



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**Ecuaciones Diferenciales que Modelan la Propagación de
Frentes de Ondas Cardíacas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

A C T U A R I A

P R E S E N T A:

SILVIA MONTSERRAT DE LA ESCOSURA LIZÁRRAGA



DRA. CATHERINE GARCÍA REIMBERT

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Hoja de datos del Jurado

1.Datos del alumno
de la Escosura

Lizárraga

Silvia Montserrat

55689172

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Ciencias

Actuaría

400044284

2.Datos del tutor

Dra.

Catherine

García

Reimbert

3.Datos del sinodal 1

Dr.

Antonmaría

Minzoni

Alessio

4.Datos del sinodal 2

Dra.

María de Lourdes

Esteva

Peralta

5.Datos del sinodal 3

Dra.

Ana Margarita

Guzmán

Gómez

6.Datos del sinodal 4

Dr.

Panayiotis

Panayotaros

7.Datos del trabajo escrito.

Ecuaciones Diferenciales que Modelan la Propagación de Frentes de Ondas Cardíacas

107 páginas

2010

Agradecimientos

A la UNAM, en particular a la Facultad de Ciencias por la formación integral que me brindó.

A la Dra. Catherine García Reimbert por recibirme, pero sobre todo por su insuperable calidad humana.

Al departamento de Matemáticas y Mecánica del IIMAS por todo su apoyo.

A CONACYT por el apoyo económico brindado a través del proyecto U 47899 F.

Un especial agradecimiento al Dr. Antonmaria Minzoni Alessio por su compromiso e integridad académica: gracias por compartir su experiencia e invaluable tiempo en este proyecto.

A mis sinodales: Dra. Ana Margarita Guzmán Gómez y Dra. María del Lourdes Esteva Peralta por sus importantes aportaciones y comentarios.

A los que además de enseñar en las aulas fueron buenos amigos fuera de éstas : Ana Meda, Javier Bracho, Germán Valle, Leobardo Fernández.

A mis amigos de la facultad y cómplices en la vida que hicieron de esta etapa la más divertida.

Los primeros peldaños son siempre los más difíciles, hasta adquirir la coordinación necesaria. La coincidencia de nombre entre pie y pie hace difícil la explicación. Cuídese especialmente de no levantar al mismo tiempo el pie y el pie.

Julio Cortázar

Instrucciones para subir una escalera, fragmento.

*Para Silvia, Gabriel
Ruth y Daniel.
Con todo cariño
para mi otra familia.*

Índice general

1. Fisiología	9
1.1. La célula	9
1.2. Estructura general de la célula	10
1.2.1. Membrana celular	11
1.2.2. Proceso de difusión	12
1.2.3. Canales protéicos	13
1.3. Tejido excitable	14
1.3.1. Potenciales de membrana	14
1.3.2. Excitación: proceso de producción del potencial de acción	16
1.3.3. Propagación del potencial de acción	18
1.4. El corazón	19
1.4.1. Propiedades eléctricas del músculo cardíaco	20
1.5. Propagación del potencial eléctrico en el músculo cardíaco . .	22
1.5.1. Sistemas especializados de estimulación y conducción del corazón	22
2. Modelos para tejido excitable	27
2.1. Modelo de Hodgkin-Huxley	29
2.1.1. Hipótesis físicas para el modelo de Hodgkin-Huxley . .	29
2.1.2. Planteamiento del modelo	30
2.1.3. Ecuación de cable	30
2.1.4. Dinámica de canales iónicos	37
2.1.5. Ecuaciones del modelo	40
2.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo	40
2.2.1. Hipótesis físicas para el Modelo de FitzHugh- Nagumo	41
2.2.2. Planteamiento del Modelo	41
2.3. Modelo de Noble	43
2.3.1. Hipótesis físicas para el modelo de Noble	44

2.3.2.	Presentación del modelo	45
2.4.	Modelo de Beeler-Reuter	46
2.4.1.	Hipótesis físicas para el modelo de Beeler-Reuter	46
2.4.2.	Presentación del modelo	47
2.4.3.	Parámetros experimentales del modelo	48
3.	Propagación de ondas cardíacas	51
3.1.	Presentación del modelo	52
3.1.1.	Hipótesis físicas para el modelo de Hinch	52
3.1.2.	Planteamiento del modelo de Hinch	53
3.2.	Solución del sistema	56
3.2.1.	Onda viajera	56
3.3.	Estabilidad de la onda viajera	74
3.3.1.	Perturbación del sistema	75
3.3.2.	Análisis de Estabilidad	83
4.	Resultados y Conclusiones	93
4.1.	Solución en tejido sano	94
4.2.	Solución en tejido enfermo	98
4.3.	Conclusiones	103
	Bibliografía	105

Resumen

El documento que se presenta a continuación tiene como tema la propagación de ondas en tejido ventricular, desde su generación a nivel celular, hasta su representación en sistemas dinámicos.

Con la finalidad de familiarizarse con los conocimientos implícitos de los modelos para tejido excitable, el primer capítulo de este trabajo expone una explicación del proceso biológico que posteriormente se modela.

A manera de antecedentes, el segundo capítulo presenta y explica modelos matemáticos que han sido precursores del tema.

En el tercer capítulo se desarrolla un modelo para propagación de ondas cardíacas. Y por último, en el cuarto capítulo se muestran los resultados relevantes encontrados en el tercer capítulo y su relación con la parte fisiológica en la cual están establecidos.

A través del texto, en una primera instancia, se identifican y explican aspectos fundamentales para el planteamiento de modelos matemáticos para tejido excitable para posteriormente conjuntarse con un modelo en particular.

Basado en el artículo de **R.Hinch**, *Stability of Cardiac Waves*, el trabajo que se muestra es un esfuerzo por comprender las bases de conocimiento fisiológico y de razonamiento abstracto, que hacen posible la representación de una función vital específica por medio de un modelo matemático.

Capítulo 1

Fisiología

1.1. La célula

La unidad básica de los cuerpos con vida es la célula. Cada organismo multicelular es un agregado de muchas células diferentes unidas bajo estructuras intercelulares de soporte. Las células están adaptadas para desarrollar una o varias funciones en particular; aunque todas presentan características básicas parecidas de transformación de nutrientes en energía y eliminación de los mismos. Las células de un cuerpo viven y funcionan correctamente en tanto se mantengan las condiciones de normalidad de su medio.

El cuerpo humano cuenta con aproximadamente 10^{12} células organizadas en estructuras funcionales. Estas células viven esencialmente en un mismo medio constituido por líquido extracelular el cual, en el cuerpo humano, corresponde aproximadamente a una tercera parte del líquido total. Las dos terceras partes restantes del total del líquido corresponden a líquido intracelular. En el líquido extracelular se encuentran, entre otras sustancias, iones y nutrientes que las células requieren para mantener sus funciones. El líquido extracelular contiene grandes cantidades de iones de sodio y cloruro. En cambio, la constitución del líquido intracelular es diferente, este contiene una gran cantidad de iones de potasio, fosfatos y proteínas[1].

1.2. Estructura general de la célula

En general, las células se componen de las siguientes estructuras básicas:

- Membrana: estructura constituida por lípidos y proteínas que envuelve a la parte activa de la célula.
- Citoplasma: parte de la célula que contiene los orgánulos celulares y en la que se desarrollan la mayoría de las funciones celulares bioquímicas.
- Núcleo: parte de la célula cuya función es la de almacenamiento de la mayor parte del material genético generador del proceso de mitosis¹.

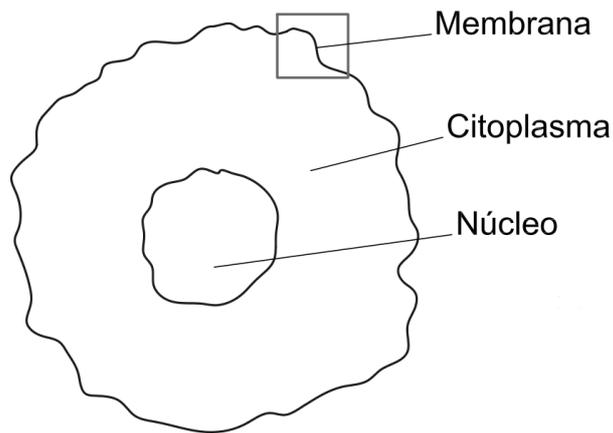


Figura 1.1: Estructura general de las células

Por la importancia que representa para este trabajo, únicamente consideraremos las funciones de la membrana celular, pues es la estructura cuya función es la de transportar sustancias del líquido extracelular al líquido intracelular y viceversa.

¹Es el reparto equitativo del material genético (ADN) para formar células hijas genéticamente idénticas.

1.2.1. Membrana celular

La membrana celular es la estructura que aísla y conecta a la célula con el medio en el que vive. Está constituida por una bicapa de lípidos que contienen moléculas de proteínas las cuales pueden atravesar por completo la membrana.

La membrana es el punto de contacto entre el interior y el exterior de la célula. Es a través de la membrana celular que la célula obtiene y secreta sustancias que le permiten un buen funcionamiento. La función principal de la membrana es entonces, el transporte de sustancias.

Para el transporte de sustancias existen dos tipos de procesos básicos: Transporte pasivo ó difusión, el cual se realiza a favor de un gradiente de concentración ó de potencial electroquímico y que no requiere gasto de energía ;y transporte activo, éste se realiza en contra de un gradiente de concentración ó de potencial electroquímico y requiere de gasto de energía.

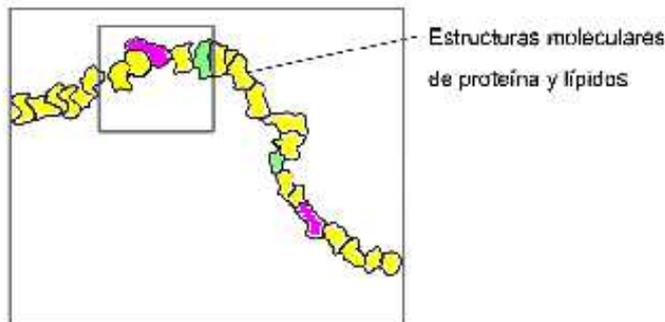


Figura 1.2: Estructura de la membrana celular.

1.2.2. Proceso de difusión

Desde el punto de vista físico, el proceso de difusión se puede pensar como un movimiento Browniano² de partículas, iones, moléculas, etc. que se encuentran en los componentes biológicos y que, a nivel macroscópico, presenta cierto orden o patrón de comportamiento.

Los medios intracelular y extracelular contienen suspendidas moléculas e iones en determinada concentración. Estas moléculas e iones de los líquidos corporales están en constante movimiento aleatorio el cual se manifiesta como energía en forma de calor. La energía se transfiere de molécula a molécula o de molécula a iones o a cualquier partícula en suspensión, creando un movimiento continuo conocido como difusión.

La difusión implica el movimiento de sustancias a través de los espacios intermoleculares de la membrana ó en combinación con alguna proteína transportadora.

A nivel celular, los procesos de difusión se llevan a cabo a través de la membrana celular, estos procesos de difusión se distinguen en dos tipos: simple y facilitada.

La *difusión simple* se produce a través de espacios intermoleculares o aperturas en la membrana. La difusión facilitada necesita la intervención de alguna proteína transportadora con las moléculas o los iones.

La difusión simple a través de la membrana celular se produce mediante dos vías:

- Una que depende de la liposolubilidad de la sustancia a transportar, es decir, del grado en que se disuelvan las sustancias en los lípidos (pues la membrana está constituida de estos),
- y otra que depende de *canales protéicos*, contenidos en la membrana, que van desde el medio extracelular al intercelular.

²Movimiento aleatorio que se observa en algunas partículas microscópicas que se hallan en un medio fluido. Recibe su nombre en honor a Robert Brown quien lo describe en 1827. El movimiento aleatorio de estas partículas se debe a que su superficie es bombardeada incesantemente por las moléculas del fluido sometidas a una agitación térmica.

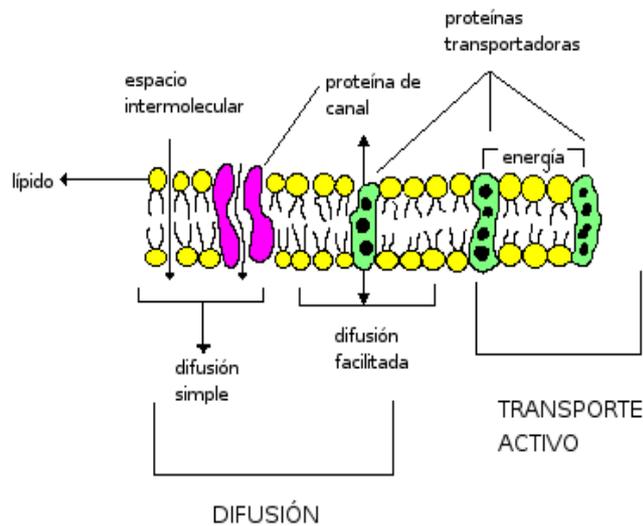


Figura 1.3: Transporte de sustancias en la membrana.

1.2.3. Canales protéicos

Los canales protéicos de la membrana celular proporcionan vías de transporte acuosas a través de los intersticios de las moléculas protéicas. Se distinguen por ser selectivamente permeables a algunas sustancias y por abrirse o cerrarse mediante un sistema de compuertas. Los canales protéicos que permiten el paso de iones reciben el nombre de *canales iónicos*³. De la apertura o cerradura de los canales protéicos depende en cierto grado el control de la permeabilidad de la membrana. La apertura de los canales se controla principalmente por dos vías: La primera responde a una **diferencia en el potencial eléctrico o voltaje** de la membrana y que es el mecanismo por el cual funcionan los canales iónicos. La segunda responde a la unión de sustancias químicas con la proteína molecular de la membrana, la cual, cambia su conformación producto de dicha unión.

³Los fisiólogos A. Hodgkin y A. Huxley estudiosos del comportamiento de células nerviosas y ganadores del Premio Nobel en 1963, proponen en su modelo matemático la existencia de canales iónicos en la membrana celular.

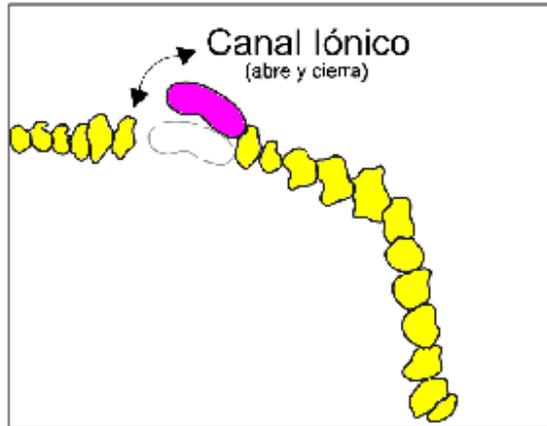


Figura 1.4: Canal protéico o iónico.

1.3. Tejido excitable

Entendemos como tejido a un conjunto de células que comparten funciones similares.

En los organismos algunas células son *excitables*, es decir, capaces de autogenerar impulsos electroquímicos en sus membranas. El tejido excitable tiene la particularidad de responder y desarrollar algún tipo de actividad cuando éste es expuesto a estímulos eléctricos.

El tejido excitable se divide en dos grandes grupos: tejido nervioso y tejido muscular. Ambos tienen el mismo principio de funcionamiento: *a través de cambios en los potenciales de membrana*. Se conoce como potencial de membrana a la diferencia de potencial eléctrico del interior de la célula con respecto al potencial eléctrico del exterior.

1.3.1. Potenciales de membrana

Las membranas de casi todas las células del organismo presentan potencial eléctrico, en particular, las células del tejido excitable.

El potencial de membrana está estrechamente ligado al transporte de sustancias del líquido intracelular al extracelular y viceversa, pues entre las sustancias intercambiadas se encuentran iones los cuales poseen cierta carga eléctrica.

En el organismo humano la baja cantidad de potasio que contiene el líquido extracelular, comparativamente con el líquido intracelular, hace que el potasio se difunda del interior al exterior de las células produciendo un transporte de cargas positivas al exterior. El proceso anterior crea un efecto de electropositividad en el interior y de electronegatividad en el exterior. Análogamente, el exterior celular contiene grandes cantidades de sodio y el interior celular contiene bajas cantidades de sodio. Los iones de sodio cargados positivamente se difunden al interior de la membrana y se produce un efecto similar al anterior, pero de mayor electropositividad en el interior de la célula y electronegatividad en el exterior. Los procesos anteriores en conjunto crean el potencial de membrana. ⁴

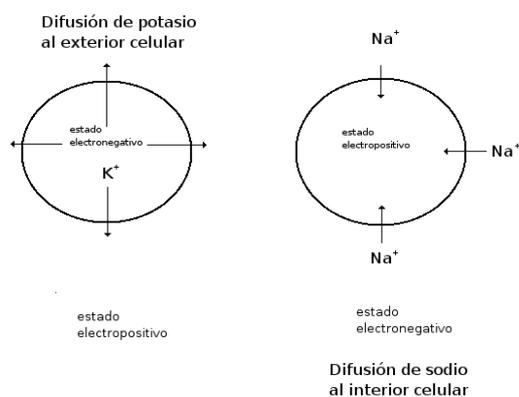


Figura 1.5: Potencial de membrana.

⁴Cabe mencionar que el potasio y el sodio no son las únicas sustancias que pueden crear el potencial de membrana, los iones de calcio representan una parte muy importante en el proceso de funcionamiento del corazón.

Cuando el potencial de membrana se somete a cambios bruscos o rápidos de los factores que generan el potencial de difusión⁵, es decir, cambios en:

- permeabilidad de la membrana a cada ión,
- concentraciones de los iones en el interior y exterior de la membrana,

Entonces se manifiesta un potencial de acción.

El potencial de acción viaja a través de fibras nerviosas y musculares transmitiendo un cambio de voltaje que codifica información.⁶

El potencial de membrana tiene un estado de **reposo** que corresponde al estado en que las fibras del tejido nervioso y muscular no transmiten señales.

1.3.2. Excitación: proceso de producción del potencial de acción

El proceso de potencial de acción se inicia cuando el potencial de membrana tiene una elevación inicial o cambio "suficientemente" grande. El potencial en reposo, negativo en estado normal, cambia de negativo a positivo y nuevamente a negativo. Esto se alcanza cuando la entrada de iones de sodio supera la salida de iones de potasio y se conoce como ***umbral de estimulación***. Para conducir una señal el potencial de acción se desplaza de extremo a extremo en las fibras.

El potencial de acción consta de las siguientes fases:

1. Fase de reposo o polarización.
2. Fase de despolarización: que consiste en la entrada de iones de sodio por la apertura de canales de sodio y cuya acción neutraliza el efecto polarizado.
3. Fase de repolarización: posterior a la apertura de los canales de sodio, estos empiezan a cerrarse mientras inicia la apertura de los canales de potasio.

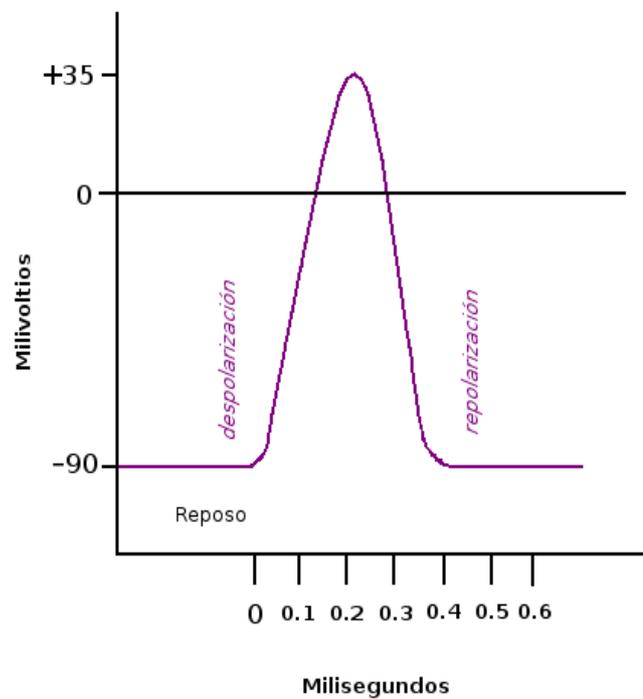


Figura 1.6: Registro de potencial en fibra nerviosa.

El potencial de acción puede ser desencadenado por diferentes factores que pueden producirse por:

- alteraciones mecánicas como aplicar presión en terminaciones nerviosas para excitar las fibras,
- efectos químicos como los que producen los neurotransmisores,
- por paso de electricidad a través de la membrana como en las células musculares de corazón e intestino.

⁵La polaridad de la carga eléctrica de cada ión también genera potencial de difusión, en este caso no se considera pues dicha polaridad es fija para cada ión.

⁶Como ejemplo de transmisión de información encontramos las señales nerviosas, mismas que se transmiten mediante potencial de acción.

1.3.3. Propagación del potencial de acción

Un potencial de acción obtenido en un punto de la membrana, generalmente, excita porciones adyacentes de la misma. Una fibra excitada en una porción desarrolla bruscamente mayor permeabilidad al sodio, con lo cual se crea un flujo de corriente en la membrana celular. El flujo de corriente en la membrana celular, a su vez, hace que el potencial de acción se extienda en forma explosiva. Este proceso corresponde a la fase de despolarización y se extiende a lo largo de la fibra dando lugar a un **impulso** nervioso o muscular.

El potencial de acción se propaga en dirección tal que se aleja del estímulo a lo largo de las fibras y hasta que toda la membrana queda despolarizada.

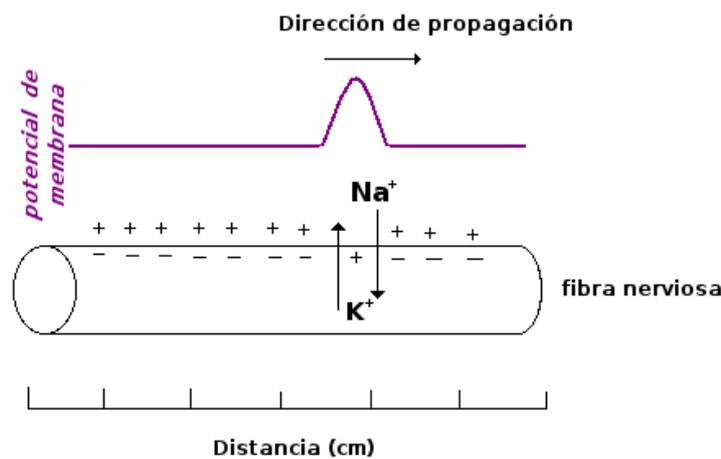


Figura 1.7: Propagación de potencial en fibra nerviosa.

*Una vez desencadenado el potencial de acción, éste se propaga y viaja por toda la membrana si las condiciones son adecuadas, o no viaja en lo absoluto si las condiciones no lo son.*⁷ Si el potencial de acción alcanza un punto de la

⁷Esto se conoce como principio de todo o nada.

membrana que no genera suficiente voltaje para estimular las áreas adyacentes la propagación de la despolarización se detiene, es decir, la propagación del potencial se bloquea.

Una vez que se ha producido un potencial de acción, no se puede producir un nuevo potencial en la misma fibra excitable mientras la membrana esté todavía despolarizada por el potencial de acción precedente. La duración en tiempo en la cual una fibra excitable no se puede estimular se conoce como *periodo de refractario*.

1.4. El corazón

El corazón es el principal órgano del aparato circulatorio. Está formado por músculo auricular, ventricular⁸ y fibras excitadoras y conductoras y actúa como una bomba que aspira e impulsa la sangre.

El órgano del corazón consta de una estructura compleja que se puede dividir de acuerdo con su estructura y funcionalidad.

