



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

**Alternancias discordantes en un anillo
de tejido isquémico cardiaco**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

FÍSICO

P R E S E N T A :

Héctor Alejandro Inda Díaz



DIRECTOR DE TESIS
DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCÓN

2012

Agradecimientos

Agradezco especialmente al PAPIIT por el apoyo de la beca de tesis de licenciatura, con el proyecto número IN118611.

Agradezco a mi asesor el Dr. Jorge Humberto Arce Rincón por todo el apoyo durante la realización de esta tesis, y por las facilidades que me brindo para trabajar en el Laboratorio de biofísica de sistemas excitables. Así mismo a los miembros del laboratorio por estos meses de apoyo y de compañía en el laboratorio.

Agradezco a mis padres y mis hermanos, apoyo incondicional y compañía en todos los aspectos de mi vida.

*Hay hombres que luchan un día y son buenos.
Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay
quienes luchan muchos años y son muy buenos.
Pero hay otros que luchan toda la vida, esos son
los imprescindibles.*

Bertolt Brecht

Resumen

Los accidentes cardiovasculares se han convertido en una de las principales causas de fallecimientos en México y en el mundo. Estos accidentes pueden deberse a distorsiones en la propagación de los frentes de onda cardiacos, provocadas por la ocurrencia de un trombo o cuáguilo que obstruya algún vaso coronario. Este bloqueo privaría a una porción del músculo del oxígeno y nutrientes que le son necesarios para contraerse, y cambiaría las propiedades eléctricas del tejido. A esta condición se le denomina isquemia. La isquemia puede provocar un comportamiento patológico que se denomina reentrada, que consiste en que el frente de onda circule continuamente alrededor de una región inexcitable, como la cicatriz de un infarto anterior. Pudiendo desarrollarse posteriormente una desorganización completa de la actividad cardiaca.

Las reentradas anatómicas han sido estudiadas teórica y experimentalmente. Resultado de estos estudios ha sido advertir que cambios en la longitud de la reentrada o en el grado de isquemia de ésta, dan lugar a comportamientos complejos que se han tipificado como cuasiperiódicos o irregulares. Sin embargo, no se ha profundizado en la descripción de este comportamiento, ni se ha estudiado la relación con el desarrollo de la isquemia.

En este trabajo mostramos que en los anillos de tejido cardiaco, en condiciones isquémicas, ocurren alternancias discordantes con nodos que viajan a lo largo del anillo y cuyo número y velocidad cambian con el aumento de un parámetro: la concentración de potasio externo a las células cardiacas. Detrás del comportamiento cuasiperiódico se esconden una serie de cambios cualitativos en la propagación de los potenciales de acción. Aunque no hemos tipificado el tipo de bifurcaciones que se desarrollan, damos algunas ideas para la construcción del diagrama de bifurcaciones y mostramos la ocurrencia de caos.

Índice general

Agradecimientos	I
Resumen	III
1. Introducción	1
1.1. Motivación del trabajo	1
1.2. El corazón	3
1.3. Electrofisiología del corazón	5
1.3.1. Potencial de acción	5
1.3.2. Potencial de acción cardiaco	7
1.4. Isquemia	8
1.5. Reentradas	8
2. Antecedentes	11
2.1. Modelos iónicos	12
2.1.1. Modelo de Hodgkin y Huxley	13
2.1.2. Modelo de Noble	15
2.1.3. Modelo de Beeler–Reuter	18
2.1.4. Modelo de Luo-Rudy I	19
2.2. Modelo de cable	22
3. Metodología	27
3.1. Modelación del anillo isquémico	27
3.2. Integración numérica de las ecuaciones diferenciales de Luo-Rudy I	29
3.2.1. Tablas de consulta	29
3.2.2. Procedimiento	31

4. Resultados	33
4.1. Propagación uniforme (Ritmo 1:1)	33
4.2. Alternancias discordantes (Ritmo 2:2)	37
4.2.1. Movimiento del nodo en sentido contrario al frente de onda	38
4.2.2. Movimiento del nodo en sentido del frente de onda	45
4.3. Otros ritmos en el anillo	50
5. Discusión de resultados	57
5.1. Diagramas de bifurcaciones	57
5.2. Análisis de la zona irregular	61
5.3. Comparación con otros trabajos	65
6. Conclusiones	70
A. Modelo de Luo-Rudy I	72
B. Pruebas con diferentes pasos de integración	77
Bibliografía	80

Capítulo 1

Introducción

1.1. Motivación del trabajo

El estudio del corazón ha sido siempre importante, ya que es parte fundamental del funcionamiento del cuerpo. Cada latido bombea sangre oxigenada necesaria para el correcto desempeño de las células de nuestro organismo. Está especialmente diseñado para responder y trabajar a diferentes demandas, desde una actividad física fuerte, hasta el estado de total reposo en que la exigencia cardiaca es mínima. Según los últimos datos de la Secretaria de Salud (2008), en México las enfermedades isquémicas del corazón son la segunda causa más común de fallecimientos, constituyendo el 11 % del total. El primer lugar es ocupado por la *Diabetes Mellitus* con el 14 %¹. Además el aumento en el índice de mortalidad por diabetes y enfermedades isquémicas del corazón ha aumentado y se ha mantenido como las dos principales causas de muerte en México por varios años, como se muestra en la figura 1.1. Es importante notar que entre 50 % y 80 % de los fallecimientos por diabetes en el mundo terminan en un accidente cardiovascular ² lo que hace aún más relevante la investigación en este campo.

En América, el índice de mortalidad debido a accidentes cardiovasculares es del 30 %, del cual 14 % son por causa de enfermedades isquémicas del corazón. Cifras aún más elevadas que en el caso de México.

¹Sistema Nacional de Información en Salud, Secretaria de Salud

²Organización Mundial de la salud, "10 facts about diabetes"



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

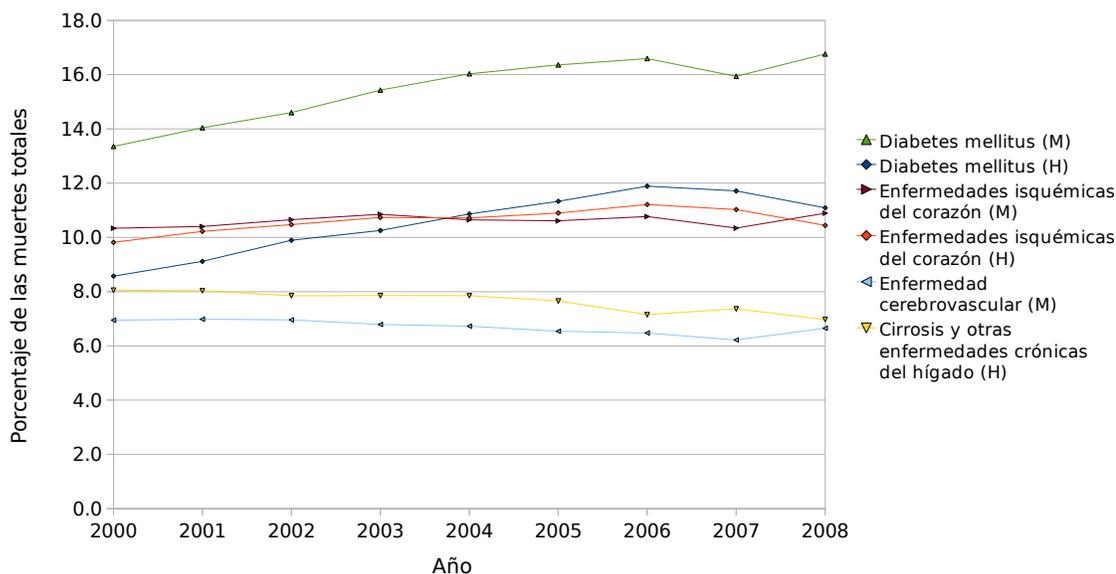


Figura 1.1: Tres principales causas de muerte en México para hombres y mujeres del 2000 al 2008 (Secretaría de Salud, 2008)

La situación mundial es similar, tanto en países de ingresos altos, como en los países de ingresos medio-bajos (figura 1.2). En general en el mundo, las afecciones cardiacas son responsables del 31 % de las muertes, de las cuales 14 % son por isquemia. En total, las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente 17 millones de muertes al año³. Esto motiva la inversión científica, tecnológica y económica que se realiza en el mundo para el estudio, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades.

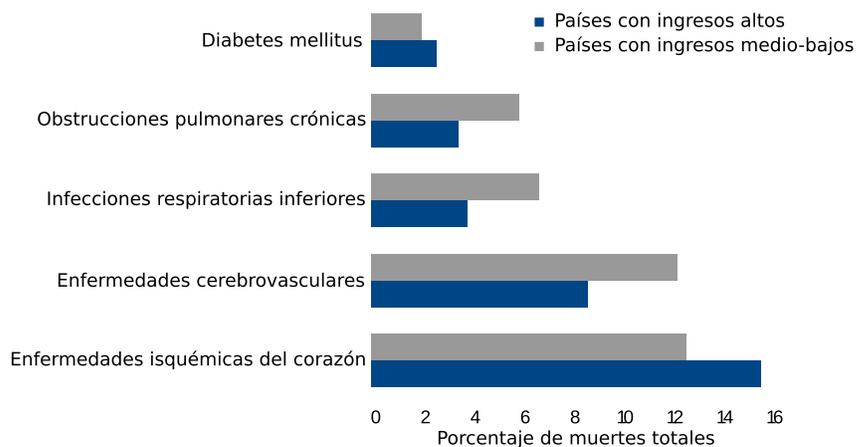


Figura 1.2: Principales causas de muerte en el mundo, (Organización mundial de la salud)

³Organización Mundial de la salud, "Datos y estadísticas"

1.2. El corazón

El corazón está ubicado en la cavidad torácica, directamente detrás del esternón, desplazado hacia el lado izquierdo. Sus paredes de tejido muscular son reforzadas por bandas de tejido conectivo y todo el órgano está recubierto por tejido conectivo llamado pericardio. La capa externa del pericardio rodea el nacimiento de los principales vasos sanguíneos del corazón y está unida a la espina dorsal, al diafragma y a otras partes del cuerpo por medio de ligamentos. La capa interna del pericardio está unida al músculo cardíaco. Cuenta con cuatro cavidades: Dos aurículas y dos ventrículos. Tiene una especie de esqueleto fibroso que, por ser tal, sirve de soporte alrededor del cual se pegan las demás formaciones cardíacas.

Los ventrículos se insertan por debajo del tejido fibroso. Este tejido sirve tanto para unir las partes del corazón, como para separarlos anatómicamente, es decir, las fibras musculares auriculares no tienen contacto con las ventriculares y por consiguiente, no existe posibilidad de propagación de los impulsos eléctricos de las aurículas a los ventrículos, excepto a través de un haz de tejido muscular especializado [1]. También una pared muscular llamada tabique divide los ventrículos derecho e izquierdo y las aurículas derecha e izquierda.

Para que sea posible el flujo de sangre, el corazón cuenta con cuatro válvulas (figura 1.3), encargadas de controlar el flujo de la sangre:

- Válvula tricúspide: Controla el flujo entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho.
- Válvula pulmonar: Encargada del flujo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares que llevan la sangre a los pulmones para ser oxigenada.
- Válvula mitral: Pasa la sangre oxigenada de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo.
- Válvula aórtica: Controla el flujo de sangre rica en oxígeno hacia la arteria aorta, encargada de transportar sangre a todo el cuerpo.

El latido está controlado por una señal eléctrica que se transmite de las aurículas hacia los ventrículos. Tiene una acción en dos fases. A medida que se llenan las aurículas, éstas se contraen impulsando sangre a través de las válvulas mitral y tricúspide hacia los ventrículos en reposo; a esta fase se le denomina *diástole*. Una vez llenos los ventrículos, la señal eléctrica estimula su contracción, cerrándose las válvulas mitral y tricúspide, y abriéndose

la pulmonar y aórtica. En esta fase el ventrículo derecho bombea sangre a los pulmones, mientras que el izquierdo impulsa sangre rica en oxígeno hacia otras partes del cuerpo. Esta fase se denomina *sístole*.

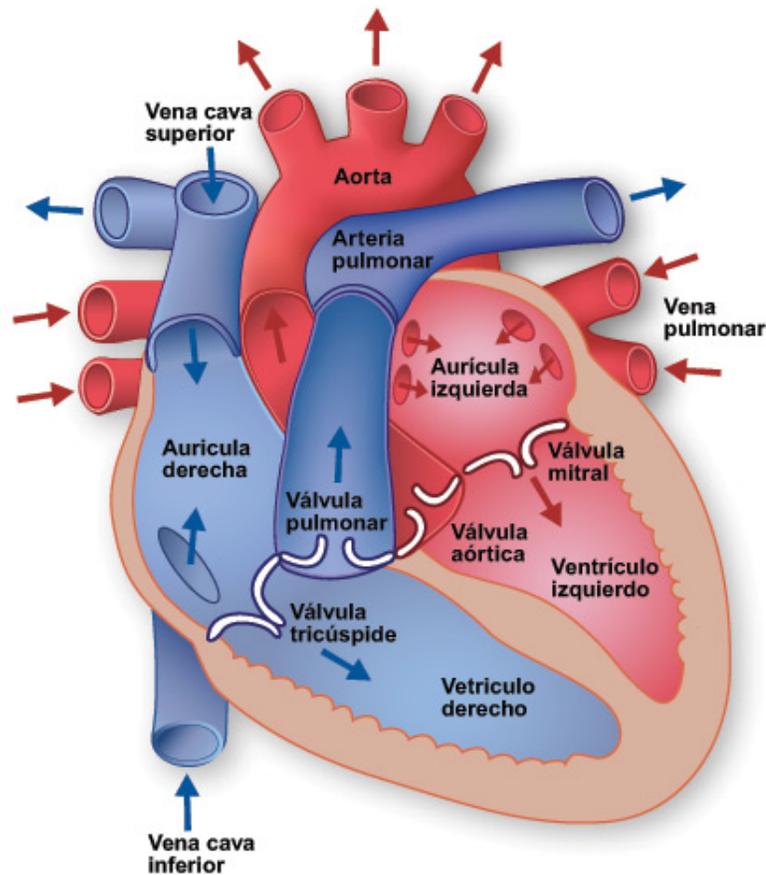


Figura 1.3: Partes del corazón (Fundamentos de medicina. *Cardiología*, M.M. Torno [1])

Cuando la sangre pasa a la arteria pulmonar y a la aorta, los ventrículos se relajan y las válvulas pulmonar y aórtica se cierran. Al reducirse la presión en los ventrículos, se abren las válvulas tricúspide y mitral y el ciclo comienza otra vez. Esta serie de contracciones se repite constantemente, aumentando en momentos de esfuerzo y disminuyendo en momentos de reposo. El corazón humano es capaz de bombear 7,571 litros de sangre en un día, que equivale a una media de 100,000 latidos por día, en promedio 3,500 millones de veces en toda su vida [2].

1.3. Electrofisiología del corazón

1.3.1. Potencial de acción

La membrana celular, además de separar el funcionamiento interno de la célula del ambiente externo, provee una interfaz permeable y selectiva, permitiendo u obstruyendo el paso de ciertas sustancias dentro y fuera de la célula. El interior y el exterior de la célula están principalmente compuestos por sales disueltas, como NaCl y KCl que se disocian en iones (Na^+ , K^+ y Cl^-), que pasan a través de canales específicos impulsados por fuerzas de difusión y campo eléctrico. Este intercambio es el responsable de las corrientes iónicas en la membrana. Cuando existe un balance entre estas corrientes, a la diferencia de potencial entre el interior y el exterior celular se le conoce como *potencial de reposo*.

Tipo de célula	Potencial de reposo (mV)
Neurona	-70
Músculo-esquelética (Mamíferos)	-80
Músculo-esquelética (Rana)	-90
Músculo cardiaco (Atrial y ventricular)	-80
Fibras de Purkinje Cardiacas	-90
Nodo Atrioventricular	-65
Nodo Sinoatrial	-55
Musculo liso	-55

Cuadro 1.1: Potencial de reposo para algunas de las células excitables (Keener [3]).

Por convención el signo del potencial está definido como la diferencia relativa entre el interior y el exterior, y los valores típicos del potencial de reposo en células excitables van desde -90 mV hasta -55 mV (Tabla 1.1) [3]. Cuando a una célula excitable se le aplica una corriente por arriba de su valor umbral, un cambio temporal en la polarización de la membrana ocurre, llamado *potencial de acción*.

Las células cardiacas son células excitables, al igual que las musculares, secretorias y las neuronas. El potencial de acción cardiaco es una onda de actividad eléctrica que se propaga a través del miocardio y es el responsable de generar el latido del corazón. La forma de esta onda varía de acuerdo a diferentes factores, tales como la región del corazón, edad, especies, presencia de neurotransmisores, hormonas, fármacos, el estado metabólico de las células; así como hipertrofia o isquemia[4].

El estímulo que inicia el latido cardiaco se origina en el nodo sinoatrial, en la parte superior de la aurícula derecha. La primera fase de la onda cardiaca consiste en la despolarización de las aurículas derecha e izquierda, la onda eléctrica llega al nodo atrioventricular localizado en el lado derecho de la aurícula derecha y se transmite a través del haz de His que se bifurca en dos ramas principales, derecha e izquierda, transmitiendo rápidamente la onda hacia los ventrículos a través de las fibras de Purkinje.

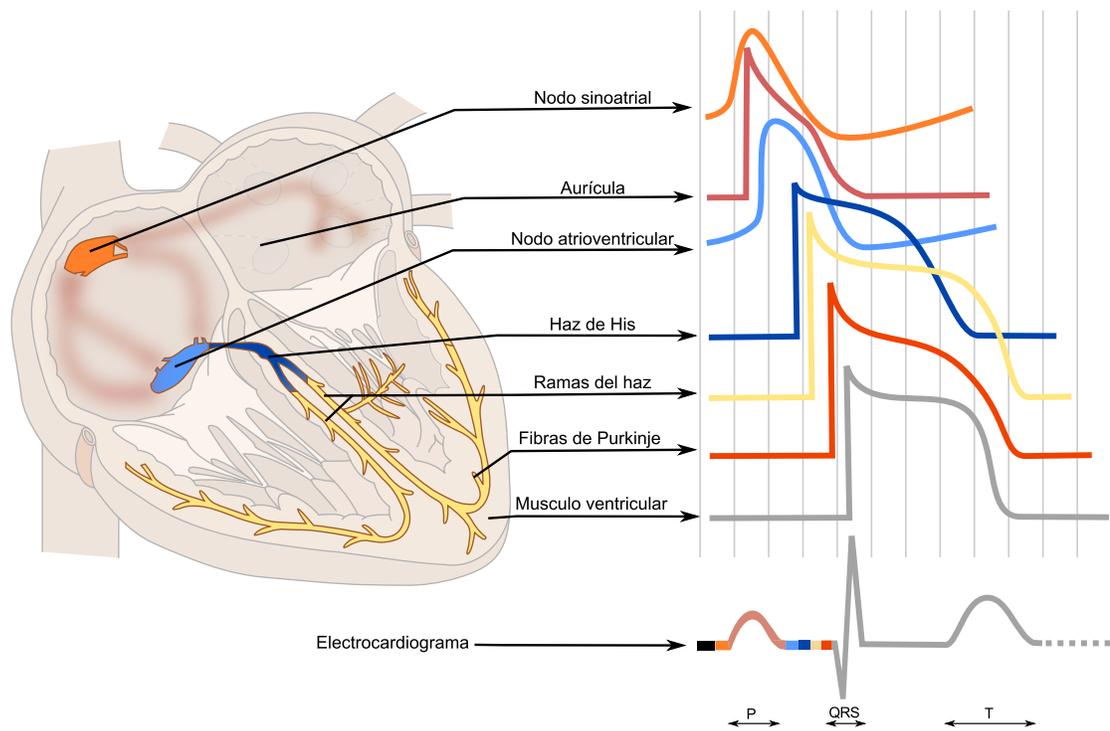


Figura 1.4: Esquema de sistema de transmisión eléctrica del corazón y sus potenciales de acción para cada zona (Electrocardiograma). ??

Los frentes de despolarización se extienden, por último, a través de la pared ventricular, desde el endocardio hacia el epicardio, lo que desencadena la contracción ventricular [5].

Además es sabido [6] que las propiedades electrofisiológicas de los ventrículos no son homogéneas. Existen diferencias intrínsecas de las propiedades entre diferentes regiones, a través de la pared ventricular, entre el ventrículo izquierdo y derecho, la parte superior y la base, etc, resultado de diferentes contribuciones de las corrientes en el potencial de acción. Los diferentes aspectos de esta heterogeneidad eléctrica pueden ser afectados por diferentes condiciones patológicas, tales como la isquemia y la hipertrofia cardiaca [7].

1.3.2. Potencial de acción cardiaco

El potencial de acción en el corazón está caracterizado por 5 etapas, dependientes de la dinámica de la membrana celular y las corrientes iónicas de ésta (fig. 1.5).

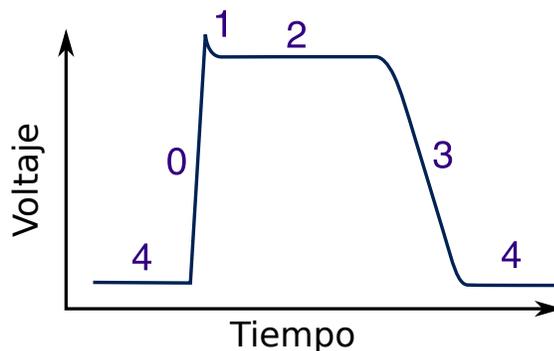


Figura 1.5: Fases del potencial de acción cardiaco

Fase 0. Despolarización. Durante esta fase, el potencial de membrana pasa de ser negativo a positivo de manera abrupta. La velocidad con que esta diferencia de potencial cambia ($\frac{dV}{dt}$) varía en las diferentes partes del corazón, y es un punto determinante en la velocidad de conducción. En el centro del nodo sinoatrial $\frac{dV}{dt}$ está entre 2 y 4 Vs^{-1} y la velocidad de conducción es de aproximadamente 0.02 ms^{-1} . En el músculo auricular y ventricular, $\frac{dV}{dt}$ es aproximadamente $150 Vs^{-1}$ con velocidades de entre 0.3 y 1 ms^{-1} [4]. En el nodo atrioventricular, al igual que en el nodo sinoatrial $\frac{dV}{dt}$ y la velocidad de conducción son lentas, característica funcionalmente importante, dado que introduce un retraso entre la activación de los ventrículos, permitiendo a las aurículas contraerse y bombear sangre a los ventrículos antes de que estos se contraigan. Las fibras de Purkinje tienen la velocidad de despolarización más alta del corazón, de aproximadamente $400 Vs^{-1}$, con una velocidad de conducción de aproximadamente 4 ms^{-1} , permitiendo la rápida transmisión del potencial de acción a lo largo de los ventrículos [4]. Esta fase se caracteriza por la entrada de iones de sodio a la célula.

Fase 1. Repolarización rápida. Justo después de la despolarización, existe un pequeño tiempo en el que la membrana intenta regresar al potencial de reposo; sin embargo, hay corrientes que sostienen la despolarización por un tiempo largo, formando la zona de meseta antes de la repolarización total.

Fase 2. Meseta. Durante la repolarización de la membrana celular cardiaca, existe una fase donde este proceso es particularmente lento y el potencial permanece positivo por un

tiempo relativamente largo. En esta fase el equilibrio del potencial es debido a la entrada de iones de calcio y la salida de iones de potasio. Cuando comienza a salir una mayor cantidad de iones de potasio, este equilibrio se pierde y da paso a la siguiente fase.

Fase 3. Repolarización. Cuando la salida de iones de potasio domina el intercambio iónico en la membrana, el potencial sufre una caída rápida (pero más lenta que la despolarización) hacia el valor de reposo.

Fase 4. Potencial de reposo. Todos los procesos iónicos en la membrana celular finalmente terminan, y la membrana alcanza y mantiene su *potencial de reposo*.

Existe una propiedad denominada *periodo refractario*, definido por el tiempo que la célula necesita tras el potencial de acción para ser susceptible de ser excitada de nuevo. La causa principal de la *refractoriedad* es el tiempo en que tardan en reactivarse los canales rápidos de sodio. El período refractario puede ser absoluto o relativo. En el primero la célula no puede ser excitada por ningún estímulo, mientras que en el segundo sí puede, pero es necesario un estímulo de intensidad mayor. En el período refractario relativo, cuando aparecen los potenciales de acción lo hacen de forma menos abrupta y con menor amplitud y duración que los normales.

1.4. Isquemia

La isquemia se define como una condición en la que disminuye el flujo de sangre rica en oxígeno hacia a alguna parte del cuerpo, lo que en adelante llamaremos zona o tejido isquémico. La isquemia cardiaca, en particular, ocurre cuando una arteria que alimenta alguna región del corazón se tapa parcial o totalmente, evitando la llegada de sangre oxigenada. Puede llevar a la muerte de esa parte del miocardio, además de que la deficiencia o exceso de algunas sustancias puede cambiar las propiedades eléctricas del tejido, lo que conlleva a problemas de arritmias, como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, padecimientos que interfieren con la actividad normal de bombeo del corazón.

1.5. Reentradas

El término *reentrada* se refiere a un desorden electrofisiológico en el que uno o varios frentes de activación encuentran constantemente una vía de propagación por el miocardio,

llevando a estímulos repetidos de alta frecuencia que sustituyen la actividad del marcapasos natural del corazón. Un posible mecanismo causante de reentrada es un obstáculo anatómico, por ejemplo alrededor de una sección de tejido infartado, en el que la excitabilidad esté deprimida o completamente desaparecida. Aparecen también en regiones del corazón con anomalías funcionales, normalmente bloqueos por isquemia, por lo que las propiedades eléctricas del tejido se ven afectadas, generando un desorden de este tipo. Las reentradas cardiacas son la causa principal para la generación de desordenes clínicos como taquicardias y fibrilaciones.

La primera demostración de una reentrada en su forma más simple, es decir como un modelo de anillo, fue realizada por Mayer [8] en 1906 en tejido de medusa, al notar que al estimular el tejido en una sola ocasión, éste se contraía rítmicamente. Sin embargo, fue reconocido como mecanismo generador de arritmias hasta 1913 por Mines [9], encontrando que eran originadas normalmente por un impulso bloqueado. Se ha estudiado también otro tipo de actividad reentrante, generada en el borde de la vena pulmonar, donde el frente de onda se pone a dar vueltas, y se ha reconocido que arritmias en esta zona son causa de fibrilación atrial [10][11].

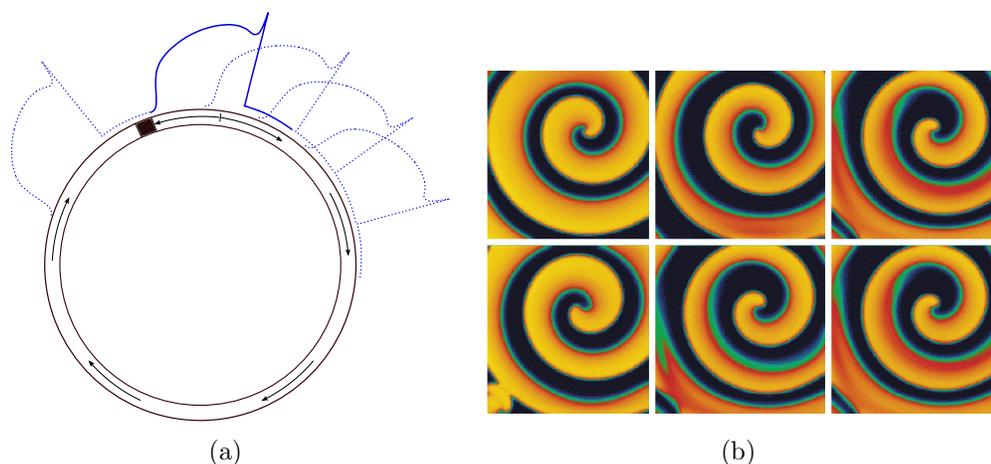


Figura 1.6: (a) Reentrada por bloqueo anatómico. (b) Onda espiral (reentrada funcional) [12]

Para la existencia de la reentrada se requiere básicamente que exista un bloqueo unidireccional que permita al frente de onda viajar en una sola dirección, es decir una inhomogeneidad en las propiedades eléctricas del tejido [13]. También se requiere que el tiempo de propagación del frente de onda sea mayor al periodo refractario de las células en el punto del bloqueo, o dicho de otra forma, que la velocidad de propagación sea lo suficientemente lenta para cuando el frente de onda alcance el punto inicial de la reentra-

da el tejido esté descansado y pueda seguir su propagándose generando así la circulación periódica.

