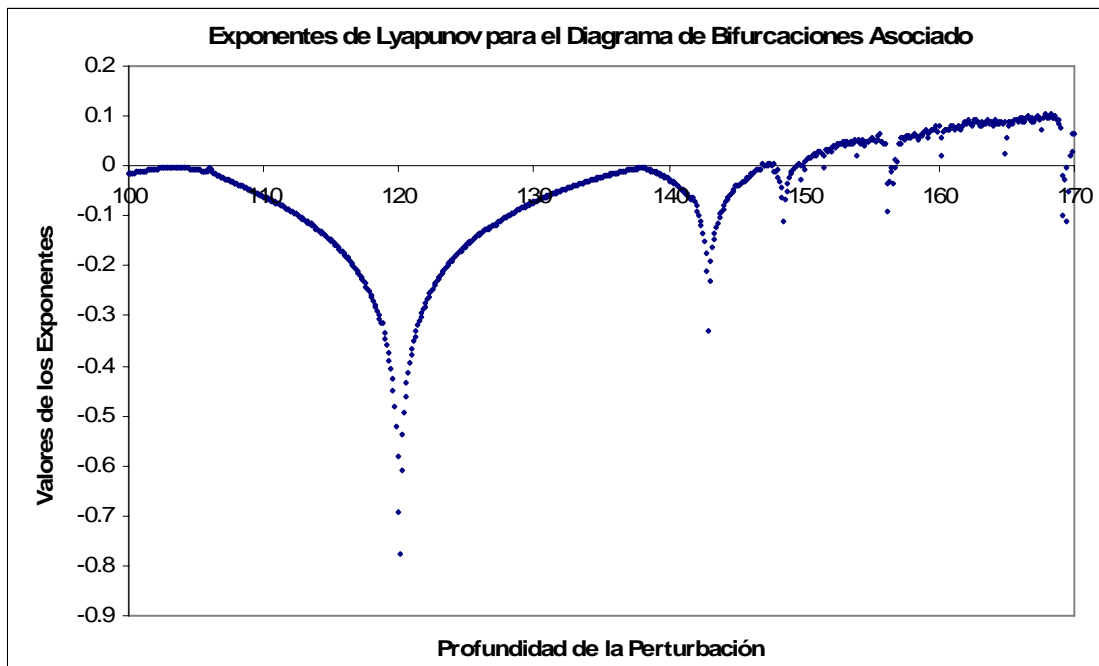
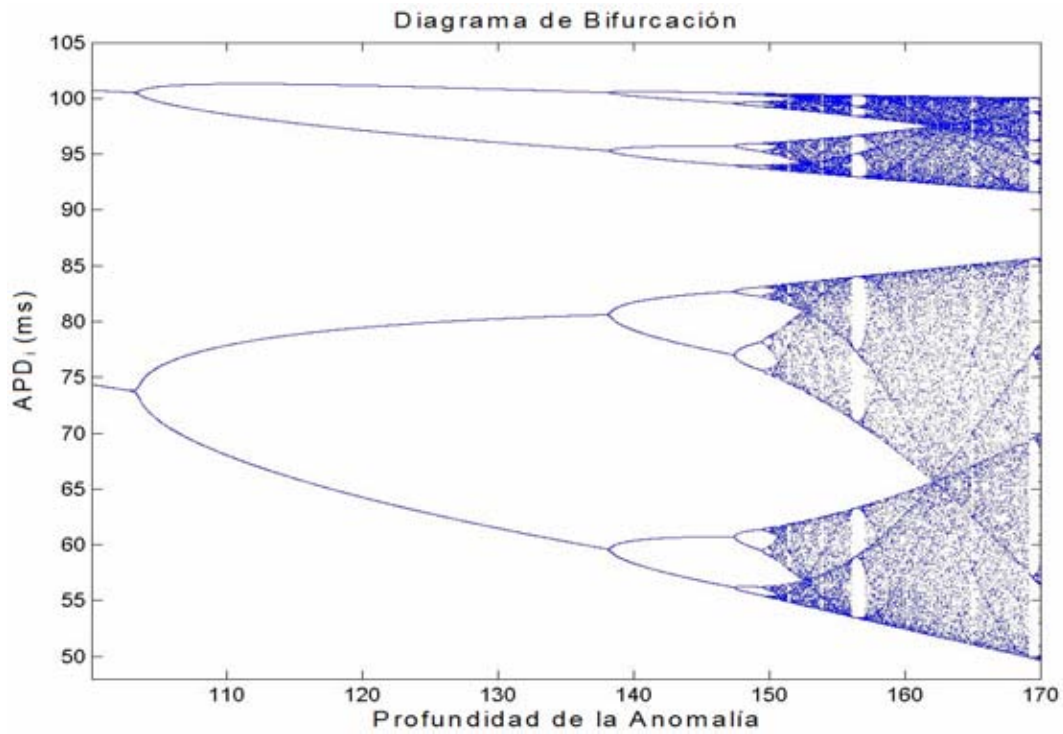