Estructuralmente el corazón tiene cuatro cámaras:

Dos inferiores que corresponden a los ventrículos derecho e izquierdo y dos superiores que corresponden a las aurículas derecha e izquierda. Básicamente la estructura física del corazón, o lo que podemos entender como soporte, está constituido, en su mayor parte, por fibras musculares cuya función es la de contracción.

Funcionalmente, dentro de la estructura muscular del corazón se distinguen tres agrupamientos diferentes de células. Un primer grupo tiene la función de generar el potencial de acción y cuya particularidad es la de presentar autoexcitación. Un segundo grupo celular tiene la función de conducción del potencial de acción a través de la estructura del corazón. Y, por último, un grupo celular encargado de la función de contracción.

⁸Los músculos auricular y ventricular tienen estructura estriada de músculo esquelético, por lo que son capaces de contraerse.

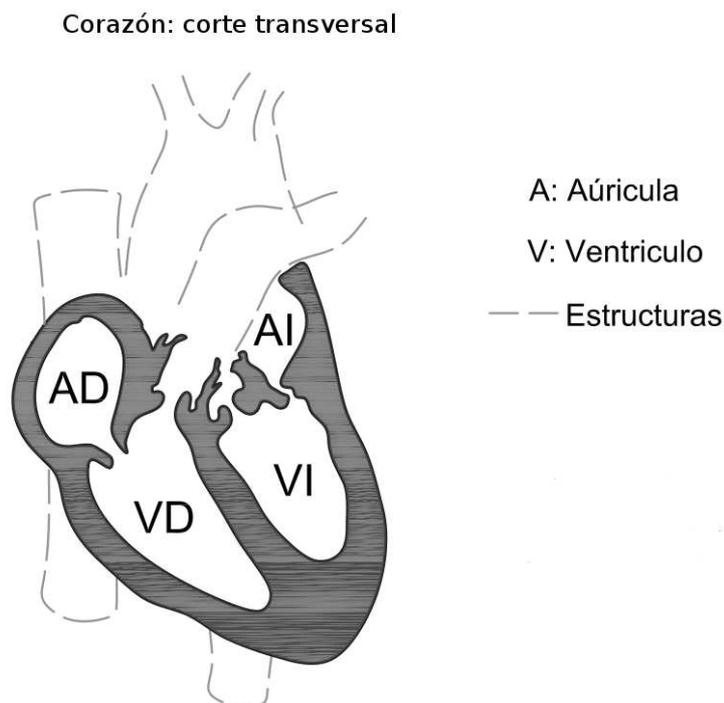


Figura 1.8: Estructura del corazón.

1.4.1. Propiedades eléctricas del músculo cardíaco

La estimulación eléctrica de las células cardíacas produce un potencial de acción que, al propagarse, inicia un proceso de contracción celular. La contracción de las células del músculo cardíaco tiene como finalidad la producción de un latido, mismo que a su vez, tiene como consecuencia final la formación del ciclo cardíaco.

La transmisión del impulso en el miocardio consta de una fase de despolarización y una fase de inversión de la polaridad. Estas fases tienen como principio de funcionamiento la apertura de canales iónicos.

La despolarización es producto de la apertura de **canales rápidos de sodio**, llamados de esa forma, porque permanecen abiertos muy poco tiempo

(orden 10^{-5}seg) y canales lentos de calcio y sodio que permanecen abiertas considerablemente más tiempo (10^{-2}seg)⁹. La fase de repolarización se debe a la apertura de canales de potasio.

Para todos los procesos anteriores, el funcionamiento de apertura de los canales es producto de la diferencia de voltajes entre el interior y el exterior de la membrana celular.

Características del músculo cardíaco

- La principal diferencia del músculo cardíaco con el resto del tejido muscular es el tiempo de duración de la contracción. La duración de la contracción en el músculo cardíaco es considerablemente mayor. Por lo anterior, el periodo refractario del músculo cardíaco es también considerablemente mayor.
- El potencial de membrana en reposo¹⁰ para el músculo cardíaco es de aproximadamente $-90mV$.
- Durante la fase de despolarización el potencial de membrana del músculo cardíaco alcanza $20mV$.
- El proceso de despolarización de las células cardíacas tiene una duración aproximada de $2mseg$.
- La despolarización es seguida de una fase de meseta y repolarización que dura alrededor de $200mseg$ o más. Como consecuencia, la repolarización no se completa hasta que el proceso de contracción ha pasado de la mitad.

⁹La apertura de dichos canales de calcio es lo que hace que el tejido del miocardio tenga un comportamiento distinto del resto del tejido muscular, pues el tejido del corazón se caracteriza por tener una fase considerablemente más larga de polarización.

¹⁰Cuando la célula se encuentra con potencial de membrana de reposo se conoce como estado polarizado

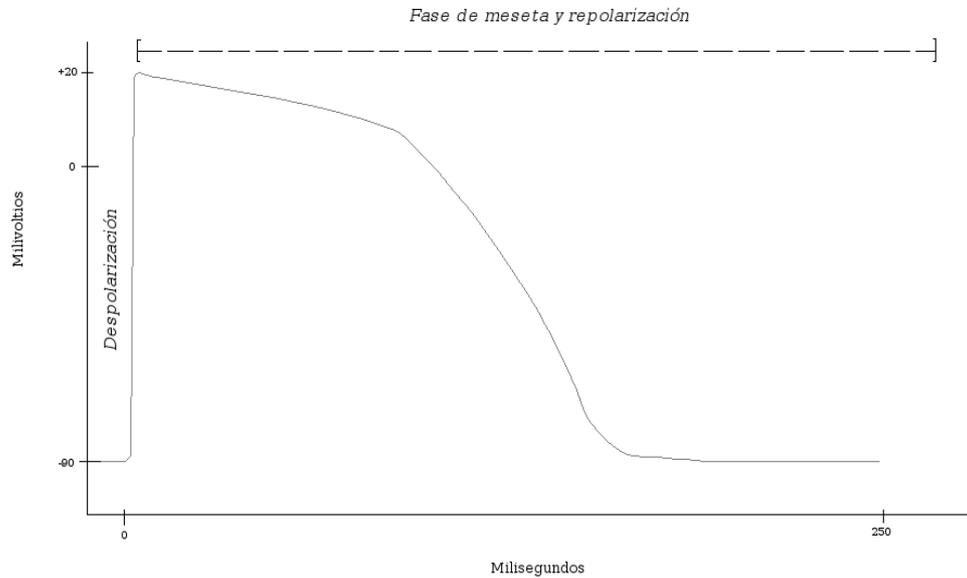


Figura 1.9: Potencial en músculo cardíaco.

1.5. Propagación del potencial eléctrico en el músculo cardíaco

El tejido muscular cardíaco no responde de manera homogénea al estímulo eléctrico. Dentro de la conformación del músculo existen grupos celulares especializados, cada uno con características particulares de permeabilidad¹¹, a través de los cuales se genera y conduce el potencial de acción.

1.5.1. Sistemas especializados de estimulación y conducción del corazón

Por el tipo de funciones que realizan en el corazón se distinguen cuatro estructuras:

1. Nódulo SA(Sinusal)

¹¹Cada grupo celular tiene características funcionales que se cree están determinadas por la permeabilidad de las células a ciertas sustancias, en el caso del tejido cardíaco, la funcionalidad de cada tejido en el estímulo, depende de la permeabilidad al sodio.

1.5. PROPAGACIÓN DEL POTENCIAL ELÉCTRICO EN EL MÚSCULO CARDÍACO²³

2. Nódulo AV (Auriculoventricular)
3. Vías internodulares
4. Sistema ventricular de Purkinje

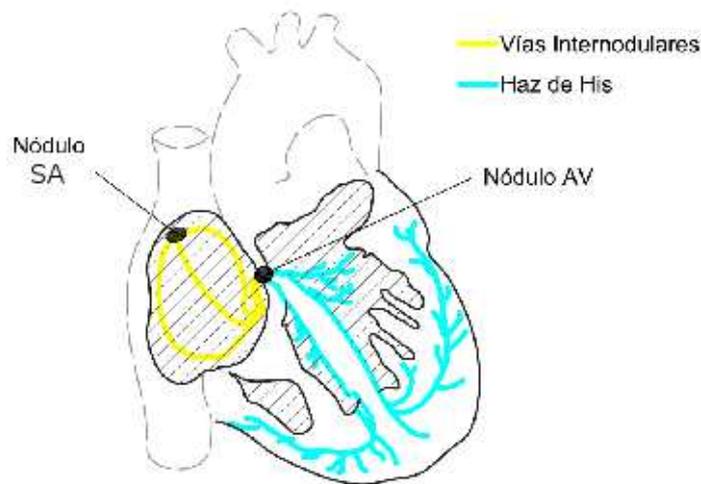


Figura 1.10: Sistemas de estimulación y conducción del corazón.

Nódulo SA

El nódulo SA se ubica en la parte superior de la aurícula derecha. Está constituido por músculo especializado situado en la pared auricular. Tiene fibras que carecen de filamentos contráctiles y que se conectan directamente con las fibras musculares de la aurícula, haciendo que cualquier potencial de acción que ahí se genere se propague inmediatamente a la pared muscular. El nódulo SA tiene fibras que son capaces de autoexcitarse, vía apertura de canales de sodio, y de causar descargas con contracciones rítmicas para controlar el latido.

El potencial de reposo para las fibras del nódulo SA es de -55 a -60 milivoltios¹², comparativamente menor que en las células ventriculares. A éste nivel de electronegatividad los canales rápidos de sodio están cerrados; de manera que la generación del potencial de acción se da a través de los canales lentos de sodio y calcio.

La elevada concentración de iones de sodio en el líquido extracelular junto con la electronegatividad natural en el interior celular produce filtración gradual de iones de sodio, los que aumentan el potencial de membrana hasta su valor umbral de $-40mv$, que es donde se activan los canales lentos de sodio y calcio.

Simultáneamente, los canales de potasio se activan permitiendo que el potencial intracelular regrese a su estado de reposo. Los canales de potasio se desactivan en un proceso más lento.

Con la salida de potasio de la membrana celular y posterior a alcanzarse el estado de reposo del tejido, se da un efecto de hiperpolarización (exceso de negatividad) temporal. La membrana celular llega a alcanzar de -55 a $-60mv$ al momento en que termina el potencial de acción. Finalmente, la membrana regresa a su punto umbral por la filtración de iones de sodio, creándose de nuevo un potencial de acción con el cual el proceso inicia nuevamente.

Como consecuencia, el potencial de acción se desarrolla más lentamente que en las fibras ventriculares, y de igual forma, sucede con el proceso de repolarización.

Vías internodulares

Los extremos del nódulo SA se conectan directamente con el músculo auricular a través de fibras situadas alrededor del músculo. El potencial de acción viaja del nódulo SA hacia afuera de éste (lo cual sucede casi siempre, pues recordemos que el potencial de acción viaja en dirección opuesta de donde se genera) y a través de las fibras auriculares. Las fibras auriculares diseminan el potencial de acción por la masa muscular auricular.

El conjunto de fibras del músculo auricular y cuya función es la de conducir con mayor velocidad el potencial de acción generado en el nódulo SA se conoce como vías internodulares. Éstas fibras conectan en sus extremos al nódulo sinoauricular(SA) con el nódulo auriculoventricular(AV).

¹²En el nódulo SA las membranas celulares son naturalmente permeables al sodio.

Nódulo AV

El sistema de conducción del potencial de acción está organizado de forma tal que el estímulo cardíaco no pasa directamente de las aurículas, que es donde se produce, a los ventrículos con demasiada rapidez. El nódulo auriculoventricular retiene el estímulo el tiempo suficiente que requieren las cavidades auriculares para vaciar el contenido sanguíneo en las cavidades ventriculares. El retraso se da en la zona de penetración a los ventrículos, y dura aproximadamente 0,04seg. A nivel celular, el retraso se ocasiona porque en esa porción existen pocas conexiones intercelulares comunicantes en el tejido.

Sistema ventricular de Purkinje

La conducción del impulso del potencial de acción del Nódulo Auriculoventricular al músculo ventricular, se da a través de la estructura formada por el Haz de His, también conocido como Haz Auriculoventricular. El Haz de His contiene en su estructura al sistema ventricular de Purkinje. El sistema ventricular de Purkinje está constituido por células especializadas que conducen el estímulo a velocidad considerablemente mayor que las células que forman el tejido ventricular. *Se cree que en las fibras de Purkinje existe una alta permeabilidad iónica en las uniones intercelulares, lo que hace que la velocidad de la transmisión del estímulo aumente*[1].

Dada la distribución de tejido de Purkinje en el corazón, el impulso llega al tejido ventricular de manera casi simultánea, de ahí que la contracción ventricular se de adecuadamente.

Una vez que el estímulo alcanza el músculo ventricular, el potencial de acción genera una onda eléctrica la cual viaja a través del tejido, desencadenando la contracción de las células ventriculares produciéndose un latido.

El mecanismo del potencial de acción que registra cambios transmembranales en el tiempo es el resultado del flujo de corrientes vía movimiento de iones en la membrana celular.

Este mecanismo se puede reproducir utilizando un modelo de la membrana

celular en forma de un circuito eléctrico equivalente, donde la membrana celular actúa como una capacitancia en paralelo con una serie de resistencias representados por los canales iónicos[3].

El próximo capítulo expone modelos matemáticos que representan el comportamiento del impulso eléctrico a través de diversos tejidos y que en buena medida se pueden considerar como antecedentes del modelo desarrollado en este trabajo.

Capítulo 2

Modelos para tejido excitable

Una de las funciones celulares más importantes es la regulación del potencial de membrana a través del control de canales iónicos. Células como neuronas y células musculares usan el potencial de membrana como señal para producir reacciones tales como secreciones responsables de mecanismos como la sinapsis y la contracción muscular, entre otros. El tejido excitable, tras recibir un estímulo, no regresa a su potencial de equilibrio aún cuando el estímulo ha sido retirado; de hecho, las células del tejido excitable generan un potencial de acción antes de regresar a su estado de reposo.

Existen reportes de estudios, anteriores al siglo XX, sobre el tejido excitable. Pero no es sino hasta mediados del siglo XX con los avances tecnológicos que se profundiza en el tema cuando se hace posible la medición del flujo de corriente a través de la membrana celular con el uso del método de pinza de voltaje.

La pinza de voltaje¹ consiste en un generador de corriente que mantiene un potencial de membrana fijo y dos electrodos conectados a un amplificador que registran la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la membrana celular. Al existir variaciones de voltaje, para mantener el potencial de membrana fijo, el generador de corriente produce una corriente igual en magnitud pero opuesta a la corriente iónica.

A partir de estas mediciones, se pueden estimar cambios de magnitud y tiempos de reacción de la permeabilidad de la membrana a ciertos iones como función del potencial de membrana.

¹Método inventado en 1940 por Keneth Cole y George Marmount.

El método de pinza de voltaje que hizo posible la medición del flujo de corriente a través de la membrana celular dió paso al estudio del comportamiento de las corrientes iónicas de sodio y potasio responsables de generar el impulso nervioso.

El modelo matemático de Hodgkin-Huxley ²fue el primero que reprodujo exitosamente observaciones experimentales para tejido excitable[4]. Los experimentos realizados por A.Hodgkin y A.Huxley probaron que la permeabilidad de la membrana celular al sodio y al potasio está directamente influenciada por el potencial de membrana, que es el principal responsable de la generación del *potencial de acción*[7].

Es a partir del modelo planteado por Hodgkin y Huxley que se han utilizado principios similares en el planteamiento de modelos para todo tipo de tejido excitable, entre estos, para tejido cardíaco.

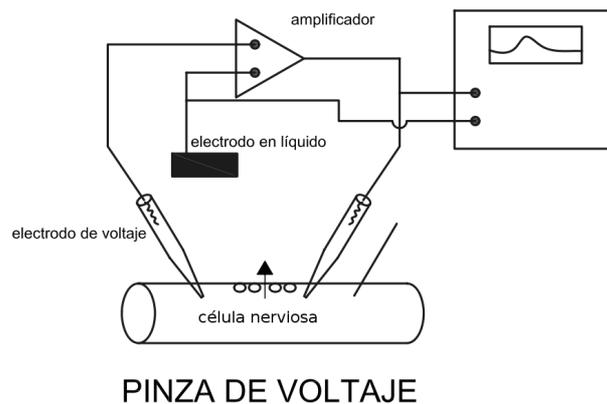


Figura 2.1: Pinza de voltaje

²Para fines prácticos, en este capítulo haremos referencia al modelo de Hodgkin Huxley como HH.

2.1. Modelo de Hodgkin-Huxley

El desarrollo exitoso de un método experimental eficiente³ para medir los cambios de potencial entre el interior y el exterior celular hizo posible la representación matemática del comportamiento de flujos en los canales iónicos. El método de pinza de voltaje concretado por los fisiólogos **A.Hodgkin** y **A.Huxley** (1952), creó el marco conceptual para la investigación de tejidos excitables.

2.1.1. Hipótesis físicas para el modelo de Hodgkin-Huxley

- El tejido excitable funciona como un circuito eléctrico[9]⁴.
- La corriente a través de la membrana es movida por iones de sodio, potasio y otros iones no identificados.
- Las corrientes iónicas son independientes unas de otras.
- La fuerza motora de los iones se produce por la diferencia de concentración entre el interior y el exterior de la membrana celular.⁵

Las variables utilizadas en el modelo HH corresponden a:

V potencial de membrana,

C capacitancia de la membrana celular,

g_{na} conductancia para el sodio,

g_k conductancia para el potasio,

³La invención de la pinza de voltaje permitió el desarrollo de los métodos experimentales que estudian el comportamiento de tejido excitable. Previo a la invención de éste método, los datos obtenidos en las mediciones experimentales eran, generalmente, erráticos.

⁴Un circuito eléctrico es un dispositivo que se describe en términos de cantidades físicas como voltaje (V) y corriente (I). El voltaje se puede pensar como la presión que empuja electrones en un medio conductor y la corriente como la medida del flujo de electrones.

⁵Los iones viajan de gradientes de mayor concentración a gradientes de menor concentración llevando consigo una carga eléctrica, esto se conoce como Potencial de Nernst.

- g_l conductancia para otros iones⁶,
- V_i Voltaje de reposo para el ión i ,
- I_a corriente inducida,
- m función asociada a la activación del canal iónico por sodio,
- n función asociada a la activación del canal iónico por potasio,
- h función asociada a la desactivación de canal por cargas de sodio,
- α_i, β_i funciones exponenciales de ajuste para el comportamiento de apertura y cerradura de canal para la función i (tasa de transferencia de iones al interior y al exterior de la célula).

2.1.2. Planteamiento del modelo

El modelo de HH consta de cuatro ecuaciones, una que corresponde a la dinámica de voltaje y las otras tres correspondientes a la dinámica de activación de canales.

Para la ecuación relacionada con la dinámica de voltaje, se utiliza una ecuación de cable que represente el circuito eléctrico asociado al modelo. Las ecuaciones relacionadas con la dinámica de los canales describen el comportamiento de las conductancias que, a su vez, determinan la corriente para cada canal.

2.1.3. Ecuación de cable

La membrana celular separa diferentes concentraciones iónicas en el interior y exterior celular generando con esto una diferencia de voltajes. El método de pinza de voltaje fija el potencial de membrana y registra la corriente necesaria para mantener dicho potencial constante.

En los estudios experimentales realizados por Hodgkin-Huxley se logró aislar cada corriente iónica por medio de la inhibición química de las sustancias

⁶El subíndice l corresponde a las corrientes generadas por iones distintos a sodio y potasio.

involucradas en las corrientes. Una vez aisladas las corrientes se puede suponer que son independientes unas de otras; la corriente que fija el voltaje representa en el modelo una corriente inducida.

El circuito eléctrico que modela la corriente eléctrica a través de la membrana celular es un circuito en paralelo con la siguiente estructura: C corresponde a la capacitancia⁷ de la membrana, g_i ⁸ a la conductancia para el ión i , V_i corresponden al voltaje de reposo para el ión i , I_i denotará la corriente para el ión i .

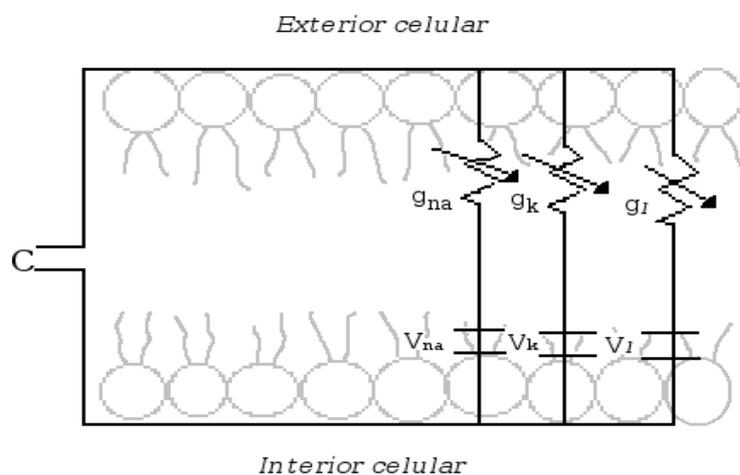


Figura 2.2: Circuito utilizado para el modelo HH.

Usando la ley de Ohm y la función del condensador tenemos que:

$$V = RI,$$

$$C\dot{V} = I.$$

Siendo R una medida que indica el impedimento de flujo de corriente, y g una medida de conductancia dada por $g = \frac{1}{R}$.

⁷La capacitancia de la membrana hace referencia a la propiedad natural de la membrana de retener la energía electrostática.

⁸La conductancia hace referencia a la inversa de la resistencia (oposición que recibe un conductor al movimiento de electrones).

Entonces,

$$V = \frac{I}{g} \implies Vg = I.$$

A partir de los datos obtenidos experimentalmente, el modelo supone que las corrientes son dependientes del tiempo, pues al aplicar voltajes fijos las conductancias dependen del tiempo⁹.

Para cada conductancia¹⁰ tenemos la relación:

$$g_{na} = \frac{I_{na}}{V - V_{na}},$$

$$g_k = \frac{I_k}{V - V_k},$$

$$g_l = \frac{I_l}{V - V_l}.$$

Tomando en cuenta que experimentalmente se induce una corriente eléctrica y usando la primera ley de Kirchoff¹¹, entonces la corriente iónica total queda determinada por la suma de las corrientes iónicas para el sodio, potasio y otros iones junto con un término de corriente inducida I_a .

La corriente generada por los canales estará dada por:

$$I = I_{na} + I_k + I_l,$$

por lo que si:

$$C\dot{V} = I$$

$$C\dot{V} = g_{na}(V - V_{na}) + g_k(V - V_k) + g_l(V - V_l).$$

Dado que cada canal tiene una conductancia particular, provisionalmente nos referiremos a estas como \tilde{g}_i y, posteriormente en el trabajo, se mostrará como

⁹Estos se puede ver pues al pasar de un voltaje a otro de mayor intensidad las conductancias no aumentan instantáneamente, aumentan cuando pasa cierto tiempo y alcanzan un nivel fijo.

¹⁰El comportamiento de las conductancias puede variar para cada tejido en específico, en el caso del axón utilizado en el modelo, la relación que se encontró fue lineal.

¹¹Esta ley sostiene que dado un punto de unión o nodo de un circuito, la suma de las corrientes que entran es igual a la suma de las corrientes que salen.