En la figura 1.6(a) la parte oscura representa el tejido causante del bloqueo, ocasionando que el frente de onda se propague en dirección de las manecillas del reloj, y dé tiempo suficiente al tejido bloqueado de reactivarse, proceso por el cual se inicia la reentrada. Todo este tipo de reentradas son llamadas *reentradas anatómicas*. Existen ondas espiral en tejido cardiaco excitable, generadas por un impulso en el *periodo vulnerable* de la propagación del frente de onda. Este tipo de fenómeno rota alrededor de un punto llamado *núcleo del espiral*, que se considera un obstáculo funcional, por lo que las reentradas se denominan *reentradas funcionales*; ver figura 1.6(b).

Capítulo 2

Antecedentes

El objetivo de esta tesis es profundizar en el estudio de la actividad reentrante en anillos de tejido cardiaco unidimensionales, bajo la condición de que estos anillos se encuentran en distintas condiciones de isquemia. Según se establece en la revisión realizada por Keener en 1991: “*Arrhythmias by Dimension*” [14], estos sistemas tienen una gran relevancia clínica para el caso de reentradas en las aurículas. Esto es, por una parte, porque estas cavidades tienen paredes delgadas; y por otra, porque puede ocurrir que el frente de onda viaje por una región muy estrecha, una especie de “istmo” en su camino, que podríamos aproximar como una trayectoria unidimensional. Es posible eliminar la actividad reentrante provocando una pequeña quemadura en esta región, bloqueando la propagación patológica del frente de onda eléctrico. A esta técnica se le denomina ablación cardiaca, y de acuerdo con Keener, resultaría ser la única técnica realmente efectiva de control, ya que cuando la arritmia debe considerarse de dos o tres dimensiones, no sería efectivo controlarla con una maniobra de efecto “puntual”.

El procedimiento que utilizaremos para estudiar nuestro problema, será realizar integraciones numéricas de un modelo de membranas cardiacas, el cual consiste en sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales y acopladas. El estudio de este tipo de modelos se inicia con la construcción del modelo de Hodgkin y Huxley en 1952 [15], para el axón gigante de calamar. Allí se propone la existencia de canales iónicos, que permiten el paso de corrientes a través de la membrana celular, y cuyo comportamiento depende del voltaje transmembranal.

En la literatura se encuentran una gran cantidad de simulaciones de sistemas cardiacos. Estas simulaciones intentan reproducir condiciones patológicas, como la ocurrencia de pulsos extras al ritmo normal; cambios en el medio, como cambios en acidez, concentra-

ciones de calcio o potasio; descenso de temperatura; distorsiones en las conductividades; etc. Por su dimensionalidad se pueden clasificar en cuatro grupos [14]: dimensión cero, que corresponden a células aisladas, focos ectópicos, los nodos, o interacción entre varias de estas estructuras; dimensión uno que incluiría a modelos de propagación en el nodo atrio ventricular, o modelos de reentradas; dimensión dos y tres que incluiría a las aurículas y ventrículos, sistemas en las que se modelan las reentradas funcionales como espirales, que corresponden a taquicardias, o su rompimiento, que corresponderían fibrilación. De tal manera que en esta tesis estudiaremos un sistema de dimensión uno. La importancia que tiene un sistema de este tipo es el correlato clínico en las reentradas en la aurícula, y que además, permite con gran efectividad una estrategia de control de la arritmia.

2.1. Modelos iónicos

La construcción de modelos descansa fundamentalmente en el trabajo experimental de los fisiólogos. Diferentes técnicas experimentales se han desarrollado para la caracterización de las corrientes en la célula, como son la fijación de voltaje (voltage clamp), técnica utilizada por Hodgkin y Huxley, y fijación de micro-áreas (patch clamp) que le dio el premio Nobel a Neher y Sakmann en 1991 [16] y que es probablemente la primera evidencia directa de la existencia de canales individuales en la membrana celular. La dinámica del potencial de membrana puede modelarse como un capacitor en paralelo con una corriente iónica (Keener, J. P., *Mathematical Physiology* [3], cap. 4.1):

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{\text{ion}}(V, t) = 0. \quad (2.1)$$

Basados en esta representación, en general los modelos de ecuaciones diferenciales se pueden expresar brevemente por un sistema de ecuaciones acopladas:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{\text{ion}}(V, Y_i), \quad (2.2)$$

$$\frac{dY_i}{dt} = f_i(V, Y_i), \quad (2.3)$$

en donde I_{ion} es la corriente iónica total, función del voltaje y de un conjunto de variables dinámicas (variables de compuerta) Y_i que controlan los diferentes canales de la membrana.

2.1.1. Modelo de Hodgkin y Huxley

El modelo de Hodgkin y Huxley (1952) consta de cuatro ecuaciones diferenciales ordinarias que describen las tres corrientes principales del potencial de acción del axón gigante de calamar. Estas tres corrientes son la corriente rápida de sodio (I_{Na}) responsable de la despolarización, la corriente de potasio I_{K} responsable de la repolarización, y la corriente I_{L} atribuida a todos los demás iones involucrados. Una propiedad importante considerada para el modelo de Hodgkin y Huxley, y modelos de este tipo es la linealidad de la membrana celular, que permite expresar la corriente iónica de la siguiente forma:

$$I_{\text{ion}} = g_{\text{ion}} (V - V_{\text{ion}}), \quad (2.4)$$

donde V_{ion} es el potencial de membrana para un ion específico. A través de la técnica de fijación de voltaje se determinaron experimentalmente los cambios en las conductancias de sodio y potasio (g_{Na} y g_{K}) en función del voltaje de la membrana y del tiempo, así como la conductancia de los demás iones (g_{L}). El potencial de membrana y los potenciales de equilibrio de los iones de sodio y potasio fueron medidos experimentalmente, por lo que el movimiento iónico en la membrana se describe por la ecuación

$$C_{\text{m}} \frac{dV}{dt} = -g_{\text{Na}} (V - V_{\text{Na}}) - g_{\text{K}} (V - V_{\text{K}}) - g_{\text{L}} (V - V_{\text{L}}) + I_{\text{ap}}, \quad (2.5)$$

donde V_{Na} , V_{K} y V_{L} son los potenciales de membrana para los distintos iones, y I_{ap} es la corriente aplicada. Tres son las variables de compuerta utilizadas para describir las corrientes iónicas (m , n y h), cada una con su ecuación diferencial de la forma

$$\frac{dY_i}{dt} = \alpha_i (1 - Y_i) - \beta_i Y_i, \quad (2.6)$$

donde las constantes α_i y β_i son funciones empíricas del voltaje, pero son constantes a un voltaje dado. La dinámica de las variables de compuerta está descrita en relaciones matemáticas en las constantes alfa y beta obtenidas de los datos experimentales por fijación de voltaje relacionando la conductancia con el tiempo y el voltaje de la membrana y gracias a esta técnica lograron reproducir con gran exactitud el potencial de acción. A m y h se les llama variable de activación y de inactivación respectivamente y tienen que ver con la corriente de sodio, mientras que n controla la apertura y el cierre del canal de potasio.

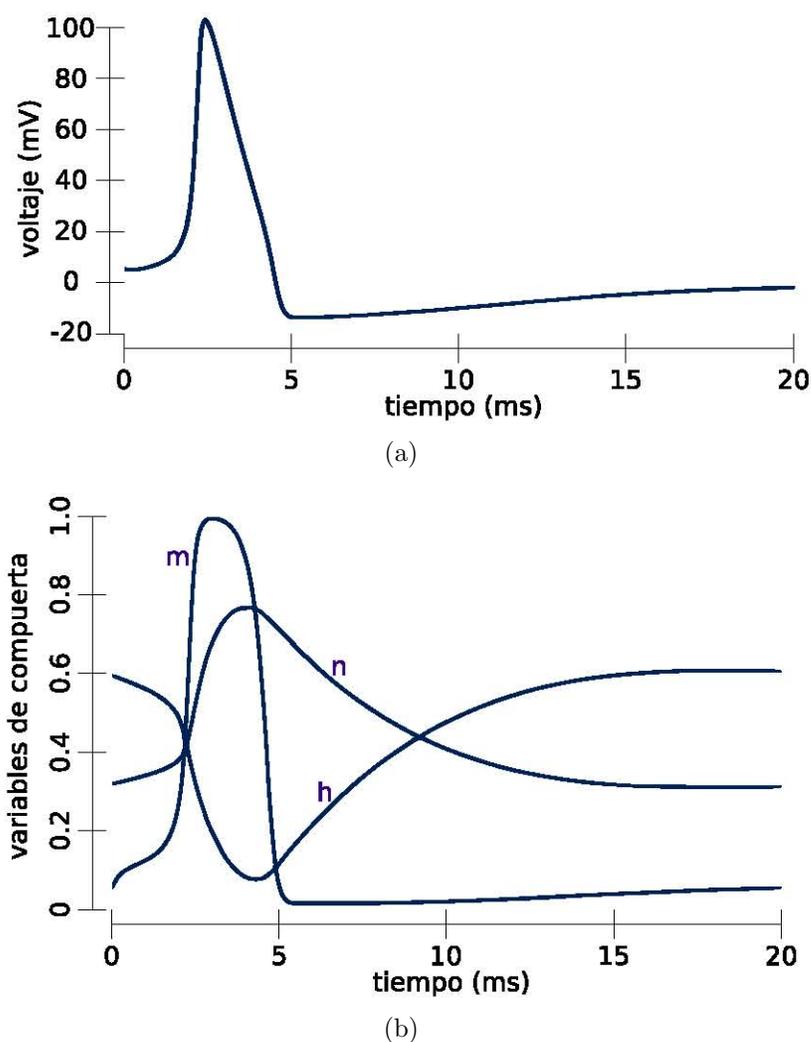


Figura 2.1: (a) Potencial de acción del modelo de Hodgkin y Huxley, (b) Variables de compuerta para el modelo de Hodgkin y Huxley [15].

La forma final de la ecuación en el modelo de Hodgkin y Huxley es:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} [(\bar{g}_{Na} m^3 h)(V - V_{Na}) + (\bar{g}_K n^4)(V - V_K) + (\bar{g}_L)(V - V_L) + I_{ap}], \quad (2.7)$$

que es una ecuación no lineal por la forma de n , m y h , donde $\bar{g}_{Na} = 120 \text{ mScm}^{-2}$, $\bar{g}_K = 36 \text{ mScm}^{-2}$, $\bar{g}_L = 0.3 \text{ mScm}^{-2}$, $V_{Na} = 55 \text{ mV}$, $V_K = -72 \text{ mV}$, $V_L = -49.387 \text{ mV}$, $C_m = 1 \text{ } \mu\text{Fcm}^{-2}\text{s}$

y donde n , m y h son funciones del voltaje y el tiempo. Siguen una evolución en el tiempo

dada por las ecuaciones

$$\frac{dn}{dt} = (\alpha_n)(1 - n) - \beta_n n, \quad (2.8)$$

$$\frac{dm}{dt} = (\alpha_m)(1 - m) - \beta_m m, \quad (2.9)$$

$$\frac{dh}{dt} = (\alpha_h)(1 - h) - \beta_h h, \quad (2.10)$$

y donde las α 's y las β 's para cada compuerta son expresiones no lineales empíricas dependientes del voltaje [15]:

$$\alpha_n = [0.01(V + 10)]/[e^{\frac{V+10}{10}} - 1]. \quad (2.11)$$

$$\beta_n = 0.125e^{\frac{V}{80}}, \quad (2.12)$$

$$\alpha_m = [0.1(V + 25)]/[e^{\frac{V+25}{10}} - 1], \quad (2.13)$$

$$\beta_m = 4e^{\frac{V}{18}}, \quad (2.14)$$

$$\alpha_h = 0.07e^{\frac{V}{20}}, \beta_h = 1/[e^{\frac{V+30}{10}} + 1]. \quad (2.15)$$

$$(2.16)$$

2.1.2. Modelo de Noble

El primer modelo matemático para la descripción del potencial cardiaco fue el de la ecuación de van der Pol en 1928 [17]. En 1962 Noble [18] propuso el primer modelo matemático para describir el potencial de acción de células cardiacas con un modelo de membrana corrientes iónicas, proporcionando información más cuantitativa de la actividad en células cardiacas, específicamente para las células de las fibras de Purkinje. Estas células son autoexcitables, con un rápido pico de despolarización seguido de una zona de meseta. Este modelo es del tipo de Hodgkin y Huxley, es decir, es expresado en función de las corrientes iónicas y las conductancias. La diferencia principal es la zona de meseta del potencial cardiaco, que es más prolongada (de 300 a 400 ms) comparada con el modelo de HH (3 ms), y reproduce el potencial de acción, involucrando tres corrientes iónicas. La corriente de sodio hacia el interior de la célula (I_{Na}); la corriente de potasio hacia el exterior de la célula (I_K); y una corriente de fuga (I_L). Estas corrientes satisfacen la relación instantánea de linealidad dada por la ecuación (2.4). En ausencia de sodio se considera que todo el flujo de corriente es debido a los iones de potasio, tomando entonces la corriente de cloruro como cero.

El modelo de Noble asume dos tipos diferentes de canales de potasio, uno instantáneo y dependiente del voltaje, y otro dependiente del tiempo. Éste último se comporta de forma similar al canal de potasio de Hodgking y Huxley pero 100 veces más lento en su respuesta, de forma tal, que alargue la meseta del potencial cardiaco, y es llamada *corriente rectificadora tardía*.

Entonces, siguiendo la misma formulación de la ecuación (2.5) se tiene:

$$C_m \frac{dV}{dt} = -g_{Na} (V - V_{Na}) - (g_{K_1} - g_{K_2}) (V - V_K) - g_L (V - V_L) + I_{ap}, \quad (2.17)$$

que es una ecuación no lineal, donde $g_{Na} = 0 \mu F$ y $V_{Na} = -60$ mV, conductancia y potencial de membrana para el ion de cloruro respectivamente. Los potenciales de membrana para sodio y potasio son $V_{Na} = 40$ mV y $V_K = -100$ mV. Los canales de potasio siguen las ecuaciones:

$$g_{K_2} = 1.2 n^4; \quad (2.18)$$

$$g_{K_1} = 1.2 e^{-\frac{V+90}{50}} + 0.015 e^{\frac{V+90}{60}}. \quad (2.19)$$

La conductancia g_{K_2} del canal de rectificación tardía depende de la variable de activación n , cuya evolución está dada por:

$$\frac{dn}{dt} = (\alpha_n)(1 - n) - (\beta_n)(n), \quad (2.20)$$

y

$$\alpha_n = \frac{0.0001(-V - 50)}{e^{(-V-50)/10} - 1}, \quad (2.21)$$

$$\beta_n = 0.002 e^{(-V-90)/80}. \quad (2.22)$$

La conductancia de sodio, análoga al modelo de Hodgking y Huxley, es:

$$g_{Na} = 400 m^3 h + g_m \text{at} h r m i, \quad (2.23)$$

donde $g_i = 0.14 \mu F$. Las variables m y h siguen el mismo tipo de ecuación que n , ecuación

(2.20), con sus respectivas α 's y β 's:

$$\alpha_h = 0.17e^{(-V-90)/20}, \quad (2.24)$$

$$\beta_h = [e^{(-V-42)/10} + 1]^{-1}, \quad (2.25)$$

$$\alpha_m = [0.1(-V - 48)]/[e^{(-V-48)/15} - 1], \quad (2.26)$$

$$\beta_m = [0.12(V + 8)]/[e^{(V+8)/15} - 1]. \quad (2.27)$$

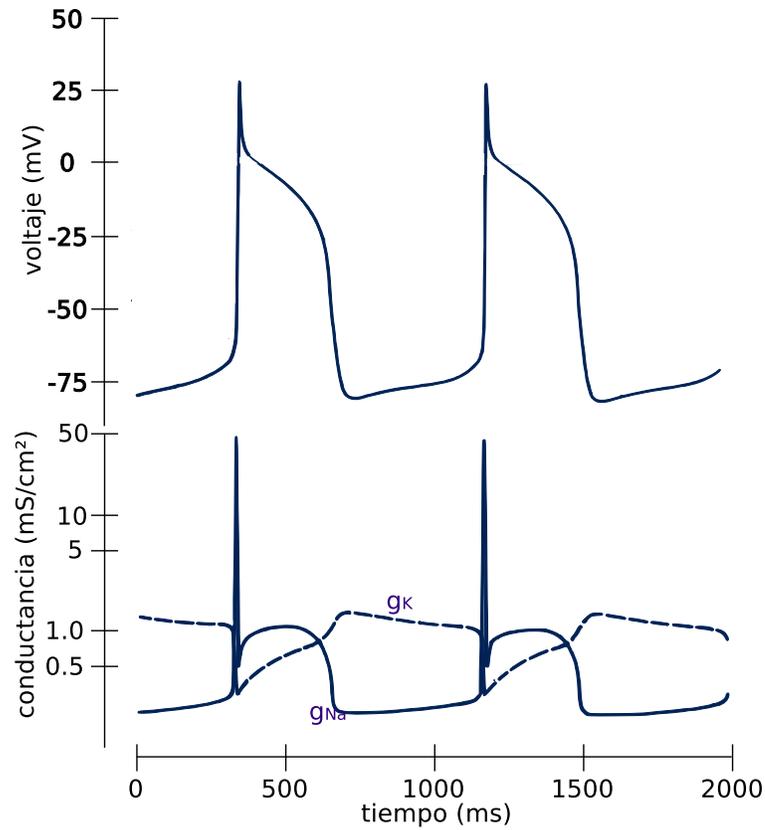


Figura 2.2: Potencial de acción y conductancias obtenidas por integración numérica del modelo de Noble [18]

La capacitancia de la membrana se considera $C_m = 12 \mu\text{F}$, valor mucho más alto que el valor real; sin embargo, éste reproduce la escala de tiempo correcta para la duración del potencial de acción. El modelo de Noble reproduce el potencial de acción de las fibras de Purkinje con las características correctas [18]: una aguda despolarización debida a la corriente entrante de sodio, una alargada zona de meseta mantenida por una corriente

continua de sodio con conductancia g_i compitiendo con la repolarización a cargo de la corriente saliente de potasio. Una pequeña corriente llamada *corriente de marcapaso* permite eventualmente el disparo de un nuevo potencial de acción.

2.1.3. Modelo de Beeler–Reuter

A través de los años, las técnicas experimentales fueron mejorando, lo que llevó al descubrimiento de nuevos canales iónicos en las células. En 1977, Beeler y Reuter desarrollaron un modelo de ecuaciones diferenciales para el potencial de acción de células ventriculares de mamíferos.

Este sistema modela el potencial de acción por efecto de cuatro corrientes independientes con ecuaciones del mismo tipo que HH, ecuaciones (2.4) y (2.5). Se incorporan dos corrientes dependientes del voltaje y del tiempo, la corriente rápida de sodio I_{Na} y la corriente lenta al interior de la célula I_s , de la cual es responsable el movimiento de calcio. Dos corrientes de potasio van al exterior de la célula, la corriente independiente del tiempo I_{K_1} y la corriente de potasio dependiente del tiempo y del voltaje I_{X_1} . Este modelo utiliza ocho variables: V , m , h , j , x_1 , f , d y $[Ca^{+2}]_i$. La ecuación que describe el potencial de acción queda entonces

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{Na} + I_s + I_{K_1} + I_{X_1}) + I_{ap}, \quad (2.28)$$

donde

$$I_{Na} = (\bar{g}_{Na} m^3 h j + 0.003) (V - V_{Na}), \quad (2.29)$$

$$I_s = \bar{g}_s d f (V - V_s), \quad (2.30)$$

$$V_s = -82.3 - 13.0287 \ln [Ca^{+2}]_i, \quad (2.31)$$

y

$$\bar{g}_{Na} = 4 \text{ mS/cm}^2, \quad \bar{g}_s = 0.09 \text{ mS/cm}^2, \quad V_{Na} = 50 \text{ mV}, \quad (2.32)$$

y la capacitancia de la membrana es igual que en Hodgkin y Huxley: $C_m = 1 \mu\text{Fcm}^{-2}$. Las variables de compuerta m , h , j , x_1 , f y d son funciones empíricas dependientes del voltaje, del mismo estilo de Hodgkin y Huxley y de Noble, conteniendo términos donde el voltaje es el argumento de exponenciales brindando la no linealidad a la ecuación (2.28). Estas compuertas siguen la dinámica de las ecuaciones (2.41) y (2.10); y se omite la forma

explícita de sus expresiones por su complejidad. El calcio en este modelo sigue la siguiente ecuación:

$$\frac{d[Ca^{+2}]_i}{dt} = -10^{-7} I_S + 0.07 (10^{-7} - [Ca^{+2}]_i). \quad (2.33)$$

Beeler y Reuter incorporan en la corriente de sodio una diferencia importante respecto a Hodgking y Huxley, la variable de reactivación j .

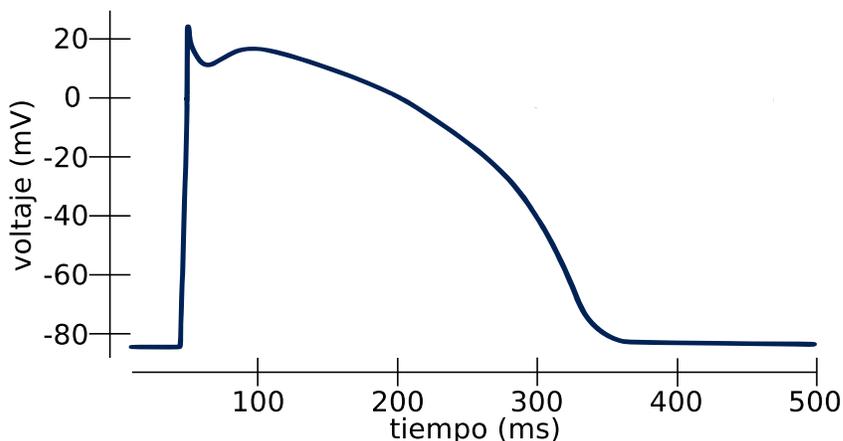


Figura 2.3: Potencial de acción generado por la integración numérica de las ecuaciones de Beeler-Reuter [19].

La diferencia de las células de los ventrículos respecto a las células de las fibras de Purkinje y las nerviosas es la presencia de calcio intracelular. El movimiento de iones de calcio está asociado a una corriente lenta, que es responsable de la contracción de las células cardiacas y produce una duración de la meseta del potencial de acción mucho mayor que el de las nerviosas.

2.1.4. Modelo de Luo-Rudy I

En 1991, Ching-Hsing Luo y Yoram Rudy introdujeron un modelo matemático para modelar el potencial de acción de células ventriculares [20], basándose en el modelo de Beeler-Reuter. Con el desarrollo de técnicas de registro de canales y células independientes, las limitaciones de la fijación de voltaje y el ambiente intracelular y extracelular pudieron ser controlados. Al igual que en Beeler-Reuter las concentraciones al exterior e interior de la célula se mantienen fijas, sin embargo dado que la concentración de iones de potasio al exterior de la célula muestra un fuerte efecto en el tiempo de repolarización, se introduce la dependencia de las corrientes de potasio respecto a la concentración de potasio exterior

a la célula $[K^+]_o$. El modelo permite el estudio del aumento en este parámetro, un aspecto importante de la isquemia.

El modelo sigue la misma ecuación que el de Hodgkin y Huxley:

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{\text{ion}}(V, t) = 0, \quad (2.34)$$

y supone la linealidad de la membrana, ecuación (2.4). Ocho variables de compuerta determinan la dinámica de seis corrientes iónicas responsables de la formación del potencial de acción. Éstas son las responsables de la no linealidad del modelo, pues contienen términos de exponenciales del voltaje. De estas ocho compuertas se derivan seis corrientes iónicas; la corriente rápida de sodio I_{Na} ; corriente lenta al interior de la célula I_{si} ; corriente de potasio dependiente del tiempo I_{K} ; corriente de potasio independiente del tiempo I_{K1} ; corriente de potasio durante la meseta I_{Kp} ; y corriente de fondo independiente del tiempo I_{b} .

$$I_{\text{Na}} = 23 m^3 h j (V - V_{\text{Na}}), \quad (2.35)$$

$$I_{\text{si}} = 0.09 d f (V - V_{\text{si}}), \quad (2.36)$$

$$I_{\text{K}} = \bar{G}_{\text{K}} X X_i (V - V_{\text{K}}), \quad (2.37)$$

$$I_{\text{K1}} = \bar{G}_{\text{K1}} X K1_{\infty} (V - V_{\text{K1}}), \quad (2.38)$$

$$I_{\text{p}} = 0.0183 Kp (V - V_{\text{Kp}}), \quad (2.39)$$

$$I_{\text{b}} = 0.03921 (V + 59.87). \quad (2.40)$$

donde m, h, j, d, f, X y $X1$ son las variables de compuerta que evolucionan de acuerdo a

$$\frac{dY_i}{dt} = \alpha_i (1 - Y_i) - \beta_i Y_i. \quad (2.41)$$

Las constantes α_i y β_i son funciones no lineales empíricas dependientes del voltaje (su forma explícita se omite por su complejidad, pero se pueden encontrar en el apéndice A). Sin embargo cabe mencionar que la forma de estas funciones hace a las corrientes iónicas $I_{\text{ion}} = f(V, t)$ funciones no lineales del voltaje. Las corrientes del modelo se describen a continuación:

Corriente rápida de sodio (I_{Na}). Ésta sigue la misma forma que en el modelo de Beeler-Reuter, con una variable de activación (m), una de inactivación (h) y una de reactivación

o inactivación lenta (j) que aporta duración a la zona de meseta. Está caracterizada por una velocidad de despolarización de 300 V/sec, responsable del disparo del potencial de acción. El potencial de membrana para el sodio está en función de la concentración externa e interna ($[Na^+]_i$ y $[Na^+]_o$) y la temperatura.

Corriente lenta al interior de la célula (I_{si}). Esta corriente sigue la misma dinámica que en Beeler-Reuter, dependiendo el voltaje de membrana V_{si} de la concentración iónica de calcio al interior de la célula.

Corriente de potasio dependiente del tiempo (I_K). Controlada por una compuerta de activación dependiente del tiempo (X) y una de inactivación independiente del tiempo (X_i). La dependencia de I_{si} con la concentración externa de potasio $[K^+]_o$ está en la conductancia máxima \bar{G}_K y el potencial V_K .

Corriente de potasio independiente del tiempo (I_{K1}). Al igual que I_K sus dependencias con $[K^+]_o$ están en la conductancia máxima y potencial de membrana, y la compuerta $K1$ se aproxima por su valor en estado estacionario $K1_\infty$ por lo que no depende del tiempo.

Corriente de potasio durante la meseta y corriente de fondo independiente del tiempo (I_{Kp} y I_b). Se agregaron dos corrientes independientes del tiempo y sin sensibilidad a la concentración de potasio externa $[K^+]_o$ que intervienen en el potencial de acción en la zona de meseta.

La dinámica de la concentración iónica de calcio $[Ca^{+2}]_i$ está dada por

$$\frac{d[Ca^{+2}]_i}{dt} = -10^{-4} I_{si} + 0.07 (10^{-4} - [Ca^{+2}]_i). \quad (2.42)$$

En la figura 2.4 se observa claramente el efecto del cambio de la concentración de potasio externo en el potencial de acción, tanto en la duración del potencial de acción a través de las corrientes que forman la meseta, como en el potencial de reposo, que varía de acuerdo a diferentes $[K^+]_o$. A una concentración de potasio típica en células ventriculares ($[K^+]_o = 5.4$ mM) el modelo exhibe las siguientes características: potencial de reposo de -84 mV, velocidad máxima de despolarización de la membrana de 400 Vs⁻¹ y potencial máximo en la meseta de 17.7 mV.