Figura 3.38 Detalle de la figura 3.36, donde se muestra el comportamiento del diagrama de bifurcaciones y los exponentes de Lyapunov para profundidades de 100 a 170 milisegundos.

En la figura 3.36 en su parte superior, está el diagrama de bifurcaciones encontrado anteriormente para un mínimo local en 160 milisegundos y en su parte inferior los exponentes de Lyapunov asociados al diagrama de bifurcación. Los ciclos periódicos por duplicación de periodo son bastante pronunciados en el diagrama de bifurcaciones, así encontramos mínimos locales en los exponentes muy bien definidos entre cada ciclo periódico. También hay una coincidencia entre el signo de los exponentes y los comportamientos del diagrama de bifurcación.

Para un detalle del diagrama de bifurcaciones, figura 3.38, se muestran los ciclos periódicos bien definidos con sus exponentes asociados a cada profundidad, formando cúspides invertidas a lo largo de cada ciclo periódico. En la parte final de la figura, distinguimos comportamientos irregulares que tienen exponentes de Lyapunov positivos. Por este motivo, el sistema tiene comportamiento caótico.



## CAPÍTULO CUATRO

---

### CONCLUSIONES

Las enfermedades cardiovasculares se han convertido en un problema de salud a nivel mundial y nacional. En muchos casos se presenta la mortal fibrilación del tejido cardíaco; comenzando con una alternancia en el ritmo cardíaco de sistema circulatorio. La alternancia es una secuencia de potenciales de acción pequeños y grandes. Existen condiciones de salud relacionadas a este tipo de padecimientos como lo son la diabetes y la obesidad, las cuales pueden desencadenar con mayor facilidad las alternancias en el corazón. Es por ello que el estudio de estas enfermedades es muy importante para la vida actual.

Una herramienta de estudio para describir la naturaleza de las alternancias está basada en la construcción de la Curva de Restitución Eléctrica del tejido cardíaco, para la cual se considera en primera aproximación que el ancho de potencial de acción depende del tiempo de reposo que anteceda a dicho potencial de acción, como se puede observar en las figuras 1.8 y 1.9. Para estas curvas de restitución eléctricas se ha observado en investigaciones iniciales, que son monótonicamente crecientes y que las dinámicas presentes a lo largo de ellas dan lugar a diagramas de bifurcaciones como los de la figura 1.14 o la figura 2 de la referencia [24]. Recientemente se han venido encontrando nuevos modelos de investigación experimental que permiten describir curvas de restitución eléctrica no monótonicas, conteniendo un máximo y un mínimo locales, como las reproducidas en la figura 1.15 y 1.16 del capítulo uno o en la figura 2.15 de la referencia [12].

Los estudios de curvas no monótonicas de las referencias [10,28,29] dan lugar a diagramas de bifurcación con una forma poco común, como en la figura 1.17.