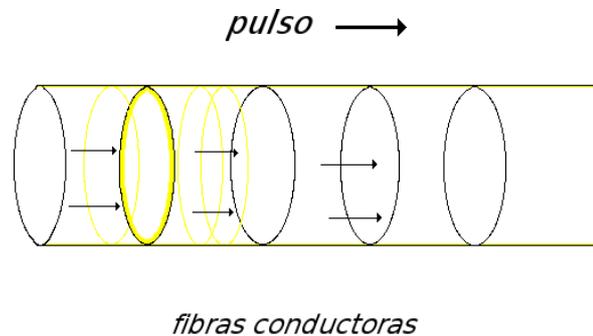
se determinan.

Utilizando que la corriente inducida I_a es igual pero de signo opuesto a la corriente generada por los canales, la ecuación de un segmento de cable correspondiente al modelo es:

$$C\dot{V} = -\tilde{g}_{na}(V - V_{na}) - \tilde{g}_k(V - V_k) - \tilde{g}_l(V - V_l) + I_a.$$

Ecuación de cable en tejidos

El razonamiento del modelo de HH se puede hacer extensivo a sistemas más complejos como tejidos ó fibras.



En el contexto de tejidos excitables, podemos pensar al conjunto de células agrupadas en fibras conductoras como cables eléctricos divididos en segmentos y acoplados a través de los cuales viajan los pulsos.

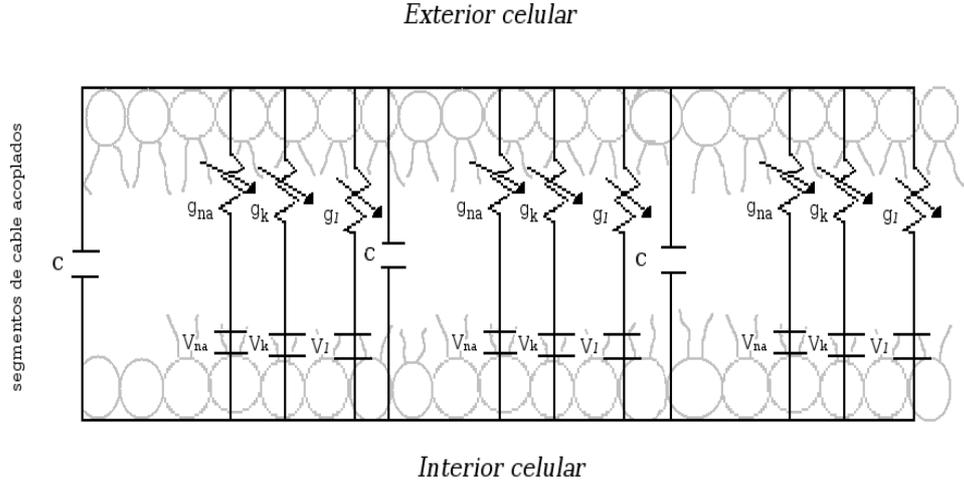


Figura 2.3: Acoplamiento de segmentos de cable

La corriente total va a estar dada por corriente transmembranal y por corriente axial.

La corriente transmembranal es producto de la capacitancia y las corrientes iónicas mientras que corriente axial se debe al transporte de cargas.

La corriente transmembranal es de la forma:

$$I_t = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right), \quad (2.1)$$

con p perímetro de la fibra, C_m capacitancia e I_{ion} la corriente generada por los canales en una unidad de área de la membrana.

La corriente axial tiene dos componentes: corriente intracelular y corriente extracelular. Para un segmento de cable de tamaño Δx las corrientes intracelular y extracelular son funciones lineales del voltaje dadas por[7]:

$$\begin{aligned} V_i(x + \Delta x) - V_i(x) &= -I_i(x)r_i\Delta x \\ V_e(x + \Delta x) - V_e(x) &= -I_e(x)r_e\Delta x. \end{aligned}$$

Cuando $\Delta x \rightarrow 0$,

$$I_i = \frac{-1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}, \quad (2.2)$$

$$I_e = \frac{-1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}, \quad (2.3)$$

con $r_{i,e}$ ¹² las respectivas resistencias por unidad de longitud.

En un contexto en el que no existen fuentes adicionales de corriente,

$$V = V_i - V_e. \quad (2.4)$$

Por lo que cualquier cambio en las corrientes intracelular y extracelular se deberá a un cambio en la corriente transmembranal I_t , utilizando la ley de Kirchoff se tiene la siguiente relación,

$$I_i(x) - I_i(x + \Delta x) = I_t \Delta x = I_e(x + \Delta x) - I_e(x),$$

en el límite cuando $\Delta x \rightarrow 0$,

$$I_t = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x}. \quad (2.5)$$

La corriente axial total estará dada por:

$$I_T = I_i + I_e, \quad (2.6)$$

con I_T constante, pues en cada sección de cable hay balance entre corrientes.

Sustituyendo (2.2) y (2.3) en (2.6) se tiene:

$$I_T = \frac{-1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{-1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}, \quad (2.7)$$

sabemos por (2.4) que:

$$\frac{\partial V}{\partial x} = \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{\partial V_e}{\partial x},$$

¹²En general, las resistencias son $r_i = \frac{R_c}{A_i}$ donde R_c es la resistencia del citoplasma celular y A_i es el área de corte del cilindro.

sustituyendo en (2.7):

$$\begin{aligned} I_T &= \frac{-1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{-1}{r_e} \left(\frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x} \right) \\ &= -\frac{r_i + r_e}{r_i r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \\ -I_T &= \frac{r_i + r_e}{r_i r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}. \end{aligned}$$

Reordenando la ecuación anterior,

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T$$

de manera que,

$$-I_i = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T \quad (2.8)$$

entonces:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(-I_i \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T \right). \quad (2.9)$$

Utilizando (2.5) sustituimos en (2.9), recordando que I_T es constante:

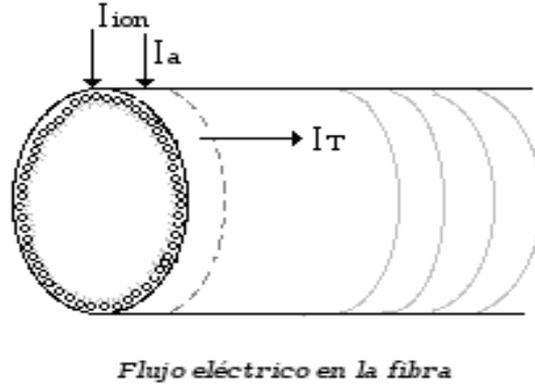
$$I_t = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right). \quad (2.10)$$

Por (2.1):

$$I_t = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right) = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right),$$

si a esto se le aplica una corriente externa I_a se tiene:

$$\begin{aligned} \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} &= p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} + I_a \right) \\ C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} + I_a &= \frac{1}{p(r_i + r_e)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}. \end{aligned}$$



Sin pérdida de generalidad sea $R = p(r_i + r_e)$ una resistencia por unidad de área, entonces, la ecuación de cable para una fibra es:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - I_{ion} - I_a.$$

Incorporando las corrientes iónicas a la ecuación, la ecuación de cable para la fibra es:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \tilde{g}_{na}(V - V_{na}) - \tilde{g}_k(V - V_k) - \tilde{g}_l(V - V_l) - I_a. \quad (2.11)$$

2.1.4. Dinámica de canales iónicos

Dado que el método de pinza de voltaje permite fijar el potencial de membrana, las corrientes iónicas pueden ser medidas para distintos niveles de voltaje.

A.Hodgkin y A. Huxley descubrieron que la permeabilidad de la membrana al sodio y al potasio está directamente influenciada por el potencial de acción en ésta, es decir, *las conductancias para cada ión dependen del voltaje*. Las conductancias de cada canal se determinaron a partir de los datos experimentales obtenidos con el método de pinza de voltaje; en su modelo, Hodgkin y Huxley ajustaron ecuaciones diferenciales al comportamiento experimental.

Conductancia del Potasio

La conductancia del potasio g_k obedece una ecuación diferencial de estructura:

$$\frac{dg_k}{dt} = f(v, t),$$

con $v = V - V_k$ y $V_k = \text{potencial de reposo para el potasio}$,

la cual se reescribió en términos de una variable $n(t)$ que resuelve una E.D.O.¹³ de primer orden, de manera que:

$$g_k = \bar{g}_k n^4,$$

donde \bar{g}_k es una constante y n es una función que representa la fracción de canales abiertos tras aplicar un voltaje fijo al tiempo t .

Si definimos $n_\infty(v)$ como la proporción de canales abiertos en estado estacionario después de aplicar un voltaje por un tiempo considerablemente largo y a $\tau_n(v)$ como el tiempo que tarda en alcanzarse¹⁴ $n_\infty(v)$, la función n satisface:

$$\tau_n(v) \frac{dn}{dt} = n_\infty(v) - n.$$

Esta función se puede reescribir en términos de funciones exponenciales de ajuste $\alpha_n(v)$ y $\beta_n(v)$, donde $\alpha_n(v)$ determina la tasa de transferencia de iones de sodio del interior hacia el exterior celular y $\beta_n(v)$ determina la tasa de transferencia de iones de sodio del interior al exterior celular¹⁵.

Sean:

$$n_\infty(v) = \frac{\alpha_n(v)}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)} \quad \tau_n(v) = \frac{1}{\alpha_n(v) + \beta_n(v)},$$

¹³Ecuación diferencial ordinaria.

¹⁴Estas funciones se determinan ajustando curvas válidas para todo voltaje aplicado a tiempos discretos.

¹⁵Estas funciones también se pueden reescribir como:

$$\alpha_n = \frac{n_\infty}{\tau_n} \quad \beta_n = \frac{1 - n_\infty}{\tau_n}$$

entonces se puede reescribir:

$$\frac{dn}{dt} = (1 - n)\alpha_n(v) - n\beta_n(v).$$

Conductancia del Sodio

En el caso de la conductancia del sodio, los datos experimentales sugieren que ésta depende de dos procesos: uno que activa la corriente de sodio y otro que la desactiva, entonces

$$g_{na}(v) = g_{na}^- m^3 h,$$

donde $m(t)$ es la variable de activación de los canales de sodio y $h(t)$ la variable de desactivación, ambas funciones son E.D.O. de primer orden.

En el caso del sodio $m(t)$ corresponde a la fracción de canales de sodio activados en el interior de la membrana y $(1 - m(t))$ a los activados en el exterior; $h(t)$ corresponde a la fracción de canales desactivados en el exterior de la membrana y $(1 - h(t))$ a la proporción de canales desactivados en el interior. Esta diferencia se da porque los tiempos para cada proceso son diferentes¹⁶. Análogamente al razonamiento para la función de activación en la conductancia del potasio, estas funciones satisfacen:

$$\begin{aligned} \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m(m) \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h(h). \end{aligned}$$

Exponentes de las funciones de activación y desactivación de canales

El exponente de la función de activación de potasio (n^4) en la conductancia del potasio se puede explicar si se piensa que para que exista transferencia de iones en la membrana es necesario que existan 4 moléculas similares ocupando una región de la membrana.

En la conductancia del sodio, por otro lado, los exponentes de las funciones corresponden a 3 (m^3) y 1 (h) y se explican si se piensa que en el interior de la membrana existen 3 moléculas activadoras no bloqueadas por una molécula desactivadora.

¹⁶Lo anterior implica que $1 - m(t) \neq h(t)$.

2.1.5. Ecuaciones del modelo

Finalmente, las ecuaciones del modelo HH son:

$$C \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{1}{R} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - g_{na} m^3 h (V - V_{na}) - g_k n^4 (V - V_k) - g_l (V - V_l) \quad (2.12)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \quad (2.13)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \quad (2.14)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \quad (2.15)$$

2.2. Modelo de FitzHugh-Nagumo

En su trabajo realizado entre 1955 y 1969, FitzHugh¹⁷ simultáneamente con Nagumo, quien aportó el modelo de circuito eléctrico, explicaron el comportamiento del impulso nervioso con una modificación del modelo HH; y lo redujeron a un sistema de dos ecuaciones. A diferencia del modelo de HH, este tipo de modelo permite una representación cualitativa del impulso nervioso.

El modelo de FitzHugh-Nagumo toma como base matemática la ecuación de Van der Pol, utilizada para representar circuitos con un término de relajación no lineal¹⁸. Y considera el hecho de que las escalas de tiempo para las variables m, n, h , es decir, las variables asociadas a la activación y desactivación de los canales, no son del mismo orden. La variable m (correspondiente a la activación de canales de sodio) es mucho más rápida que las otras[7].

¹⁷Doctor en Biofísica pionero en la investigación computacional de modelos matemáticos para fenómenos de tipo umbral.

¹⁸La ecuación general está dada por:

$$\frac{\partial^2 v}{\partial t^2} + v + \epsilon(v^2 - 1) \frac{\partial v}{\partial t} = 0$$

Donde ϵ representa un término que determina la no linealidad del sistema. Obsérvese que si $\epsilon = 0$ se tiene un oscilador armónico simple.

2.2.1. Hipótesis físicas para el Modelo de FitzHugh-Nagumo

Dentro de la dinámica de activación de los canales se observa que[7]:

$$\tau_m(v) \ll \tau_n(v) \quad \tau_m(v) \ll \tau_h(v),$$

es decir, la variable de activación de canales de sodio $m(t)$ responde mucho más rápido a los cambios en el voltaje que las otras variables para los canales ($n(t)$ y $h(t)$).

La variable de activación de los canales de sodio $m(t)$ responde casi a la par que las variaciones del voltaje, mientras que la variable de activación de los canales de potasio $n(t)$ responde cuando la corriente de sodio se está desactivando, es decir, con una escala de tiempo similar a $h(t)$.

Esta variación de escalas produce el efecto de que la corriente de sodio es activada con un incremento de potencial y desactivada por una caída de potencial¹⁹.

2.2.2. Planteamiento del Modelo

La aproximación de FitzHugh-Nagumo se basa en distinguir la dinámica de las variables rápidas de la dinámica de las variables lentas:

- m y v son variables rápidas,
- n y h son variables lentas.

De esta forma se puede explicar el plano fase del modelo HH en la fase inicial del proceso de potencial de acción (proceso de excitación) a partir del comportamiento de las dos variables rápidas, haciendo constantes las variables lentas, con lo que se reduce el sistema a uno de dos ecuaciones:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dv}{dt} &= -\tilde{g}_k \mathbf{n}_o^4 (v - v_k) - \tilde{g}_{na} \mathbf{h}_o (v - v_{na}) - \tilde{g}_l (v - v_l) \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m. \end{aligned}$$

¹⁹Durante el periodo de tiempo en el que el potencial es elevado m alcanza fácilmente a m_∞ . Si la corriente aplicada es suficientemente grande para elevar el potencial por encima del umbral antes de que el sistema regrese a su estado de reposo m aumentará, incrementando la entrada de sodio y por lo tanto el potencial. El incremento en el potencial disminuye h y g_{na} .

Nótese que \mathbf{n}_0 y \mathbf{h}_0 son constantes.

O bien, se puede tomar en el modelo una variable rápida junto con una lenta para obtener la descripción del plano fase del modelo HH. Para lo anterior se asume que $m(t)$ es función instantánea de v , es decir, $m(t) = m_\infty(v)$ para todo t y se usan propiedades de simetría entre $n(t)$ y $h(t)$ reescribiendo una en términos de la otra:

$$\begin{aligned} -C_m \frac{dv}{dt} &= \tilde{g}_k n^4 (v - v_k) + \tilde{g}_{na} m_\infty(v)^3 (v - v_{na}) (\mathbf{0}, \mathbf{8} - \mathbf{n}) + \tilde{g}_l (v - v_l) \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n. \end{aligned}$$

El término de simetría es ($\mathbf{h} = \mathbf{0}, \mathbf{8} - \mathbf{n}$).

El modelo general de FitzHugh-Nagumo reproduce el comportamiento del plano fase del modelo HH para una variable rápida de excitación v , y una variable lenta de recuperación w . Los ceros de la variable rápida tienen forma cúbica mientras los ceros de la variable lenta son monótonos crecientes. El sistema no adimensional se representa por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{d\tau} + F(V) + \iota &= -I_a \\ L \frac{d\iota}{d\tau} + RI_a &= V - V_0, \end{aligned}$$

con: τ unidad de tiempo dimensional, L inductor²⁰, ι corriente a través del inductor-resistor, V_0 el potencial a través de la batería asociada al circuito.

La función $F(V)$ tiene forma cúbica, los ceros de ésta se toman como $V = 0$ para el menor y $V = V_1$ para el mayor. Como resistencia pasiva del circuito se toma $R_1 = \frac{1}{F'(0)}$.

²⁰Un inductor es un componente del circuito eléctrico que almacena energía en forma de campo magnético y que guarda la siguiente relación con la corriente: $V = L\dot{I}$

El sistema adimensional²¹ se reescribe como:

$$\epsilon \frac{dv}{dt} = f(v) - w - w_0 \quad (2.16)$$

$$\frac{dw}{dt} = v - \gamma w - v_0, \quad (2.17)$$

donde:

$$\begin{aligned} \epsilon &= \frac{R_1^2 C_m}{L} & w_0 &= \frac{R_1 I_a}{V_1} \\ v_0 &= \frac{V_0}{V_1} & \gamma &= \frac{R}{R_1}. \end{aligned}$$

Estructura de $f(v)$

La función específica $f(v)$ más común para modelos de tejido excitable es de forma polinomial ó escalonada:

$$\begin{aligned} f(v) &= Av(v - \alpha)(1 - v) \\ f(v) &= H(v - \alpha) - v, \end{aligned}$$

con $0 < \alpha < 1$ ó bien H función escalonada en el otro caso.

2.3. Modelo de Noble

El modelo de Noble²² (1961) para tejido de Purkinje es una de las primeras modificaciones del modelo de HH para tejido excitable no nervioso²³. Noble toma la estructura de las ecuaciones obtenidas en HH para tratar de

²¹Las ecuaciones adimensionales se obtienen haciendo:

$$\begin{aligned} v &= \frac{V}{V_1} & w &= \frac{R_1 I_a}{V_1} \\ f(v) &= \frac{-R_1 F(V_1 v)}{V_1} & t &= \frac{L\tau}{R_1} \end{aligned}$$

²²Biólogo inglés investigador de sistemas biológicos pionero en la presentación de un modelo computacional del corazón.

²³El tejido de Purkinje está formado por células musculares con funciones especiales de conducción del impulso en el corazón.

explicar el comportamiento del potencial de acción en las células que forman las fibras de Purkinje y de las células que forman el marcapasos cardiaco (Células del Nódulo SA).

Las células de Purkinje difieren del tejido nervioso en el proceso de despolarización, pues para procesos de despolarización de larga duración se observa una disminución pasajera en la permeabilidad de la membrana a los iones de potasio. Posteriormente esta disminución a la permeabilidad del potasio aumenta lentamente.

2.3.1. Hipótesis físicas para el modelo de Noble

Algunas de las hipótesis utilizadas por Noble para el nuevo modelo son:

- Al igual que el modelo HH, este modelo asume que la corriente eléctrica se genera por la diferencia de gradientes en el interior y exterior celular²⁴.
- La permeabilidad de las células de Purkinje al sodio presenta comportamiento similar a las células nerviosas utilizadas en el modelo HH.
- Experimentalmente, el comportamiento del potasio tiene una diferencia notable: presenta dos tipos de comportamiento de acuerdo con el tiempo de reacción al estímulo. Se distinguen entonces dos funciones asociadas a la conductancia del potasio.
- La corriente generada por otros iones contiene cloruro y aniones, que tienen carga eléctrica negativa.
- El circuito eléctrico asociado a este modelo difiere en que relaciona al potasio dos resistencias no lineales. *Lo anterior supone que el potasio se mueve a través de dos tipos de canales distintos*²⁵. El primer canal responde instantáneamente al potencial de membrana, mientras el segundo canal responde lentamente, al igual que en el modelo HH.

²⁴Con esto descarta factores metabólicos que pudieran contribuir a la generación del potencial.

²⁵En la ecuación de cable esto se representa mediante los dos términos de conductancia g_{k1} y g_{k2} .

- El potencial se mide de forma contraria al modelo HH, el flujo de corriente se mide del interior al exterior celular²⁶, $v = V_i - V$.

Las variables utilizadas en este modelo son:

- V potencial de membrana,
- m función de densidad de probabilidad asociada a la activación del canal iónico por sodio,
- n función de densidad de probabilidad asociada a la activación del canal iónico por potasio,
- h función de densidad de probabilidad asociada a la desactivación de canal por cargas de sodio,
- α_i, β_i funciones exponenciales de ajuste para el comportamiento de apertura y cerradura de canal para la función i (tasa de transferencia de iones al interior y al exterior de la célula),
- C capacitancia de la membrana celular,
- g_{na} conductancia del sodio,
- $g_{k_{1,2}}$ conductancia del potasio para el canal $i = 1, 2$,
- g_{An} conductancia para aniones,
- V_i Voltaje de reposo para el ión i ,
- I_{An} corriente generada por aniones.

2.3.2. Presentación del modelo

Bajo las hipótesis anteriores, las ecuaciones del modelo de HH se modificaron para ajustar a los datos experimentales. Se introdujo una aproximación empírica para g_{k1} ²⁷, g_{k2} se tomó como en el modelo HH con una constante diferente para \tilde{g}_{k2} ; y una modificación para las tasas α_i y β_i para adecuar a

²⁶Esta variación se adopta a partir del trabajo experimental, el potencial de reposo se toma como una cantidad negativa mientras que el potencial de acción generado se toma como una cantidad positiva.

²⁷ $g_{k1} = 1,2exp\left[\frac{-V_m-90}{50}\right] + 0,15exp\left[\frac{V_m+90}{60}\right]$

las condiciones del tejido²⁸.

Las ecuaciones para el modelo de Noble son las siguientes:

$$\begin{aligned} C \frac{dV}{dt} &= g_{na} m^3 h (V_{na} - V) + (g_{k1} + g_{k2}) n^4 (V_k - V) + g_{Na} (V_{An} - V) \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V)(1 - n) - \beta_n(V)n \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h. \end{aligned}$$

2.4. Modelo de Beeler-Reuter

Este modelo propuesto en 1976 fue el primero en describir el comportamiento de células ventriculares[19], éstas presentan un comportamiento comparativamente más complejo que las células nerviosas y esencialmente distinto al tejido de Purkinje.

2.4.1. Hipótesis físicas para el modelo de Beeler-Reuter

- La corriente eléctrica se genera por la diferencia de gradientes entre el interior y el exterior celular.
- La corriente²⁹ a través de la membrana involucra cuatro tipos de canales.
- Se tienen dos corrientes de entrada: una corriente rápida de sodio (I_{na}) y una corriente lenta principalmente formada por iones de calcio (I_s). Se tienen dos corrientes de salida de iones de potasio I_{k1} e I_{k2} , la primera corriente es independiente del tiempo y rectifica el potencial mientras que la segunda depende del tiempo y voltaje.

²⁸Los procesos de activación y desactivación en las fibras de Purkinje son más lentos que en las células nerviosas.

²⁹En este modelo todas las corrientes se modelan linealmente, es decir, tienen estructura tipo: $I_i = (V - V_i)g_i$

- La corriente rápida de sodio es la principal responsable de la generación del potencial de acción. La corriente lenta de calcio determina la fase de meseta³⁰.
- El flujo de corriente se mide del interior al exterior celular.

2.4.2. Presentación del modelo

Las variables utilizadas para el planteamiento del modelo son:

- V potencial de membrana,
- I_i corriente generada por el ión i ,
- I_a corriente inducida,
- C_a concentración intracelular de iones de Calcio,
- g_i conductancia para el ion i ,
- f, d funciones de apertura y cerradura de canales de calcio,
- m, h, j funciones de apertura y cerradura de canales de sodio³¹,
- k función de apertura del canal de potasio (I_{k2}),
- α_i, β_i funciones exponenciales de ajuste para el comportamiento de apertura y cerradura de canal para la función i (tasa de transferencia de iones al interior y al exterior de la célula),
- para la variable x , τ_x es el tiempo que tarda en alcanzarse la proporción de canales abiertos en el estado estacionario $n_{\infty x}$.