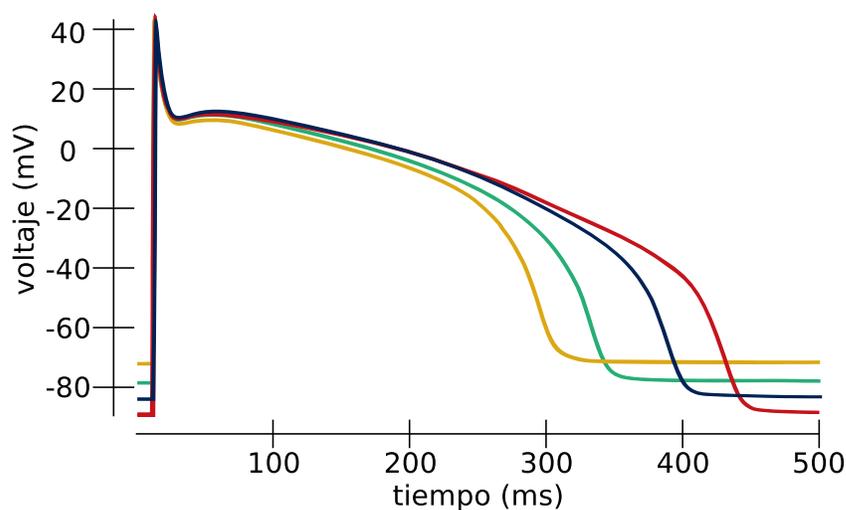


Figura 2.4: Potencial de acción para diferentes concentraciones externas de potasio ($[K^+]_o$) obtenidos con el modelo de Luo-Rudy I. En rojo $[K^+]_o = 4$ mM, azul $[K^+]_o = 5.4$ mM (concentración típica), en verde $[K^+]_o = 7$ mM y en amarillo $[K^+]_o = 9$ mM

Una descripción más completa y detallada del modelo, sus ecuaciones y todos los valores de los parámetros y concentraciones iónicas se presentan en el apéndice A.

2.2. Modelo de cable

Se ha descrito ya la dinámica que sigue la excitabilidad de una célula del corazón, el potencial de acción y la forma de modelarlo a través de corrientes iónicas. Es necesario ahora introducir el concepto de propagación de la excitación a través de un medio excitable, para poder modelar un sistema de células. Sea cual sea la configuración, unidimensional, bidimensional o tridimensional, y distintas geometrías, necesitamos describir la forma en que el potencial de acción recorre el sistema. Para esto se utiliza una ecuación diferencial parcial para el potencial de acción, dependiente del tiempo, de la posición y de las corrientes iónicas involucradas según el modelo, además de incluir las características eléctricas del tejido, en particular la impedancia intrínseca al tejido cardiaco, producto del fluido intracelular, acoplamiento célula-célula, conductancia y capacitancia de la membrana. Algo muy importante a considerar es el hecho de que el modelo de cable toma al sistema de células como un medio continuo y no como un conjunto de células unidas, por lo que se desprecia la interacción y la impedancia entre los elementos del sistema.

Es necesario entonces ver la célula como un cilindro en el que el potencial depende

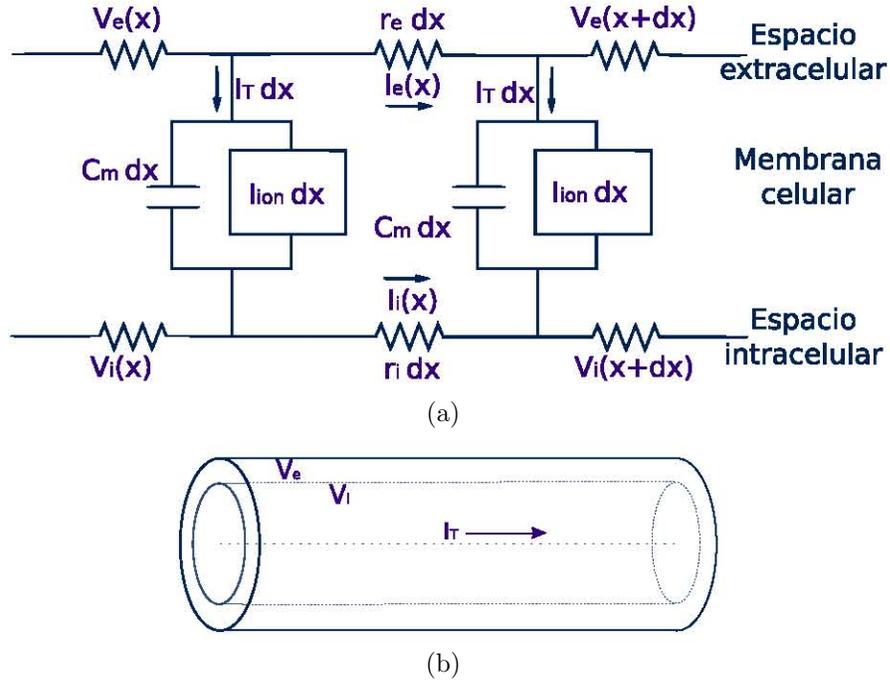


Figura 2.5: (a) Circuito representativo de la membrana, potencial externo e interno y corrientes involucradas. (b) Representación gráfica de un cable, voltaje externo a la célula, interno, y corriente axial. El potencial sólo depende longitudinalmente y no de forma radial (anillo “unidimensional”).

sólo longitudinalmente y no de forma radial, es decir, un cable unidimensional dividido en pequeñas secciones de longitud dx , representado en las figuras 2.5(a) y 2.5(b).

Sabemos que el potencial de membrana es

$$V = V_e - V_i, \tag{2.43}$$

donde V_e y V_i son el potencial al exterior y al interior de la célula respectivamente. Entonces entre dos puntos x y $x + dx$ el potencial es

$$V_e(x + dx) - V_e(x) = -I_e(x) r_e dx, \tag{2.44}$$

$$V_i(x + dx) - V_i(x) = -I_i(x) r_i dx, \tag{2.45}$$

donde r_e y r_i son resistencias por unidad de longitud, al exterior y al interior de la célula; e I_e y I_i son la corriente al exterior y al interior de la célula. Entonces, en el límite $dx \rightarrow 0$,

la corriente que circule debido al potencial dentro y fuera de la célula es

$$I_e = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}, \quad (2.46)$$

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}. \quad (2.47)$$

Por las leyes de Kirchhoff, cualquier cambio en la corriente axial (extracelular o intracelular) es debido a la corriente de membrana, por lo que

$$I_e(x + dx) - I_e(x) = I_t dx = -I_i(x + dx) + I_i(x), \quad (2.48)$$

donde I_t es la corriente de membrana total. Al igual que con el potencial, en el límite cuando $dx \rightarrow 0$ la corriente de membrana total es

$$-\frac{\partial I_e}{\partial x} = I_T = \frac{\partial I_i}{\partial x}. \quad (2.49)$$

Dado que la corriente total axial se conserva ($I_T = I_e + I_i$), usando las ecuaciones (2.46) y (2.47) tenemos:

$$I_T = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x} - \frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}; \quad (2.50)$$

sumando y restando un término, agrupando y usando $V = V_i - V_e$, obtenemos:

$$I_T = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x} - \frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{1}{r_e} \left(\frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{\partial V_i}{\partial x} \right); \quad (2.51)$$

$$I_T = -\frac{r_i + r_e}{r_i r_e} \frac{\partial V_i}{\partial x} + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}. \quad (2.52)$$

Reagrupando, tenemos:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T. \quad (2.53)$$

Usando la ecuación (2.47) y sustituyendo en la ecuación (2.49), obtenemos:

$$-I_i = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} - \frac{r_e}{r_i + r_e} I_T. \quad (2.54)$$

Derivando de ambos lados con respecto a x , sustituyendo de acuerdo a la ecuación (2.53),

y usando el hecho de que I_T es constante, tenemos:

$$I_t = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right). \quad (2.55)$$

Dado que la corriente de membrana (I_t) es la suma de las corrientes capacitivas y iónicas (figura 2.5(a)), la ecuación (2.55) queda como:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} = \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right). \quad (2.56)$$

La ecuación (2.56) es conocida como ecuación de cable. Para esta tesis utilizaremos una versión de la ecuación (2.56), la ecuación de reacción-difusión: utilizando la conductancia $G = \frac{1}{r_i + r_e}$, escribimos:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{\text{ion}} = G \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right), \quad (2.57)$$

y finalmente dividiendo entre la capacitancia de la membrana C_m

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{1}{C_m} I_{\text{ion}}(V, t), \quad (2.58)$$

$$(2.59)$$

donde D es una constante que corresponde al coeficiente de difusión con unidades de $\text{cm}^{-2}\text{ms}^{-1}$. La capacitancia de la membrana se considera constante. El dominio de la ecuación corresponde a una trayectoria circular cerrada (S) que equivale a la reentrada anatómica que queremos modelar. Las corrientes iónicas (I_{ion}) son las del modelo de Luo-Rudy I:

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{si}} + I_{\text{K}} + I_{\text{K}} + I_{\text{K}_1} + I_{\text{p}} + I_{\text{b}}, \quad (2.60)$$

$$I_{\text{Na}} = (23 m^3 h j)(V - V_{\text{Na}}), \quad (2.61)$$

$$I_{\text{si}} = (0.09 d f)(V - V_{\text{si}}), \quad (2.62)$$

$$I_{\text{K}} = (\bar{G}_{\text{K}} X X_i)(V - V_{\text{K}}), \quad (2.63)$$

$$I_{\text{K}_1} = (\bar{G}_{\text{K}_1} X K 1_{\infty})(V - V_{\text{K}_1}), \quad (2.64)$$

$$I_{\text{p}} = (0.0183 K p)(V - V_{\text{Kp}}), \quad (2.65)$$

$$I_{\text{b}} = (0.03921)(V + 59.87). \quad (2.66)$$

Las corrientes iónicas I_{ion} son funciones no lineales del voltaje que evolucionan en el tiempo de acuerdo a las variables m, h, j, d, f, X, X_i y $K1_\infty$. Estas compuertas dependen de expresiones no lineales que son funciones del voltaje (α_i y β_i) y que siguen la dinámica de la ecuación (2.41). La forma explícita de estas funciones se describe con detalle en el apéndice A, dada su complejidad.

La ecuación (2.58) es la que se utiliza en esta tesis para modelar el anillo de tejido cardiaco. Es una ecuación de reacción–difusión, con la cual se describe el comportamiento eléctrico de las células cardiacas ventriculares .

Capítulo 3

Metodología

3.1. Modelación del anillo isquémico

Para estudiar una reentrada, retomamos el concepto de anillo unidimensional propuesto por Mines [9], en la que en una tira de tejido cardiaco unimos matemáticamente el extremo final con el inicio, lo que da como resultado que se tenga una trayectoria circular cerrada en la cual se propaga el frente de onda. Las simulaciones numéricas se realizan entonces sobre una tira unidimensional de tejido cardiaco, uniendo el extremo distal al extremo proximal con la condición de frontera:

$$V(L) = V(0); \tag{3.1}$$

donde $V = V_{\text{ext}} - V_{\text{int}}$ es la diferencia de potencial que existe entre dentro y fuera de la célula, y L es la longitud de la tira. Entonces el sistema se estudiará como un medio continuo descrito con la ecuación (2.58) de cable. Al introducir la condición de frontera (3.1), el sistema se convierte en un anillo. En otras palabras, inicialmente se tiene una tira de tejido cardiaco, el *extremo proximal* es el punto más cercano al punto de estimulación, que tomaremos como $x = 0$, el *extremo distal* es el punto más lejano a la estimulación ($x = L$). La forma de simular numéricamente el anillo, es unir el extremo distal al extremo proximal cuando el potencial en los dos puntos y sus puntos cercanos sea el potencial de reposo. Este proceso se ilustra en la figura 3.1.

Al llegar el frente de onda al extremo distal ($x = L$) se inyecta el potencial de acción al extremo proximal, que fue inicialmente donde se estimuló ($L = 0$), lo que genera un frente de onda dando vueltas en el anillo de forma periódica y de cierta forma autoexcitable.

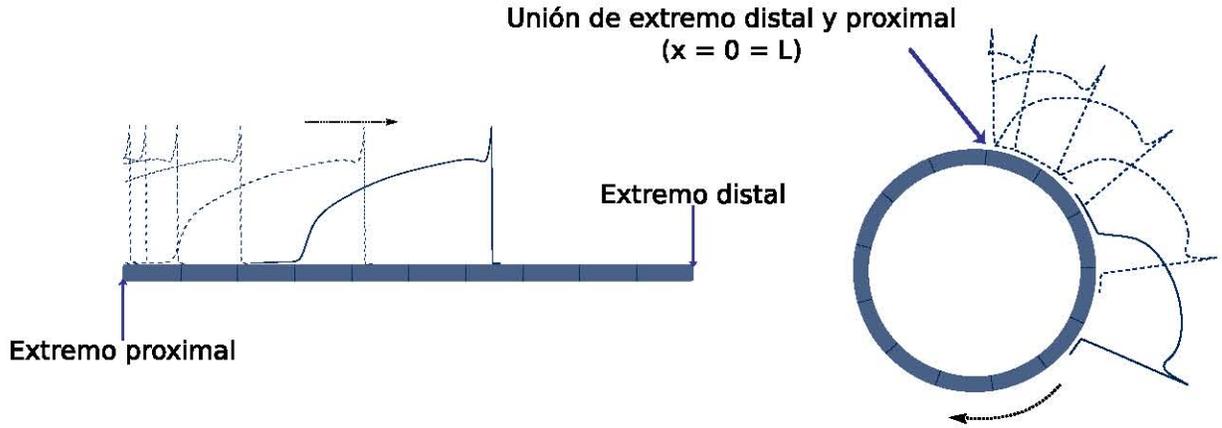


Figura 3.1: Conversión de la tira en el anillo

El concepto de un frente de onda viajando a lo largo de un anillo unidimensional puede parecer demasiado simplificado para la dinámica real del corazón; sin embargo, desde el punto de vista matemático y clínico, es una muy buena primera aproximación que puede proveer de una herramienta de estudio importante, puesto que en experimentos, simulaciones y análisis teóricos se ha demostrado que la dinámica de este sistema es compleja, encontrándose inestabilidades y fluctuaciones en la velocidad de propagación, etc., teniendo como consecuencia la interacción del frente de onda con su propio periodo refractario [12]. Para la investigación de este trabajo se utilizó el modelo de corrientes iónicas de Luo–Rudy I. La dinámica del frente de onda y potencial de acción se modeló con la ecuación de reacción–difusión (ecuación (2.58)), La ecuación que se resuelve en esta tesis es entonces:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{1}{C_m} I_{\text{ion}}(V, t) + I_{\text{ext}}(t). \quad (3.2)$$

Donde cada una de las corrientes iónicas que conforman a I_{ion} es función de sus constantes α y β , que a su vez dependen del voltaje y del tiempo, es decir

$$I_{\text{ion}} = F(\alpha, \beta) \quad (3.3)$$

$$\alpha = G(V, t), \beta = H(V, t). \quad (3.4)$$

La integración de la ecuación (3.2) se realizó de forma numérica, dada la naturaleza no lineal de las corrientes involucradas en I_{ion} .

3.2. Integración numérica de las ecuaciones diferenciales de Luo-Rudy I

El problema de la integración de las ecuaciones de Luo-Rudy I ha sido abordado ampliamente, y en la mayoría de los casos es utilizado el método explícito de Euler. El valor del coeficiente de difusión D en el miocardio ventricular es de $10^{-3}\text{cm}^2\text{ms}^{-1}$. La capacitancia de la membrana celular del tejido ventricular es de $1\ \mu\text{Fcm}^{-2}$, la corriente iónica está expresada en $\mu\text{A cm}^{-2}$ y el voltaje en mV.

El término de reacción se integra con $\Delta t = 0.01$ ms, basado en los cálculos previos de Arce et al. [21]. Se toma la siguiente aproximación para un punto del anillo:

$$\frac{\partial V(x_i, t)}{\partial t} \approx \frac{V(x_i, t + \Delta t) - V(x_i, t)}{\Delta t}; \quad (3.5)$$

y si despejamos $V(x, t + \Delta t)$ de la ecuación (3.5), tenemos:

$$V(x_i, t + \Delta t) = V(x_i, t) + \Delta t \frac{\partial V(x_i, t)}{\partial t}. \quad (3.6)$$

El término de difusión se integra con un paso $\Delta x = 0.01$ cm con diferencias finitas (Arce [21]). La aproximación a la segunda derivada queda de la siguiente forma:

$$\frac{\partial^2 V(x_i)}{\partial x^2} \approx \frac{V(x_{i+1}) + V(x_{i-1}) - 2V(x_i)}{\Delta x^2}; \quad (3.7)$$

De utilizar las ecuaciones (3.7) y (3.5) obtenemos la solución aproximada para la ecuación (3.2), utilizando las condiciones iniciales:

$$V(x_i, 0) = V_0, \quad (3.8)$$

para todos los puntos x_i en el anillo.

3.2.1. Tablas de consulta

La evolución temporal de todas las variables de compuerta en el modelo se aproxima de acuerdo a la ecuación (3.5). Debido a que, en general, son funciones del tiempo y del voltaje, su valor se actualizan en todos los puntos del sistema para cada paso de tiempo. La forma de la ecuación de evolución temporal para siete de las ocho variables de compuerta

sigue la forma de las ecuaciones 2.41, y su solución entonces está dada de la forma:

$$Y_{i+1} = Y_i + \Delta t[\alpha_Y(1 - Y_i) - \beta_Y Y_i]; \quad (3.9)$$

α_Y y β_Y siguen relaciones empíricas expuestas en el Apéndice A. Son en general, expresiones no lineales dependientes del voltaje, dependientes de exponenciales y divisiones entre exponenciales. Estas operaciones gastan muchos recursos de cómputo, por lo que para evitar este problema, se construyeron *tablas de consulta*.

Se realiza un cómputo preliminar de todos los valores posibles para las constantes α_Y y β_Y en un rango de -100 a 100 mV, creando una rejilla con una distancia $\Delta V = 0.01$ mV, así pues se crea una matriz de datos de 20001 elementos, que corresponden a los valores de estas constantes para un voltaje dado. Para afinar más la precisión de este recurso, en el programa principal se realiza una interpolación lineal para así considerar el valor de la constante que se utilizará en un paso de tiempo determinado. Los datos se guardan en un archivo independiente, del que se leen cada vez que se corre el programa, reduciendo el tiempo de simulación aproximadamente a una décima parte del tiempo original (calculando explícitamente las constantes dentro del programa). Mediante una transformación lineal se asocia a cada valor de voltaje un elemento de la matriz correspondiente a su constante correspondiente. Para una constante α_Y se tiene un vector de valores:

$$\bar{\alpha}_Y(i) \quad \text{con } i = 1, 2, \dots, 200001. \quad (3.10)$$

Entonces, dentro de la simulación, para un valor del potencial V se asocia una entrada del vector $\bar{\alpha}_Y(i)$ por la siguiente relación:

$$\tilde{V} = 100V + 100001, \quad (3.11)$$

$$\tilde{i} = \lfloor \tilde{V} \rfloor. \quad (3.12)$$

Entonces:

$$\alpha_Y(V) = \bar{\alpha}_Y(\tilde{i}) + (\tilde{V} - \tilde{i})(\bar{\alpha}_Y(\tilde{i} + 1) - \bar{\alpha}_Y(\tilde{i})). \quad (3.13)$$

Y de igual forma para las constantes β_Y .

3.2.2. Procedimiento

Se realizaron simulaciones para valores de concentración externa de potasio desde $[K^+]_o = 5.4$ mM hasta poco más de $[K^+]_o = 13$ mM, y el tamaño del paso de $[K^+]_o$ fue variable, dependiendo de la resolución necesaria en cada zona del parámetro de concentración de potasio. Al inicio de cada simulación se dio un tiempo de 100 ms sin estímulo, para que las variables evolucionaran de forma libre (*tiempo de estabilización*). Se aplicó una corriente externa mayor al umbral, en el punto del anillo definido como el origen ($L = 0$). El frente de onda iniciado en $L = 0$ por el estímulo externo viaja por el anillo, y es él mismo el encargado de reestimar el tejido.

El programa principal, al mismo tiempo que calcula la evolución del potencial de acción, mide el tiempo en que el potencial de acción se despolariza y se repolariza en todos los puntos del anillo, calculando de estos tiempos los valores de la *Duración del potencial de acción* (DPA) y el *Intervalo diastólico* (ID), guardando en archivos de datos estos valores durante toda la simulación (figura 3.2).

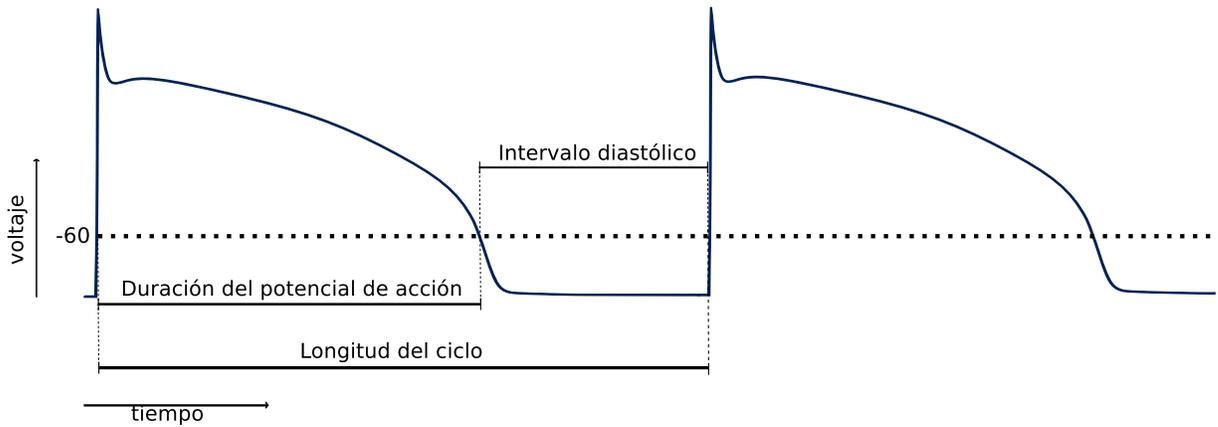


Figura 3.2: Duración del potencial de acción (DPA), Intervalo diastólico (DI) y longitud del ciclo (LC).

Los conceptos de *duración del potencial de acción* (DPA) e *intervalo diastólico* (ID) son importantes en el análisis de dinámica cardíaca. La duración del potencial de acción (o ancho de potencial de acción) es el tiempo que transcurre entre la despolarización y la repolarización en una célula, y el intervalo diastólico el tiempo en que transcurre entre una repolarización y el siguiente potencial de acción o siguiente despolarización de la membrana en una célula. En particular para este trabajo el valor de referencia tomado es el de -60 mV, valor en el que se registran los tiempos de despolarización y repolarización.

La longitud del ciclo es el tiempo entre dos disparos de potencial de acción en un mismo punto del anillo. Esto parámetros se ilustra en la figura 3.2.

Se guardan las condiciones de todas las variables responsables de la dinámica del sistema cada 5 segundos de simulación (5000 ms, 500000 iteraciones) por si en algún caso especial es necesario reiniciar la simulación, ya sea de un tiempo intermedio específico o proseguirla del final de la simulación.

Las simulaciones fueron realizadas en Intel Core i-5-2400 (3 GHz) usando programas escritos en C, con precisión doble. El anillo simulado tiene una longitud de 30 cm. La integración numérica se realizó discretizando tiempo y espacio con pasos de igual tamaño ($\Delta x = 0.01 = \Delta t$) basado en el cálculo del trabajo realizado por Arce et al. [21].

Además se realizaron una serie de simulaciones con paso de integración diferentes, con el objetivo de descartar que el comportamiento en la solución sea resultado del paso de integración y no de la dinámica de la ecuación diferencial. Los pasos utilizados fueron de $\Delta x = 0.005 = \Delta t$ y $\Delta x = 0.001 = \Delta t$. El resultado de las simulaciones para estos pasos de integración se presentan en el apéndice B, sin embargo reflejaron cualitativamente el mismo comportamiento que con el paso de integración de 0.01.

Capítulo 4

Resultados

En este capítulo se presentan los resultados de las simulaciones numéricas en el anillo. La presentación de los resultados es complicada por la cantidad de datos obtenidos, así que los resultados principales se condensan en varios tipos de gráficas. Por un lado se grafica la duración del potencial de acción (DPA) en cada vuelta que el frente de onda pasa por un punto del anillo (en función del tiempo) y el valor de DPA para todo el anillo a un cierto tiempo determinado; y se obtuvieron gráficas tridimensionales del frente de onda viajando en el anillo, representado por un segmento horizontal, que cumple las condiciones de frontera ya mencionadas, es decir, al llegar el frente de onda al extremo distal ($x = 30$ cm) el voltaje se inyecta en el extremo proximal ($x = 0$ cm) y continua viajando.

4.1. Propagación uniforme (Ritmo 1:1)

Para el frente de onda dando vueltas en un anillo de 30 cm de longitud de tejido cardiaco, existe una zona de valores de concentración de potasio externo $[K^+]_o$ en que la propagación del frente de onda es uniforme. Esto quiere decir que una vez que la etapa transitoria ha finalizado, la duración del potencial de acción, intervalo diastólico, velocidad de propagación, y otras características del frente de onda se mantienen uniformes a lo largo del tiempo de simulación. Además existe uniformidad espacial, es decir, son las mismas en todos los puntos del anillo. El intervalo de concentraciones de potasio en el que esto ocurre es entre 5.0 mM y 11.0 mM, donde se simuló la reentrada durante 15 segundos con $\Delta[K^+]_o = 0.1$ mM. Para estos valores el frente de onda alcanzó a dar entre 25 y 33 vueltas, dependiendo de $[K^+]_o$. En la figura 4.1 se observa el voltaje, con el perfil tridimensional del frente de onda viajando en el anillo para una concentración de potasio externa típica

$[K^+]_o = 5.4$ mM, mientras que la figura 4.2 muestra DPA en distintos puntos del anillo en función del número de vuelta.

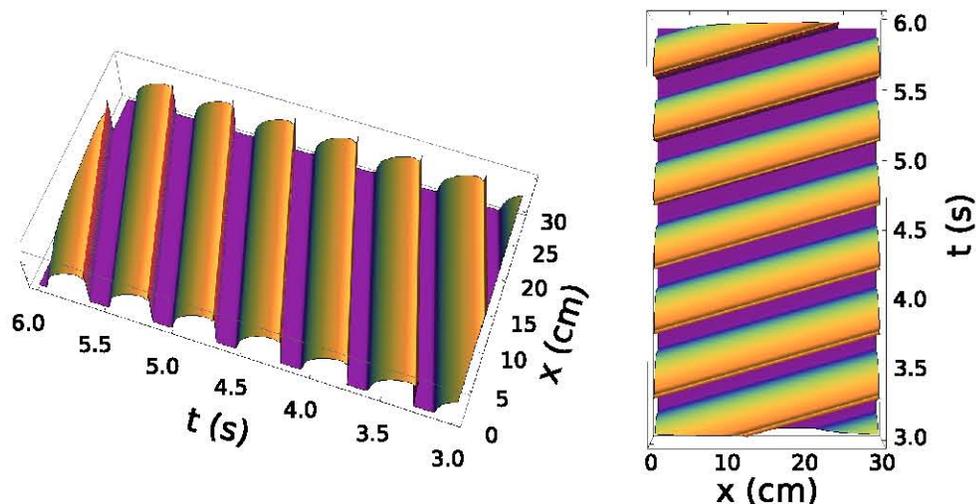


Figura 4.1: Voltaje en el anillo: propagación del frente de onda en el anillo, $[K^+]_o = 5.4$ mM. Al llegar a $x = 30$ cm el frente de onda se reinyecta en el punto $x = 0$ cm del anillo.