Dado que en la curva de restitución utilizada para realizar el diagrama de bifurcación de esa figura, hay una gran cantidad de puntos donde la primera derivada es discontinua, nos inclinamos por introducir una función suave que describa el comportamiento de las curvas de restitución no monotónicas. La función que proponemos es:

$$APD_i = APD_{\max} - \alpha e^{\frac{-(t_s - APD_{i-1})}{\tau}} - A e^{\frac{-(POS - APD_{i-1})^2}{B}} \quad (C1)$$

Donde  $t_s$  representa el periodo de estimulación, A representa la profundidad del mínimo local; B es el ancho de la misma, POS es la posición del mínimo local que tendrá la nueva curva de restitución con  $APD_{\max} = 207$  milisegundos,  $\alpha = 136$  milisegundos y  $\tau = 78$  milisegundos.

Otra cosa importante que tomamos en cuenta para la realización de esta investigación, es que los autores del modelo experimental con que se obtiene la figura 1.17, no aclaran el carácter de las zonas irregulares en el diagrama de bifurcaciones. Por lo tanto decidimos analizar estas zonas usando los exponentes de Lyapunov para aclarar si estas zonas son caóticas.

En algunas pruebas clínicas o fisiológicas, hechas a tejidos cardiacos o al corazón, se varía la frecuencia de trabajo, es por ello que para una primera parte de la investigación tomaremos al periodo de estimulación de las células como el parámetro de bifurcación. En la segunda etapa, tomamos a la profundidad del mínimo local como parámetro de bifurcación de la curva; esto es así pues en algunas investigaciones se encuentran curvas de restitución no monotónicas con distintas profundidades en su mínimo local, como en la figura 3 de la referencia [30].

El diagrama de bifurcaciones, para la variación del periodo de estimulación, tiene una forma global de burbuja. Aquí, para los periodos largos tenemos

ritmos con periodo uno, al decrecer el periodo ocurren bifurcaciones por duplicación de periodo que más adelante llevan al sistema a comportamientos irregulares, los cuales fueron evaluados con los exponentes de lyapunov y nos mostraron que son caóticos. Dentro de las zonas caóticas existen ventanas de periodo tres y sus múltiplos. Periodos de estimulación menores llevan a “bifurcaciones por duplicación de periodo inversas” en que las nuevas periodicidades son la mitad de las inmediatamente anteriores.

Este tipo de diagrama de bifurcaciones (el cual fue obtenido casi en su totalidad en el 2004 para presentarlo en el congreso de la Sociedad de Mexicana de Física de ese año) es interesante dado que ha sido reportado con las mismas características generales por *Ayari Fuentes et al 2006* [12] y *por Weis et al 2007* [24]. Estos autores y nosotros encontramos una biestabilidad en los diagramas antes de que se presentaran las duplicaciones de periodo que llevan al comportamiento caótico. La biestabilidad se presenta debido a que en todos estos casos el mínimo local origina la aparición de tres puntos fijos, dos estables y uno inestable, para un intervalo de periodos de estimulación muy corto. Tendremos para este intervalo rompimiento de la cuenca de atracción y dos grupos de condiciones iniciales que nos llevaran a dos tipos de ritmos de periodo uno.

En la segunda parte de nuestra investigación, con la profundidad del mínimo local como parámetro de bifurcación, hemos tomado para ejemplificar solamente tres casos de los muchos que encontramos en el sistema, basadas en la posición del mínimo local con los otros parámetros constantes. En un primer caso, la posición del mínimo local estaba en 137 milisegundos; aquí para las diferentes profundidades consideradas, la intersección de la recta identidad con la curva de restitución eléctrica es única, puesto que a lo largo de las profundidades del mínimo local siempre tenemos un punto fijo en que la pendiente de la intersección crecerá como la profundidad del mínimo. El diagrama de bifurcaciones se muestra en la figura 3.13, el cual es muy parecido al de la función cuadrática, donde los comportamientos irregulares

corresponden a exponentes de Lyapunov positivos; para éste se desarrolla el caos a partir de bifurcaciones por duplicación de periodo.