³⁰El canal de calcio también es responsable de la respuesta contráctil de la célula.

³¹En este tipo de tejido j representa un segundo parámetro para la desactivación del canal, esta variable compensa la lentitud del proceso de reactivación de los canales de sodio.

Las ecuaciones que definen el modelo son:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{dt} &= -I_{k1} - I_{k2} - I_{na} - I_{Ca} + I_a \\ \frac{dC_a}{dt} &= -10^{-7} I_s + 0,07(10^{-7} - [C_a]) \\ \frac{dx}{dt} &= (x_\infty - x)/\tau_x \\ \tau_x &= 1/\alpha_x + \beta_x \\ x_\infty &= \alpha_x/\alpha_x + \beta_x, \end{aligned}$$

donde x es una variable representativa para cada función de la dinámica de canales (m, h, j, d, f, k).

La corriente independiente de potasio I_{k1} , está dada por la siguiente función:

$$I_{k1} = 0,35 \frac{[4e^{(0,04(V+85))}-1]}{e^{[0,08](V+53)}} + e^{[0,04(V+53)]} + \frac{0,2(V+23)}{1 - e^{[-0,04(V+23)]}}.$$

El resto de las corrientes, dependientes de funciones de apertura y cerradura de canales, son:

$$\begin{aligned} I_{na} &= (g_{na} m^3 h j + g_{nac})(V - V_{na}) \\ I_s &= \tilde{g}_s d f (V - V_s) \\ I_{k2} &= \tilde{I}_{k2} k. \end{aligned}$$

Los términos \tilde{i} representan constantes de ajustes para cada tipo de canal.

2.4.3. Parámetros experimentales del modelo

Los parámetros obtenidos experimentalmente para células ventriculares son los siguientes:

C_m	1	$\frac{\mu F}{cm^2}$
g_{na}	4	$\frac{mmho}{cm^2}$
g_{nac}	0,003	$\frac{mmho}{cm^2}$
g_s	0,09	$\frac{mmho}{cm^2}$
V_{na}	50	mV
V_s	$-82 * 3 - 13,0287 \ln[Ca]$	mV

El modelo presentado por Beeler-Reuter permite recrear el potencial de acción en las células ventriculares, mas no define las condiciones para su propagación.

El modelo propuesto por **R. Hinch** que se presenta en el siguiente capítulo, estudia el papel de la desactivación de los canales de sodio en la propagación del potencial de acción en células ventriculares.

Capítulo 3

Propagación de ondas cardíacas

El impulso eléctrico viaja desde el nódulo SA hasta el nódulo AV, donde se retrasan los impulsos durante un breve instante, y después continúa por la vía de conducción a través del haz de His hacia los ventrículos. El haz de His se divide en la rama derecha y en la rama izquierda, para proveer estímulo eléctrico a los dos ventrículos. En condiciones normales, mientras el impulso eléctrico se mueve por el corazón, éste se contrae entre 60 y 100 veces por minuto. Cada contracción de los ventrículos representa un latido[28].

En células cardíacas sanas el impulso eléctrico producto del proceso de despolarización se debe a la apertura de los canales iónicos de sodio. Durante la despolarización, el potencial de acción viaja a través del tejido generando frentes de ondas. Cuando el potencial de membrana disminuye demasiado lento, es decir, si la dinámica de desactivación de canales no es la correcta, el potencial de acción puede fallar en propagarse.

Los defectos en la conducción del impulso eléctrico en el corazón se manifiestan en arritmias que, en algunos, casos pueden culminar con paro cardíaco¹. El Síndrome de Brugada es una enfermedad producto de una mutación genética² que afecta el funcionamiento de los canales de sodio en el tejido ventricular.

¹Este tipo de manifestación se conoce como Síndrome de Muerte Súbita, SUDS por sus siglas en inglés.

²El gen afectado es el SCN5A.

El modelo de *Stability of Cardiac Waves* propuesto por **R. Hinch** se analiza a continuación, tiene como finalidad explicar la dinámica de los canales rápidos de sodio durante la propagación de los frentes de onda cardíacos presentes en observaciones experimentales en el tejido ventricular.

Las ecuaciones presentadas pretenden reproducir el frente generado durante la activación y desactivación de los canales rápidos de sodio.

3.1. Presentación del modelo

El modelo a presentar es un modelo simplificado³ el cual puede ser resuelto de forma analítica y que conserva las características cualitativas de los modelos cuya solución es, generalmente, obtenida de forma numérica.

A diferencia de los modelos tipo FitzHugh-Nagumo donde la variable de activación de canales es rápida y la variable de recuperación es lenta, las variables de este modelo tienen escalas de tiempo similar, donde ambas variables son rápidas.

Lo anterior se debe a que dadas las características del tejido ventricular la fase de repolarización no se contempla. Esto se ve reflejado en la introducción de una función escalonda (θ) en el modelo.

En particular, la estructura del modelo permite observar la importancia de la variable de activación en la propagación del frente y la variable de desactivación en mecanismos que conducen al bloqueo del frente.

Para realizar el análisis correspondiente en un primer paso se encontrarán las soluciones a las ecuaciones del sistema. Una vez identificados los estados de equilibrio, como segundo paso, se encontrará la estabilidad lineal de estos.

3.1.1. Hipótesis físicas para el modelo de Hinch

- El flujo de corriente eléctrica se genera por la diferencia de gradientes entre el interior y exterior de la membrana celular.
- El modelo contempla únicamente la fase de *despolarización* del tejido ventricular. Esto se puede hacer pues la diferencia en la magnitud

³Este es un modelo de dos ecuaciones tipo FitzHugh- Nagumo.

de tiempo de este proceso es comparativamente menor que la fase de meseta y repolarización en el mismo tejido, de manera que se pueden considerar como procesos independientes.

- Se tienen dos tipos de corrientes: una generada por sodio y la otra generada por potasio. El proceso de despolarización es producto de la apertura de los canales rápidos de sodio. El papel de la corriente de potasio es mantener el potencial de membrana de reposo mientras el tejido no está excitado⁴.
- La variable dinámica para la corriente de potasio se pueden aproximar por una función escalonada.
- Los canales de sodio se desactivan en la misma escala de tiempo en que ocurre la despolarización, la variable de activación de los canales de sodio m es instantánea, es decir, $m = m_{\infty}(V)$.
- El potencial al que se desactiva el canal de potasio es el mismo potencial al que se activa el canal de sodio.

3.1.2. Planteamiento del modelo de Hinch

Las variables utilizadas en este modelo son:

V potencial de membrana,

σ conductividad del tejido,

C_m capacitancia de la membrana celular,

g_{na} conductancia para el ión sodio,

g_{kl} conductancia para el ión potasio,

V_m potencial al que los canales de sodio instantáneamente se activan,

V_h potencial al que los canales de sodio empiezan a desactivarse,

V_k potencial de reposo para ión potasio,

⁴La corriente generada por este canal sólo se da cuando el potencial de membrana está por debajo de los $-50mV$.

V_{na} potencial de reposo para ión sodio,

h función asociada a la activación de canales de sodio,

θ función escalonada asociada a la activación y desactivación de los canales de potasio,

τ_h tiempo que tardan en desactivarse los canales de sodio.

El tejido se modela con una ecuación de cable combinada con dos corrientes y dos variables dinámicas para los canales.

La corriente generada por sodio dependerá tanto de la variable de desactivación de los canales de sodio como de la dinámica de activación y desactivación de los canales de potasio. Lo anterior debido a que la variable de activación para el sodio es instantánea y el potencial al que se activa es el mismo al que se desactiva el potasio. Se puede pensar que para que exista corriente generada por los canales de sodio se tienen que haber desactivado los canales de potasio.

Las ecuaciones del modelo son:

$$Cm \frac{\partial V}{\partial \tilde{t}} = \sigma \frac{\partial^2 V}{\partial \tilde{x}^2} - g_{na} \theta(\mathbf{V} - \mathbf{V}_m) h (V_m - V_{na}) - g_{kl} \theta(\mathbf{V}_m - \mathbf{V}) (V - V_k)$$

$$\frac{\partial h}{\partial \tilde{t}} = \frac{\theta(\mathbf{V}_h - \mathbf{V}) - h}{\tau_h}.$$

Nota: La función $\theta(\)$ corresponde al valor de θ para el punto particular del interior del paréntesis. Explícitamente:

para la primera ecuación

- $\theta(V - V_m) = 1$ si $V \geq V_m$
- $\theta(V - V_m) = 0$ en otro caso,

para la segunda ecuación

- $\theta(V - V_h) = 1$ si $V \leq V_h$
- $\theta(V - V_h) = 0$ en otro caso.

El resto de las expresiones entre paréntesis se multiplican.

Se busca trabajar con ecuaciones adimensionales, por lo que se introducen las siguientes variables adimensionales:

$$\begin{aligned} t &= \frac{\tilde{t}}{\tau_h} \\ x &= \tilde{x} \left(\frac{Cm}{\sigma \tau_h (V_m - V_k)} \right)^{\frac{1}{2}} \\ v &= \frac{V - V_m}{V_m - V_k}, \end{aligned}$$

y los siguientes parámetros no dimensionales:

$$\begin{aligned} \Delta &= \frac{V_m - V_h}{V_m - V_k} \\ g &= \frac{g_{na} \tau_h (V_{na} - V_m)}{Cm} \\ \epsilon_{kl} &= \frac{g_{kl} \tau_h (V_m - V_k)}{Cm} \end{aligned}$$

donde $\Delta > 0^5$.

Reparametrizando en x y t la primera ecuación se ve:

$$\frac{Cm}{\tau_h} \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{Cm}{\tau_h (V_m - V_k)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - g_{na} \theta(V - V_m) h(V_m - V_{na}) - g_{kl} \theta(V_m - V) (V - V_k).$$

Reparametrizando en v y sustituyendo g y ϵ_{kl} :

$$\frac{Cm}{\tau_h} (V_m - V_k) \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{Cm}{\tau_h} (V_m - V_k) \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g \frac{Cm}{\tau_h} \theta(v) h(V_m - V_k) - \epsilon_{kl} \frac{Cm}{\tau_h} \theta(-v) (v+1) (V_m - V_k).$$

⁵Esto se debe a que $V_m > V_h > V_k$.

Reparametrizando en t para la segunda ecuación:

$$\frac{1}{\tau_h} \frac{\partial h}{\partial t} = \frac{1}{\tau_h} \theta(V_h - V) - h.$$

Reparametrizando en v y Δ :

$$\frac{1}{\tau_h} \frac{\partial h}{\partial t} = \frac{1}{\tau_h} \theta(-v - \Delta) - h.$$

Las ecuaciones adimensionales que analizaremos son:

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + g\theta(v)h - \epsilon_{kl}\theta(-v)(v+1) \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \theta(-v - \Delta) - h. \quad (3.2)$$

3.2. Solución del sistema

3.2.1. Onda viajera

En la naturaleza podemos encontrar muchos fenómenos microscópicos y macroscópicos con comportamiento ondulatorio. Una onda describe la propagación de algún cambio en las propiedades de un medio a través de un espacio.

Los estudios experimentales para el tejido ventricular permiten observar la transmisión del impulso por medio de ondas con perfil y velocidad constante.

En términos matemáticos, este fenómeno se puede describir mediante una ecuación de reacción difusión⁶.

Las ecuaciones de reacción difusión presentan soluciones tipo onda viajera. Las soluciones de onda viajera se caracterizan por ser invariantes con respecto al espacio y su aparición es común en problemas no lineales.

Entre los pioneros del estudio de las soluciones de onda viajera se encuentran R.Fisher⁷ y A. Kolmogorov⁸, quienes las aplicaron para la solución de

⁶Una ecuación de reacción difusión describe la dinámica de la concentración de sustancias que reaccionan en el medio al transcurrir el tiempo.

⁷Matemático y astrónomo británico pionero del cálculo probabilístico en estudios biométricos.

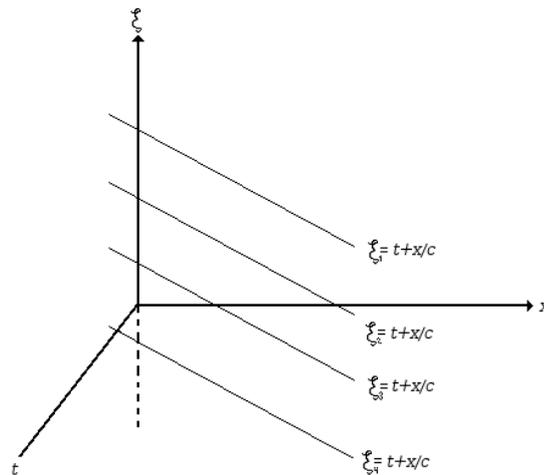
⁸Matemático ruso quien hizo grandes aportaciones matemáticas en los campos de probabilidad y topología.

sistemas parabólicos. El estudio matemático formal para este tipo de soluciones se da a partir de 1970[22].

Desde el punto de vista de la física, las soluciones de onda viajera describen problemas de transición donde el proceso en sí refleja las condiciones del medio.

En modelo estudiado, la ecuación que describe el voltaje corresponde a una ecuación de reacción difusión de manera que se propone solución de onda viajera.

Para trabajar con solución de onda viajera se reparametriza el sistema de referencia $(x, t) \in \mathfrak{R}^2$ en uno de referencia $(t + \frac{x}{c}) \in \mathfrak{R}$, donde c es la velocidad de la onda.



$$\text{Sea } v(x, t) = V\left(t + \frac{x}{c}\right) = V(\xi).$$

Nótese que a partir de este punto V corresponde a la variable de potencial adimensional en coordenadas de onda viajera.

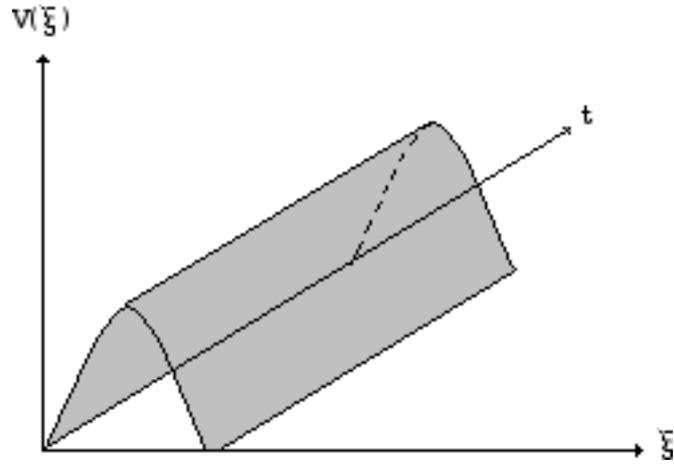


Figura 3.1: Onda viajera

Entonces,

$$\begin{aligned}\frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{dV}{d\xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} = \dot{V} \\ \frac{\partial v}{\partial x} &= \frac{\partial V}{\partial x} = \frac{dV}{d\xi} \frac{\partial \xi}{\partial x} = \frac{1}{c} \dot{V} \\ \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} &= \frac{1}{c^2} \ddot{V}\end{aligned}$$

Análogamente, sea $h(x, t) = H(t + \frac{x}{c}) = H(\xi)$, entonces:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \frac{\partial V}{\partial t} = \frac{dV}{d\xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} = \dot{H}$$

Establecemos las condiciones de frontera libre en coordenadas de onda viajera como ξ_0 donde $v = 0$ ⁹; y definimos $\xi_1 = -x_1$ donde $v = -\Delta$ ¹⁰. Suponiendo que $v(x, t)$ es creciente separamos el eje ξ en tres regiones:

- $\xi < \xi_1$ cuando $v < -\Delta$,
- $\xi_1 < \xi < \xi_0$ si $-\Delta < v < 0$,

⁹Esto es en $V = V_m$, donde se activan los canales de sodio

¹⁰En $V = V_h$ donde se desactivan los canales de sodio.

- $\xi > \xi_0$ si $v > 0$.

Sustituyendo $V(\xi)$ y $H(\xi)$ en el sistema original, en coordenadas de onda viajera, las ecuaciones del modelo se reescriben:

$$\frac{1}{c^2}\ddot{V} - \dot{V} = -\theta(V)\left(Hg\right) + \epsilon_{kl}\theta(-V)\left(1 + V\right) \quad (3.3)$$

$$\dot{H} = \theta(-V - \Delta) - H \quad (3.4)$$

Ambas ecuaciones diferenciales ordinarias de segundo y primer orden respectivamente.

Y definimos las siguientes condiciones de frontera para el modelo:

- $V(-\infty) = -1$,
- $V(\xi_1) = -\Delta$,
- $V(0) = 0$,
- $V(\infty) < M$,
- $H(\xi_1) = 1$.

Resolvemos la ecuación para $V < 0$ ¹¹:

$$\frac{1}{c^2}\ddot{V} - \dot{V} - \epsilon_{kl}V = \epsilon_{kl} \quad (3.5)$$

Para encontrar la solución de (3,5) (ecuación no homogénea) encontramos primero la solución a la ecuación homogénea asociada:

$$\frac{1}{c^2}\ddot{V} - \dot{V} - \epsilon_{kl}V = 0$$

sea $V = e^{m\xi}$, $\dot{V} = me^{m\xi}$, $\ddot{V} = m^2e^{m\xi}$

de manera tal que

$$\left(\frac{1}{c^2}m^2 - m - \epsilon_{kl}\right)e^{m\xi} = 0 \Rightarrow \frac{1}{c^2}m^2 - m - \epsilon_{kl} = 0$$

¹¹En este caso

$$\theta(V) = 0 \therefore \theta(-V) = 1.$$

con solución en $m_{1,2}$:

$$m_{1,2} = \frac{1 \pm \sqrt{1 + \frac{4\epsilon_{kl}}{c^2}}}{\frac{2}{c^2}}$$

Por lo que la solución general para la ecuación homogénea es de la forma:

$$V_\xi = c_1 e^{m_1 \xi} + c_2 e^{m_2 \xi}.$$

Utilizando método de coeficientes indeterminados proponemos la solución particular $V_p = \kappa$ que cumple:

$$\frac{1}{c^2} \frac{d^2 V_p}{d\xi^2} - \frac{dV_p}{d\xi} - \epsilon_{kl} V_p = \epsilon_{kl},$$

observando que tanto la primera como la segunda derivada para V_p son cero (pues V_p es constante), basta resolver:

$$-\epsilon_{kl} \kappa = \epsilon_{kl}$$

$$V_p = \kappa = \frac{-\epsilon_{kl}}{\epsilon_{kl}} = -1.$$

Por lo tanto, la solución para la ecuación (3,5) es de la forma $V_\xi + V_p$,

$$V(\xi) = c_1 e^{m_1 \xi} + c_2 e^{m_2 \xi} - 1.$$

Definimos por último

$$\begin{aligned} \beta &= c^2 \\ \gamma_{1,2}(\beta) &= \frac{1}{2} \left(1 \pm \sqrt{1 + \frac{4\epsilon}{\beta}} \right) \end{aligned}$$

para reescribir la solución como

$$V(\xi) = c_1 e^{\beta \gamma_1(\beta) \xi} + c_2 e^{\beta \gamma_2(\beta) \xi} - 1.$$

Tomando en cuenta las condiciones de frontera para el modelo, buscamos las constantes faltantes c_1 y c_2 .

Sabemos que evaluando en $\xi = 0$,

$$V(0) = c_1 + c_2 - 1 = 0 \Rightarrow c_1 + c_2 = 1$$

y que análogamente evaluando en $\xi = -\infty$

$$V(-\infty) = c_1 e^{\beta\gamma_1(\beta)(-\infty)} + c_2 e^{\beta\gamma_2(\beta)(-\infty)} - 1 = -1 \Rightarrow c_1 e^{\beta\gamma_1(\beta)(-\infty)} + c_2 e^{\beta\gamma_2(\beta)(-\infty)} = 0,$$

de manera que si consideramos que $\gamma_2(\beta) < 0$, c_2 tiene que ser cero pues de otra manera la función no sería acotada, y por lo tanto: $c_1 = 1$.

Entonces, para $V < 0$ la solución, de la cual nos referiremos como $V_-(\xi)$ es:

$$V_-(\xi) = -1 + e^{\beta\gamma_1(\beta)\xi} \quad (3.6)$$

Ahora, en el caso en el que $V < -\Delta$, en particular se cumple que $V < 0$, podemos encontrar la solución para la correspondiente $H(\xi)$ resolviendo¹²:

$$\dot{H} + H = 1. \quad (3.7)$$

Para resolver (3.7) por método de factor de integración desarrollamos:

$$e^\xi \frac{dH}{d\xi} + e^\xi H = e^\xi$$

$$\Rightarrow \frac{d}{d\xi}(e^\xi H) = e^\xi$$

integrando de ambos lados se tiene que:

$$e^\xi H = \int e^\xi d\xi = e^\xi + c_3$$

y por lo tanto,

$$H(\xi) = 1 + c_3 e^{-\xi}.$$

Utilizando las condiciones de frontera sabemos que:

$$H(\xi_1) = 1,$$

¹²En el caso en el que $V < -\Delta$ $\theta(-V - \Delta) = 1$.

de manera que $c_3 = 0$.

De aquí en adelante la solución de la ecuación se denotará como:

$$H_-(\xi) = 1. \quad (3.8)$$

Para resolver $V > 0$, la ecuación correspondiente es:

$$-\frac{1}{\beta}\ddot{V} + \dot{V} = Hg$$

ecuación de segundo orden acoplada con $H(\xi)$.

Encontramos la solución para $H(\xi)$ en $v > -\Delta$ resolviendo:

$$\dot{H} + H = 0, \quad (3.9)$$

la cual es una ecuación homogénea de la forma $\frac{dH}{d\xi} = kH$ con $k = -1$.

La solución general para estas ecuaciones es:

$$H(\xi) = c_4 e^{k\xi}$$

es decir,

$$H(\xi) = H_0 e^{-\xi}$$

con H_0 la constante de integración por determinar.

Utilizando de nuevo la condición de frontera $H(\xi_1) = 1$ tenemos que:

$$H_0 e^{-\xi_1} = 1$$

por lo tanto

$$H_0 = e^{\xi_1},$$

Entonces la solución para la ecuación, de la cual haremos referencia como $H_+(\xi)$ es:

$$H_+(\xi) = e^{\xi_1} e^{-\xi}. \quad (3.10)$$

Una vez conocida H_+ podemos resolver para $V > 0$:

$$\frac{1}{\beta}\ddot{V} - \dot{V} = -ge^{\xi_1} e^{-\xi}, \quad (3.11)$$

con ecuación homogénea asociada:

$$\frac{1}{\beta}\ddot{V} - \dot{V} = 0.$$

Proponemos como solución $V = e^{r\xi}$, por lo tanto, $\dot{V} = re^{r\xi}$ y $\ddot{V} = r^2e^{r\xi}$, y de manera tal que:

$$\frac{1}{\beta}r^2e^{r\xi} - re^{r\xi} = 0 \Leftrightarrow \frac{r^2}{\beta} - r = 0$$

con soluciones para $r_1 = 0$ y $r_2 = \beta$.