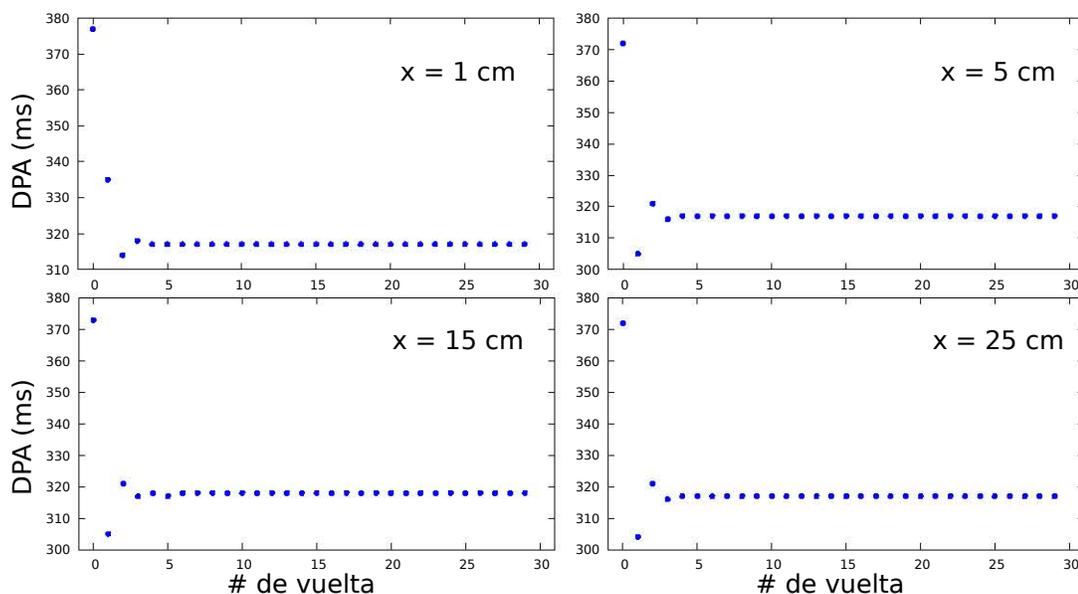


Figura 4.2: a) Duración del potencial de acción en un punto fijo del anillo en función del número de vuelta. $[K^+]_o = 5.4$ mM

Esta propiedad de uniformidad en el espacio se rompe en $[K^+]_o = 11.0$ mM, durante un periodo transitorio mayor que en concentraciones menores presentándose una alternancia. Sin embargo en el estado estacionario el tejido regresa al ritmo 1:1. Este fenómeno es un

aviso del cambio cualitativo que está por ocurrir a medida que se aumenta $[K^+]_o$. Para valores intermedios entre 5.0 mM y 11.0 mM el comportamiento es similar al tejido sano ($[K^+]_o = 5.4$ mM) (figura. 4.3).

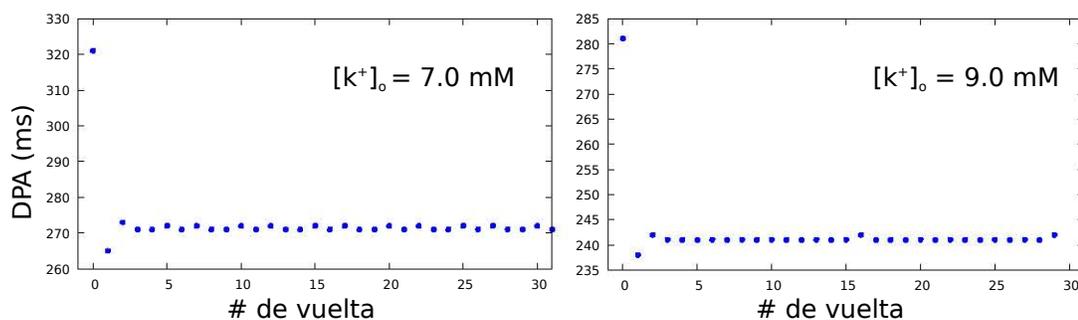


Figura 4.3: Duración del potencial de acción para un punto fijo del anillo ($x = 15$ cm) en función del número de vuelta. Se muestran dos concentraciones intermedias para observar que entre la concentración típica y 11.0 mM el comportamiento es cualitativamente el mismo.

En $[K^+]_o = 11.0$ mM se encontró una alternancia transitoria tanto para la duración del potencial como del intervalo diastólico, además de que la uniformidad de estos valores en el espacio se rompe. Se ve claramente en las figuras 4.4 y 4.5 que en los puntos finales del anillo, es decir los más alejados de la estimulación inicial, el tejido recobra la estabilidad con mayor rapidez que en los puntos iniciales.

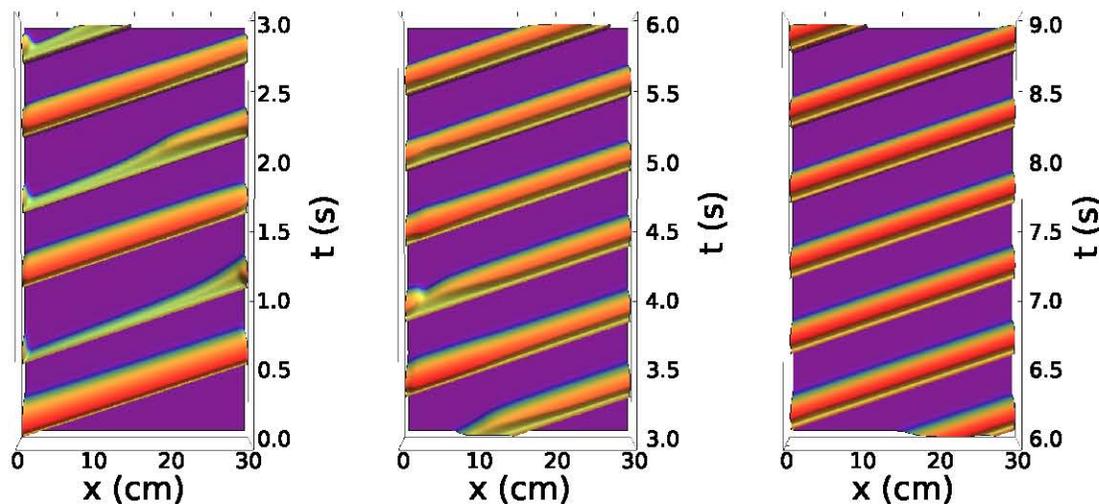


Figura 4.4: Propagación del frente de onda (voltaje) en el anillo, $[K^+]_o = 11.0$ mM.

En la figura 4.4 se observa que para los puntos del tejido cercanos al punto de estimulación, se forma un ritmo 2:2 para las primeras seis vueltas, alternando entre un ancho de potencial de acción largo y uno corto, para luego transformarse de nuevo en un ritmo 1:1

en el estado estacionario. Este mismo comportamiento se muestra en la figura 4.5 donde se observa la alternancia para las primeras vueltas del frente de onda y con mayor duración en los primeros puntos del anillo.

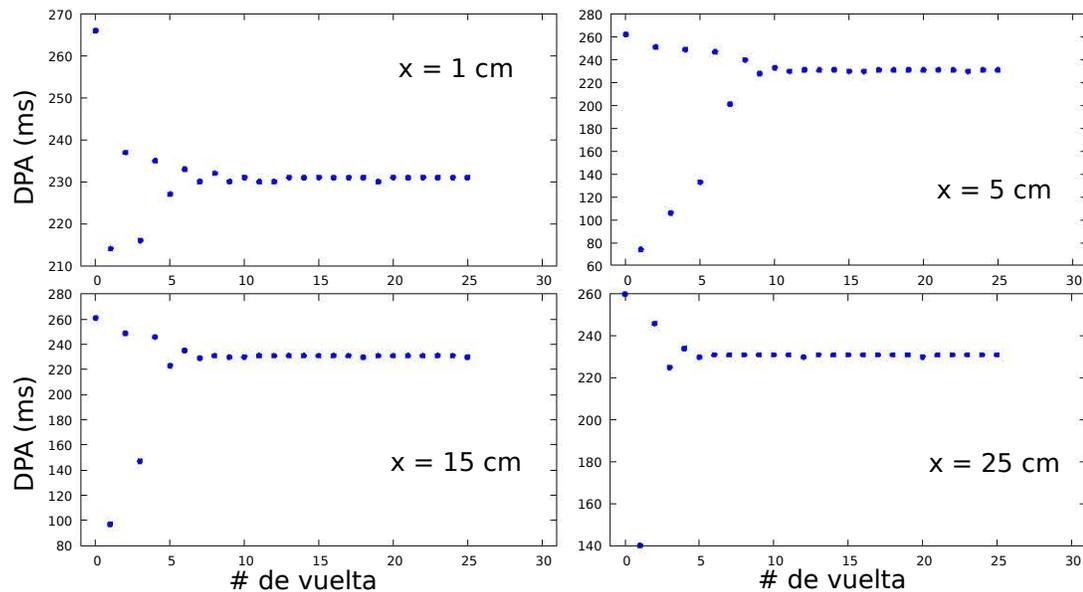


Figura 4.5: Panel (a) Duración del potencial de acción ($x = 15$ cm) en función del número de vuelta

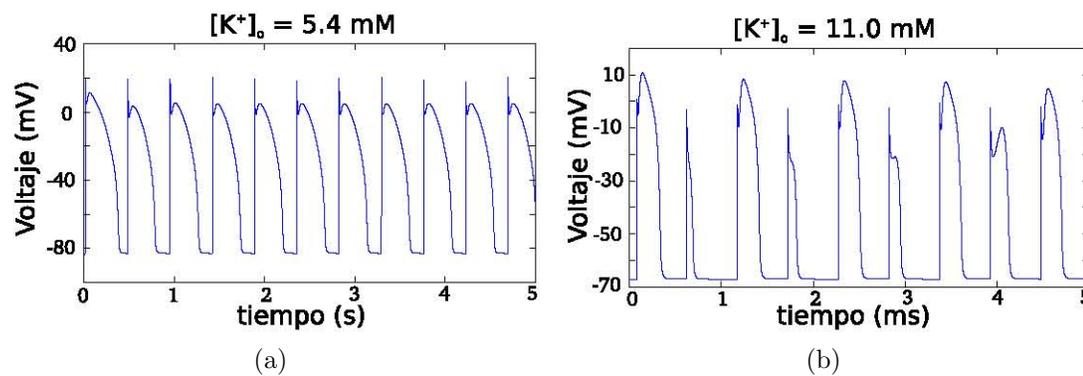


Figura 4.6: Potencial de acción en un punto fijo del anillo ($x = 5$ cm), a) Concentración típica ($[K^+]_o = 5.4$ mM), b) Concentración donde el tejido muestra por un periodo transitorio de 5 segundos un cambio cualitativo en su comportamiento ($[K^+]_o = 11.0$ mM)

Las figuras 4.6(a) y 4.6(b) muestran el potencial de acción para un punto del anillo, para $[K^+]_o = 5.4$ mM y $[K^+]_o = 11.0$ mM respectivamente, donde se observa el ritmo 1:1 en el panel (a) y la alternancia transitoria en el potencial de acción para el panel (b).

También se puede apreciar que el potencial de acción se deprime, es decir, el disparo no es al mismo nivel de voltaje que para tejido sano, y el potencial de reposo se eleva.

4.2. Alternancias discordantes (Ritmo 2:2)

Conforme se aumenta la concentración de potasio externo $[K^+]_o$ el comportamiento cualitativo del sistema cambia, es en $[K^+]_o = 11.000$ mM cuando comienza a desarrollarse un ritmo 2:2 en la duración del potencial de acción, pero este aparece de forma transitoria. Para valores arriba de $[K^+]_o = 11.030$ mM se establece la alternancia en el estado estacionario, y para un punto del anillo, en una vuelta del frente de onda se tiene un potencial de acción largo y para la siguiente vuelta se tiene uno corto. En la figura 4.7 vemos la alternancia en la forma del potencial de acción y su duración. Se define entonces una zona en los resultados en que la alternancia en el anillo se mantiene en un ritmo 2:2, desde $[K^+]_o = 11.025$ mM hasta $[K^+]_o = 11.660$ mM, donde las simulaciones se realizaron con $\Delta[K^+]_o = 0.001$ mM.

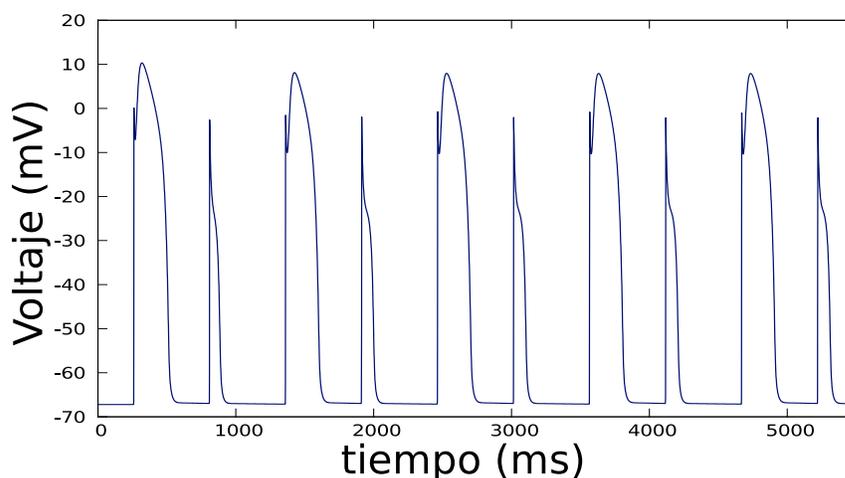


Figura 4.7: Potencial de acción en un punto fijo del anillo ($[K^+]_o = 11.030$ mM).

El comportamiento en este rango de valores de concentración de potasio tiene una característica diferente. Aparece un fenómeno llamado *alternancias discordantes*, o simplemente *discordancia*. Si la alternancia en todos las zonas del tejido está en fase con el punto de estimulación (definido por $x = 0$ cm) entonces las alternancias son concordantes, si existen zonas de tejido donde la alternancia está desfasada con el punto $x = 0$ cm se habla entonces de discordancias.

Llamaremos entonces *nodo*, al punto del tejido en donde la fase de alternancia de algún parámetro (duración del potencia, intervalo diastólico, velocidad de propagación) cambia y por lo tanto para dos pulsos consecutivos el valor del parámetro es muy parecido o igual (fig. 4.8).

Otra forma de pensar en el nodo, en este caso, “nodo de duración del potencial de acción”, es observar que para una vuelta del frente de onda en el anillo algunos puntos del anillo tienen una duración del potencial de acción largo y otros puntos una duración corta, y que para la vuelta siguiente los puntos que tenían una duración larga ahora es corta y viceversa, sin embargo existe un punto en que para ambas vueltas la duración del potencial de acción es la misma o casi la misma, ese es el nodo.

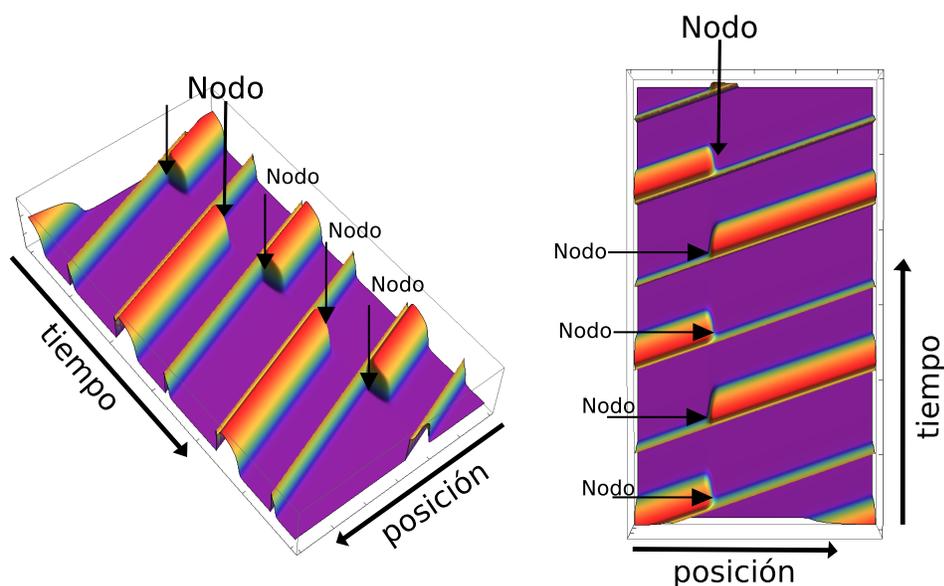


Figura 4.8: Perfiles de voltaje 3D, se señala donde se encuentra el “nodo”.

4.2.1. Movimiento del nodo en sentido contrario al frente de onda

La posición del nodo evoluciona en el tiempo de distinta forma para distintas concentraciones de potasio externo $[K^+]_o$. Para concentraciones que van de 11.030 mM a 11.046 mM, el nodo se mueve en dirección contraria al frente de onda. El nodo se origina inicialmente en $x = 0$ cm, su posición cambia en sentido contrario al del frente de onda, moviéndose de $x = 0$ hacia “atrás” ($x = 29$ cm . . . 28 cm . . .). Por convención diremos que la velocidad del frente de onda es positiva, por lo que en este intervalo de concentraciones

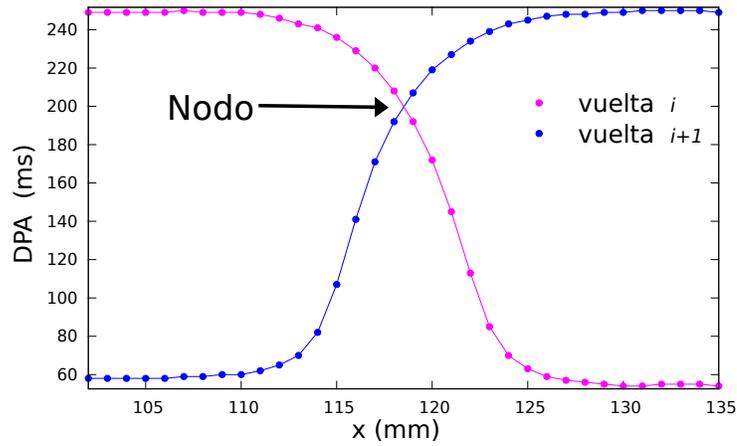


Figura 4.9: Nodo de duración del potencial de acción. En el eje *X* la distancia en el anillo, en el eje *Y* la duración del potencial de acción. DPA en función de la posición en el anillo para dos vueltas consecutivas.

la velocidad del nodo es negativa, y se hace cada vez más lenta conforme $[K^+]_o$ se acerca a 11.046 mM. Se realizaron simulaciones de 200 segundos, observando que velocidad del nodo se acerca cada vez más a cero conforme aumentamos $[K^+]_o$. En $[K^+]_o = 11.046$ mM, la velocidad es ya tan lenta que apenas se puede ver el movimiento del nodo en 200 segundos de simulación.

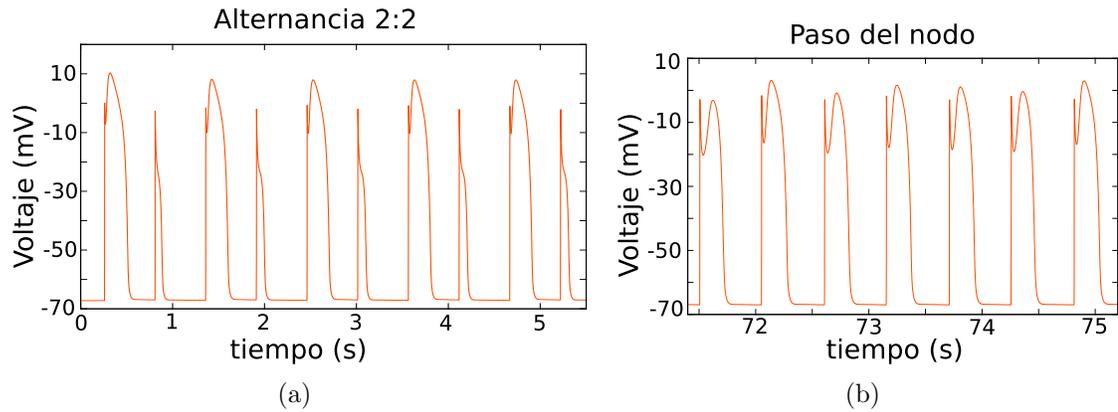


Figura 4.10: (a) Potencial de acción en $x = 15$ cm al inicio de la simulación. Se observa el ritmo 2:2 que se sostiene hasta que pasa el nodo por ese punto del anillo. (b) Potencial de acción en $x = 15$ cm justo en el intervalo de tiempo cuando el nodo pasa por ese punto ($t = [72.5 \text{ s}, 76.5 \text{ s}]$). El ritmo 2:2 desaparece transitoriamente los pulsos consecutivos son parecidos o iguales. ($[K^+]_o = 11.030$ mM).

A continuación se presentan resultados de las simulaciones para un par de valores representativos de esta zona, $[K^+]_o = 11.030$ mM y $[K^+]_o = 11.042$ mM, donde el nodo

tiene la velocidad mayor en magnitud (contrario al frente de onda) y donde ya está muy cerca de la velocidad mínima respectivamente.

La figura 4.11 muestra la duración del potencial de acción para todos los puntos del anillo en dos vueltas consecutivas para distintas concentraciones de potasio, avanzando verticalmente hacia abajo equivale a avanzar en el tiempo.

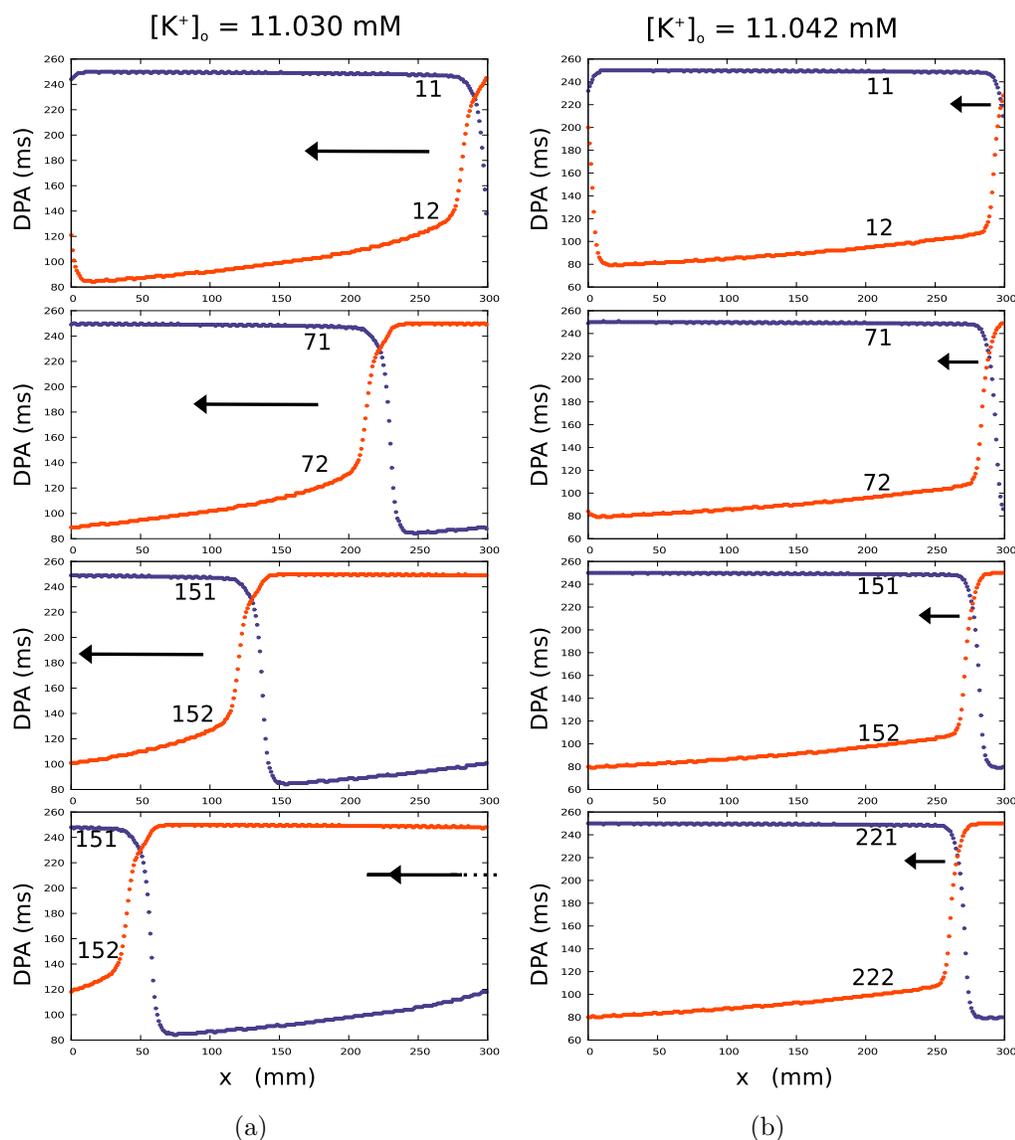
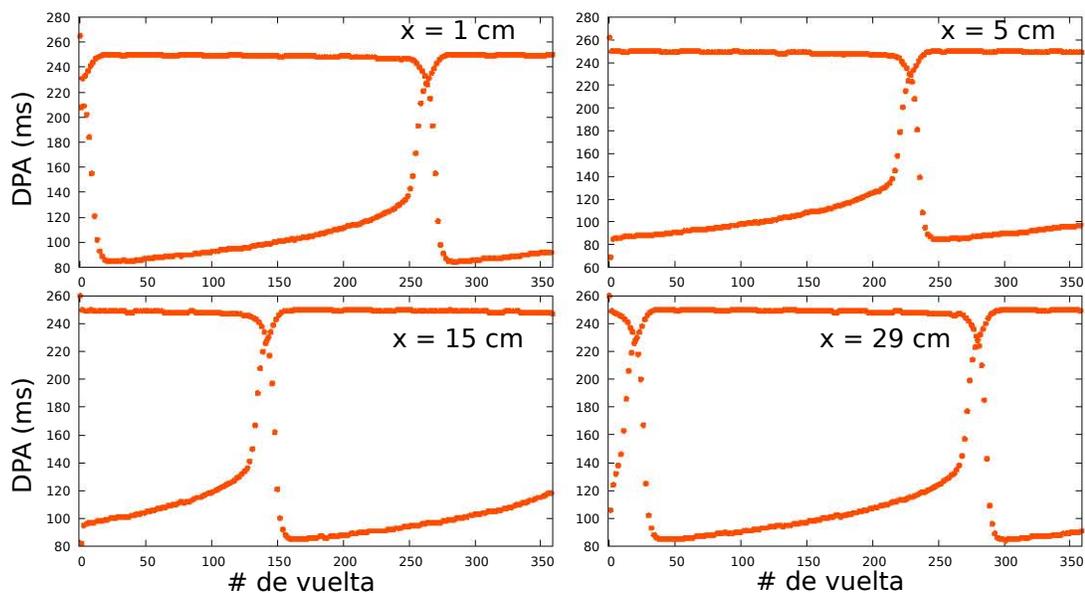


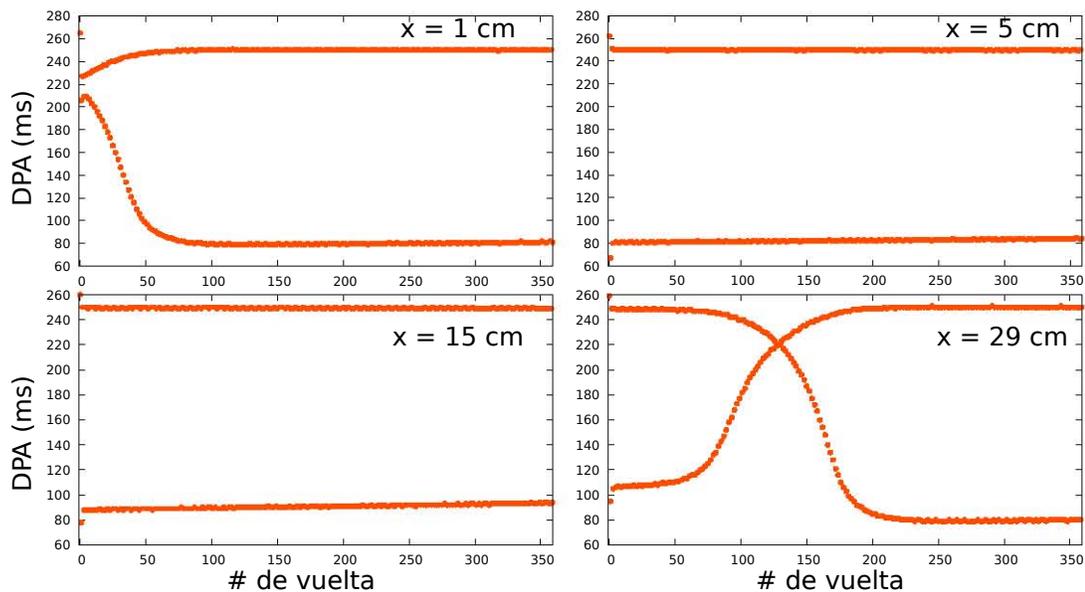
Figura 4.11: DPA en todos los puntos del anillo para dos vueltas consecutivas. En azul la vuelta i , en naranja la $i+1$. De arriba hacia abajo se avanza en el tiempo de la simulación. (a) $[K^+]_o = 11.030$ mM. (b) $[K^+]_o = 11.042$ mM.