Los siguientes dos casos con las otras posiciones del mínimo local, los tomamos a la derecha y a la izquierda de los 137 milisegundos. Siendo el mínimo local a la izquierda en 122 milisegundos y el de la derecha en 160 milisegundos. Para el primero con 122 milisegundos, hay resultados que arrojan un diagrama de bifurcaciones, figura 3.19, bastante extraño. Debido fuertemente a la presencia de biestabilidad para amplios intervalos de las profundidades. Esta biestabilidad se debe a la aparición de los tres puntos fijos y su naturaleza. Uno de los resultados más dramáticos es la presencia de intermitencia, figura 3.18 panel C; para el cual tiene ráfagas irregulares y pedazos de ritmo de periodo uno. Con un punto de vista fisiológico, un tejido cardíaco o un corazón que se encontrara con estas características “saltaría” entre comportamientos irregulares y comportamientos suaves de manera errática. Para los comportamientos irregulares la evaluación de los exponentes de Lyapunov asociados a este sistema arroja que son caóticos.

En el último caso de la segunda parte de la investigación el mínimo local está en 160 milisegundos. Al observar el diagrama de bifurcaciones, parece ser que las dinámicas nos llevarán a un comportamiento caótico a través de bifurcaciones por duplicación de periodo que se irán generando poco a poco. Ya para la parte inicial del diagrama hay profundidades donde ocurre una biestabilidad en el sistema, pero no por múltiples puntos fijos, sino por la presencia de un punto fijo único que puede perder las condiciones para seguir siendo un atractor global de la trayectoria.

En conclusión, nuestro modelo de las curvas de restitución eléctrica no monotónicas, reproduce muchas de las condiciones y características producidas por los modelos experimentales obtenidos distintos por investigadores, sobre todo cuando se estudian las órbitas resultantes al modificar el periodo de estimulación. El modelo tiene ventajas como tener una

función suave, continuamente diferenciable, rasgos que pueden ser utilizados después. La forma de burbuja del diagrama de bifurcaciones, la entrada y la salida del comportamiento caótico por bifurcaciones por duplicación de periodo y la ocurrencia de de biestabilidad debidas a la bifurcación tangente, son características importantes presentes en el sistema. En un siguiente paso de esta investigación habría que estudiar qué tan general es este tipo de comportamiento.

El comportamiento del sistema para distintas profundidades de los mínimos locales, ofrece resultados extremadamente complejos, en algunos casos podemos encontrar que se comporta de manera semejante al mapeo cuadrático. En otras condiciones aparece intermitencia. Habría que aclarar cuál de los casos tiene importancia clínica y fisiológica, y profundizar en su estudio.

Por último, habría también que explorar alguna estrategia de control de las alternancias y ritmos complejos que aparecen en esta investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Arriola Cadena Gabriela Z. *Potenciales de acción que resultan de variaciones en la frecuencia de electroestimulación de músculo papilar de cobayo*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, UNAM, 2002.
2. Banks J., Brooks G., Carinrns G., and Stacey P. *On Devaney's definition of Chaos*. American Mathematical Monthly, 99: 332-334, 1992.
3. Banville Isabelle, Chattipakorn Nipón, A. Gray Richard. *Restitution Dynamics During Pacing and Arrhythmias in Isolated Pig Hearts*. J. of Cardiovascular Electrophysiology. Vol 15 No. 4, 455-464, April 2004.
4. Coster H. G. L. *The Physics of Cell Membranes*. Journal of Biological Physics 29: 393-399, 2003.
5. Courtemanche M., Glass L., Belair J., Scagliotti D. and Gordon D. *A circle map in a human heart*. Physica D: Nonlinear Phenomena 40: 299-310, 1989.
6. Devaney Robert L. *An introduction to Chaotic Dynamics Systems*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1989.
7. Devaney Robert L. *A first course in chaotic dynamical systems theory and experiment*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1992.
8. Garfinkel, Kim, Voroshilovsky, Qu, Kil, Lee, Karagueuzian, Weiss and Chen. *Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution*. PNAS, 97. 6061-6066, 2000.
9. Ganong F. William. *Manual de Fisiología Médica*. Editorial Manual Moreno S. A., 1980.
10. Gilmour Robert F. JR., Watanabe Mari A. and Otani Niels F. *Restitution properties and dynamics of reentry. Arrhythmia Mechanism*. Cardiac electrophysiology from cell to bedside. Zipes Douglas P., Jalife José Editores. W. B. Saunders Company, Third Edition, 378-385, 2000.
11. Guevara M. R., Ward G., Shier A., Glass L. *Electrical alternant and period doubling bifurcations*. Computers in cardiology, Silver Spring: IEEE Computer Society, 167-170, 1984.
12. Fuentes H. Ayari. *Mapeos, biestabilidad y Bifurcaciones en la curva de restitución eléctrica*. Tesis de Licenciatura en Física. Facultad de Ciencias, UNAM, 2006.
13. Hobbie Russell K. *Intermediate Physics for medicine and biology*. Biological Physics Series. Springer-Verlag, 1997.