Se sigue que la solución general para la ecuación homogénea es:

$$V(\xi) = c_5e^{\beta\xi} + c_6.$$

A continuación resolvemos para la ecuación particular utilizando el método de variación de parámetros, proponemos entonces como solución:

$$\psi(\xi) = A_1V_1 + A_2V_2,$$

donde $V_1 = e^{\beta\xi}$ y $V_2 = 1$ (soluciones de la ecuación homogénea) y que cumplan:

$$\frac{1}{\beta}\ddot{\psi} - \dot{\psi} = ge^{\xi_1}e^{-\xi}.$$

Observamos que

$$\dot{\psi} = \dot{A}_1V_1 + \dot{V}_1A_1 + \dot{A}_2V_2 + \dot{V}_2A_2$$

y suponiendo que,

$$\dot{A}_1V_1 + \dot{A}_2V_2 = 0$$

encontramos:

$$\dot{\psi}(\xi) = \beta e^{\beta\xi} A_1$$

y por lo tanto,

$$\ddot{\psi}(\xi) = \beta e^{\beta\xi} \dot{A}_1 + \beta^2 e^{\beta\xi} A_1$$

de manera que para encontrar A_1 y A_2 utilizamos que $\psi(\xi)$ cumple:

$$\frac{1}{\beta}(\beta e^{\beta\xi} \dot{A}_1 + \beta^2 e^{\beta\xi} A_1) - (\beta e^{\beta\xi} A_1) = -ge^{\xi_1}e^{-\xi}$$

y encontramos que

$$\dot{A}_1 = -gH_0 e^{-\xi(1+\beta)},$$

entonces

$$A_1 = -ge^{\xi_1} \int e^{-\xi(1+\beta)} d\xi = \frac{gH_0}{(1+\beta)} e^{-\xi(1+\beta)}.$$

Conociendo A_1 , para obtener A_2 utilizamos el supuesto:

$$\dot{A}_1 e^{\beta\xi} + \dot{A}_2 = 0$$

esto es

$$\begin{aligned} \dot{A}_2 &= -\dot{A}_1 e^{\beta\xi} \\ \dot{A}_2 &= -(-ge^{\xi_1} e^{-\xi(1+\beta)}) e^{\beta\xi} = ge^{\xi_1} e^{-\xi} \\ \Rightarrow A_2 &= ge^{\xi_1} \int e^{-\xi} d\xi = -ge^{\xi_1} e^{-\xi} \end{aligned}$$

y por lo tanto,

$$\begin{aligned} \psi(\xi) &= \frac{ge^{\xi_1}}{(1+\beta)} e^{-\xi(1+\beta)} e^{\xi\beta} - ge^{\xi_1} e^{-\xi} \\ \psi(\xi) &= \frac{ge^{\xi_1} e^{-\xi} - (1+\beta)ge^{\xi_1} e^{-\xi}}{(1+\beta)} \\ \psi(\xi) &= \frac{-\beta e^{\xi_1} ge^{-\xi}}{(1+\beta)}. \end{aligned}$$

La solución para la ecuación (3.11) será de la forma:

$$V(\xi) = c_5 e^{\beta\xi} + c_6 + \frac{-\beta e^{\xi_1} ge^{-\xi}}{(1+\beta)}.$$

Para encontrar las constantes de integración c_5 y c_6 utilizamos las condiciones de frontera:

$$\begin{aligned} V(0) = 0 &\Rightarrow c_5 + c_6 = \frac{\beta e^{\xi_1} g}{(1+\beta)} \\ V(+\infty) < M &\Rightarrow c_5 = 0 \end{aligned}$$

pues de otra manera tenemos una función no acotada, entonces

$$c_6 = \frac{\beta e^{\xi_1} g}{(1+\beta)}.$$

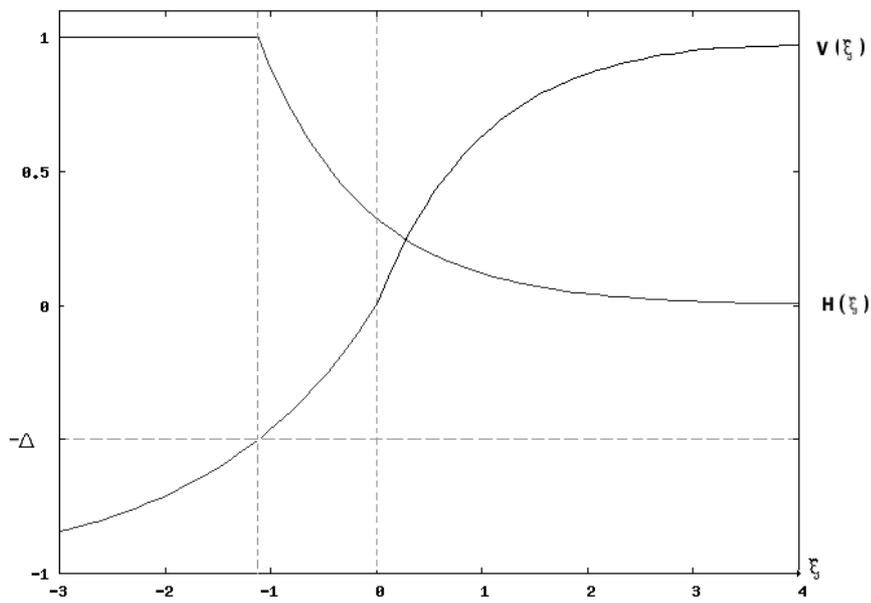
Sumando las soluciones general y particular para la ecuación (3.11) encontramos la solución a la cual nos referiremos como $V_+(\xi)$:

$$V_+(\xi) = \frac{g\beta e^{\xi_1}(1 - e^{-\xi})}{(1 + \beta)}. \quad (3.12)$$

Una vez conocidas las soluciones del sistema (ecuaciones 3.6, 3.8, 3.10, 3.12), utilizando la definición para la frontera libre (página 58), podemos encontrar explícitamente ξ_1 .

Sabemos que:

$$\begin{aligned} V(0) &= 0 \\ V(\xi_1) &= -\Delta \end{aligned}$$



Solución de onda viajera

Como $\xi_1 < 0$

$$\begin{aligned} V(\xi_1) &= -1 + e^{\beta\gamma_1(\beta)\xi_1} \\ \Rightarrow -\Delta &= -1 + e^{\beta\gamma_1(\beta)\xi_1} \\ 1 - \Delta &= e^{\beta\gamma_1(\beta)\xi_1} \\ \ln(1 - \Delta) &= \beta\gamma_1(\beta)\xi_1 \\ \xi_1 &= \frac{\ln(1 - \Delta)}{\beta\gamma_1(\beta)}, \end{aligned}$$

por definición $\xi_1 = -x_1$, sustituyendo

$$-x_1 = \frac{\ln(1 - \Delta)}{\beta\gamma_1(\beta)}.$$

Para que la ecuación anterior tenga sentido $0 < \Delta < 1$; y dado que para estos parámetros $\ln < 0$ definimos $\delta = -\ln(1 - \Delta)$ con $0 < \delta < \infty$, de forma que podemos reescribir¹³ la frontera libre en:

$$x_1 = \frac{\delta}{\beta\gamma_1(\beta)}$$

Por último, buscamos que la función sea suave en ξ_0 , para lo cual se necesita que:

$$\dot{V}_-(\xi_0) = \dot{V}_+(\xi_0).$$

Sean

$$\begin{aligned} \frac{dV_-}{d\xi} &= \beta\gamma_1(\beta)e^{\beta\gamma_1(\beta)\xi} \\ \frac{dV_+}{d\xi} &= \frac{\beta e^{-x_1} g e^{-\xi}}{(1 + \beta)}, \end{aligned}$$

entonces en $\xi_0 = 0$ se tiene que

$$\begin{aligned} \beta\gamma_1(\beta) &= \frac{\beta g e^{-x_1}}{(1 + \beta)} \\ e^{x_1} &= \frac{g}{\gamma_1(\beta)(1 + \beta)} \\ x_1 &= \ln(g) - \ln(\gamma_1(\beta)) - \ln(1 + \beta) \\ \frac{\delta}{\beta\gamma_1(\beta)} &= \ln(g) - \ln(\gamma_1(\beta)) - \ln(1 + \beta). \end{aligned}$$

¹³Este cambio de variable se hace con la finalidad de simplificar la notación en cálculos realizados posteriormente.

Por lo tanto, para que el sistema tenga solución se debe satisfacer:

$$-\frac{\delta}{\beta\gamma_1(\beta)} + \ln(g) - \ln(\gamma_1(\beta)) - \ln(1 + \beta) = 0. \quad (3.13)$$

La ecuación anterior se conoce como ecuación de eigenvalor para la velocidad. Esta ecuación nos da información de la relación entre conductancia (g) y velocidad (β).

Una vez que conocemos las soluciones del sistema y la condición para la existencia de las mismas la relación entre conductancia y velocidad queda determinada, para Δ y ϵ_{kl} fijas, por la ecuación de eigenvalor como sigue:

$$g(\beta) = e^{\frac{\delta}{\beta\gamma_1(\beta)}} \gamma_1(\beta) (1 + \beta).$$

Ahora, si queremos observar que sucede con la velocidad cuando varía la conductancia tendríamos que pensar en ésta como $\beta(g)$, es decir, tenemos que pensar en la función inversa g^{-1} .

Supongamos que g^{-1} existe y es derivable¹⁴ y diferenciamos con respecto a g

$$\frac{dg}{dg} = \frac{d}{dg} \left(e^{\frac{\delta}{\beta\gamma_1(\beta)}} \gamma_1(\beta) (1 + \beta) \right)$$

sean $\beta(g) = \beta$, $\gamma_1(\beta) = \gamma$, $u = \frac{-\delta}{\beta\gamma}$.

Entonces

$$1 = \frac{d\left(\gamma(1 + \beta)e^u\right)}{dg}.$$

Resolvemos la derivada para:

$$1 = (1 + \beta)e^u \frac{d\gamma}{dg} + (1 + \beta)\gamma \frac{d(e^u)}{dg} + \gamma e^u \frac{d\beta}{dg} \quad (3.14)$$

donde

$$\frac{d\gamma}{dg} = \frac{d\gamma}{d\beta} \frac{d\beta}{dg}.$$

¹⁴Si f es función uno a uno, entonces la tangente L por $(a, f(a))$ es recíproca a la tangente L' por $(f(a), a)$ correspondiente a la función inversa.

Con el fin de simplificar notación sean:

$$\frac{d\gamma}{d\beta} = \dot{\gamma}$$

$$\frac{d\beta}{dg} = \dot{\beta}$$

por lo tanto

$$\frac{du}{dg} = \frac{-\delta(\beta\dot{\gamma}\dot{\beta} + \gamma\dot{\beta})}{(\beta\gamma)^2}.$$

Sustituyendo términos en (3.14) tenemos que:

$$\begin{aligned} 1 &= \dot{\gamma}\dot{\beta}(1+\beta)e^{\frac{\delta}{\beta\gamma}} + \dot{\beta}\gamma e^{\frac{\delta}{\beta\gamma}} + \frac{\gamma(1+\beta)(-\delta(\dot{\beta}\gamma + \beta\dot{\gamma}\dot{\beta}))}{(\beta\gamma)^2} e^{\frac{\delta}{\beta\gamma}} \\ 1 &= e^{\frac{\delta}{\beta\gamma}} \dot{\beta} \left(\gamma + (1+\beta)\dot{\gamma} + \frac{(1+\beta)(-\delta(\beta\dot{\gamma} + \gamma))}{\beta^2\gamma} \right) \\ 1 &= \dot{\beta} \frac{e^{\frac{\delta}{\beta\gamma}}}{\beta^2\gamma} \left(\beta^2\gamma^2 + (1+\beta)\dot{\gamma}\beta^2\gamma - \delta(1+\beta)(\beta\dot{\gamma} + \gamma) \right). \end{aligned}$$

Para sustituir $\dot{\gamma}$ derivamos $\gamma(\beta)$ y reacomodamos términos,

$$\gamma(\beta) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \sqrt{1 + \frac{4\epsilon_{kl}}{\beta}} \quad (3.15)$$

entonces

$$\dot{\gamma} = \frac{\gamma(1-\gamma)}{\beta(2\gamma-1)}.$$

Sustituyendo

$$1 = \dot{\beta} \left[\frac{e^{\frac{\delta}{\beta\gamma}}}{\beta^2\gamma} \left(\beta^2\gamma^2 + \frac{\beta(1+\beta)\gamma^2(1-\gamma)}{(2\gamma-1)} + \delta(1+\beta) \left(\frac{\gamma(1-\gamma)}{(2\gamma-1)} + \beta\gamma \right) \right) \right].$$

Haciendo uso de:

$$1 = g'(g^{-1}(\beta)) \cdot (g^{-1})'(\beta),$$

entonces el termino entre corchetes corresponde a $g'(g^{-1}(\beta))$ la cual por ser recíproca de $(g^{-1})'(\beta)$ conserva cualidades de signo en la derivada, además

de otorgar información sobre la existencia de la derivada misma para algún β .

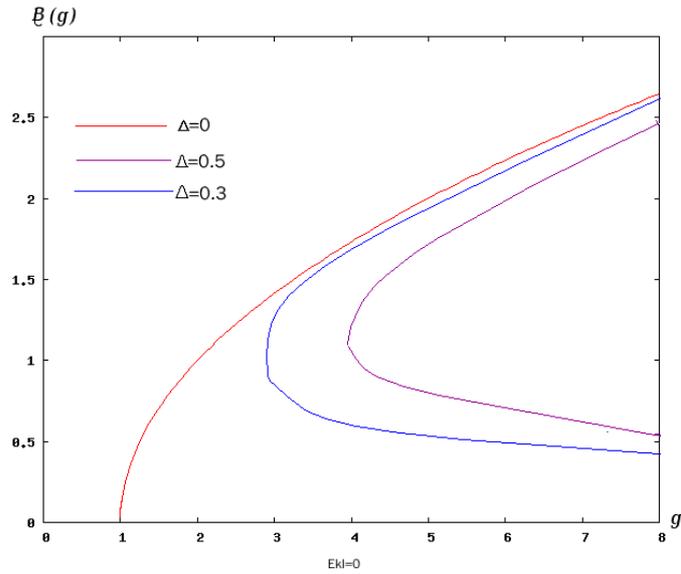


Figura 3.2: Comportamiento cualitativo de $\beta(g)$.

Manipulando las ecuaciones anteriores encontramos que:

$$\dot{\beta} = \frac{e^{\frac{-\delta}{\beta\gamma}} \beta^2 \gamma (2\gamma - 1)}{(2\gamma - 1)\beta^2 \gamma^2 + (1 + \beta)\gamma^2(1 - \gamma)\beta - \delta(1 + \beta)\gamma^2}$$

$$\dot{\beta} = \frac{e^{\frac{-\delta}{\beta\gamma}} \beta^2 \gamma (2\gamma - 1)}{\gamma^2((2\gamma - 1)\beta^2 + (1 + \beta)(1 - \gamma)\beta - \delta(1 + \beta))},$$

ó bien,

$$\dot{\beta} = \frac{e^{\frac{-\delta}{\beta\gamma}} \beta^2 (2\gamma - 1)}{\gamma(\beta^2 \gamma + \beta(1 - \delta - \gamma) - \delta)}. \quad (3.16)$$

De donde se puede observar que:

- $e^{\frac{-\delta}{\beta\gamma}}\beta^2(2\gamma - 1) > 0$.
- $\frac{d\beta}{dg}$ no estará definida si:

$$\alpha(\beta) = \beta^2\gamma - \beta(\gamma + \delta - 1) - \delta = 0 \quad (3.17)$$

y a los puntos en los que $\frac{d\beta}{dg}$ no esté definida les llamaremos **puntos críticos**.

- Además si β^* anula el polinomio este determina el signo de $\frac{d\beta}{dg}$ pues si $\beta < \beta^*$ se tiene que $\frac{d\beta}{dg} < 0$ y si $\beta > \beta^*$ entonces $\frac{d\beta}{dg} > 0$.

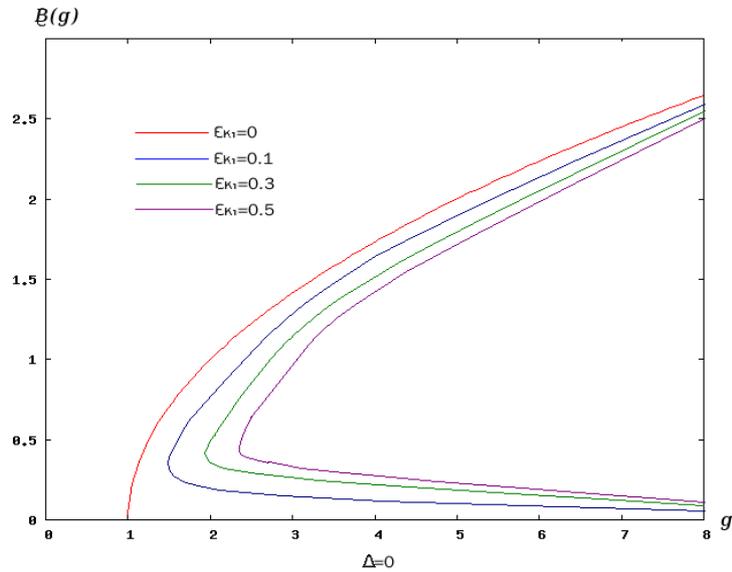


Figura 3.3: Comportamiento cualitativo de $\beta(g)$.

β^* divide en dos ramas las velocidades: por debajo y por encima del punto crítico. La rama por debajo del punto crítico se denotará como rama inferior mientras la rama por encima del punto crítico se denotará como rama superior.

Nota: Las siguientes gráficas muestran que para $\beta > 0$ y diferentes valores¹⁵ de ϵ_{kl} y Δ la ecuación se anula en un solo punto β^* . Se observa además que por debajo del valor β^* la ecuación es negativa y por encima de éste la ecuación es positiva.

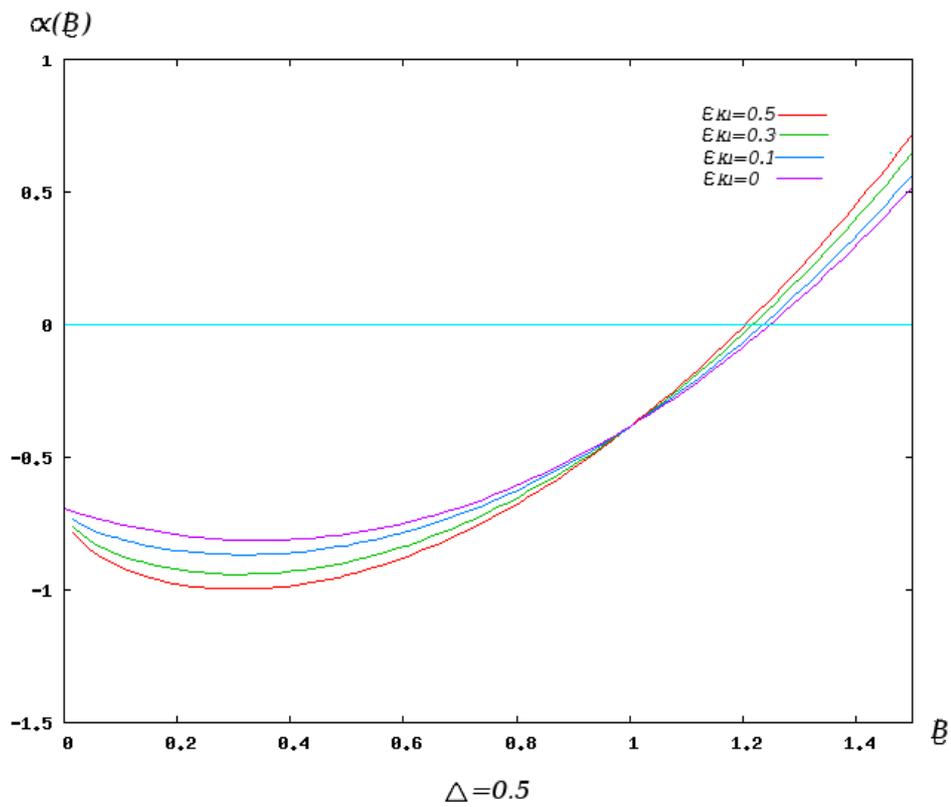
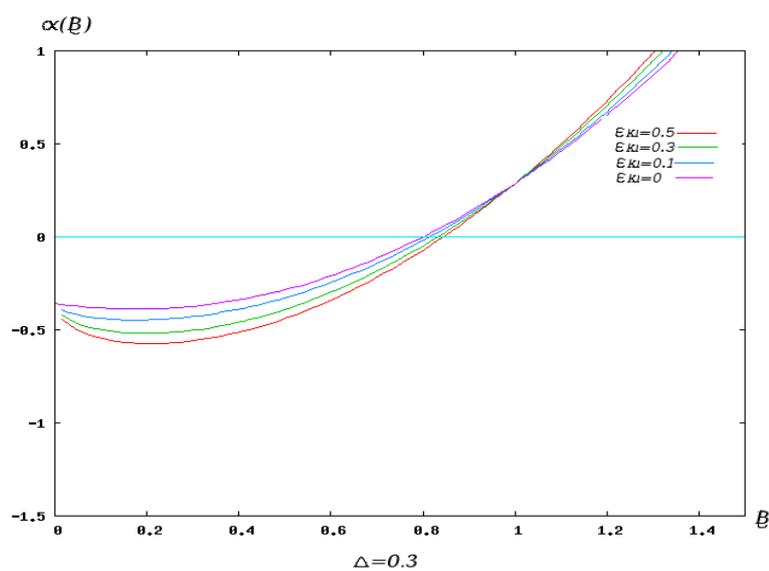
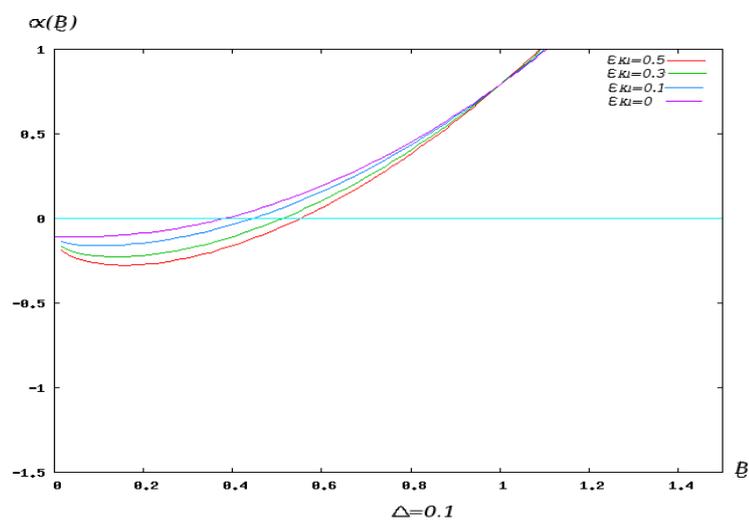


Figura 3.4: Puntos críticos para $\alpha(\beta)$.

¹⁵Estos valores son fisiológicamente aceptados.

Figura 3.5: Puntos críticos para $\alpha(\beta)$.Figura 3.6: Puntos críticos para $\alpha(\beta)$.

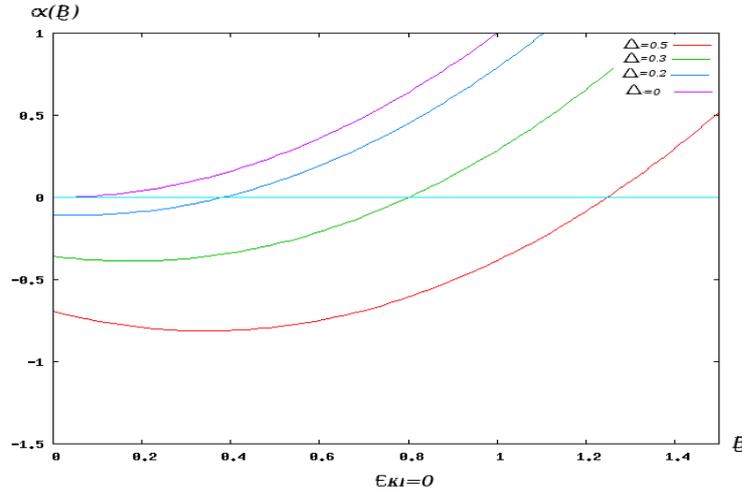


Figura 3.7: Puntos críticos para $\alpha(\beta)$.