En las gráficas de DPA en la figura 4.12(a) ($[K^+]_o = 11.030$ mM) se observa como el nodo aparece primero en $x = 29$ cm, incluso como alcanza a pasar dos veces por este punto en los 200 segundos que dura la simulación. Por otro lado, cuando $[K^+]_o = 11.042$ mM, en

la figura 4.12(b), el nodo viaja en dirección contraria al frente de onda, pero con velocidad más lenta, y por tanto no aparece en los puntos iniciales del anillo en 200 segundos de simulación.



(a)



(b)

Figura 4.12: Duración del potencial de acción en función del número de vuelta. Los valores se grafican en diferentes puntos del anillo. (a) $[K^+]_o = 11.030$ mM, (b) $[K^+]_o = 11.042$ mM.

Estos mismos resultados los observamos graficando el perfil tridimensional del frente de onda en el anillo, expuesto en la figura 4.13 y 4.14, para $[K^+]_o = 11.030$ mM, y $[K^+]_o = 11.042$ mM respectivamente.

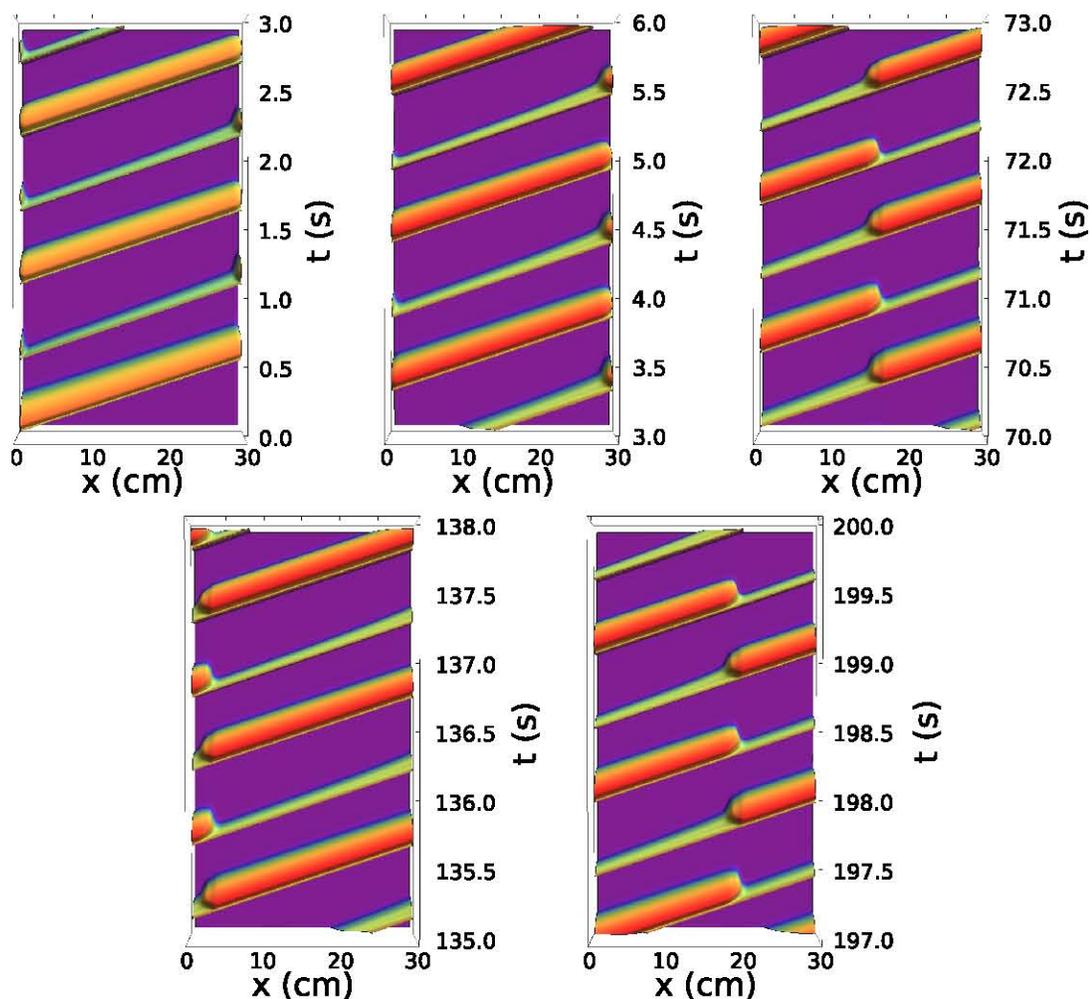


Figura 4.13: Imagen 3D del frente de onda en el anillo a distintos tiempos de simulación para $[K^+]_o = 11.030$ mM

Para la figura 4.13 se observa como el nodo aparece al final del anillo, y conforme avanza el tiempo de simulación se va moviendo hacia el punto $x = 0$ cm, con una velocidad relativamente rápida, pues en los 200 segundos de simulación se puede apreciar como el nodo logra dar una vuelta y media al anillo.

Para el caso de la figura 4.14 la velocidad del nodo es pequeña en comparación al caso anterior, se observa como el nodo aparece y comienza a moverse en dirección contraria al frente de onda, y en los 200 segundos de la simulación el nodo no completa ni un cuarto de vuelta en el anillo.

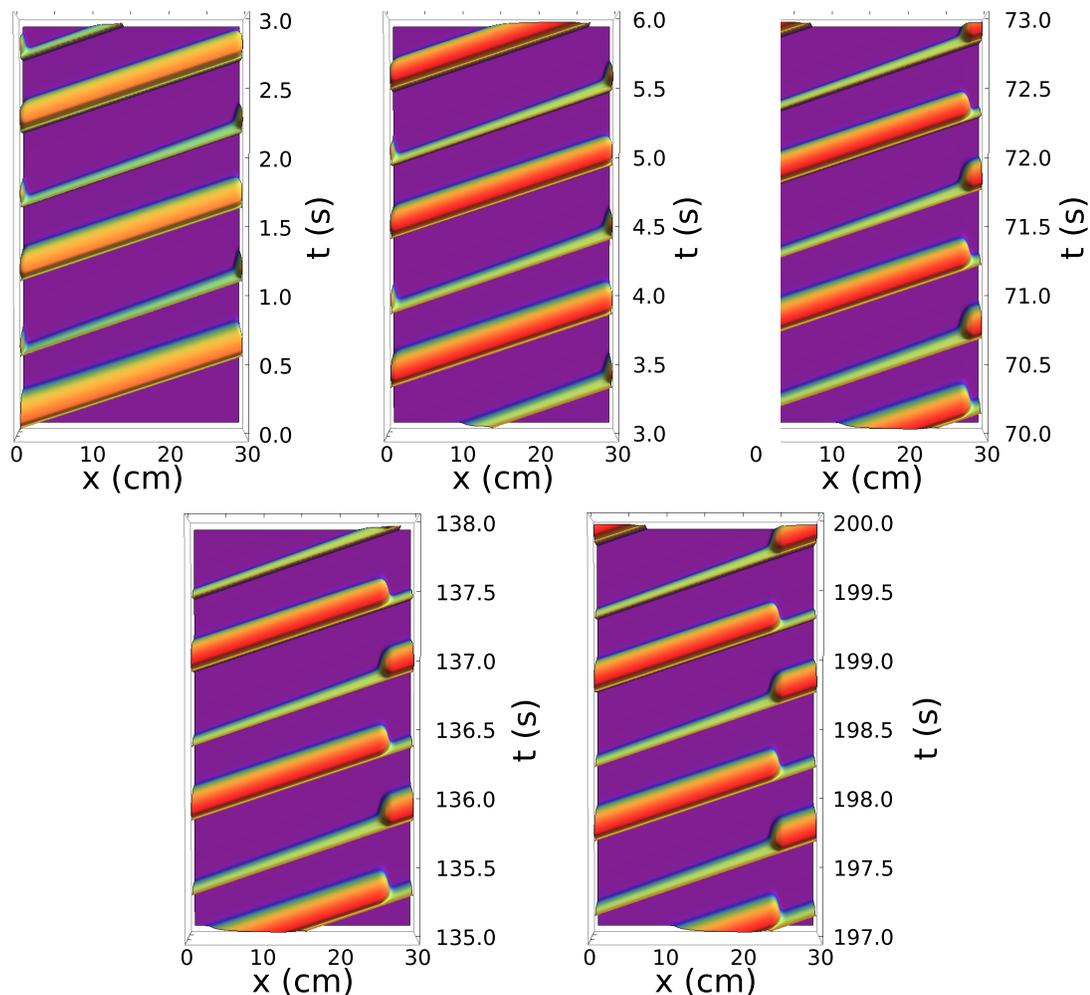


Figura 4.14: Imagen del frente de onda en el anillo a distintos tiempos de simulación para $[K^+]_o = 11.042$ mM

Existe una concentración para la cual la velocidad del nodo es cero, y se tienen alterancias concordantes en el anillo, para el punto de estimulación, el ancho del potencial de acción siempre es el mismo, mientras que para todos los demás puntos existe un ritmo 2:2 en estado estacionario, que no cambia de fase, es decir, siempre se mantiene uno largo y uno corto, no importa cuanto tiempo se avance en el tiempo. Este valor corresponde a $[K^+]_o = 11.04646$ mM

4.2.2. Movimiento del nodo en sentido del frente de onda

Al aumentar la concentración de potasio $[K^+]_o$ más de 11.046 mM otro fenómeno aparece: el nodo. Anteriormente éste se movía en dirección contraria al frente de onda cambia la dirección de su velocidad y comienza a desplazarse en la misma dirección del frente de onda. Para valores cercanos a $[K^+]_o = 11.046$ mM la velocidad con la que el nodo se mueve es baja, como sucede con valores anteriores a este punto. Si se sigue aumentando la concentración de potasio esta velocidad aumenta, siempre en la misma dirección de propagación del frente de onda.

En la figura 4.15(a) se muestra la alternancia en la duración del potencial de acción en un punto del anillo por donde no esta pasando el nodo, se puede apreciar el ritmo 2:2, en la figura 4.15(b) se grafica de igual forma la duración del potencial de acción para las vueltas en las que el nodo pasa por ese punto, observándose en la escala temporal como existen tres vueltas consecutivas para las cuales el ancho del potencial es muy parecido.

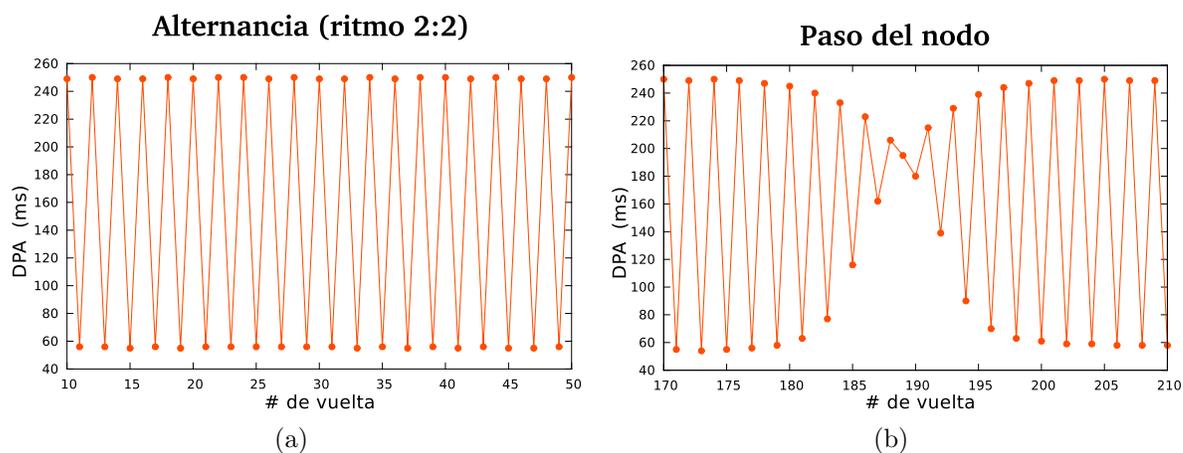


Figura 4.15: En el panel (a) DPA en un punto del anillo con ritmo 2. Se une los puntos con líneas para poder apreciar que efectivamente la alternancia es una vuelta un potencial ancho largo y en la otra uno corto. En el panel (b) DPA en un punto del anillo en el intervalo de tiempo que pasa el nodo por ese punto.

Se presentan los resultados para un valor cercano al punto de velocidad mínima (11.070 mM) para el cual se simularon 200 segundos de actividad; y un valor lejos del punto de velocidad mínima (11.5500) para el cual se simularon 100 segundos de actividad y de estos resultados puede advertirse el movimiento del nodo con mayor velocidad que en los valores cercanos a ($[K^+]_o = 11.046$ mM).

La figura 4.16 muestra la duración del potencial de acción para todos los puntos del anillo en dos vueltas consecutivas para distintas concentraciones de potasio, avanzando verticalmente hacia abajo equivale a avanzar en el tiempo.

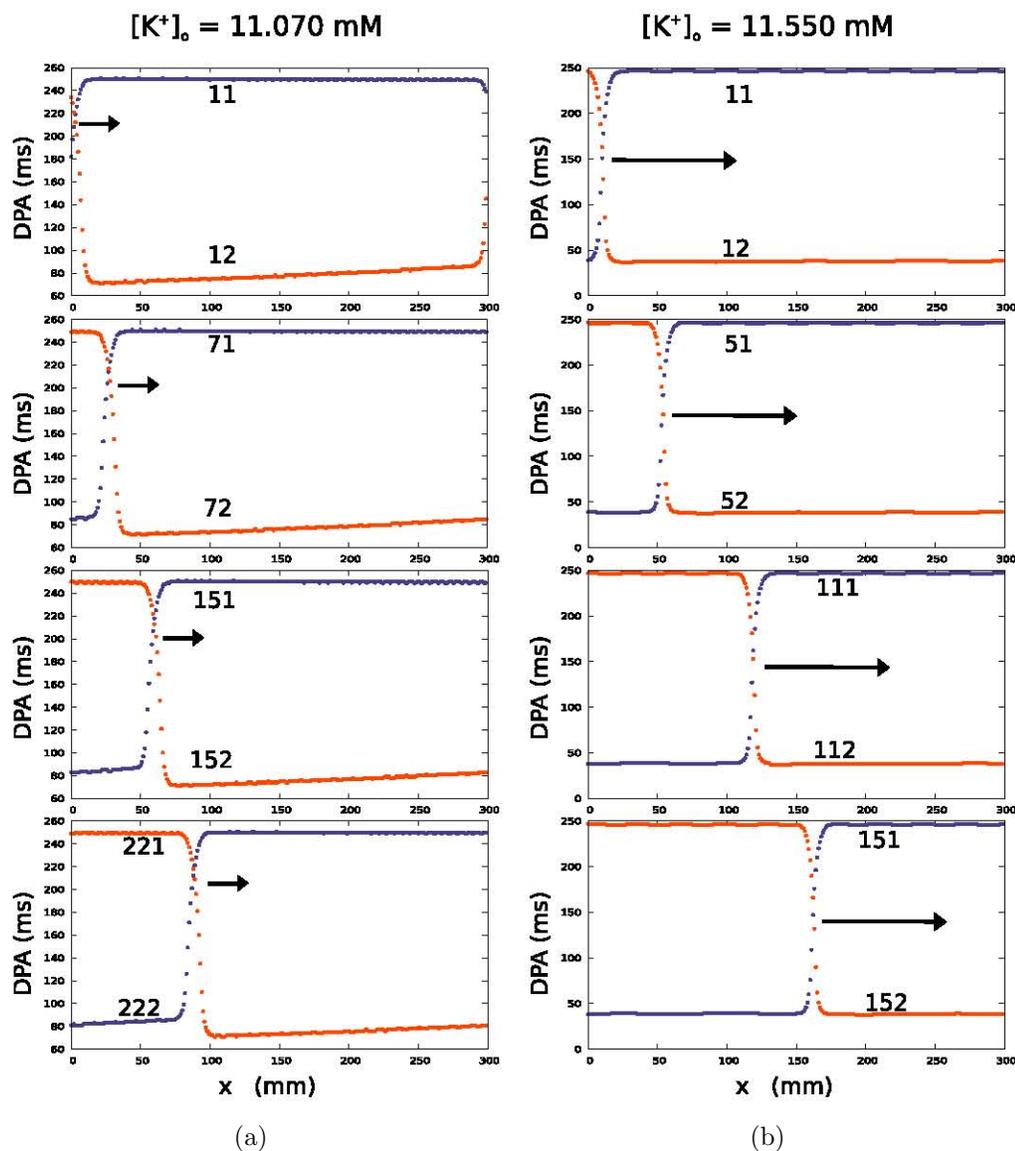


Figura 4.16: DPA en todos los puntos del anillo para dos vueltas consecutivas. En azul la vuelta i , en naranja la $i+1$. De arriba hacia abajo se avanza en el tiempo de la simulación. Panel (a) $[K^+]_o = 11.070$ mM. Panel (b) $[K^+]_o = 11.550$ mM

En las gráficas de DPA en la figura 4.17(a) ($[K^+]_o = 11.030$ mM) se observa como el nodo aparece primero en $x = 1$ cm, y como en 100 segundos de simulación el nodo no llega a $x = 29$ cm. Por otro lado, en la figura 4.17(b) cuando $[K^+]_o = 11.550$ mM, la

velocidad del nodo aumenta, sin embargo el cambio no es tan marcado como en el caso del movimiento en sentido contrario al frente de onda.

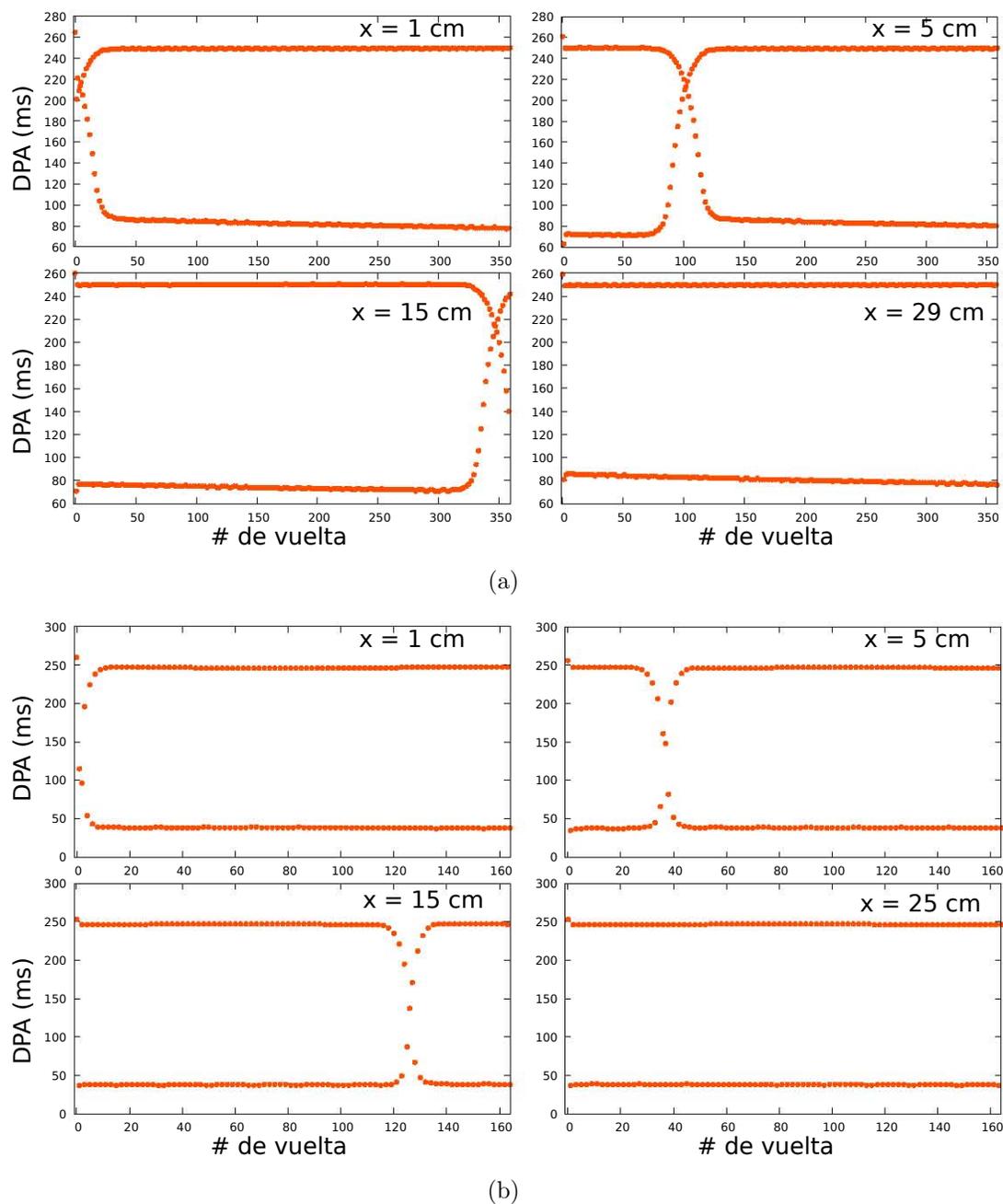


Figura 4.17: Duración del potencial de acción en función del número de vuelta. Los valores se grafican en diferentes puntos del anillo. Panel (a) $[K^+]_o = 11.070$ mM, Panel (b) $[K^+]_o = 11.550$ mM

Se muestran a continuación estos mismos resultados en perfiles tridimensionales del

frente de onda en el anillo, en las figuras 4.18 y 4.19, para $[K^+]_o = 11.070$ mM y $[K^+]_o = 11.550$ mM respectivamente.

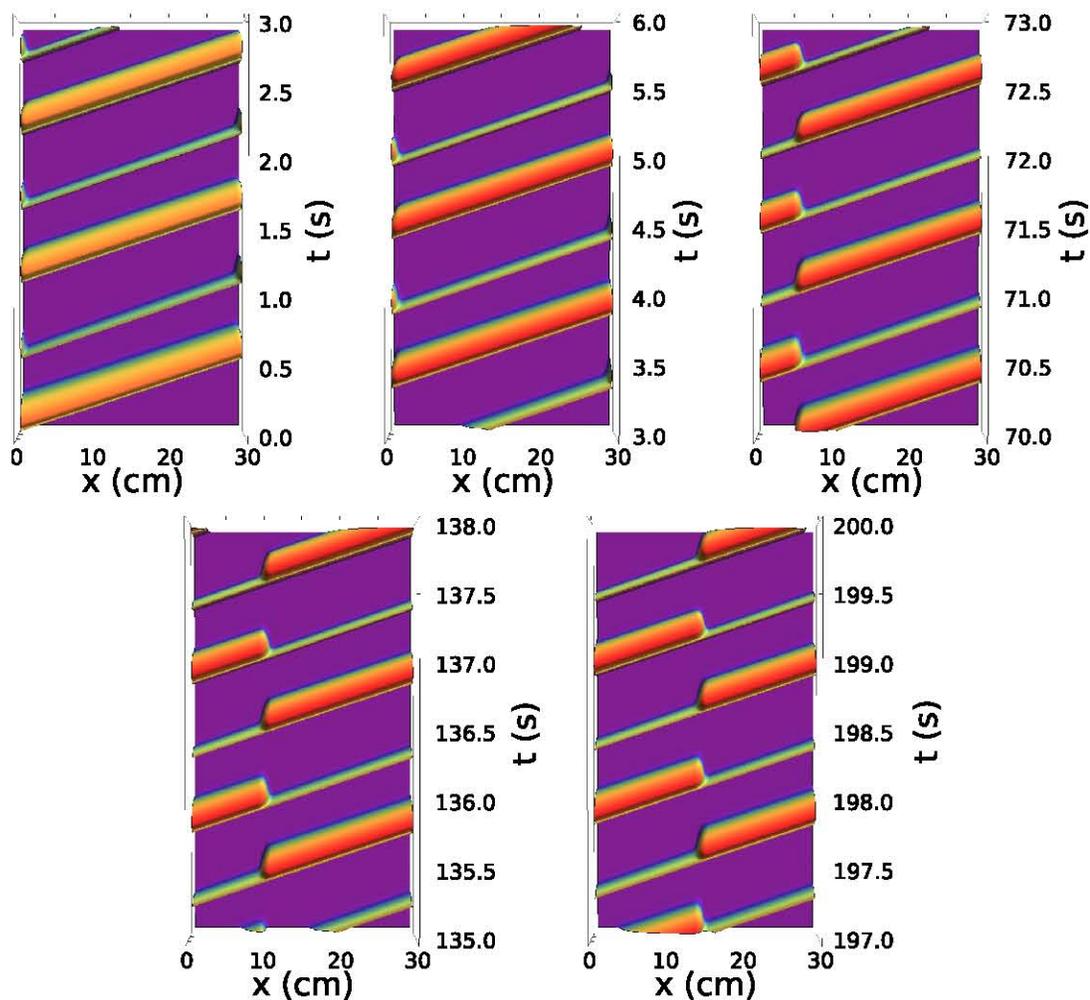


Figura 4.18: Frente de onda en el anillo a distintos tiempos de simulación para $[K^+]_o = 11.070$ mM

De la figura 4.18 se observa claramente como el nodo se mueve desde el punto de estimulación $x = 0$ cm en la misma dirección que el frente de onda, con una velocidad relativamente lenta, ya que en 100 segundos de simulación logra recorrer sólo la mitad de la longitud total.

Para la figura 4.19 observamos también el movimiento del nodo, la velocidad del nodo claramente aumenta, dado que el tiempo de simulación es menor.

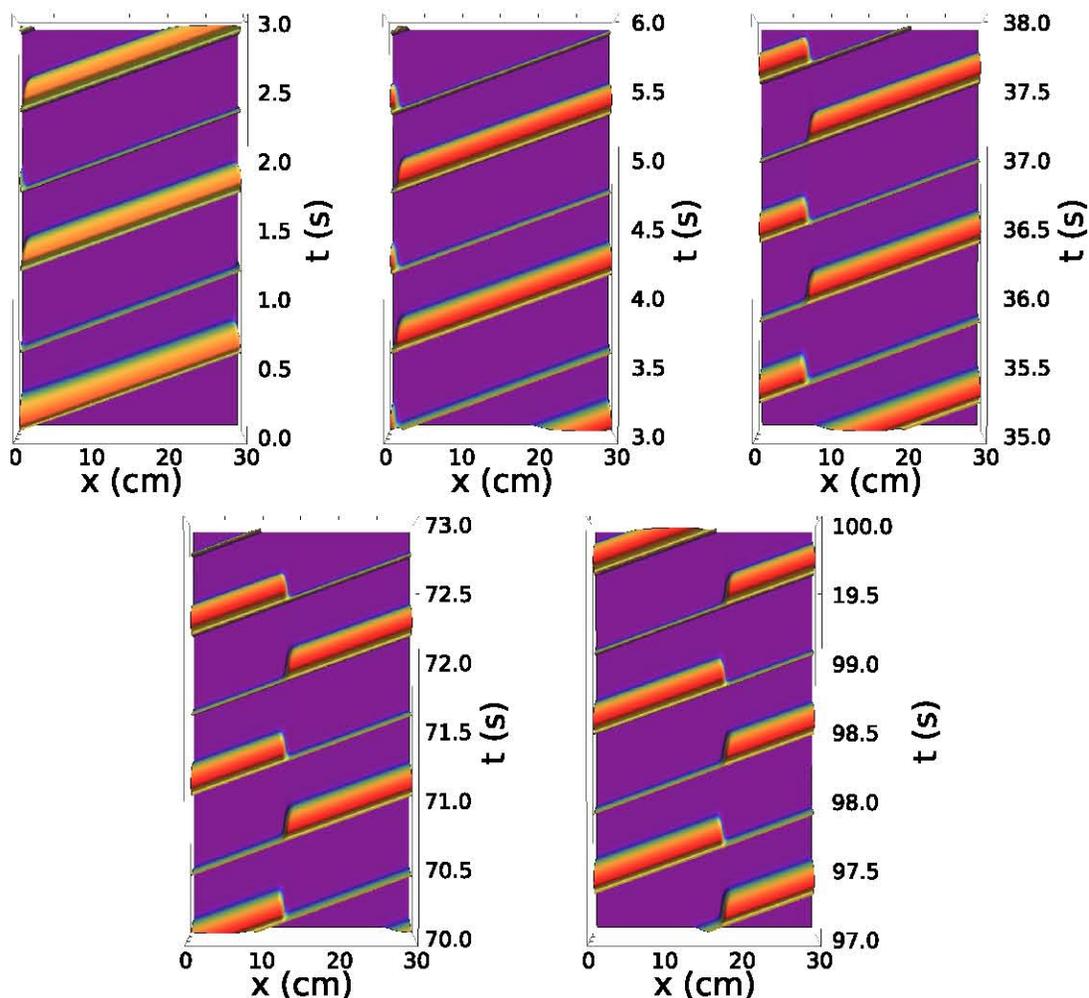


Figura 4.19: Frente de onda en el anillo a distintos tiempos de simulación para $[K^+]_o = 11.550$ mM

De comparar las figuras 4.17(b) y 4.19 ($[K^+]_o = 11.550$ mM) con las figuras 4.17(a) y 4.18 ($[K^+]_o = 11.070$ mM) podemos observar que el nodo llega un poco más lejos en ($[K^+]_o = 11.550$ mM), considerando que el tiempo de simulación para el segundo caso es la mitad que en el primero, podríamos adelantar que la velocidad del nodo es un poco más del doble cuando $[K^+]_o = 11.550$ mM que cuando $[K^+]_o = 11.070$ mM. Esto se analizará con mayor cuidado en el siguiente capítulo.