14. Hodgkin, A. L., Huxley A.F. and Katz B. *Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. (London)116: 424-448,1952.
15. Hodgkin, A. L., Huxley A.F. *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. (London)116: 449-472, 1952.
16. Hodgkin, A. L., Huxley A.F. *The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo*. J. Physiol. (London)116: 473-496, 1952.
17. Hodgkin, A. L., Huxley A.F. *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo*. J. Physiol. (London)116: 497-506, 1952.
18. Hodgkin, A. L., Huxley A.F. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. (London)117: 500-544, 1952.
19. Kaplan Daniel and Glass L. *Understanding Nonlinear Dynamics*. Springer-Verlag, 1995.
20. Koller, Marcus L., Mark L. Riccio, and Robert F. Gilmour, Jr. *Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation*. Am. J. Physiol. 275 (Heart Circ. Physiol. 44): H1635–H1642, 1998.
21. Panfilov A. V. and Holden A. V. *Computational Biology of the Heart*. Wiley & Sons 1997.
22. Panfilov A. V., Bernus O. and Verschelde H. *Spiral wave stability in cardiac tissue with biphasic restitution*. Physical Review 68: 021917 1-6, 2003.
23. Peitgen Heinz-Otto, Jürgens Hartmut, Saupe Diezmar. *Chaos and Fractals: New Frontiers of Science*. Second Edition. Springer-Verlag, New Cork, 1992 and 2004. p. 467-604
24. Qu Zhilin, Shiferaw Yohannes and Weiss James N. *Nonlinear dynamics of cardiac excitation-contraction coupling: An iterated map study*. Physical Review E 75: 011927, 2007.
25. Romero Hidalgo Silvia Patricia. *Mapeos y bifurcaciones en tejido cardiaco*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, UNAM, 2004.
26. Sánchez González Irene. *Caos en curvas de restitución*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, UNAM, 2005.
27. Vinet A. and F. A. Roberge. *Analysis of an Iterative Difference equation Model of the cardiac cell Membrane*. J Theor. Biol. 170:201-214, 1994.
28. Watanabe Mari, Niels F. Otani, Robert F. Gilmour, Jr. *Biphasic Restitution of Action Potential duration and Complex Dynamics in Ventricular Myocardium*. Circulation Research. American Heart Association, Inc. 76:915-921, 1995.

29. Watanabe Mari, Robert F. Gilmour, Jr. *Strategy for control of complex low-dimensional dynamics in cardiac tissue*. J. Math. Biol. 35:73-87, 1996.
30. Yue M. Arthur, Franz Michael, Roberts and P., Morgan J. *Global Endocardial Electrical Restitution in Human Right and Left Ventricles Determined by Noncontact Mapping*. Journal of the American College of Cardiology, 46, Issue 6, 1067-1075, 2005.
31. Xie, Fagen, Zhilin Qu, Alan Garfinkel, and James N. Weiss. *Electrical refractory period restitution and spiral wave reentry in simulated cardiac tissue*. Am J Physiol Heart Circ. Physiol 283: H448–H460, 2002. First published April 11, 2002; 10.1152/ajpheart.00898 2001.
32. Zemlin C., Storch Eberhard, Herzel Hanspeter. *Alternans and 2:1 rhythms in an ionic model of heart cells*. Biosystems 66:1-10, 2002.

Paginas web.

1W. [www.who.int/es/](http://www.who.int/es/)

2W. [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx); INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud.

3W. [www.salud.gob.mx/](http://www.salud.gob.mx/)