Si sustituimos $\gamma(\beta)$ en su forma explícita en la ecuación (3.17) es decir,

$$\begin{aligned}\gamma(\beta) &= \frac{\beta(\delta - 1) + \delta}{\beta^2 - \beta} \\ &= \frac{\beta(\delta - 1) + \delta}{\beta^2 - \beta} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2}\sqrt{1 + \frac{4\epsilon_{kl}}{\beta}},\end{aligned}$$

entonces (3.17) se puede reescribir para encontrar el punto crítico en otros términos haciendo:

$$\left(\frac{2\beta(\delta - 1) + 2\delta}{\beta^2 - \beta} - 1\right)^2 = 1 + \frac{4\epsilon_{kl}}{\beta}$$

desarrollando

$$\frac{4\epsilon_{kl}}{\beta} = \frac{(2\beta(\delta - 1) + 2\delta)^2}{(\beta^2 - \beta)^2} - \frac{4\beta(\delta - 1) + 4\delta}{(\beta^2 - \beta)},$$

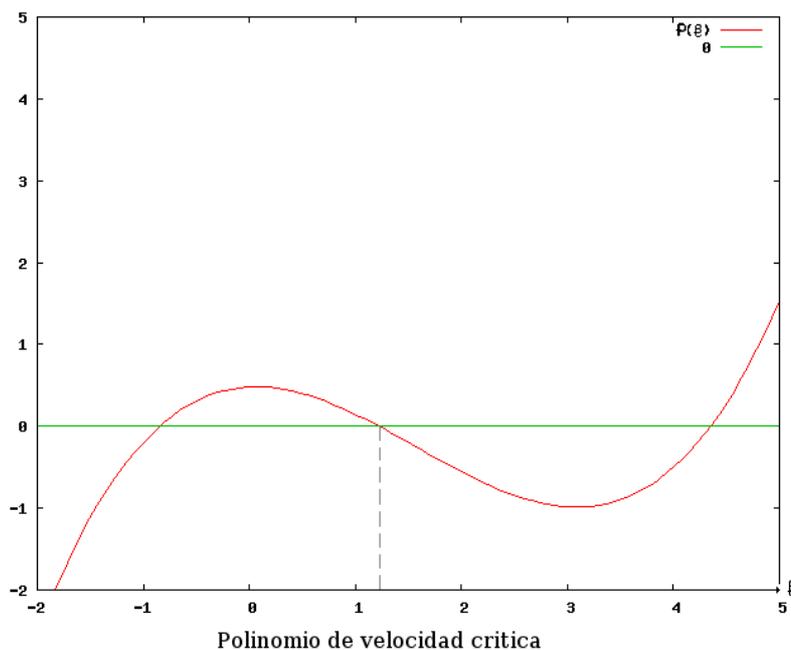
se sigue que

$$(2\beta(\delta - 1) + 2\delta)^2 - (4\beta(\delta - 1) + 4\delta)(\beta^2 - \beta) - 4\epsilon_{kl}\beta(\beta - 1)^2 = 0,$$

lo cual se reduce a:

$$\beta^3(1 - \delta - \epsilon_{kl}) + \beta^2(\delta^2 - 2\delta + 2\epsilon_{kl}) + \beta(2\delta^2 - \delta - \epsilon_{kl}) + \delta^2 = 0. \quad (3.18)$$

*Polinomio cúbico en β y cuyas raíces otorgan lo que llamaremos **velocidad crítica**.*



3.3. Estabilidad de la onda viajera

Intuitivamente, el término *estable* hace referencia a la habilidad de la solución de una ecuación para preservar ciertas características estructurales cuando ésta solución es sometida a cambios (parámetros, condiciones iniciales, etc.).

El análisis de estabilidad de un sistema pretende explicar si al realizar una perturbación pequeña del mismo, esta perturbación permanece pequeña y desaparece en el tiempo preservando con esto el estado de equilibrio; ó si esta modifica al sistema de manera tal que no se regresa al estado original

[27].

3.3.1. Perturbación del sistema

Para ver la estabilidad de las soluciones del sistema se proponen las siguientes soluciones perturbadas:

Sean

$$\begin{aligned}v(\xi, t) &= V(\xi) + \varepsilon \hat{v}(\xi, t) \\h(\xi, t) &= H(\xi) + \varepsilon \hat{h}(\xi, t)\end{aligned}$$

con $\varepsilon \ll 1$ y $V(\xi)$, $H(\xi)$ las soluciones del sistema.

Las condiciones de frontera libre son también funciones del tiempo de forma:

$$\begin{aligned}\xi_0(t) &= 0 + \varepsilon \hat{S}_0(t) \\ \xi_1(t) &= -x_1 + \varepsilon \hat{S}_1(t).\end{aligned}$$

Las soluciones se introducen en las ecuaciones del modelo (3.1, 3.2) y hacemos el cambio de variable de acuerdo con:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \hat{v}}{\partial x} &= \frac{\partial \hat{v}}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial x} = \frac{1}{c} \frac{\partial \hat{v}}{\partial \xi} \\ \frac{\partial^2 \hat{v}}{\partial x^2} &= \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \hat{v}}{\partial \xi^2} = \frac{1}{\beta} \frac{\partial^2 \hat{v}}{\partial \xi^2} \\ \frac{\partial \hat{v}}{\partial t} &= \frac{\partial \hat{v}}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} + \frac{\partial \hat{v}}{\partial t} = \frac{\partial \hat{v}}{\partial \xi} + \frac{\partial \hat{v}}{\partial t} \\ \frac{\partial \hat{h}}{\partial t} &= \frac{\partial \hat{h}}{\partial \xi} \frac{\partial \xi}{\partial t} + \frac{\partial \hat{h}}{\partial t} = \frac{\partial \hat{h}}{\partial \xi} + \frac{\partial \hat{h}}{\partial t}.\end{aligned}$$

Sustituyendo y encontrando el límite cuando $\varepsilon \rightarrow 0$ obtenemos las siguientes ecuaciones:

cuando $\xi > \xi_1$,

$$\frac{\partial \hat{h}_+}{\partial t} + \frac{\partial \hat{h}_+}{\partial \xi} = -\hat{h}_+ + O(\varepsilon) \quad (3.19)$$

en el caso en el que $\xi < 0$,

$$\frac{1}{\beta} \frac{\partial^2 \hat{v}_-}{\partial \xi^2} = \frac{\partial \hat{v}_-}{\partial \xi} + \frac{\partial \hat{v}_-}{\partial t} + \epsilon_{kl} \hat{v}_- + O(\varepsilon) \quad (3.20)$$

cuando $\xi > 0$,

$$\frac{1}{\beta} \frac{\partial^2 \hat{v}_+}{\partial \xi^2} = \frac{\partial \hat{v}_+}{\partial \xi} + \frac{\partial \hat{v}_+}{\partial t} - g \hat{h}_+ + O(\varepsilon). \quad (3.21)$$

. Establecemos las condiciones de frontera como sigue:

- En $\xi = -x_1$:

$$\begin{aligned} \hat{v}_-(-x_1) &= -\beta \gamma e^{-\delta \hat{S}_1} \\ \hat{S}_1 &= \hat{h}_+(-x_1). \end{aligned}$$

- En $\xi = 0$

$$\begin{aligned} \hat{v}_-(0) &= -\beta \gamma \hat{S}_0 \\ \hat{v}_+(0) &= -\beta \gamma \hat{S}_0 \\ \frac{\partial \hat{v}_-}{\partial \xi} &= \left(\frac{-e^{-\frac{\delta}{\beta \gamma}} \beta g}{(1 + \beta)} - \beta^2 \gamma^2 \right) \hat{S}_0 + \frac{\partial \hat{v}_+}{\partial \xi}. \end{aligned}$$

Para resolver las ecuaciones anteriores proponemos soluciones en ecuaciones separables¹⁶, es decir:

$$\begin{aligned} \hat{h}_+(\xi, t) &= \tilde{h}_+(\xi) G(t) \\ \hat{v}_-(\xi, t) &= \tilde{v}_-(\xi) G(t) \\ \hat{v}_+(\xi, t) &= \tilde{v}_+(\xi) G(t) \\ \hat{S}_0(t) &= S_0 G(t) \\ \hat{S}_1(t) &= S_1 G(t) \end{aligned}$$

con $G(t) = e^{\lambda t}$.

Y nos fijamos en los modos inestables, aquellos modos en los que si $\lambda > 0$ las

¹⁶Las ecuaciones se obtuvieron proponiendo transformación de Laplace definida como sigue: Dada f función $F(s) = L\{f(t)\} = \int e^{-st} f(t) dt$.

Lo anterior se utiliza para transformar ecuaciones diferenciales en ecuaciones polinómicas lo que facilita la obtención de soluciones.

soluciones para \hat{v}_- no divergen cuando $\xi \rightarrow -\infty$; y las soluciones para \hat{v}_+ que no divergen cuando $\xi \rightarrow \infty$.

Una vez conocida la propuesta de solución, resolvemos para $\hat{h}_+(\xi, t) = \tilde{h}_+(\xi)e^{\lambda t}$, donde:

$$\frac{\partial \hat{h}_+}{\partial \xi} = \tilde{h}'_+(\xi)e^{\lambda t} \quad \frac{\partial \hat{h}_+}{\partial t} = \tilde{h}_+(\xi)\lambda e^{\lambda t}$$

simplificando notación sea $\tilde{h}_+(\xi) = h(\xi)$.

Sustituyendo en la ecuación que debe satisfacer $\hat{h}(\xi, t)$ encontramos que:

$$e^{\lambda t}\lambda h + e^{\lambda t}\dot{h} = -e^{\lambda t}h$$

reagrupando términos se tiene,

$$\begin{aligned} e^{\lambda t}(\dot{h} + (\lambda + 1)h) &= 0 \\ \Rightarrow \dot{h} + (\lambda + 1)h &= 0. \end{aligned}$$

Observando que $\dot{h} = -(\lambda + 1)h$ es una ecuación diferencial ordinaria, resolvemos entonces la ecuación en h .

Encontramos que la solución para $h = \tilde{h}_+$ es:

$$\tilde{h}_+(\xi) = k_1 e^{-(\lambda+1)\xi}$$

por lo tanto,

$$\hat{h}_+(\xi, t) = k_1 e^{-(\lambda+1)\xi} e^{\lambda t}$$

con k_1 constante por determinar dada la condición:

$$\hat{h}_+(-x_1, t) = \hat{S}_1,$$

entonces,

$$\hat{h}_+(-x_1, t) = k_1 e^{-(\lambda+1)x_1} e^{\lambda t} = \hat{S}_1$$

por lo tanto,

$$k_1 = \frac{e^{-(\lambda+1)x_1} \hat{S}_1}{e^{\lambda t}}.$$

Para simplificar la notación definimos:

$$e^{-x_1} = e^{-\frac{\delta}{\beta\gamma}} = H_0.$$

De manera que

$$\hat{h}_+(\xi, t) = H_0^{(\lambda+1)} \hat{S}_1 e^{-(\lambda+1)\xi}.$$

A continuación, con la propuesta de solución separable resolvemos la ecuación para $\hat{v}_-(\xi, t) = \tilde{v}_-(\xi)e^{\lambda t}$.

Primero, encontramos que:

$$\frac{\partial \hat{v}_-}{\partial t} = \lambda e^{\lambda t} \tilde{v}_-(\xi) \quad \frac{\partial \hat{v}_-}{\partial \xi} = e^{\lambda t} \tilde{v}'_-(\xi) \quad \frac{\partial^2 \hat{v}_-}{\partial \xi^2} = e^{\lambda t} \tilde{v}''_-(\xi);$$

simplificando notación, sea $\tilde{v}_-(\xi) = v(\xi)$.

Sustituyendo en la ecuación para $\hat{v}_-(\xi, t)$, encontramos:

$$\frac{1}{\beta} e^{\lambda t} \ddot{v} = \dot{v} e^{\lambda t} + \lambda e^{\lambda t} v + \epsilon_{kl} v e^{\lambda t}$$

de manera que,

$$\begin{aligned} e^{\lambda t} \left(\frac{1}{\beta} \ddot{v} - \dot{v} - \lambda v - \epsilon_{kl} v \right) &= 0 \\ \Rightarrow \frac{1}{\beta} \ddot{v} - \dot{v} - \lambda v - \epsilon_{kl} v &= 0. \end{aligned}$$

En este caso, resolvemos la ecuación homogénea de segundo orden proponiendo como solución $v(\xi) = e^{r\xi}$.

Encontramos que la solución para $v_-(\xi)$ es de la forma:

$$\tilde{v}_-(\xi) = k_2 e^{r_1 \xi} + k_3 e^{r_2 \xi}$$

donde,

$$r_1 = \frac{1 + \sqrt{1 + \frac{4(\lambda + \epsilon_{kl})}{\beta}}}{\frac{2}{\beta}} \quad r_2 = \frac{1 - \sqrt{1 + \frac{4(\lambda + \epsilon_{kl})}{\beta}}}{\frac{2}{\beta}}$$

y por lo tanto,

$$\hat{v}_-(\xi, t) = (k_2 e^{r_1 \xi} + k_3 e^{r_2 \xi}) e^{\lambda t}$$

con k_2 y k_3 constantes por determinar.

Dado que nos interesa que las soluciones no diverjan cuando $\xi \rightarrow -\infty$ podemos afirmar que $k_3 = 0$ pues de otra forma la ecuación diverge.

Renombrando

$$\sigma = \frac{1}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4(\lambda + \epsilon_k l)}{\beta}} \right).$$

Reescribimos la solución como

$$\hat{v}_-(\xi, t) = k_2 e^{\beta\sigma} e^{\lambda t}.$$

Utilizando la condición de frontera:

$$v_-(-x_1) = -\beta\gamma e^{-\delta} \hat{S}_1,$$

determinamos k_2 :

$$\begin{aligned} k_2 e^{\beta\sigma - x_1} &= -\beta\gamma e^{-\delta} \hat{S}_1 \\ k_2 &= -\beta\gamma e^{\delta(\frac{\sigma}{\gamma} - 1)} \hat{S}_1. \end{aligned}$$

Definimos:

$$\rho = e^{\delta(\frac{\sigma}{\gamma} - 1)},$$

con lo que la solución queda:

$$\hat{v}_-(\xi, t) = (-\beta\gamma\rho e^{\beta\sigma\xi} \hat{S}_1) e^{\lambda t}.$$

Por último, resolvemos para $\hat{v}_+(\xi, t) = \tilde{v}_+(\xi) e^{\lambda t}$.

Observando que:

$$\frac{\partial \hat{v}_+}{\partial \xi} = e^{\lambda t} \tilde{v}'_+(\xi) \quad \frac{\partial^2 \hat{v}_+}{\partial \xi^2} = e^{\lambda t} \tilde{v}''_+(\xi) \quad \frac{\partial \hat{v}_+}{\partial t} = \lambda e^{\lambda t} \tilde{v}_+(\xi)$$

Sea $\tilde{v}_+(\xi) = v$.

Sustituyendo en la ecuación que debe satisfacer $\hat{v}_+(\xi, t)$ tenemos que:

$$\frac{1}{\beta} e^{\lambda t} \ddot{v} = \dot{v} e^{\lambda t} + \lambda v e^{\lambda t} - g \hat{h}.$$

Dado que ya conocemos $\hat{h}_+(\xi, t)$, sustituyendo se tiene,

$$\frac{1}{\beta} e^{\lambda t} \ddot{v} = \dot{v} e^{\lambda t} + \lambda v e^{\lambda t} - g k_1 e^{-(\lambda+1)\xi} e^{\lambda t}$$

de manera que,

$$\begin{aligned} e^{\lambda t} \left(\frac{1}{\beta} \ddot{v} - \dot{v} - \lambda v + gk_1 e^{-(\lambda+1)\xi} \right) &= 0 \\ \Rightarrow \frac{1}{\beta} \ddot{v} - \dot{v} - \lambda v + gk_1 e^{-(\lambda+1)\xi} &= 0. \end{aligned}$$

Para encontrar la solución, resolvemos la ecuación no homogénea de segundo orden para v , encontrando primero la solución para la ecuación homogénea y, posteriormente, la solución para la ecuación particular.

Para la solución de la ecuación homogénea, proponemos $v_-(\xi) = e^{m\xi}$.

La solución de la ecuación homogénea es:

$$v_h = k_4 e^{m_1 \xi} + k_5 e^{m_2 \xi}$$

con,

$$m_1 = \frac{1 - \sqrt{1 + \frac{4\lambda}{\beta}}}{\frac{2}{\beta}} \quad m_2 = \frac{1 + \sqrt{1 + \frac{4\lambda}{\beta}}}{\frac{2}{\beta}}.$$

La solución de la ecuación particular la encontramos por método de coeficientes indeterminados, proponiendo como solución la función $\phi(\xi) = k_6 e^{-(\lambda+1)\xi}$.

Entonces, si $\phi(\xi)$ es solución, satisface :

$$\frac{1}{\beta} \ddot{\phi} - \dot{\phi} - \lambda \phi = -gk_1 e^{-(\lambda+1)\xi}.$$

Encontrando la primera y segunda derivada de $\phi(\xi)$ y sustituyendo en la condición encontramos que:

$$k_6 \left\{ \frac{1}{\beta} (\lambda + 1)^2 e^{-(\lambda+1)\xi} + (\lambda + 1) e^{-(\lambda+1)\xi} - \lambda e^{-(\lambda+1)\xi} \right\} = -gk_1 e^{-(\lambda+1)\xi}$$

por lo que,

$$k_6 = \frac{-gk_1}{\frac{1}{\beta} (\lambda + 1)^2 + (\lambda + 1) - \lambda}.$$

La solución para la ecuación particular es:

$$v_p = \frac{-gk_1}{\frac{1}{\beta} (\lambda + 1)^2 + (\lambda + 1) - \lambda} \left(e^{-(\lambda+1)\xi} \right)$$

Se sigue que:

$$\hat{v}_+(\xi, t) = \left(k_4 e^{m_1 \xi} + k_5 e^{m_2 \xi} + \frac{-gk_1}{\frac{1}{\beta}(\lambda+1)^2 + (\lambda+1) - \lambda} e^{-(\lambda+1)\xi} \right) e^{\lambda t}$$

Para determinar las constantes de integración análogamente al caso anterior observamos que \hat{v}_+ diverge cuando $\xi \rightarrow \infty$ si $k_5 \neq 0$ por lo que $k_5 = 0$.

Definimos:

$$\mu = \frac{1}{2} \left(1 - \sqrt{1 + \frac{4\lambda}{\beta}} \right),$$

y reescribimos la solución como:

$$\hat{v}_+(\xi, t) = \left(k_4 e^{\beta\mu\xi} + \frac{-gk_1}{\frac{1}{\beta}(\lambda+1)^2 + (\lambda+1) - \lambda} e^{-(\lambda+1)\xi} \right) e^{\lambda t}.$$

Determinamos la constante k_4 utilizando la condición de frontera:

$$\hat{v}_+(0) = -\beta\gamma\hat{S}_0,$$

entonces

$$\begin{aligned} \hat{v}_+(0, t) &= \left(k_4 + \frac{-gk_1}{\frac{1}{\beta}(\lambda+1)^2 + 1} \right) e^{\lambda t} = -\beta\gamma\hat{S}_0 \\ k_4 &= \frac{-\beta\gamma\hat{S}_0}{e^{\lambda t}} + \frac{gk_1}{\frac{1}{\beta}(\lambda+1)^2 + 1}. \end{aligned}$$

La solución para \hat{v}_+ es:

$$\hat{v}_+(\xi, t) = \left(\left(\frac{-\beta\gamma\hat{S}_0}{e^{\lambda t}} + \frac{gk_1}{\frac{1}{\beta}(\lambda+1)^2 + 1} \right) e^{\beta\mu\xi} + \frac{-gk_1}{\frac{1}{\beta}(\lambda+1)^2 + (\lambda+1) - \lambda} e^{-(\lambda+1)\xi} \right) e^{\lambda t}.$$

Para finalizar homogeneizamos notación para las soluciones perturbadas, utilizamos:

$$\hat{S}_0 = S_0 e^{\lambda t} \quad \hat{S}_1 = S_1 e^{\lambda t},$$

y de la condición de frontera para \hat{v}_- obtenemos

$$S_1 = \frac{S_0}{\rho},$$

sustituyendo en las soluciones que ya conocemos encontramos que:

$$\hat{h}_+(\xi, t) = \frac{S_0 H_0^{(\lambda+1)} e^{-(\lambda+1)\xi}}{\rho} e^{\lambda t} \quad (3.22)$$

$$\hat{v}_-(\xi, t) = -S_0 \beta \gamma e^{\beta \sigma \xi} e^{\lambda t} \quad (3.23)$$

$$\hat{v}_+(\xi, t) = \left(-S_0 \beta \gamma e^{\beta \mu \xi} + S_0 \frac{\beta g H_0^{(\lambda+1)} (e^{\beta \mu \xi} - e^{-(\lambda+1)\xi})}{\rho((\lambda+1)^2 + \beta)} \right) e^{\lambda t} \quad (3.24)$$

Satisfaciendo por último la condición para $\xi = 0$ dada por

$$\left[\frac{\partial \hat{v}_-}{\partial \xi} \right]_{\xi=0} = \left(-\frac{\beta H_0 g}{1 + \beta} + \beta^2 \gamma^2 \right) \hat{S}_0 + \left[\frac{\partial \hat{v}_+}{\partial \xi} \right]_{\xi=0}$$

sean:

$$\begin{aligned} \left[\frac{\partial \hat{v}_-}{\partial \xi} \right]_{\xi=0} &= -S_0 \beta^2 \sigma \gamma e^{\lambda t} \\ \left[\frac{\partial \hat{v}_+}{\partial \xi} \right]_{\xi=0} &= \left(-S_0 \beta^2 \mu \gamma + \frac{S_0 \beta H_0^{\lambda+1} g}{\rho((\lambda+1)^2 + \beta)} (\beta \mu + \lambda + 1) \right) e^{\lambda t} \end{aligned}$$

entonces sustituyendo se tiene que

$$-S_0 \beta^2 \sigma \gamma e^{\lambda t} = \frac{-\beta g H_0}{1 + \beta} S_0 e^{\lambda t} - \beta^2 \gamma^2 S_0 e^{\lambda t} - S_0 \beta^2 \mu \gamma e^{\lambda t} + \frac{S_0 \beta H_0^{\lambda+1} g}{\rho((\lambda+1)^2 + \beta)} (\beta \mu + \lambda + 1) e^{\lambda t}.$$

Utilizando que g satisface (pag.67):

$$g = e^{\frac{\delta}{\beta \gamma}} \gamma (1 + \beta) = \frac{\gamma (1 + \beta)}{H_0}$$

sustituimos de nuevo,

$$-S_0 \beta^2 \sigma \gamma e^{\lambda t} = -\beta \gamma (1 + \beta \gamma) S_0 e^{\lambda t} - S_0 \beta^2 \mu \gamma e^{\lambda t} + \frac{S_0 \beta \gamma (1 + \beta) H_0^\lambda}{\rho((\lambda+1)^2 + \beta)} (\beta \mu + \lambda + 1) e^{\lambda t}$$

y dividiendo entre $\beta \gamma e^{\lambda t} S_0$

$$\beta \sigma - \beta \gamma - 1 - \beta \mu + \frac{H_0^\lambda (1 + \beta) (\beta \mu + \lambda + 1)}{\rho((1 + \lambda^2) + \beta)} = 0.$$

Obteniendo así una ecuación que al anularse en λ nos da los eigenvalores de estabilidad :

$$f(\lambda, \beta, \epsilon_{kl}, \delta) = \beta(\sigma - \mu - \gamma) - 1 + \frac{(1 + \beta)(\beta\mu + \lambda + 1)}{(1 + \lambda^2) + \beta} e^{-\delta(\frac{\lambda}{\beta\gamma} + \frac{\sigma}{\gamma} - 1)} \quad (3.25)$$

Esta ecuación de segundo grado en λ tiene raíces que son ó bien reales ó complejas conjugadas.