4.3. Otros ritmos en el anillo

El siguiente intervalo característico en $[K^+]_o$ es de 11.66 mM a 11.67 mM. El estudio se realizó con $\Delta[K^+]_o = 5 \times 10^{-5}$ mM, pues la solución tiene cambios cualitativos importantes para pequeñas variaciones en un parámetro, en este caso la concentración de potasio externo. Las simulaciones se realizaron para una actividad de la reentrada de 200 segundos. Varios fenómenos aparecen en este intervalo de concentraciones, destacando dos en particular, la aparición de un ritmo 4, un ritmo 7 y la aparición de más de un nodo, de igual forma moviéndose en el anillo.

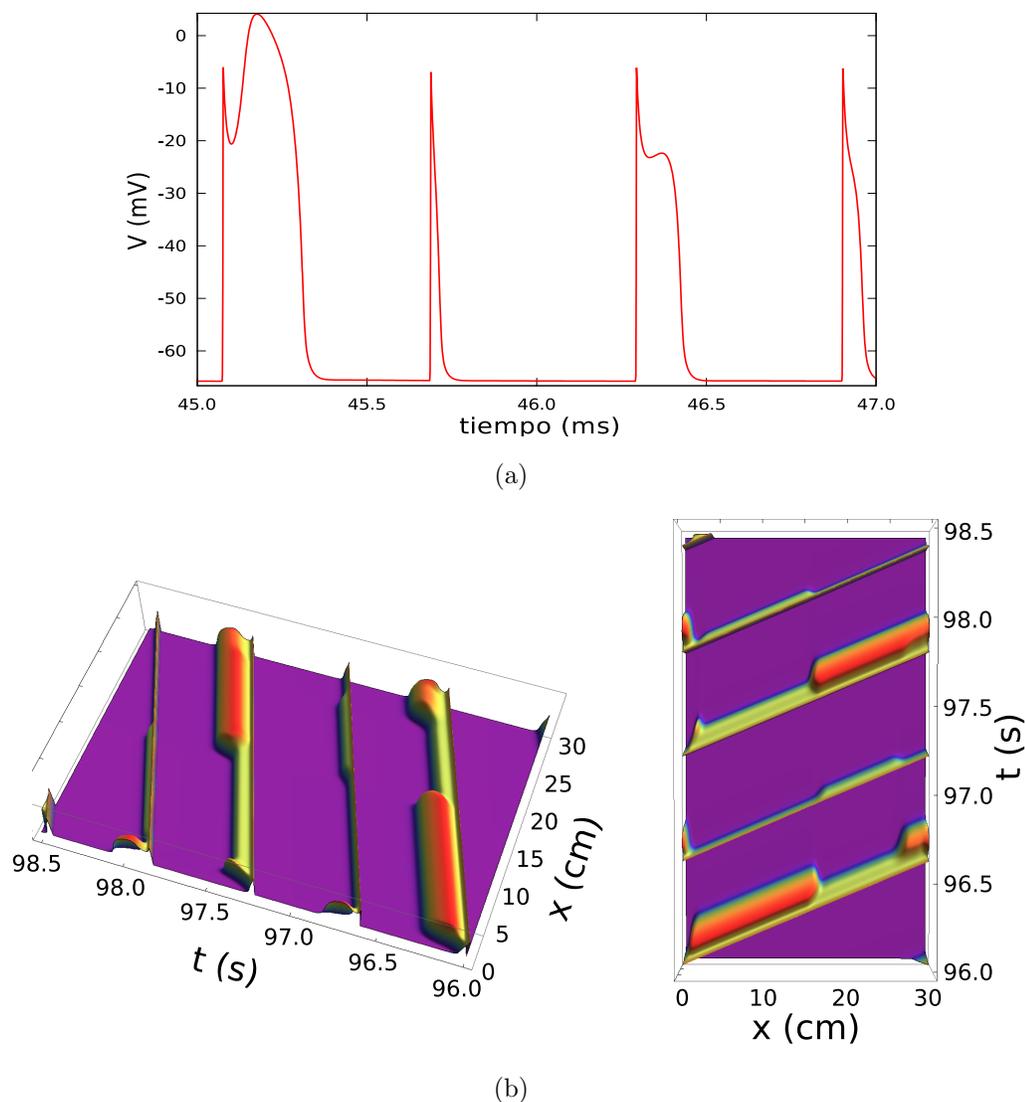


Figura 4.20: (a) Perfil 3D del ritmo 4. (b) Ritmo 4 en un punto fijo el anillo

Entre $[K^+]_o = 11.66000$ mM y $[K^+]_o = 11.66535$ mM el ritmo 4 comienza a observarse, sin embargo sólo aparece en un periodo transitorio muy corto, de forma análoga a como antes de 11.030 se desarrollaba transitoriamente el ritmo 2. Entre más cercana a 11.66535 mM es la concentración de potasio el periodo transitorio de ritmo 4 es mayor en varios sentidos, es decir, el tiempo que dura este periodo transitorio cada vez es mayor, y la zona del anillo en que se observa el transitorio de ritmo 4 también va creciendo.

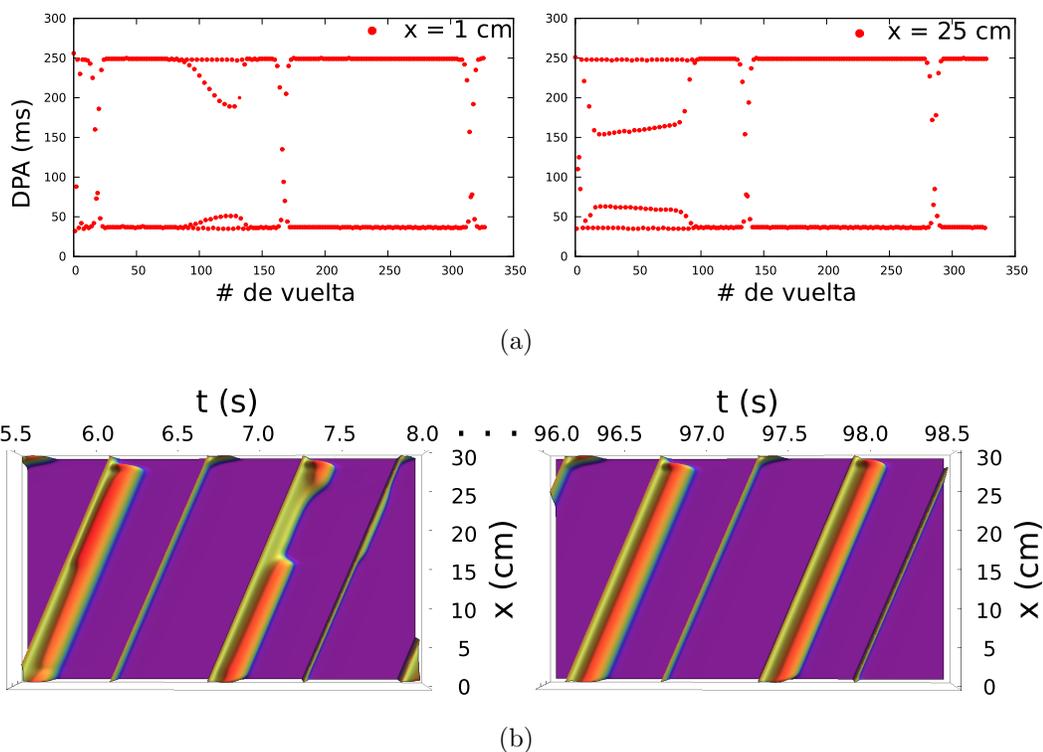


Figura 4.21: Panel (a) Duración del potencial de acción en función del número de vuelta para dos partes distintas del anillo (200 segundos de simulación). El periodo transitorio se presenta antes y es más largo en $x = 25$ cm. Panel (b) Perfil de propagación del frente de onda. De 5.5 a 8.0 segundos el ritmo 4 está en una zona del anillo y en otra un ritmo 2, para el estado estable el ritmo 2 está establecido en todo el anillo. ($[K^+]_o = 11.66540$ mM)

Entre $[K^+]_o = 11.66540$ mM y $[K^+]_o = 11.66590$ mM el ritmo 4 logra establecerse en todos los puntos del anillo, es decir, si nos paramos en un punto fijo del anillo, veremos pasar un potencial de acción ancho, uno intermedio delgado, uno intermedio más ancho y uno delgado, repitiéndose este patrón en el tiempo. Además, el nodo se mueve también en dirección del frente de onda, haciendo que eventualmente haya dos vueltas en que la alternancia se rompe y aparecen dos pulsos consecutivos con duraciones muy parecidas o iguales. Este comportamiento se observa en la figura 4.22, en el panel (a) se grafican

para todos los puntos del anillo la duración del potencial de acción para cuatro vueltas consecutivas, indicándose cual color corresponde a cual vuelta.

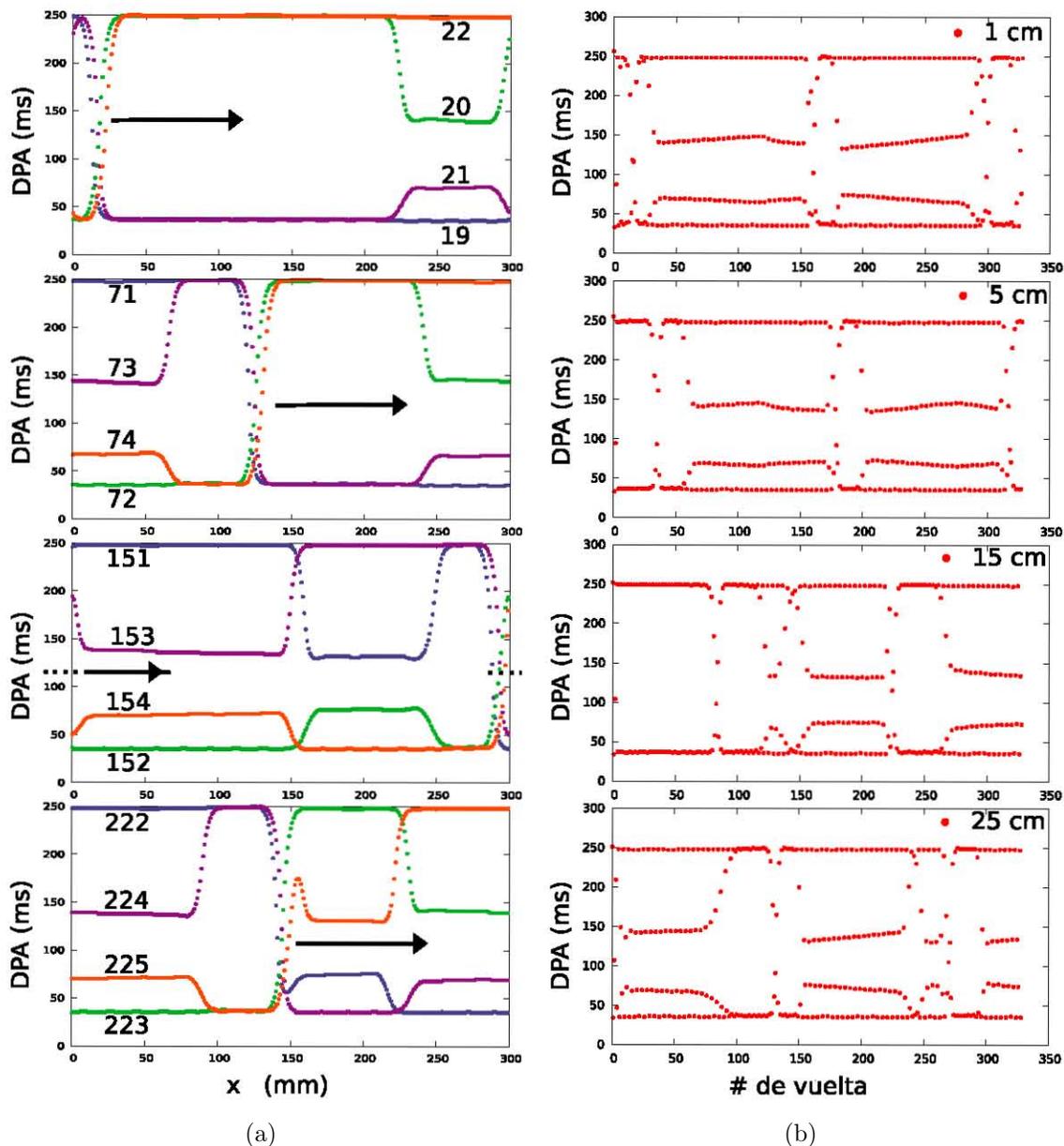


Figura 4.22: (a) Duración del potencial de acción en todos los puntos del anillo para cuatro vueltas consecutivas. (b) Duración del potencial de acción en función del número de vuelta en diferentes puntos del anillo. ($[K^+]_o = 11.66550$ mM)

En el panel (b) se grafica para puntos fijos en el anillo la duración del potencial de acción, observándose como los puntos intermedios son en los que más tiempo tarda el

sistema en establecerse el ritmo 4. La figura 4.23 muestra el perfil tridimensional del potencial de acción para el estado estacionario del sistema, en que se observa que el ritmo 4 se ha establecido en todo el anillo, con el nodo viajando.

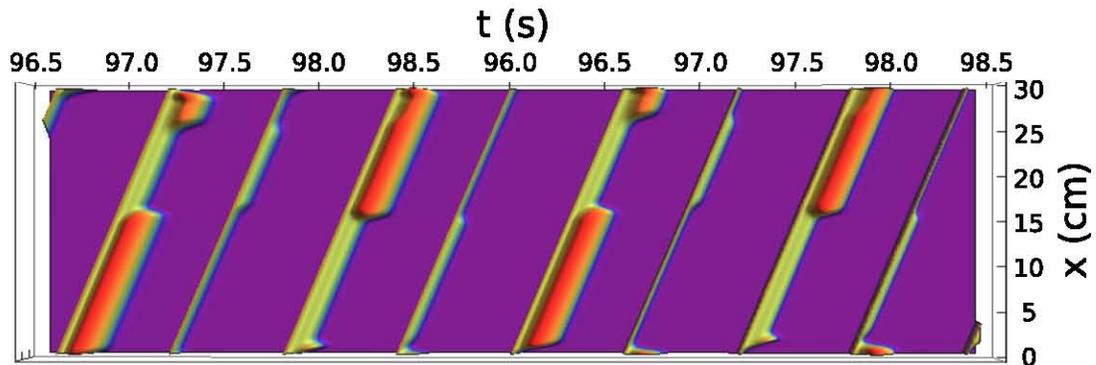


Figura 4.23: Frente de onda en el anillo de 93.5 a 98.5 segundos en la simulación. Claramente en un punto fijo del anillo existe el ritmo 4. ($[K^+]_o = 11.66550$ mM)

Otro tipo de fenómenos se presentan, cuando el nodo pasa por un punto del anillo que está en ritmo 4, éste se rompe y vuelve transitoriamente al ritmo 2 (4.24(a)). Este periodo *transitorio* se acorta conforme aumenta $[K^+]_o$.

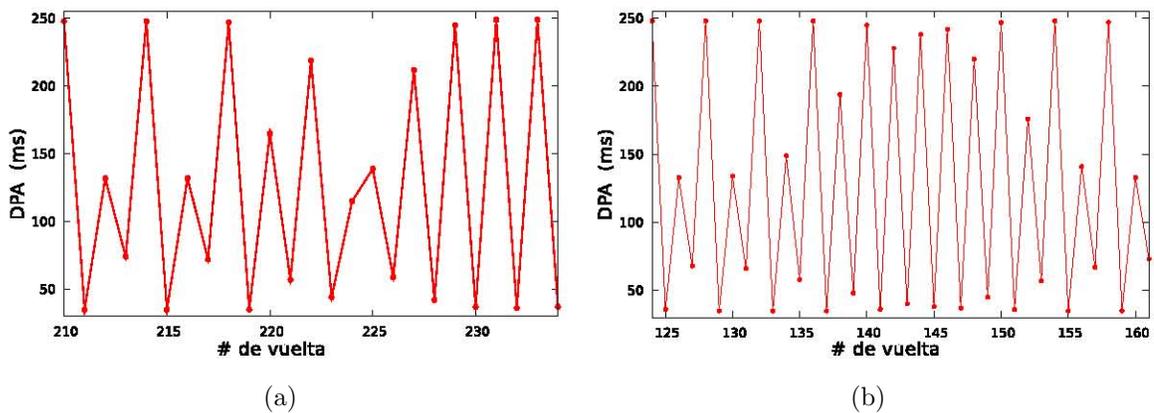


Figura 4.24: (a) Paso del nodo por un punto del anillo en ritmo 4.(b) Recuperación del tejido formando un ritmo 2 transitoriamente y generando una envolvente en DPA. ($[K^+]_o = 11.66550$ mM)

Existen puntos con ritmo 4 en que después de algunas vueltas el tejido descansa lo suficiente y regresa al ritmo 2 (sin pasar el nodo por ahí) transitoriamente, formando una especie de envolvente en la duración del potencial de acción (4.24(b)) y un cambio en el orden de las alternancias del ritmo 4.

En un intervalo pequeño dentro de la zona de ritmo 4 (entre $[K^+]_o = 11.66585$ mM y $[K^+]_o = 11.66680$ mM) el anillo regresa al ritmo 2. Entre $[K^+]_o = 11.66600$ mM y $[K^+]_o = 11.66700$ mM se empieza a desarrollar un ritmo 6 en la duración del potencial de acción, este ritmo es transitorio y no logra sostenerse en el anillo. A partir de $[K^+]_o = 11.66700$ mM la dinámica se vuelve confusa, principalmente por el aumento en el número de nodos y porque el periodo transitorio en el sistema crece en comparación con las concentraciones de potasio externo bajas, por lo que se realizaron simulaciones de 700 segundos de actividad (al rededor de 1200 vueltas del frente de onda al anillo) para poder determinar el comportamiento del estado estacionario del sistema.

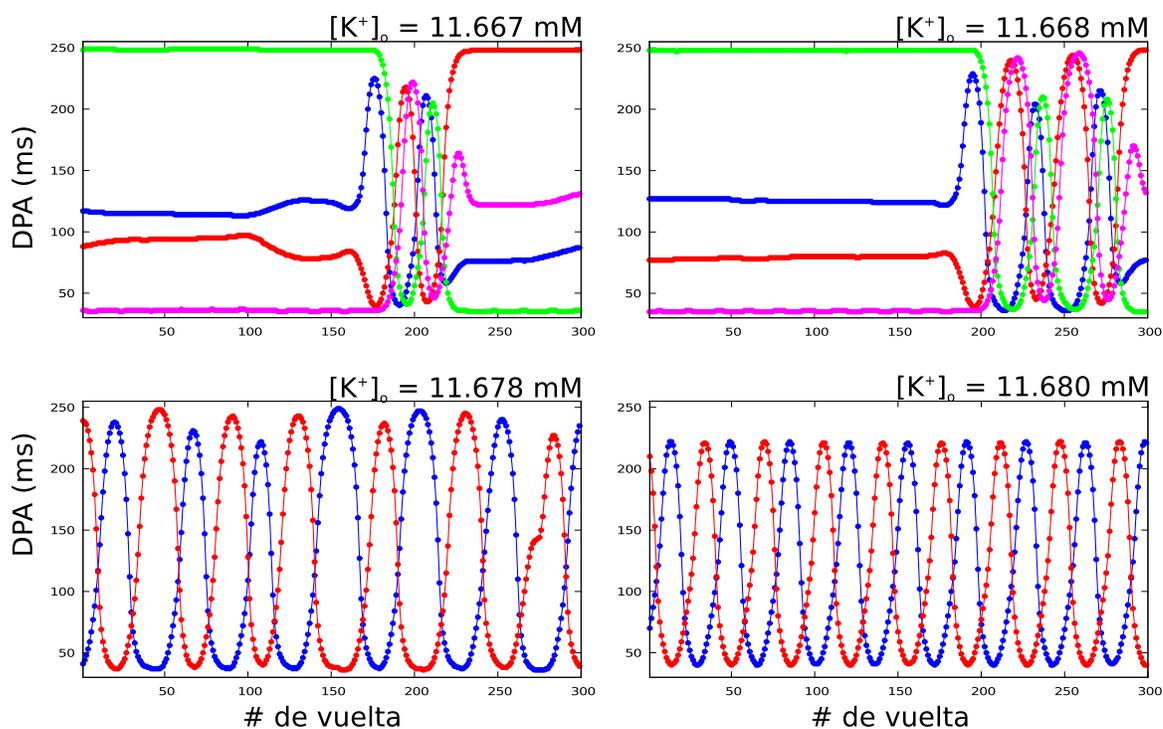


Figura 4.25: DPA en todos los puntos del anillo para diferentes concentraciones en el periodo estable del sistema. En los casos de 3 y 5 nodos se grafican 4 pulsos consecutivos. En los casos de 13 y 17 nodos se grafican sólo 2 pulsos para poder distinguir el nodo.

Se distingue el aumento en la cantidad de nodos, 3, 5, ..., siempre en números impares por continuidad de la ecuación de reacción-difusión. Con el aumento de nodos moviéndose en el anillo se forman patrones de alternancia muy peculiares, con lo que parece ser una envolvente de la duración del potencial de acción en una escala de tiempo grande de entre 70 y 200 vueltas. También la gran cantidad de nodos llevan a una distribución espacial del ancho del potencial de acción muy diferente a como se presentaba anteriormente, no

existe más uniformidad, y DPA comienza a oscilar a lo largo del anillo (figura 4.25).

Al graficar la duración del potencial de acción para las simulaciones de 700 segundos en función del número de vuelta (figura 4.26), vemos como se evoluciona desde el ritmo cuatro interrumpido por los nodos, la formación de ritmo patrones donde pareciera comenzarse a formar un ritmo 6, concentraciones donde aparentemente no existe ningún ritmo, y la formación de patrones de alternancia en forma de envolventes (para 11.677, 11.678, 11.679 y 11.680 mM).

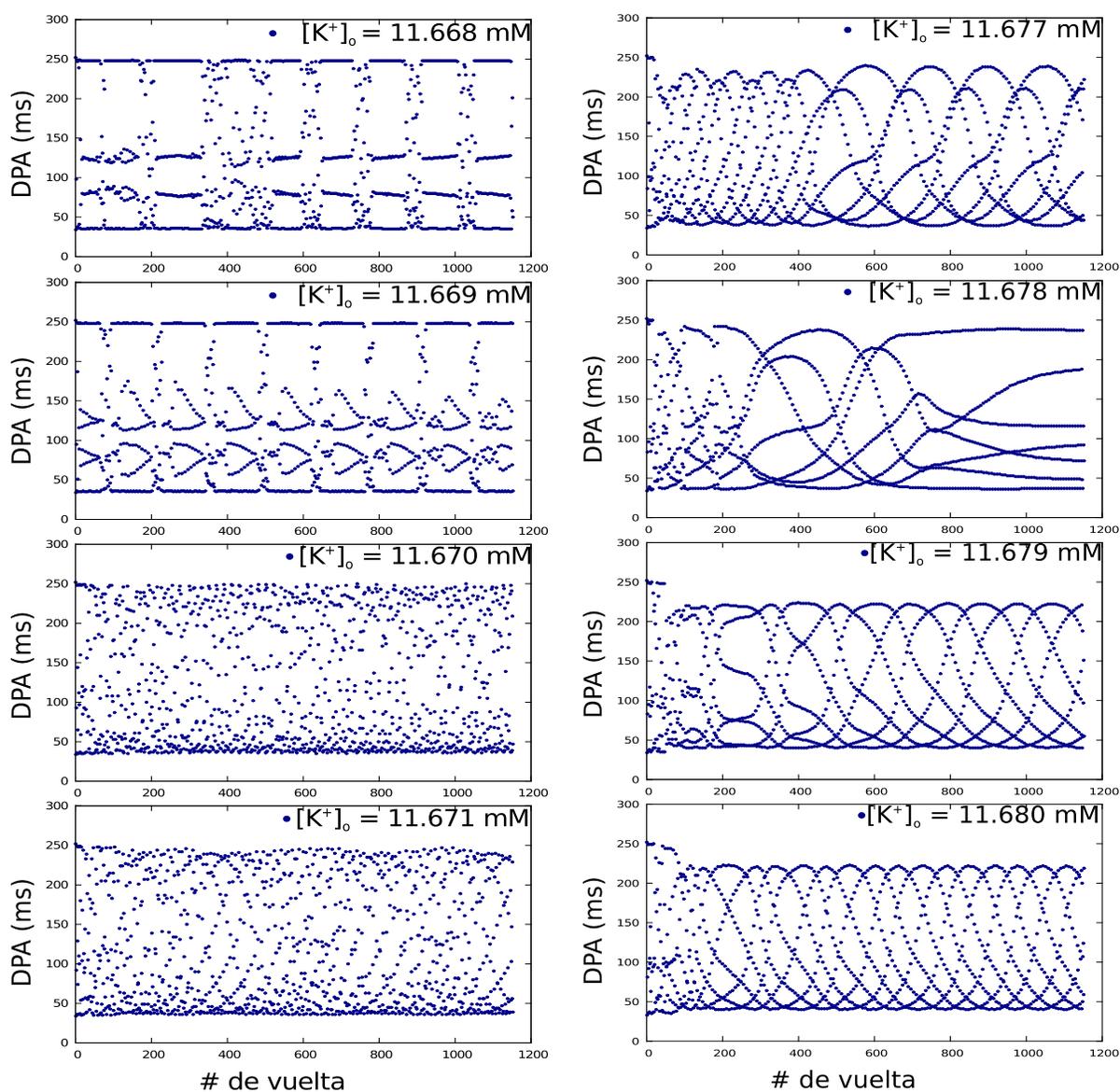


Figura 4.26: Duración del potencial de acción en ($x = 15$ cm) para distintas concentraciones.

En particular para $[K^+]_o = 11.678$ mM el sistema que para concentraciones menores presentaba un comportamiento irregular, en el estado estacionario del sistema se establece un ritmo 7 (figura 4.27). Para este valor de la concentración existen 13 nodos en el anillo dando vueltas de forma que se establece un comportamiento en la duración del potencial de acción de siete valores diferentes para el potencial de acción alternando de forma periódica.