3.3.2. Análisis de Estabilidad

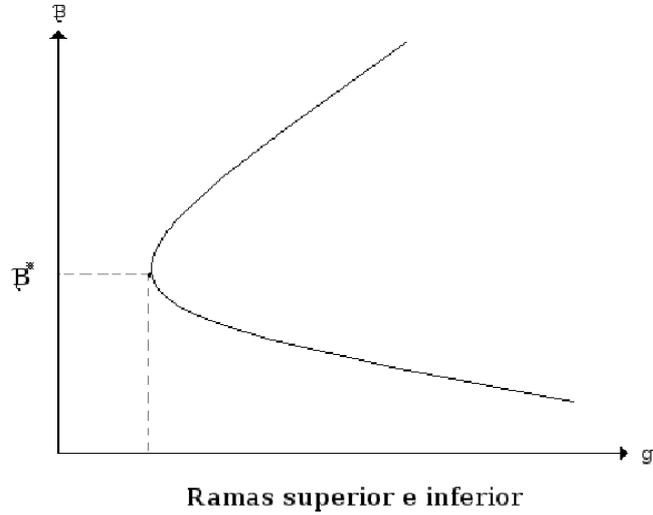
En la ecuación de eigenvalores de estabilidad el signo de λ determinará la estabilidad ó inestabilidad de las soluciones.

Si la variable λ que satisface la ecuación es positiva, la solución se considera inestable pues esto indica que la perturbación crece en el tiempo, en cambio si la variable λ que satisface la ecuación es negativa la solución se considera estable pues la perturbación decrece en el tiempo¹⁷.

Recordemos que la velocidad crítica β^* encontrada a partir de la ecuación de eigenvalores para la velocidad divide el rango de valores para la velocidad en dos ramas. La rama superior corresponderá a los valores de la velocidad tales que $\beta > \beta^*$ y la rama inferior a los valores $\beta < \beta^*$.

Simulaciones numéricas realizados en el modelo presentado muestran que, en general, la rama inferior es inestable y la rama superior es estable.

¹⁷Óbserve que el término de perturbación utilizado es: $e^{\lambda t}$; este término es creciente para $\lambda > 0$ y decreciente para $\lambda < 0$.



Inestabilidad de la rama inferior

La solución al problema se considerará inestable si se encuentra $\lambda > 0$ que satisfaga la ecuación de eigenvalores.

Observamos que $f(\lambda, \beta, \epsilon_{kl}, \delta)$ es continua y real para λ positiva.

Entonces para β fija,

$$\lim_{\lambda \rightarrow +\infty} f(\lambda, \beta, \epsilon_{kl}, \delta) > 0.$$

Esto se puede observar pensando en f como la suma de sus términos:

$$f(\lambda, \beta, \epsilon_{kl}, \delta) = \beta(\sigma - \mu - \gamma) - 1 + \frac{(1 + \beta)(\beta\mu + \lambda + 1)}{(1 + \lambda^2) + \beta} e^{-\delta(\frac{\lambda}{\beta\gamma} + \frac{\sigma}{\gamma} - 1)},$$

por una parte el término del lado derecho de la ecuación tiende a cero¹⁸ mientras que el lado izquierdo se aproxima a:

$$\beta(\sqrt{4\lambda}) = 2\beta\sqrt{\lambda} > 0.$$

¹⁸Tanto la función exponencial como el polinomio en λ tienden a cero.

Ahora, sabemos que si $\lambda = 0$ entonces $\mu = 0$, $\sigma = \gamma$, de manera que:

$$f(0, \beta, \epsilon_{kl}, \delta) = \beta(\gamma - 0 - \gamma) - 1 + \frac{1 + \beta}{1 + \beta} = 1 - 1 = 0,$$

y por lo tanto $\lambda = 0$ es raíz.

Si podemos probar que $\frac{\partial f}{\partial \lambda} < 0$ en $\lambda = 0$, entonces dado que f es creciente en λ , podemos afirmar que existe un eigenvalor real $\lambda^* > 0$ tal que $f(\lambda^*, \beta, \epsilon_{kl}, \delta) = 0$ con lo que quedaría probado que la rama inferior es inestable.

Vemos entonces como es $\frac{\partial f}{\partial \lambda}$ en $\lambda = 0$.

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial \lambda} &= \beta \left(\frac{\partial \sigma}{\partial \lambda} - \frac{\partial \mu}{\partial \lambda} \right) - \delta \left(\frac{1}{\beta \gamma} + \frac{1}{\gamma} \frac{\partial \sigma}{\partial \lambda} \right) e^{-\delta \left(\frac{\lambda}{\beta \gamma} + \frac{\sigma}{\gamma} - 1 \right)} \frac{(1 + \beta)(\beta \mu + \lambda + 1)}{(1 + \lambda)^2 + \beta} \\ &+ e^{-\delta \left(\frac{\lambda}{\beta \gamma} + \frac{\sigma}{\gamma} - 1 \right)} \frac{[(1 + \lambda)^2 + \beta][(1 + \beta)(\beta \frac{\partial \mu}{\partial \lambda} + 1)] - 2(1 + \beta)(\beta \mu + \lambda + 1)(\lambda + 1)}{((1 + \lambda)^2 + \beta)^2}. \end{aligned}$$

donde:

$$\left[\frac{\partial \sigma}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0} = \frac{1}{\beta} \frac{1}{(2\gamma - 1)} \quad \left[\frac{\partial \mu}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0} = \frac{-1}{\beta}.$$

Sea

$$\begin{aligned} \left[\frac{\partial f}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0} &= \frac{1}{2\gamma - 1} - 1 - \frac{\delta}{\beta \gamma} \left(1 + \frac{1}{2\gamma - 1} \right) - \frac{2}{(1 + \beta)} \\ &= \frac{2\beta\gamma(1 + \beta) - 2\delta(1 + \beta) - 2\beta(2\gamma - 1)}{\beta(2\gamma - 1)(1 + \beta)} \\ &= \frac{2(\beta^2\gamma + \beta(-\gamma - \delta + 1) - \delta)}{\beta(2\gamma - 1)(1 + \beta)} \\ &= \frac{(\beta^2\gamma + \beta(-\gamma - \delta + 1) - \delta)}{\frac{1}{2}\beta(2\gamma - 1)(1 + \beta)}. \end{aligned}$$

Nótese que el numerador de esta ecuación corresponde a la ecuación $\alpha(\beta)$ (pág.70) que determina los puntos críticos de la ecuación de eigenvalores para la velocidad.

Para β^* punto crítico, $\alpha(\beta^*) = 0$, por lo tanto

$$\left[\frac{\partial f}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0} = 0.$$

Del hecho de que el modelo está restringido a que $\beta > 0$ y que dados los parámetros fisiológicos $\gamma \geq 1$, podemos observar que el denominador de $\left[\frac{\partial f}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0}$ es positivo, de manera que el signo de $\left[\frac{\partial f}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0}$ estará determinado únicamente por el signo del numerador, entonces,

$$\text{sgn} \left(\left[\frac{\partial \lambda}{\partial \beta} \right]_{\lambda=0} \right) = \text{sgn}(\alpha(\beta)).$$

Recordando que $\alpha(\beta) < 0$ si $\beta < \beta^*$, esto es en la rama inferior, se tiene que $\left[\frac{\partial f}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0} < 0$.

Y por lo tanto, podemos afirmar que existe un eigenvalor real $\lambda^* > 0$ que satisface la ecuación.

Con esto queda demostrado que la rama inferior es inestable para $\epsilon_{kl} > 0$ y $\delta \geq 0$ ¹⁹.

En la siguiente sección se revisa el caso en el que $\epsilon_{kl} = 0$ con lo cual se observa que una sección de la rama inferior puede ser estable.

Inestabilidad de la rama superior

A pesar de que simulaciones numéricas prueban que la rama superior es estable, en algunas condiciones limítrofes parte de esta rama se puede volver inestable.

¹⁹Los valores fisiológicamente relevantes contemplados son:

- $\epsilon_{kl} = 0.1, 0.3, 0.5$
- $\Delta = 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.5$

En esta sección se demuestra que, para ciertos valores de los parámetros, la rama superior puede ser también inestable, probándose también que la inestabilidad en las ramas se alterna²⁰.

El caso $\epsilon_{kl} = 0$

Cuando la conductancia de los canales de potasio disminuye, el proceso de despolarización falla. Ondas con menor velocidad y cercanas al punto en el que la propagación del impulso se bloquea pueden estar presentes en condiciones en las que los ventrículos se despolarizan lentamente.

En el caso en el que $\epsilon_{kl} = 0$ se tiene que $\gamma(\beta) = 1$, de manera que la velocidad crítica se encuentra resolviendo el polinomio:

$$\beta^2 - \delta\beta - \delta = 0,$$

con

$$\beta^* = \frac{\delta}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4}{\delta}} \right).$$

Utilizando que la ecuación f que otorga los eigenvalores para la estabilidad (pág.83) tendrá una raíz de multiplicidad 2 en $\lambda = 0$; la estabilidad de la rama superior en la región $\beta = \beta^*$ se puede calcular considerando como se aleja del origen la raíz repetida mientras β se incrementa.

Sean

$$\beta = \beta^* + \epsilon\beta \quad \lambda = 0 + \epsilon\lambda \quad f(\lambda, \beta, 0, \delta) = f(0, \beta^*, 0, \delta) + \epsilon f.$$

Expandiendo en serie de Taylor alrededor del punto crítico, entonces encontramos que:

$$\epsilon f \approx \left. \frac{\partial f}{\partial \lambda} \right|_{\star} \epsilon\lambda + \left. \frac{\partial f}{\partial \beta} \right|_{\star} \epsilon\beta + \left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda \partial \beta} \right|_{\star} \epsilon\lambda\epsilon\beta + \frac{1}{2} \left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda^2} \right|_{\star} \epsilon\lambda^2 + \frac{1}{2} \left. \frac{\partial^2 f}{\partial \beta^2} \right|_{\star} \epsilon\beta^2,$$

²⁰En la rama inferior es posible encontrar soluciones estables, mientras que en la rama superior estas soluciones son inestables.

con

$$\star = (\lambda = 0, \beta = \beta^*)$$

y

$$f(\lambda, \beta, 0, \delta) = -2\beta\mu - 1 + \frac{(1 + \beta)(\beta\mu + \lambda + 1)}{(1 + \lambda)^2 + \beta} e^{-\delta(\frac{\lambda}{\beta} - \mu)}.$$

Desarrollando las ecuaciones diferenciales parciales

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial \beta} &= -2\mu - 2\beta \frac{\partial \mu}{\partial \beta} + e^{-\delta(\frac{\lambda}{\beta} - \mu)} \frac{(1 + \beta)(\beta \frac{\partial \mu}{\partial \beta}) + \beta\mu + \lambda + 1}{(1 + \lambda)^2 + \beta} \\ &- e^{-\delta(\frac{\lambda}{\beta} - \mu)} \frac{(1 + \beta)(\beta\mu + \lambda + 1)}{[(1 + \lambda)^2 + \beta]^2} + e^{-\delta(\frac{\lambda}{\beta} - \mu)} \frac{(1 + \beta)(\beta\mu + 1 + \lambda)}{(1 + \lambda)^2 + \beta} \left(-\delta \left(\frac{-\lambda}{\beta^2} - \frac{\partial \mu}{\partial \beta} \right) \right), \end{aligned}$$

donde

$$\frac{\partial \mu}{\partial \beta} = \frac{\lambda}{\beta^2} \left(1 + \frac{4\lambda}{\beta} \right)^{-\frac{1}{2}},$$

sustituyendo encontramos que,

$$\left. \frac{\partial f}{\partial \beta} \right|_{\star} = 0.$$

En el caso de $\frac{\partial f}{\partial \lambda}$, sabemos que:

$$\left[\frac{\partial f}{\partial \lambda} \right]_{\lambda=0} = \frac{2(\beta^2\gamma + \beta(-\gamma - \delta + 1) - \delta)}{\beta(2\gamma - 1)(1 + \beta)}$$

entonces, dado que $\beta = \beta^*$ es punto crítico,

$$\left. \frac{\partial f}{\partial \lambda} \right|_{\star} = 0.$$

Y análogamente encontramos también $\frac{\partial^2 f}{\partial \beta^2}, \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda^2}, \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda \partial \beta}$, las cuales no se desarrollan en este trabajo por motivos de espacio, pero de las que se encontró lo siguiente:

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \beta^2} \right|_{\star} = 0,$$

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda^2} \right|_{\star} = -\frac{2}{\beta} + \frac{8\delta}{\beta(1+\beta)} - \frac{2}{(1+\beta)} + \frac{8}{(1+\beta)^2} + \frac{2\delta + 4\delta^2}{\beta^2},$$

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda \partial \beta} \right|_{\star} = \frac{2\delta}{\beta^2} + \frac{2}{(1+\beta)^2}.$$

Utilizamos que:

$$\beta^* = \frac{\delta}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4}{\delta}} \right)$$

para encontrar $\delta(\beta^*)$, siendo ésta:

$$\delta = \frac{\beta^2}{(1+\beta)},$$

y sustituimos en $\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda \partial \beta} \right|_{\star}$ y en $\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda^2} \right|_{\star}$ con lo que:

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda \partial \beta} \right|_{\star} = \frac{2(1+\beta) + 2\beta}{\beta(1+\beta)^2}$$

y

$$\left. \frac{\partial^2 f}{\partial \lambda^2} \right|_{\star} = \frac{4\beta^3 + 6\beta^2 + 4\beta - 2}{\beta(1+\beta^2)}.$$

Encontrando que la aproximación en serie de Taylor alrededor de β^* es:

$$\varepsilon f = \frac{1}{2} \frac{4\beta^3 + 6\beta^2 + 4\beta - 2}{\beta(1+\beta^2)} \varepsilon \lambda^2 + \frac{2(1+\beta) + 2\beta}{\beta(1+\beta)^2} \varepsilon \lambda \varepsilon \beta \quad (3.26)$$

Por lo que las raíces cercanas al punto crítico β^* se resuelven encontrando $\varepsilon f = 0$:

$$\left(\frac{1}{2} \right) \frac{4\beta^3 + 6\beta^2 + 4\beta - 2}{\beta(1+\beta^2)} \varepsilon \lambda^2 + \frac{2(1+\beta) + 2\beta}{\beta(1+\beta)^2} \varepsilon \lambda \varepsilon \beta = 0$$

cuyas soluciones son:

$$\varepsilon\lambda = 0$$

la cual se debe al hecho de que $\lambda = 0$ siempre es eigenvalor, y en:

$$\lambda = -\frac{2\beta(\beta+2)}{2\beta^3+3\beta^2+2\beta-1}\varepsilon\beta$$

la cual muestra cómo se mueve la raíz repetida cuando varía β .

Haciendo un análisis similar a los casos anteriores podemos ver que la dirección de la raíz dependerá del signo del denominador, es decir de:

$$2(\beta^*)^3 + 3(\beta^*)^2 + 2\beta^* - 1.$$

Este polinomio tiene dos raíces complejas²¹ y una raíz real, la raíz real determina el signo del mismo.

Si definimos β_2 como la raíz real del polinomio entonces:

- el eigenvalor λ será positivo en $\varepsilon\beta > 0$, es decir, en la rama superior si $\beta^* < \beta_2$;
- y análogamente, para $\varepsilon\beta < 0$, la rama inferior tendrá un eigenvalor negativo en $\beta^* < \beta_2$.

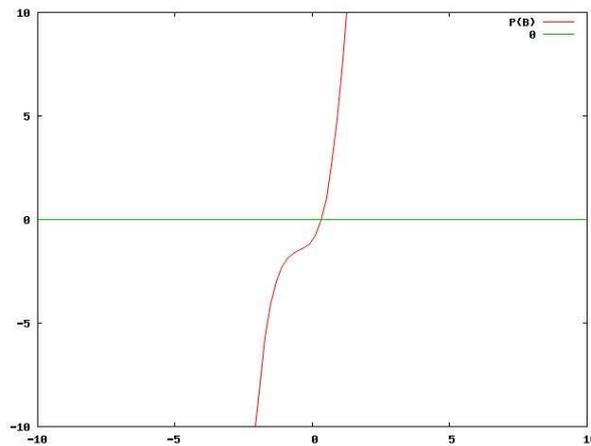
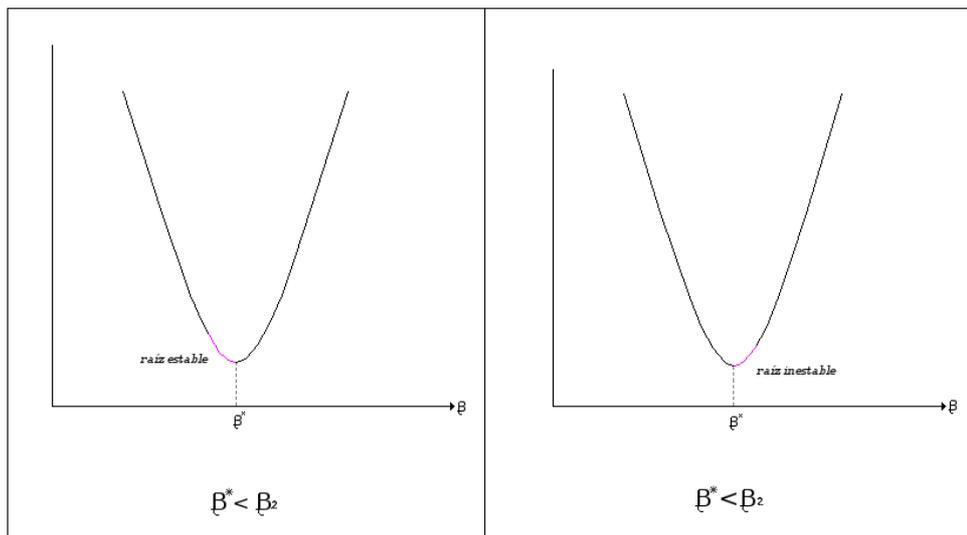


Figura 3.8: Polinomio de raíz repetida

²¹El caso de las raíces complejas no se analiza en este trabajo.

β_2 es un punto de bifurcación para la velocidad que modifica la estabilidad de las ramas.



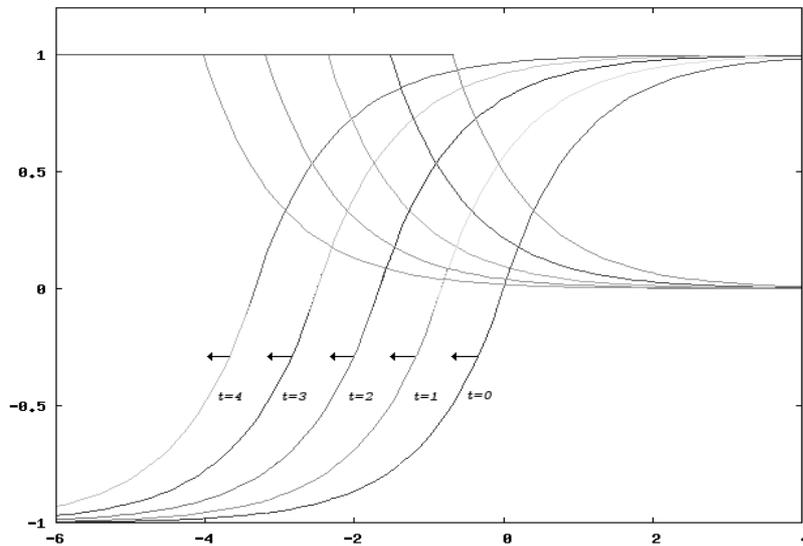
Con esto concluimos la parte analítica del modelo y a continuación se muestran algunos resultados numéricos.

Capítulo 4

Resultados y Conclusiones

El modo en que se propaga el potencial de acción en tejido ventricular, modelado en este trabajo por un frente de onda, dependerá tanto de la velocidad del impulso como de las condiciones mismas del tejido.

El frente de onda representativo se desplaza hacia la izquierda y tiene la siguiente estructura general:



Onda Viajera: desplazamiento por unidad de tiempo

Por la naturaleza del modelo podemos distinguir los resultados en dos tipos: para tejido sano y para tejido enfermo.

En ambos casos, la velocidad crítica determinará la estabilidad de las soluciones.

Recordamos que la ecuación de velocidad crítica esta dada por el polinomio:

$$(1 - \delta - \epsilon)\beta^3 + (\delta^2 - 2\delta + 2\epsilon)\beta^2 + (2\delta^2 - \delta - \epsilon) + \delta^2 = 0.$$

4.1. Solución en tejido sano

Para tejido sano la solución para el modelo estará dada por ondas viajeras cuya estabilidad dependerá de la velocidad con que dichas ondas se muevan.

Siendo los siguientes parámetros los que modelan tejido sano ventricular:

- Variables de voltaje en sus valores umbrales:

$$V_k = -90mV$$

$$V_h = -70mV$$

$$V_m = -50mV$$

$$V_{na} = +50mV$$

- Variables de capacitancia y conductancia:

$$C_m = 1\mu Fcm^{-2}$$

$$g_{na} = 4mScm^{-2}$$

$$g_k = 0,25mScm^{-2}$$

- Variable de escala de tiempo:

$$\tau_h = 0,8ms$$

- Parámetros no dimensionales:

$$\Delta = 0,5$$

$$g = 8$$

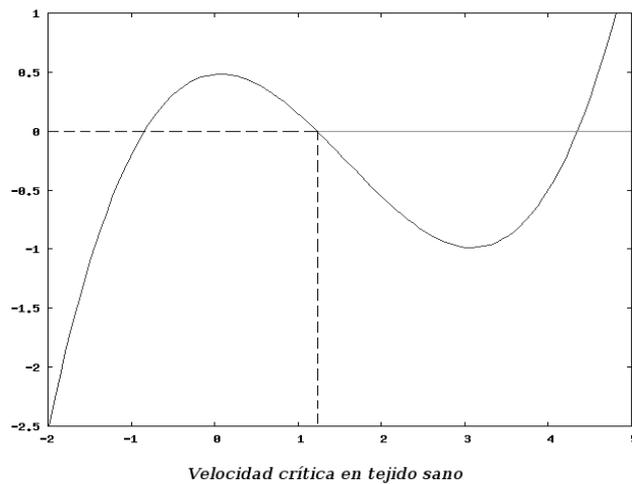
$$\epsilon_{kl} = 0,2$$

$$\delta = 0,69314718$$

Resolviendo¹ el polinomio para la velocidad crítica se encontró que para tejido sano esta es:

$$\beta^* = 1,226$$

$$c^* = 0,1107316 \frac{m}{s}$$



En tejido ventricular sano, las velocidades normales de conducción del potencial oscilan entre $0.3 \frac{m}{s}$ y $0.5 \frac{m}{s}$, es decir, de 2.7 a 4.5 veces la velocidad crítica.

¹Las soluciones de los polinomios se encontraron mediante una calculadora para polinomios disponible en línea.