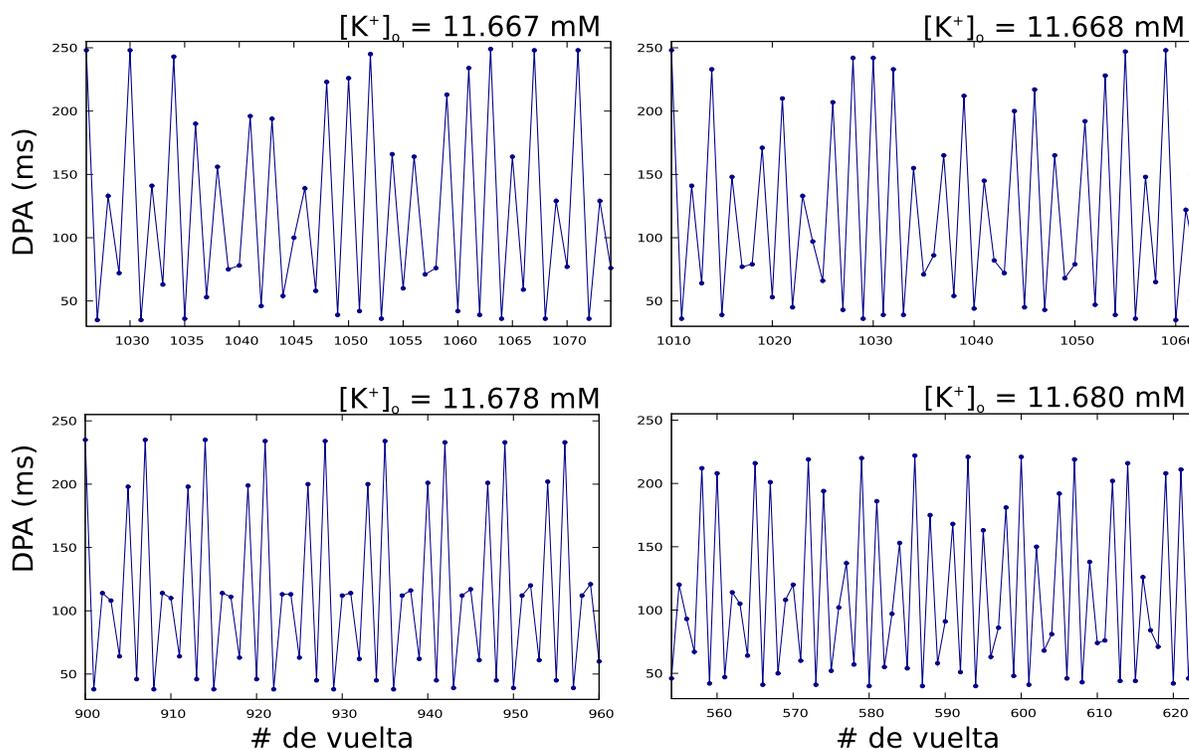


Figura 4.27: DPA para distintas concentraciones a escalas de tiempo menores, para $[K^+]_o = 11.678$ mM se observa el ritmo 7.

Para otros valores de $[K^+]_o$ existe actividad irregular, actividad que pareciera ser cuasiperiódica, y otros patrones que no se han clasificado en esta tesis. En particular desde $[K^+]_o = 11.690$ mM hasta $[K^+]_o = 11.709$ mM la actividad es irregular, se sospecha de caos y se discute más en el siguiente capítulo. En $[K^+]_o = 11.710$ mM y 11.711 mM aparece de nuevo el ritmo 2, sin embargo el potencial de acción está más deprimido que en concentraciones anteriores. Desde $[K^+]_o = 11.712$ mM hasta $[K^+]_o = 13.200$ mM hay propagación uniforme, la duración del potencial de acción es de 80 milisegundos al inicio de este intervalo y disminuye con el aumento de $[K^+]_o$ hasta valores de 019 ms. Para concentraciones superiores a $[K^+]_o = 13.200$ mM no se dispara el potencial de acción y no hay propagación del frente de onda, es decir, existe bloqueo.

Capítulo 5

Discusión de resultados

5.1. Diagramas de bifurcaciones

La serie de fenómenos encontrados en la sección de resultados corresponden a cambios cualitativos en la actividad eléctrica, el anillo de tejido cardiaco, cuando se cambia el valor de la concentración de potasio externo. Se analizaron distintas variables representativas del sistema, tales como intervalo diastólico, velocidad de propagación, longitud del ciclo, duración del potencial de acción, voltaje máximo, etc; sin embargo, se utilizan dos en particular que representan los cambios cualitativos del sistema: la duración del potencial de acción (DPA) y el número de nodos presentes en el anillo.

Aunque no hemos tipificado el tipo de bifurcaciones que tenemos, a continuación damos algunas ideas para la construcción del diagrama de bifurcaciones y mostramos la ocurrencia de caos.

El diagrama de bifurcaciones de la figura 5.1, muestra la duración del potencial de acción en función de la concentración de potasio. En este diagrama se grafican los valores de DPA para el estado estacionario del sistema y se eligen los valores de DPA para los cuales la diferencia es máxima entre dos pulsos consecutivos, evitando así ruido en el diagrama producido por el paso del 0 de los nodos. Se observan las distintas regiones de comportamiento del sistema y las transiciones: 1:1 \rightarrow 2:2 \rightarrow 4:4 \rightarrow 2:2 \rightarrow 4:4 \rightarrow irreg \rightarrow 7:7 \rightarrow irreg \rightarrow 2:2 \rightarrow 1:1 \rightarrow bloqueo. El ritmo 7 se observa en $[K^+]_o = 11.678 \text{ mM}$, pero en el estado estacionario, después de más de 800 vueltas del frente de onda en el anillo.

En la figura 5.2 se refleja la zona de propagación regular en donde no existen nodos, y la secuencia de aparición de nodos cuando se aumenta $[K^+]_o$: 0 \rightarrow 1 \rightarrow 3 \rightarrow 5 \rightarrow 13

→ 15 → 17 → 15 → 13 → 1 → 7 → 1 → 0

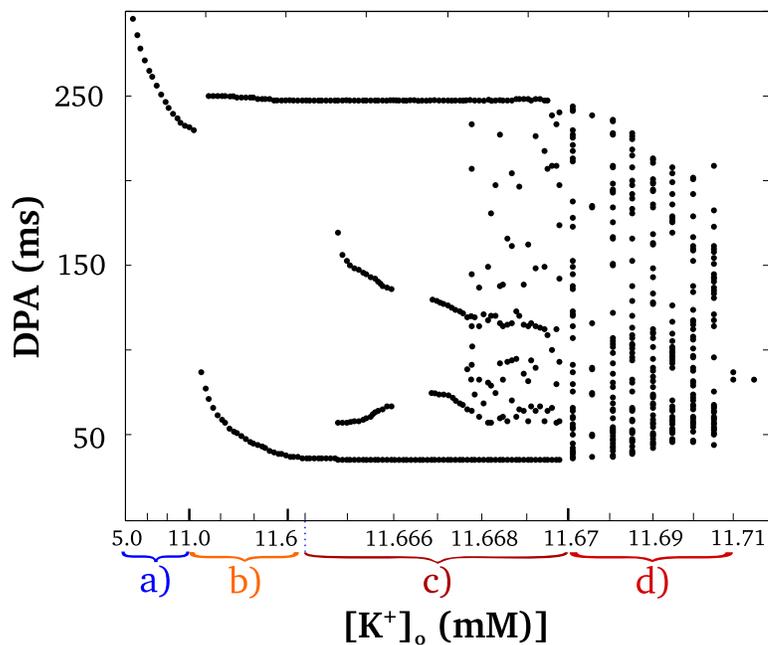


Figura 5.1: Diagrama de bifurcaciones de DPA para el estado estacionario del sistema. Se toman los valores de DPA donde las diferencias son máximas. En la zona a) cada marca corresponde a 1.5 mM, en la b) a 0.2 mM, en la c) a 0.001 mM, y en la d) a 0.01 mM.

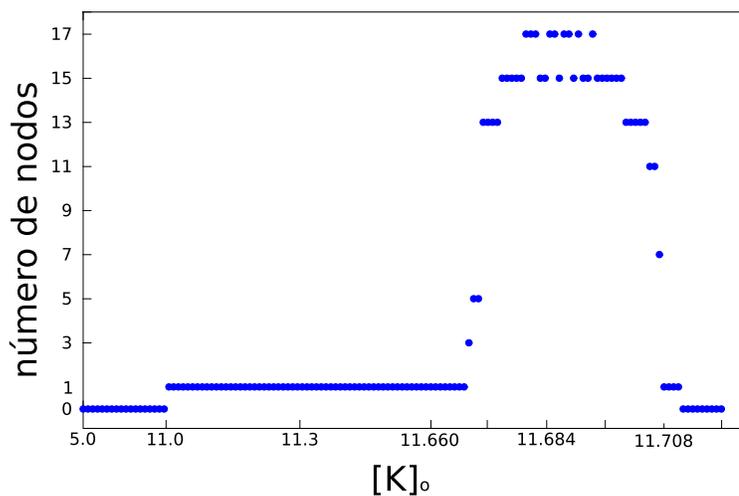


Figura 5.2: Diagrama de aparición de nodos en el anillo conforme se aumenta la concentración de potasio externo.

En igual forma en que el diagrama de anchos de potencial, los cambios cualitativos grandes del sistema son en intervalos de cambio en $[K^+]_o$ cada vez menores. Pasada la zona

irregular, existe un pequeño intervalo de ritmo 2:2 y luego 1:1, pero el tejido está demasiado isquémico y la duración del potencial de acción es de al rededor de 100 ms, valor mucho más bajo que el valor en la zona de control ($[K^+]_o = 5.4$ mM).

El voltaje máximo alcanzado por el frente de onda en el disparo del potencial de acción y la velocidad de propagación promedio del frente de onda en la simulación también cambian en función de la concentración de potasio externo. Los resultados se presentan en las figuras 5.3(a) y 5.3(b), graficado en azul para la zona de propagación uniforme y naranja para la zona de ritmo 2:2 o alternancias discordantes.

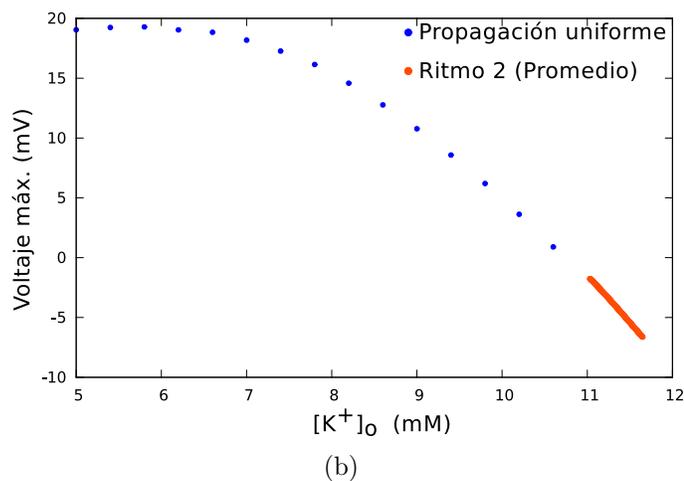
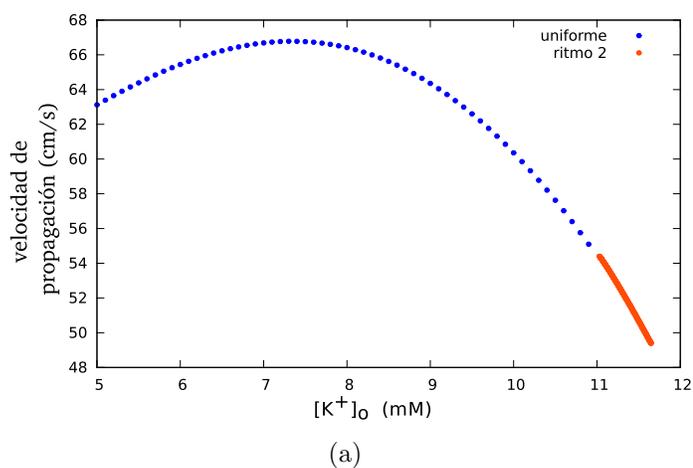


Figura 5.3: (a) la velocidad de propagación promedio del frente de onda en función de la concentración de potasio externo. (b) Voltaje máximo promedio en el disparo (repolarización rápida) del potencial de acción en función de la concentración de potasio externo.

La velocidad con la que el nodo se mueve a lo largo del sistema cambia con la concentración de potasio externo como ya habíamos visto en el capítulo de resultados, para

algunas concentraciones el movimiento es en contra del frente de onda por lo que la velocidad del nodo se toma como negativa, existe una sola concentración para la cual no existe movimiento del nodo y se tienen alternancias concordantes, y para las concentraciones más altas el movimiento del nodo es en el mismo sentido del frente de onda, y cada vez más rápido.

La velocidad con la que el nodo avanza en el anillo en función de la concentración de potasio externo $[K^+]_o$ se muestra en la figura 5.4.

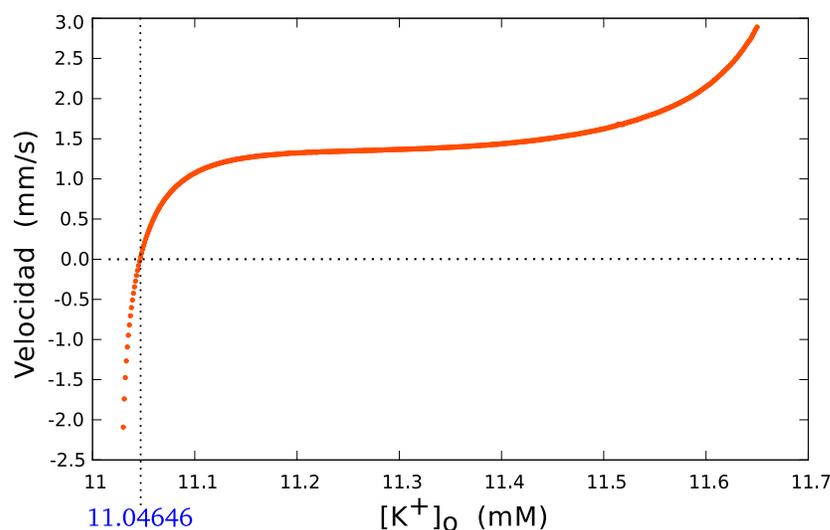


Figura 5.4: Velocidad de movimiento del nodo en el anillo de tejido isquémico cardíaco en función de la concentración de potasio $[K^+]_o$. El cruce de las líneas punteadas corresponde al punto en que la velocidad es igual a cero. Se señala en azul el único valor del parámetro $[K^+]_o$ para el cual existen alternancias concordantes (nodo estacionario).

En la figura 5.4 se señala un punto importante; el valor de $[K^+]_o$ para el cual la velocidad del nodo es cero, éste es el único valor del parámetro para el cual se tienen alternancias concordantes en el anillo, es decir, para todos los puntos del anillo, existe un ritmo 2:2 siempre en fase para todos los puntos del anillo, con excepción de un punto, en donde siempre existe un potencial de acción uniforme, con la misma duración vuelta a vuelta. Este valor corresponde a $[K^+]_o = 11.04646 \text{ mM}$. Para muchos valores de concentración de potasio el ritmo 2:2 es interrumpido por el paso del nodo, lo que implica que no es un comportamiento completamente periódico, sin embargo para este punto podemos entonces hablar de periodicidad global en la solución, ya que no importa cuanto tiempo se simule las alternancias concordantes siempre tendrán la misma forma en el anillo.

5.2. Análisis de la zona irregular

Entre $[K^+]_o = 11.670$ mM y $[K^+]_o = 11.710$ mM existe un comportamiento que en esta tesis hasta el momento hemos llamado irregular. En esta sección se hace un análisis de las series de tiempo producidas por las simulaciones con ayuda de herramientas de dinámica no lineal. Se utilizaron dos pruebas, “false nearest neighbors” para determinar la dimensionalidad de la serie de tiempo correspondiente al sistema, y el máximo exponente de Lyapunov.

La prueba de “falsos vecinos cercanos” se realizó de acuerdo al algoritmo propuesto por Kennel *et al.* [22], y el máximo exponente de Lyapunov se calculó de acuerdo al algoritmo propuesto por Rosenstein *et al.* [23]. Ambas pruebas fueron realizadas con el software de análisis de series de tiempo *TISEAN*¹.

Los resultados se presentan en la figura 5.5. En el cuadro 5.1 se muestran algunos de los valores de los exponentes de Lyapunov correspondientes a los mapas de retorno de la figura 5.6.

$[K^+]_o$ (mM)	λ (ms^{-1})
11.660	0.024
11.680	0.067
11.682	0.021
11.692	0.158
11.702	0.302
11.708	0.294

Cuadro 5.1: Algunos de los valores obtenidos para el máximo exponente de Lyapunov con el algoritmo de Rosenstein [23].

En los valores obtenidos para los exponentes de Lyapunov de los datos de la zona de propagación irregular se distinguen valores cercanos a cero, 0.005 ms^{-1} , 0.024 ms^{-1} , 0.012 ms^{-1} , etc. que distinguen las reentradas con comportamiento cuasiperiódico de los casos de comportamiento caótico, donde los exponentes de Lyapunov tiene valores de 0.285 ms^{-1} , 0.302 ms^{-1} , 0.181 ms^{-1} , etc. Estos valores son consistentes con el trabajo realizado por Garfinkel *et al.* [24], [25], en el que realizaron tanto trabajos experimentales en corazones humanos, y tejido ventricular canino, como también el caso numérico, de reentradas con un modelo de Beeler-Reuter modificado para poder controlar la corriente de potasio al exterior

¹*Nonlinear Time series Analysis*, <http://www.mpipks-dresden.mpg.de/~tisean/>

de la célula. En este trabajo para el régimen cuasiperiódico se encuentran exponentes de Lyapunov del orden de 0.005 ms^{-1} , y en el régimen que ellos clasifican como caótico los exponentes de Lyapunov tienen órdenes de 0.12 ms^{-1} y 0.1 ms^{-1} .

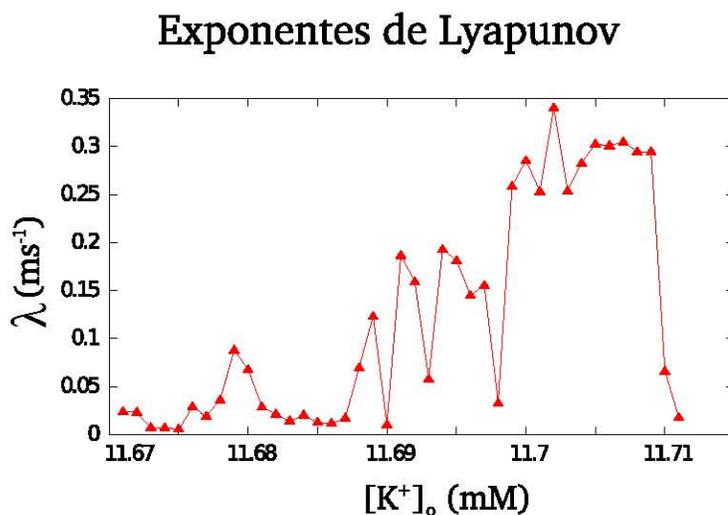


Figura 5.5: Análisis de la zona de propagación irregular. Exponentes de Lyapunov, obtenidos con el algoritmo de Rosenstein [23], en función de la concentración de potasio.

Estos resultados nos llevan a pensar que actividad caótica espacio-temporal surge en un anillo unidimensional de tejido cardiaco, a partir de un frente de onda circulando en el medio y reexcitando una y otra vez a la misma zona previamente excitada, y que las oscilaciones en la velocidad de conducción, intervalo diastólico y duración del potencial de acción y sus características, resultado del aumento de un parámetro, derivan primeramente en actividad cuasiperiódica para luego derivar en caos.

Otra herramienta para observar el comportamiento de un sistema son los *mapas de Poincaré* o *mapas de retorno*. El mapa de retorno consiste en graficar la duración del potencial para un tiempo i contra el valor en el tiempo $i + 1$ (o cualquier otra variable de referencia) en un punto determinado del anillo. En la figura 5.6 presentamos los mapas de retorno para DPA de los resultados de esta tesis, observando en el panel a) y c) la concentración de la mayoría de los puntos en dos lugares, correspondiente al ritmo 2:2, y los puntos intermedios al paso del nodo por ese punto. El panel b) con $[K^+]_0 = 11.04646 \text{ mM}$ corresponde a la periodicidad global en el tiempo, y como se espera sólo existen dos valores en el mapa de retorno, correspondientes a alternancias concordantes de ritmo 2:2, único valor de concentración de potasio para el que existen alternancias concordantes. Los paneles c), d) y e) correspondientes al comportamiento cuasiperiódico en el anillo, y finalmente

los paneles f), g) y h), el comportamiento irregular, que se sospecha es comportamiento caótico.

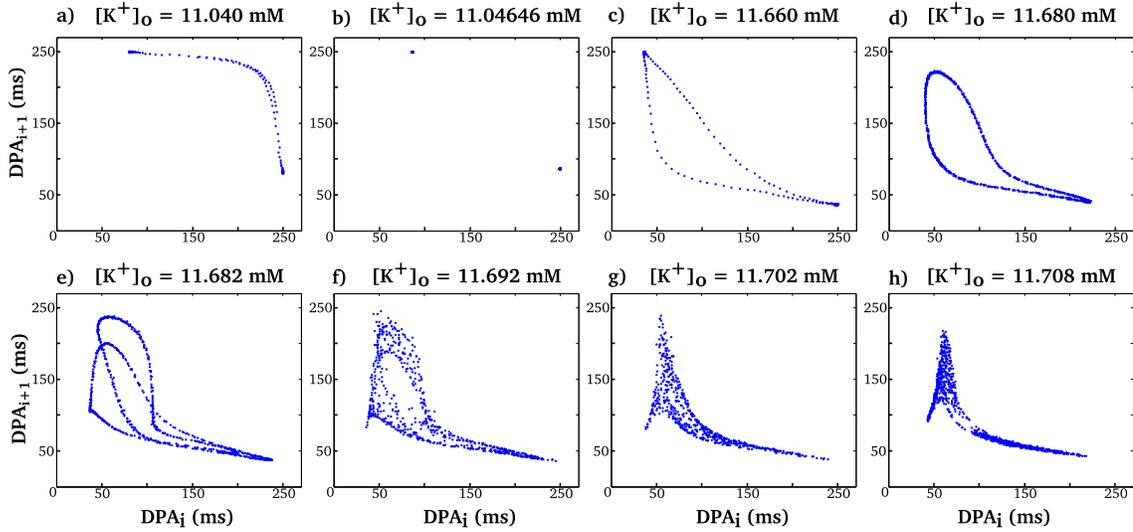


Figura 5.6: Mapas de retorno para diferentes concentraciones de potasio, resultados encontrados en esta tesis. Se observan comportamientos cuasiperiódicos, periódicos e irregular (caótico)

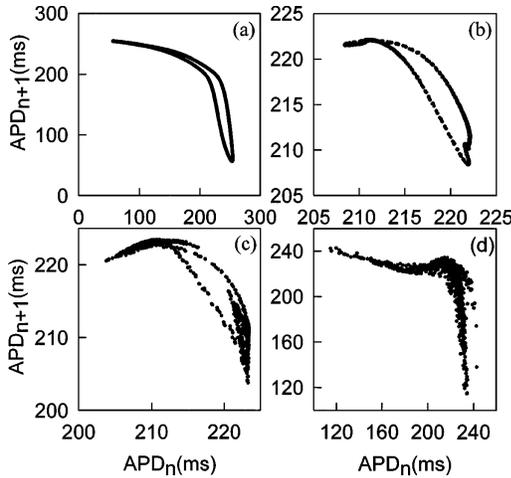


Figura 5.7: Mapas de retorno para la simulación de un anillo de tejido cardíaco (Garfinkel *et al.* [25], se observa la transición de cuasiperiodicidad a actividad caótica.

En la figura 5.7 se muestran los mapas de Poincaré obtenidos por Garfinkel *et al.* Sus resultados y las relaciones de los mapas de Poincaré son del mismo tipo para los resultados de esta tesis, lo que da un fuerte indicio de que al aumentar la concentración de potasio externo la actividad se convierte en cuasiperiódica derivando en caos espacio-temporal (figuras 5.6(f)(g)(h) y 5.9). Al realizar un análisis espacial de la duración del potencial de

acción existen similitudes entre nuestros resultados y el trabajo de Garfinkel. En las figuras 5.8 y 5.9 se grafica la duración del potencial de acción en todos los puntos del sistema para vueltas consecutivas, poniendo una vuelta después de otra, para el trabajo de Garfinkel y los resultados de esta tesis, respectivamente ($[K^+]_o = 11.680$ mM y $[K^+]_o = 11.701$ mM).

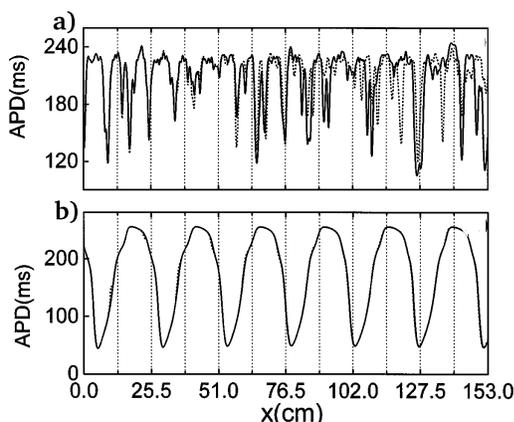


Figura 5.8: Distribución espacial de DPA para varias vueltas consecutivas (Garfinkel *et al.*, [25]). (a) actividad caótica. (b) Comportamiento cuasiperiódico.

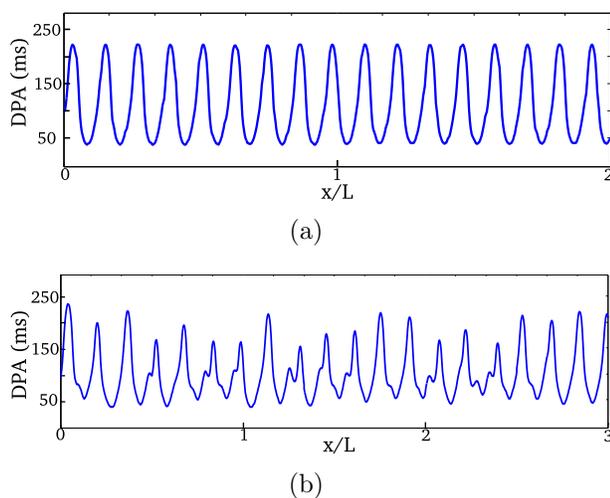


Figura 5.9: Distribución espacial de DPA para vueltas consecutivas encontradas en esta tesis. (a) $[K^+]_o = 11.680$ mM que corresponde a cuasiperiodicidad, (b) $[K^+]_o = 11.701$ mM zona irregular de propagación (posible caos).

Existe evidencia en los resultados obtenidos en esta tesis del desarrollo de diferentes ritmos en un anillo de tejido isquémico cardíaco, y que a través de una serie de bifurcaciones, se pasa de movimiento periódico a cuasiperiódico derivando finalmente en actividad irregular, pudiéndose tratar de caos espacio-temporal.

5.3. Comparación con otros trabajos

Fenton *et al.* [26] estudiaron las alternancias discordantes en una tira de tejido cardiaco, generando las discordancias de forma artificial manipulando la secuencia de estimulación de la tira. El nodo de DPA se mueve hacia el punto de estimulación de la tira pero nunca llega a tocarlo 5.10(b). La única forma en que se encuentran más nodos es alargando la longitud del anillo 5.10(b).