De manera que para tejido sano, las velocidades mayores a β^* corresponden a modos estables, mientras que velocidades menores a modos inestables.

El desplazamiento de la onda se muestra en las áreas de color de los gráficos que se presentan a continuación, el área a color representa el movimiento de la onda viajera en 15 unidades de tiempo.

El color gris representa al voltaje, el color amarillo representa la dinámica de activación de canales.

Óbservese que el desplazamiento de la onda es mínimo para velocidades inestables y la onda se desintegra eventualmente.

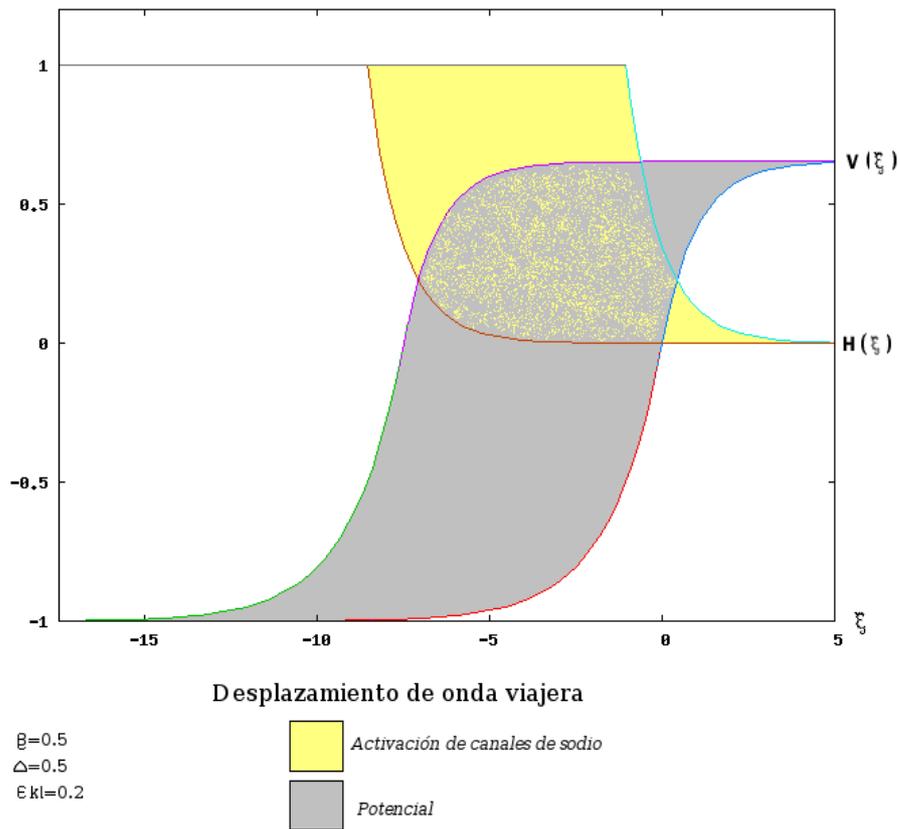


Figura 4.1: Modos inestables para tejido sano.

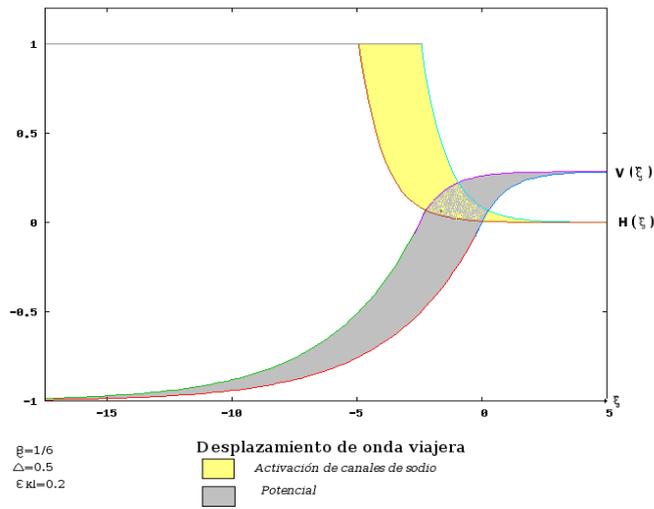


Figura 4.2: Modos inestables para tejido sano.

En el caso en que las velocidades son estables el área recorrida es considerablemente mayor, considérese que estas velocidades aunque estables aún son menores a las velocidades normales.

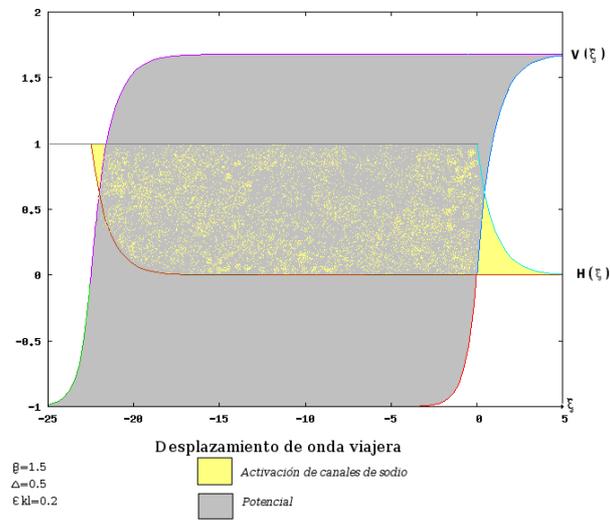


Figura 4.3: Modos estables para tejido sano

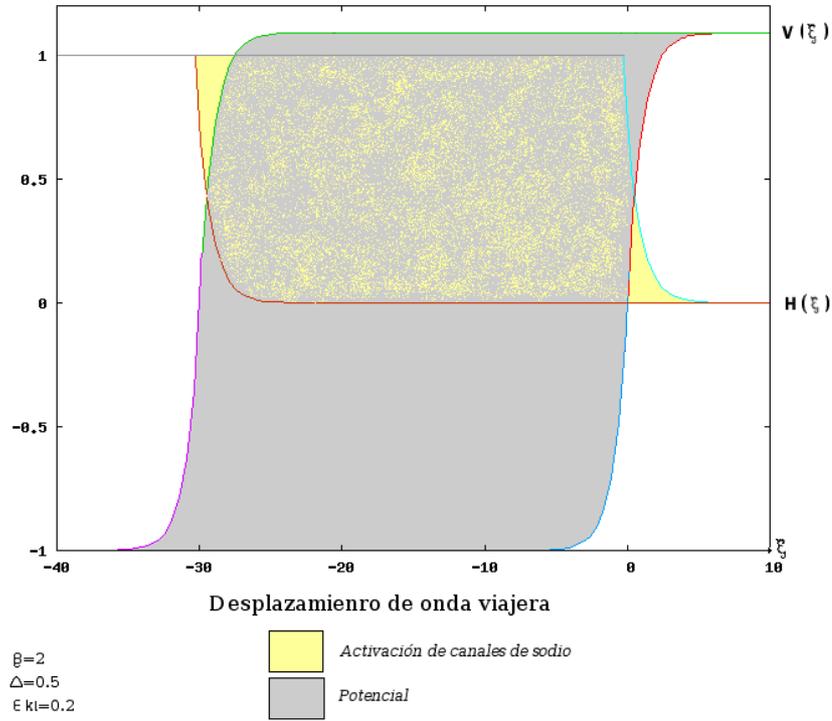


Figura 4.4: Modos inestables para tejido sano.

4.2. Solución en tejido enfermo

El Síndrome de Brugada produce un patrón electrocardiográfico[29] similar al que se produce cuando se induce el bloqueo de los canales de sodio ó en casos de Hipercalemia².

En el modelo, éste síndrome se representa mediante la disminución del parámetro ϵ_{kl} .

Cuando $\epsilon_{kl} \rightarrow 0$, el modelo predice un cambio en la estabilidad de la onda viajera cuando la velocidad crítica no es suficientemente grande. Dicho cam-

²Enfermedad producida por un desorden de electrolitos en el que la cantidad de potasio es abundante.

bio en la estabilidad lo determina la velocidad crítica para nuestra solución y su relación con respecto al parámetro de bifurcación encontrado en el análisis de estabilidad del capítulo anterior.

En el caso en que $\epsilon_{kl} = 0$, la velocidad crítica se encuentra resolviendo el polinomio:

$$\beta^2 - \beta\delta - \delta = 0$$

De forma que β^* dependerá del parámetro δ :

$$\beta^* = \frac{\delta}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4}{\delta}} \right)$$

Sabemos además que las soluciones serán inestables en la rama superior y estables en la rama inferior si $\beta^* < \beta_2$, por lo que nos interesa encontrar β_2 .

Para encontrar β_2 buscamos una aproximación numérica del polinomio:

$$2(\beta^*)^3 + 3(\beta^*)^2 + 2\beta^* - 1 \approx 2(\beta^* - 0,3178)((\beta^*)^2 + 1,18\beta^* + 1,5759)$$

con solución real en:

$$\beta_2 = 0,3178$$

Por lo tanto,

$$c_2 = 0,05637 \frac{m}{s}.$$

A continuación se muestran algunos gráficos comparativos del desplazamiento de ondas viajeras en caso de tejido enfermo.

Análogamente que en el caso de tejido sano, el área a color muestra el desplazamiento en 15 unidades de tiempo, siendo el color gris el que corresponde a la variable de voltaje y el color amarillo el que corresponde a la dinámica de activación de canales.

Partiendo de que el parámetro de bifurcación se obtuvo a partir de moverse alrededor de la raíz repetida del polinomio de estabilidad, se hace una distinción de acuerdo a la magnitud de dicha variación entre las soluciones mostradas en los gráficos que se presentan.

Todos los gráficos presentados representan modos estables.

El primer gráfico supone que el desplazamiento alrededor de la raíz repetida es de orden 10^{-4} .

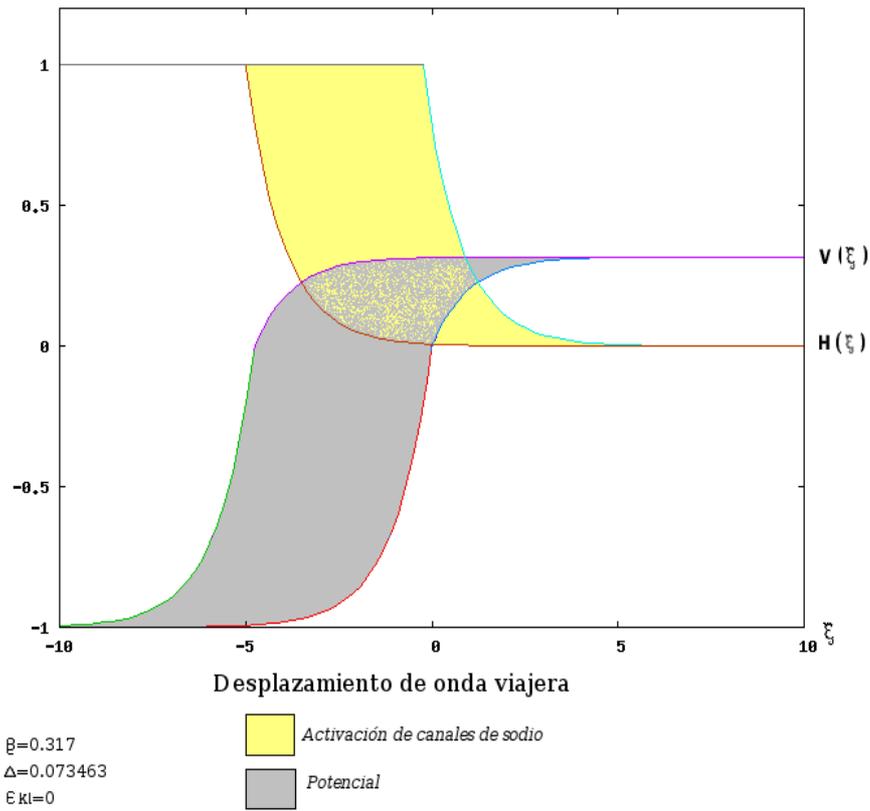


Figura 4.5:

El siguiente gráfico corresponde a un desplazamiento alrededor de la raíz de orden 10^{-2} .

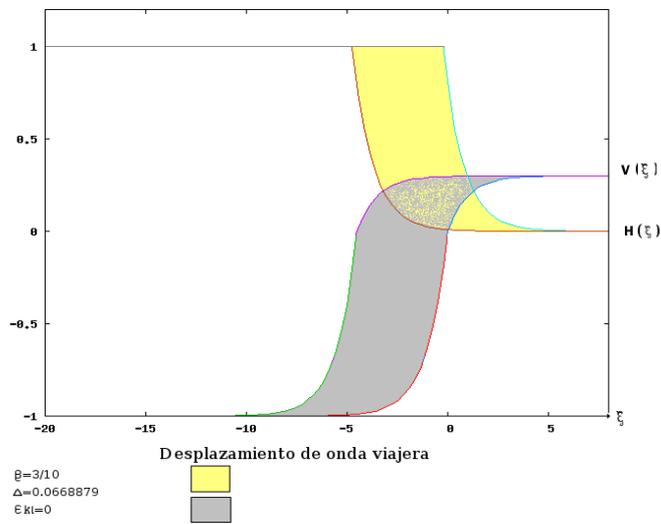


Figura 4.6:

Y para finalizar se consideran desplazamientos alrededor de la raíz repetida de orden mayor a 10^{-1} .

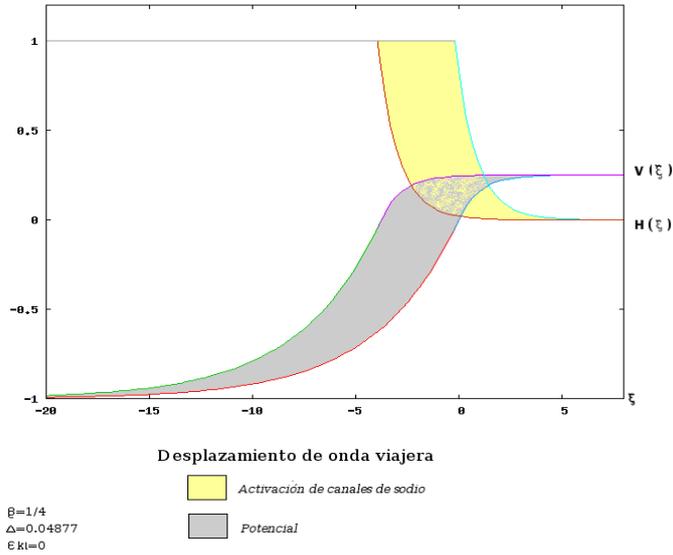


Figura 4.7:

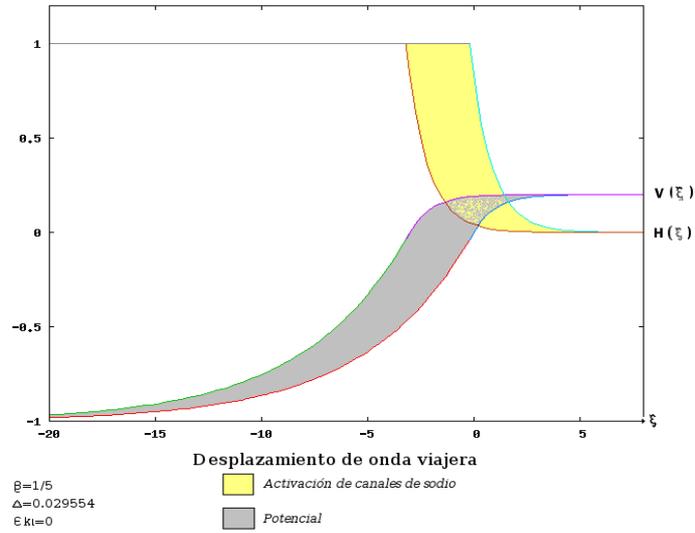


Figura 4.8:

Para finalizar este trabajo, buscamos la relación del parámetro de bifurcación con algún parámetro fisiológicamente relevante. Para lo anterior, utilizamos la solución para la velocidad crítica en $\epsilon_{kl} = 0$:

$$\beta^* = \frac{\delta}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4}{\delta}} \right)$$

y reescribimos $\delta(\beta)$, es decir,

$$\delta = \frac{\beta^{*2}}{1 + \beta^*}.$$

Por otra parte, sabemos que:

$$\delta = -\ln(1 - \Delta)$$

ó bien

$$\Delta = -1 + e^{-\delta}.$$

De manera que podemos reescribir un parámetro bifurcación en términos de Δ con:

$$\Delta_2 = -1 + \exp\left(-\frac{\beta_2^2}{1 + \beta_2}\right) \approx 0,073788.$$

Es decir, si $\Delta^* < \Delta_2$ las soluciones en la rama inferior son estables mientras las soluciones en la rama superior no lo son.

Recordando que:

$$\Delta = \frac{V_m - V_h}{V_m - V_k},$$

observamos que éste representa una razón del diferencial de voltaje de activación de los canales de sodio con el voltaje de desactivación de los mismos, y con respecto al voltaje de reposo para el potasio. Y observamos también que Δ_2 es un valor muy inferior al valor normal, por lo que revisamos los casos en que se podría presentar una disminución de dicho parámetro.

Fisiológicamente, una disminución patológica de Δ podría darse ante un aumento en el voltaje de inactivación de los canales de sodio, por bloqueo de los mismos; ó bien por una disminución en el voltaje de reposo para el potasio, por exceso de potasio en los electrolitos. Ambos casos concordantes con la sintomatología presentada en el Síndrome de Brugada.

La propagación de ondas estables con velocidades bajas ($c^* < c_2$) podría explicar la existencia de arritmias vía dos mecanismos:

- El proceso de despolarización de la onda con velocidad baja excita el tejido en una parte del ciclo donde dicho tejido no debería estar excitado, es decir, la onda de baja velocidad rompe con la sincronía del proceso.
- El proceso de despolarización de la onda con velocidad baja es insuficiente para activar las funciones celulares de contracción.

4.3. Conclusiones

Con el trabajo realizado podemos concluir que a través de los modelos matemáticos se pueden comprender procesos fisiológicos complejos, en par-

ticular, para tejido excitable.

El modelo resuelto, por ser de tipo FitzHugh-Nagumo, tiene la ventaja de ser un modelo con solución analítica que facilita el manejo y análisis de las soluciones. Al proponerse solución de onda viajera, el sistema se reduce a un sistema de ecuaciones diferenciales lineales, con lo cual, se simplifica el trabajo para encontrar las soluciones.

La importancia del modelo reside en que con sus ecuaciones se representa adecuadamente el mecanismo relevante para la conducción del impulso en tejido ventricular[20]. La concordancia con aspectos fisiológicos es tal, que es posible describir patologías a través de la realización del análisis de estabilidad.

Como primera aproximación, este modelo es representativo no solo de la propagación de ondas cardíacas sino también del Síndrome de Brugada.

En un análisis posterior, se propone extender el estudio en más dimensiones, pues estudios realizados por el mismo autor[19] del modelo demuestran que la estructura del corazón puede influir en la conducción del impulso. Para esto, se puede plantear $V(t, x, \theta, r)$, con θ curvatura del medio y r el radio de la fibra conductora.

Asimismo, se formula la posibilidad de extender el modelo acoplándolo a la zona de meseta tratando de preservar la simplicidad del modelo y modificando algunas condiciones de frontera.

Por último se propone un análisis comparativo de un electrocardiograma para las ondas QRS , con las cuales se identifica la conducción del impulso, por medio de simulaciones entre tejido sano y tejido enfermo con alguna patología representada en el modelo.

Bibliografía

- [1] Arthur C. Guyton, John E. Hall, *Tratado de Fisiología Médica* , Décima Edición , Mc. Graw Hill, 2005. Cap. 1,2,4,5,9,10.
- [2] William F. Ganong , *Fisiología Médica* , Editorial el Manual Moderno, 1996. Cap.2,3.
- [3] Andrew J. Pullan, Martin L. Buist, Leo K. Cheng , *Mathematically Modelling the Electrical Activity of the Heart*, World Scientific Publishing, 2005. Cap.1.
- [4] A. L Hodgkin, A. F. Huxley, *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*, Journal of Physiology, No.117,500-544,1952.
- [5] Jane Cronin, *Mathematical aspects of Hondgkin Huxley neural theory.*, Cambridge University Press, 1987.
- [6] Bin He, *Modeling and Imaging of Bioelectrical Activity, Principles and Applications*, Klower Academic /Plenum Publishers, New York, 2004. Cap.1.
- [7] James P. Keener, James Sneyd *Mathematical Physiology*, Springer, 1998 Cap.4,11.
- [8] James P. Keener, *Principles of Applied Mathematics*, Addison Wesley Publishing Company, Cap.12.
- [9] Frank C. Hoppensteadt, *An Introduction to the Mathematics of Neurons, Modeling in the Frequency Domain*, Second Edition, Cambridge University Press, 1997. Cap. 1,3.

- [10] J.D Murray, *Mathematical Biology I: An Introduction*, Third Edition, Springer, 2002. Cap. 4 ,11.
- [11] D. S. Jones, B. D. Sleeman, *Differential equations and mathematical biology* D. S. Jones, Chapman and Hall CRC, 2003. Cap. 7.
- [12] Gilberto Flores, *Modelos de conducción de impulsos eléctricos*, Series de Monografías, Vol. 2, No. 8, IIMAS UNAM, 1992.
- [13] Richard FitzHugh, *Biological Engineering*, Inter-University Electronic Series, Vol.9, Mc Graw Hill, 1969. Cap.1
- [14] Richard FitzHugh, *Thresholds and Plateaus in the Hodgkin-Huxley nerve equations*, Journal of Physiology, No. 43.
- [15] G.W. Beeler, H. Reuter, *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres*, Journal of Physiology, No.268,177-210.
- [16] D. Noble, *A Modification of the Hodgkin-Huxley Equations Applicable to Purkinje Fibre Action and Pace-Maker Potentials*, Department of Physiology, University College London, 1961.
- [17] V.N. Biktashev, *Dissipation of excitation wavefronts*, University of Liverpool, 2002.
- [18] V.N. Biktashev, I. Idris, *Critical fronts in initiation of excitation waves*, Physical Review, No. 76, 2007.
- [19] Robert Hinch, *An analytical study of the physiology and pathology of the propagation of cardiac action potentials*. Progress in Biophysics and Molecular Biology, No. 78,45-81, 2002.
- [20] Robert Hinch, *Stability of Cardiac Waves*. Bulletin of Mathematical Biology No.66 ,1887-1908 ,2004.
- [21] Marc Courtemanche, Rafael J. Ramirez, Stanley Nattel, *Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model*, American Physiological Society, 1998.
- [22] Aizik L. Volpert, Vytali A Volpert, Vladimir A. Volpert, *Traveling Waves Solutions of Parabolic Systems*, American Mathematical Society, Providence Rhode Island, 1994. Cap.1.

- [23] Paul Blanchard, Robert L. Devaney, Glen R. Hall, *Ecuaciones Diferenciales*, International Thompson Editores, 1998.
- [24] F. Brauer , J. A. Nohel, *Qualitative theory of ordinary differential equations*, W. A. Benjamin, 1969.
- [25] D. W. Jordan, P. Smith, *Nonlinear ordinary differential equations: An introduction to dynamical systems*, Third edition, Oxford University Press, 1999.
- [26] Richard Haberman, *Ecuaciones en Derivadas Parciales*, Tercera edición, Prentice Hall, 2003.
- [27] Bellman, *Introduction to the mathematical theory of control processes* Academic Press New York and London ,1967.
- [28] www.healthsystem.virginia.edu
- [29] www.brugadas.org