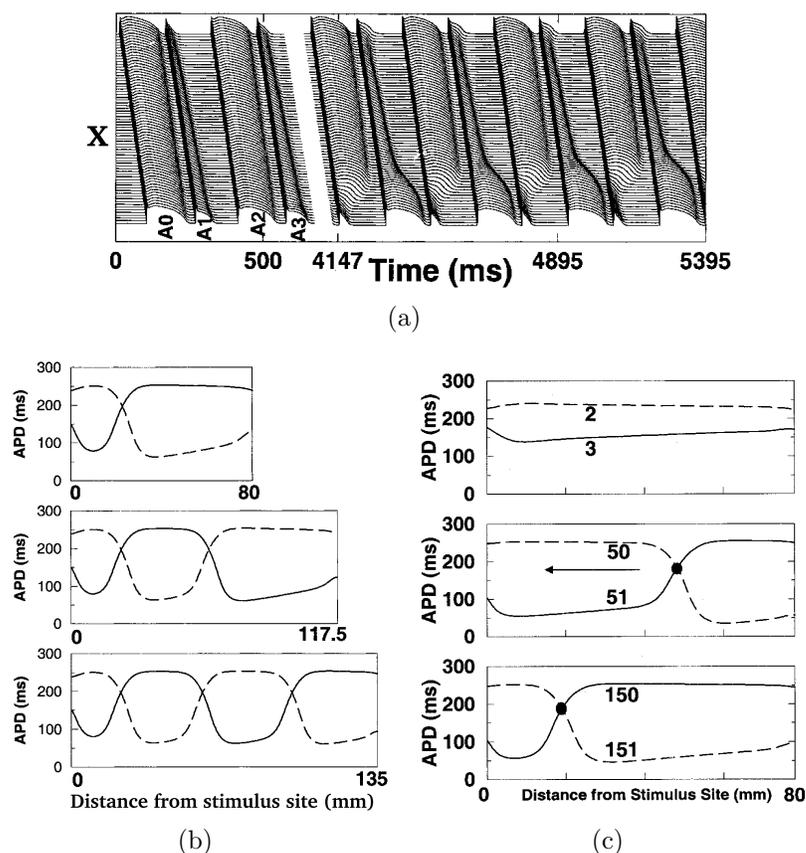


Figura 5.10: Alternancias discordantes por Fenton *et al.* [26]. (a) Perfil tridimensional de la propagación del frente de onda en la tira , la estimulación es en la parte superior de la tira. (b) Formación de 2 y 3 nodos cuando la tira se hace más larga. (c) Movimiento del nodo en sentido contrario del frente de onda. Se grafican dos pulsos consecutivos a lo largo de la tira.

EL problema de alternancias discordantes en un anillo es analizado por Fenton ², encontrando los tres modos de longitud de onda posibles en un anillo para el modelo de Beeler-Reuter, que corresponden a uno, tres y cinco nodos 5.11(a), sin embargo se llega

²Cardiac arrhythmia, http://www.scholarpedia.org/article/Cardiac_arrhythmia

a la conclusión de que la solución para más de un nodo es inestable y sólo se puede lograr con condiciones iniciales especiales. La formación de las alternancias discordantes en este modelo se debe a la interacción del inicio (cabeza) y el final (cola) del frente de onda, compitiendo entre el tiempo de repolarización y el tiempo de la nueva excitación o propagación (longitud del ciclo). En esta tesis se encuentra que pueden existir en un anillo más de un nodo de forma estable y sin condiciones iniciales especiales, además se observa claramente la competencia entre el tiempo de propagación y tiempo de repolarización por la inactivación de los canales iónicos por el aumento de $[K^+]_o$. Es decir, con un anillo relativamente largo, en donde la interacción *cabeza-cola* es pequeña, se observa el fenómeno de acortamiento de la duración del potencial de acción y alternancia en el valor de DPA, y la competencia entre el tiempo de repolarización del tejido y el tiempo de propagación dan origen a las alternancias discordantes, con uno, tres, y hasta 19 nodos 5.11(b).

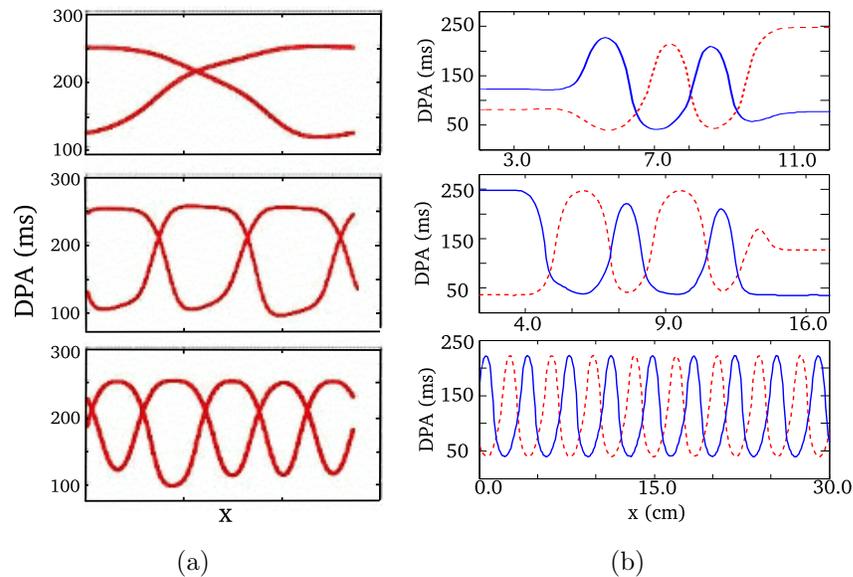


Figura 5.11: Gráficas de DPA para dos pulsos consecutivos en el anillo. (a) Alternancias discordantes (Fenton *et al.* [27]). La formación de 3 y 5 nodos es inestable y sólo se logra con condiciones iniciales especiales. (b) Resultados para el modelo de LR1 (tesis), pueden existir de forma estable 3, 5 y más nodos.

Además, diferentes autores han trabajado teórica y experimentalmente el problema de un anillo de tejido cardiaco, desde un punto de vista diferente que es la reducción de la circunferencia del anillo, obteniendo alternancias en los valores de la duración del potencial de acción, intervalo diastólico, longitud del ciclo, etc. que se asemejan y pueden ser explicadas desde el punto de vista de las alternancias discordantes.

En su trabajo, Vinet *et al.* [28] encontraron una serie de fenómenos que describieron como reentradas regulares, irregulares y cuasiperiódicas. En la figura 5.12 observamos los resultados Vinet *et al.* para un anillo de 15.07 cm de longitud. Cuando se grafica la longitud del ciclo en un punto específico vuelta a vuelta 5.12(a) se observa que el ritmo 2 es interrumpido por dos pulsos consecutivos de valor muy parecido, lo que corresponde a un nodo de duración de potencial de acción como se muestra en esta tesis, sin embargo en este trabajo no se profundiza en el origen de este fenómeno. El nodo se encuentra dando vueltas en el anillo, pasando por el mismo punto cada diez vueltas.

Además, observando la figura 5.12(b), en donde grafica el intervalo diastólico todos los puntos de sus sistema para vueltas consecutivas, lo que Vinet se limita a mencionar como “un hecho notable es que aparentemente existe un cambio en la posición en la que se cruzan pulsos consecutivos en el anillo”, es lo que en esta tesis se describe como el movimiento un nodo en sentido contrario al frente de onda. En este caso un nodo de intervalos diastólicos, que es equivalente al nodo de duración de potencial de acción.

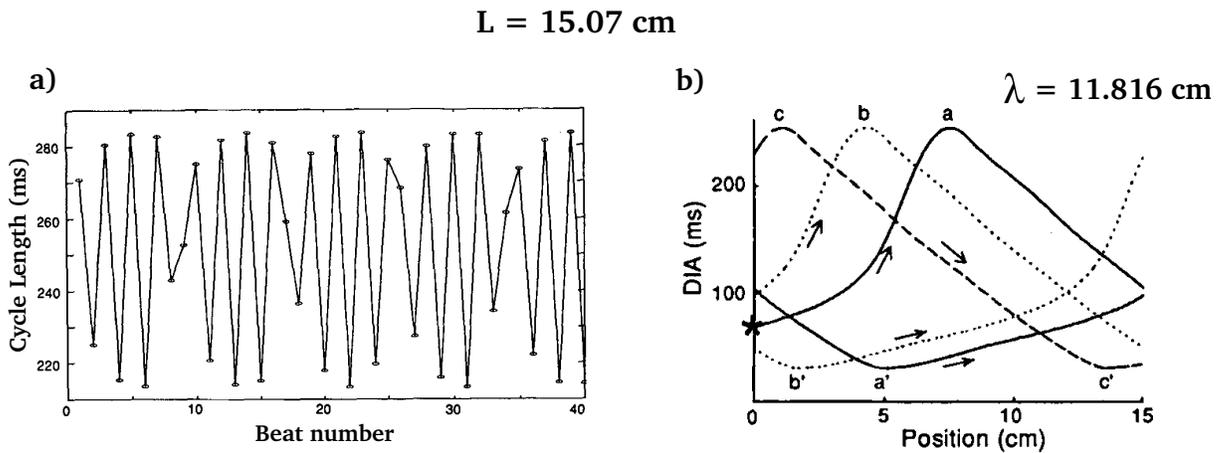


Figura 5.12: Cuasiperiodicidad en el anillo (Vinet *et al.* [28]). (a) ID para un punto del anillo. (b) Seis pulsos consecutivos a lo largo del anillo. El anillo tiene 15.07 cm de longitud.

Analizando la figura 5.12(b), que muestra para seis pulsos consecutivos (a, a', b, b', c y c') la distribución espacial del intervalo diastólico en el anillo es claro como para la longitud del anillo que se esta trabajando en ese momento, dos pulsos consecutivos se cruzan una sola vez a lo largo de la reentrada, observándose el movimiento del nodo hacia la izquierda. Podemos notar que la velocidad del nodo es grande, producido por la alta interacción *cabeza-cola* del frente de onda.

De igual forma Hund *et al.* [29] con el modelo Dyanamic Luo-Rudy (LRD) encontraron resultados que asocian principalmente a la interacción cabeza-cola, sin embargo nunca mencionan la formación de nodos, que de hecho es resultado de esta interacción y que generan los fenómenos descritos por ellos, como periódicos y cuasiperiódicos. Hund va acortando el tamaño del anillo, y observando el comportamiento temporal en un punto y espacial para vueltas consecutivas.

Los resultados de la figura 5.13 para diferentes longitudes de anillo, refleja la aparición de 1 nodo en el caso (b) y (c) y de 7 nodos para el caso (a). En la figura 5.13 Hund grafica la longitud del ciclo para vueltas consecutivas, poniendo una vuelta en seguida de la pasada, se ha resaltado en color azul y rojo sobreponiendo dos vueltas consecutivas para observar la cantidad de nodos, o de veces que dos pulsos consecutivos cambian de alternancia en una misma vuelta del frente de onda en el anillo.

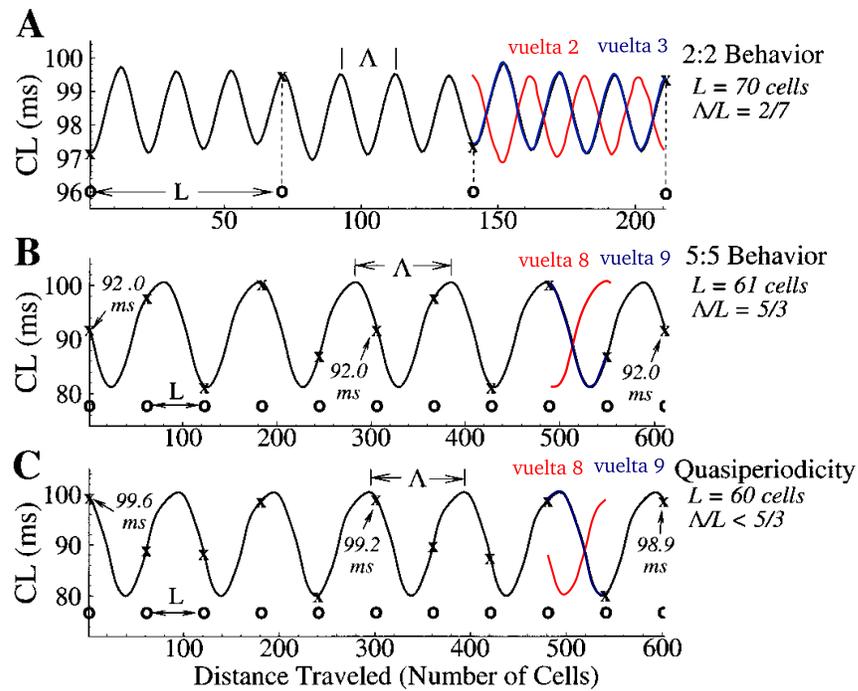


Figura 5.13: Longitud del ciclo para varias vueltas consecutivas en el anillo (Hund *et al.* [29]). Comportamiento periódico y cuasiperiódico. En azul y rojo se resaltan y sobreponen pulsos consecutivos para apreciar la cantidad de nodos a lo largo del anillo.

A pesar de que en los trabajos de Vinet y Hund el parámetro que se varía es la longitud del anillo, se encuentran similitudes con los resultados de esta tesis que varía la concentración de potasio externo. Esto se debe a que la interacción *cabeza-cola* inducida por el acortamiento de la distancia que se propaga el frente de onda genera cambios en

la relación entre el tiempo de propagación y el tiempo de descanso, siendo éste un factor determinante para la forma y características del potencial de acción.

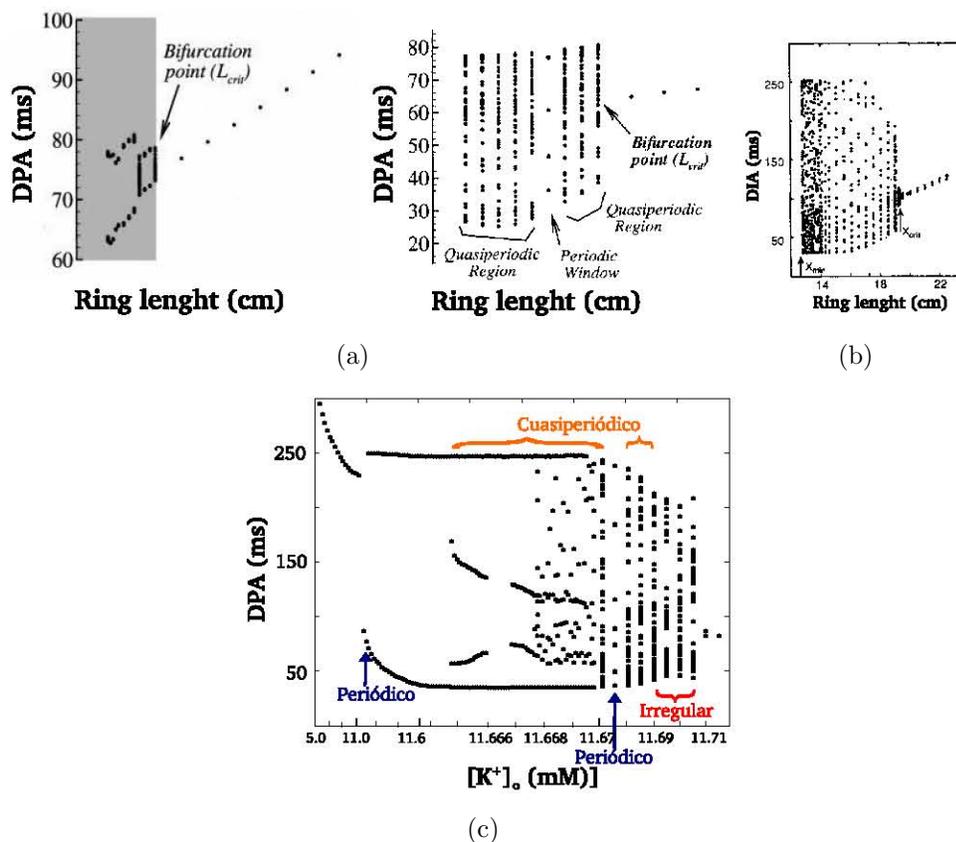


Figura 5.14: (a) y (b) Diagrama de bifurcaciones (Hund *et al.* [29] [29]) para DPA. (c) Diagrama de bifurcaciones para ID (Vinet *et al.* [28]) (d) Diagrama de bifurcaciones de los resultados para esta tesis.

La concentración de potasio externo $[K^+]_o$ cambia el comportamiento de las corrientes iónicas, y por lo tanto también altera los tiempos necesarios para la completa recuperación de las células cardiacas. La longitud del anillo trabajado en esta tesis, relativamente larga comparada con los trabajos discutidos en esta sección, y las características que da el cambio en $[K^+]_o$, lo que permite encontrar resultados más claros conforme a las alternancias discordantes, y encontrar los diferentes ritmos encontrados en el anillo. La comparación entre los diagramas de bifurcaciones de los trabajos de Vinet y Hund en la figura 5.14 muestra que ocurren cosas parecidas para los tres casos, que hablan de la relación que guardan los trabajos respecto a la competencia que existe entre tiempos de recuperación y de propagación.

Capítulo 6

Conclusiones

En esta tesis, estudiamos una reentrada de tejido cardiaco en condiciones de isquemia, aumentando la concentración de potasio externo a las células cardiacas. Retomamos el concepto de anillo unidimensional, llamado comúnmente reentrada anatómica para estudiar cómo cambian las características de la propagación conforme se aumenta un parámetro, la concentración de potasio externo. Para esto utilizamos el modelo de corrientes iónicas de Luo-Rudy I (1991) que incorpora 6 corrientes, y la ventaja de poder cambiar el parámetro que necesitamos para simular la isquemia.

Las ecuaciones del modelo LRI son ocho ecuaciones diferenciales no lineales acopladas, por lo que es necesario utilizar métodos numéricos para su solución, en este caso utilizamos el método de Euler, con pasos temporal y espacial de 0.01 ms y 0.01 cm respectivamente, todas las simulaciones fueron realizadas en una computadora Intel Core i-5-2400 (3 GHz) usando programas escritos en C, con precisión doble. La longitud del anillo modelado en esta tesis es de 30 cm, y se utilizó la condición de frontera $V(0) = V(L)$ para unir el final y el inicio de una tira y que el frente de onda quedara dando vueltas. Se registraron las características del potencial de acción viajando en el anillo, tales como el voltaje, intervalo diastólico, duración del potencial de acción, longitud del ciclo, velocidad de propagación, sin embargo, el análisis se enfocó más en la duración del potencial de acción, que refleja de manera muy clara los distintos fenómenos que ocurren en el sistema.

Se encontró que para el sistema estudiado en esta tesis, existen en general 4 tipos de comportamiento del potencial de acción: propagación uniforme, cuasiperiodicidad, periodicidad y propagación irregular. En el primer intervalo de concentraciones de potasio, entre 5.0 mM y 11.0 mM el frente de onda tiene un comportamiento uniforme, tanto temporal como espacialmente, se propaga a velocidad constante, y la duración del potencial de

acción es la misma para cada vuelta, para todos los puntos del sistema. Para el segundo intervalo, que va de 11.0 mM a 11.67 mM, se encontraron alternancias discordantes, es decir, alternancias en la duración del potencial de acción, y que algunos puntos del anillo están en desfase con otros puntos. El punto que separa las dos zonas en desfase es llamada nodo. Se encontró que el nodo se mueve a lo largo del anillo, en sentido contrario y en la misma dirección del frente de onda dependiendo del valor de la concentración de potasio. Existe un valor de este parámetro para el cual el nodo no se mueve, y se tienen alternancias concordantes, es decir, todos los puntos del anillo alternan con la misma fase, siendo este un comportamiento periódico para la duración del potencial de acción. Entre 11.67 mM y 11.71 mM se encuentra la zona de propagación irregular, en la cual, pudimos determinar utilizando el máximo exponente de Lyapunov que hay casos en los que corresponde a cuasiperiodicidad, pero hay un intervalo de concentraciones en los que la actividad en el anillo es caótica.

Se proponen dos diagramas de bifurcaciones que describen la aparición de los ritmos en el anillo, y el aumento en el número de nodos a lo largo del sistema, sin embargo el tipo de bifurcaciones no se ha tipificado, por lo que esto es solamente una primera aproximación a como podrían construirse los diagramas de bifurcación para este problema. Es importante advertir que los resultados obtenidos en esta tesis permiten ver con mayor claridad la aparición y ocurrencia de alternancias discordantes, resultados ya expuestos por diferentes autores para otros sistemas y que es este fenómeno que genera la actividad cuasiperiódica en el anillo. La aparición de uno o varios nodos, y el movimiento de estos, aclara varios de los fenómenos presentados en trabajos anteriores de reentradas unidimensionales en tejido cardiaco.

Quedan entonces varios puntos por investigar. La exploración de diferentes longitudes del anillo, que se ha mostrado en distintos grupos de trabajo, es un factor importante que cambia el comportamiento cualitativo del frente de onda, pues la interacción cabeza-cola se hace mayor. Otro punto a trabajar sería lograr tipificar con claridad qué tipo de bifurcaciones son las que aparecen en nuestro sistema, y construir un diagrama global de bifurcaciones que permita describir mejor los resultados obtenidos. En particular un problema que podría resultar interesante, es, el de explorar qué efectos tendría una reentrada de este tipo si se inserta en una hoja de tejido cardiaco, y estudiar si los ritmos obtenidos, las discordancias, y la actividad irregular se propaga a través de la hoja de tejido de forma similar a como está ocurriendo en el anillo.

Apéndice A

Modelo de Luo-Rudy I

A continuación se describe a detalle el conjunto de ecuaciones y los valores de las constantes utilizadas en el modelo Luo-Rudy I. El sistema se describe con una ecuación básica

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} (I_{\text{ion}} + I_{\text{est}}), \quad (\text{A.1})$$

donde I_{ion} es la suma de las seis corrientes iónicas que forman el potencial de acción, I_{est} es la corriente de estimulación y C_m es la capacitancia de la membrana. Los parámetros utilizados en este modelo son Las corrientes iónicas son seis, por lo que

$$I_{\text{ion}} = I_{\text{Na}} + I_{\text{si}} + I_{\text{K}} + I_{\text{K1}} + I_{\text{Kp}} + I_{\text{b}}. \quad (\text{A.2})$$

Las variables de compuerta que contribuyen a la dinámica de las corrientes son ocho: m , h , j , d , f , X y $X1$ que siguen una dinámica marcada por la ecuación

$$\frac{dY_i}{dt} = \alpha_i (1 - Y_i) - \beta_i Y_i, \quad (\text{A.3})$$

donde α_i y β_i son funciones no lineales empíricas del voltaje, es decir constantes para un voltaje fijo

$$\alpha_i = f(V), \quad \beta_i = f(V), \quad (\text{A.4})$$

y la concentración iónica de calcio al interior de la célula $[Ca^{+2}]_i$ que sigue la ecuación

$$\frac{d[Ca^{+2}]_i}{dt} = -10^{-4} I_{\text{si}} + 0.07 (10^{-4} - [Ca^{+2}]_i). \quad (\text{A.5})$$

Los valores y parámetros obtenidos experimentalmente, que conforman las constantes en el modelo son

$$\begin{array}{ll}
 T = 37 C & C_m = 1 \mu F/cm^2 \\
 R = 109.7373 cm^{-1} & F = 94.4853 C/mM \\
 [K^+]_o = 5.4 mM & [K^+]_i = 145 mM \\
 [Na^+]_o = 140 mM & [Na^+]_i = 18 mM \\
 [Ca^{+2}]_o = 1.8 mM & [Ca^{+2}]_i = 0.0002 mM^*
 \end{array}$$

*donde el valor de $[Ca^{+2}]_i$, dado que es la única concentración iónica que cambia dinámicamente en el modelo, es el valor utilizado como condición inicial para la ecuación A.5 que rige su evolución temporal. F es la constante de Faraday, R es la constante de Rydberg y T la temperatura en la escala Celsius.

Corrientes al interior de la célula

Corriente rápida de sodio

$$I_{Na} = 23 m^3 h j (V - V_{Na}) \quad (A.6)$$

Para $V \geq -40$ mV

$$\alpha_h = \alpha_j = 0.0, \quad (A.7)$$

$$\beta_h = 1/(0.13 e^{\frac{V+10.66}{-11.1}}), \quad (A.8)$$

$$\beta_j = 0.3 \frac{e^{-2.535 \times 10^{-7}}}{(1 + e^{-0.1(V+32)})}. \quad (A.9)$$

Para $V < -40$ mV

$$\alpha_h = 0.135 e^{\frac{80+V}{-6.8}}, \quad (A.10)$$

$$\beta_h = 3.56 e^{0.079V} + (3.1 \times 10^5) e^{0.35V}, \quad (A.11)$$

$$\alpha_j = [(-1.2714 \times 10^5) e^{0.2444V} - (3.474 \times 10^{-5}) e^{-0.04391V}] \frac{V + 37.78}{1 + e^{0.311(V+79.23)}}, \quad (A.12)$$

$$\beta_j = \frac{0.1212 e^{-0.01052V}}{1 + e^{-0.1378(V+40.14)}}. \quad (A.13)$$

Para todos los valores de V

$$\alpha_m = 0.32 (V + 47.13) / (1 - e^{-0.1(V+47.13)}), \quad (\text{A.14})$$

$$\beta_m = 0.8 e^{\frac{-V}{11}}. \quad (\text{A.15})$$

Corriente lenta al interior de la célula

$$I_{si} = 0.09 \text{ d f } (V - V_{si}) \quad (\text{A.16})$$

$$V_{si} = 7.7 - 13.0287 \ln [Ca^{+2}]_i, \quad (\text{A.17})$$

$$\alpha_d = 0.095 e^{-0.01(V-5)} / (1 + e^{-0.072(V-5)}), \quad (\text{A.18})$$

$$\beta_d = 0.07 e^{-0.017(V+44)} / (1 + e^{0.05(V+44)}), \quad (\text{A.19})$$

$$\alpha_f = 0.012 e^{-0.008(V+28)} / (1 + e^{0.15(V+28)}), \quad (\text{A.20})$$

$$\beta_f = 0.0065 e^{-0.02(V+30)} / (1 + e^{-0.2(V+30)}). \quad (\text{A.21})$$

$$(\text{A.22})$$

Corrientes al exterior de la célula

Corriente de potasio dependiente del tiempo

$$\mathbf{I}_K = \bar{G}_K \mathbf{X} \mathbf{X}_i (\mathbf{V} - \mathbf{V}_K) \quad (\text{A.23})$$

$$\bar{G}_K = 0.282 \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4}}, \quad (\text{A.24})$$

$$\alpha_X = 0.0005 \frac{e^{0.083(V+50)}}{1 + e^{0.057(V+50)}}, \quad (\text{A.25})$$

$$\beta_X = 0.0013 \frac{e^{-0.06(V+20)}}{1 + e^{-0.04(V+20)}}. \quad (\text{A.26})$$

Para $V > -100$ mV

$$X_i = 2.837 \frac{e^{0.04(V+77)} - 1}{(V + 77) e^{0.057(V+35)}}. \quad (\text{A.27})$$

Para $V \geq -100$ mV

$$X_i = 1. \quad (\text{A.28})$$

Corriente de potasio independiente del tiempo

$$\mathbf{I}_{K1} = \bar{G}_{K1} \mathbf{K1}_\infty (\mathbf{V} - \mathbf{V}_{K1}) \quad (\text{A.29})$$

$$\bar{G}_{K1} = 0.6047 \sqrt{\frac{[K^+]_o}{5.4}}, \quad (\text{A.30})$$

$$\alpha_{K1} = \frac{1.02}{1 + e^{0.2385(V - V_{K1} - 59.215)}}, \quad (\text{A.31})$$

$$\beta_{K1} = [0.49124 e^{0.08032(V - V_{K1} + 5.476)} + e^{0.06175(V - V_{K1} - 594.31)}] / [1 + e^{-0.5143(V - V_{K1} + 4.753)}]. \quad (\text{A.32})$$

Corriente de potasio durante la meseta

$$I_{Kp} = 0.0183 Kp (V - V_{Kp}) \quad (\text{A.33})$$

$$V_{Kp} = V_{K1} , \quad (\text{A.34})$$

$$Kp = 1 / (1 + e^{\frac{7.488 - V}{5.98}}) . \quad (\text{A.35})$$

$$(\text{A.36})$$

Corriente de fondo

$$I_b = 0.03921 (V + 59.87) \quad (\text{A.37})$$

Apéndice B

Pruebas con diferentes pasos de integración

Con el objetivo de asegurarse de que el comportamiento observado en la solución sea producto de la dinámica de la ecuación diferencial y no del paso de integración utilizado, se realizaron corridas extras para diferentes pasos de integración. Se busco así el mismo tipo de resultados que para el paso originalmente usado en los calculos $\Delta x = 0.01$ cm $\Delta t = 0.01$ ms. Se utilizaron dos diferentes pasos para este efecto: $\Delta x = 0.005$ cm $\Delta t = 0.005$ ms y $\Delta x = 0.001$ cm $\Delta t = 0.001$ ms. Los resultados son cualitativamente los mismos que para el paso originalmente usado. Lo que se encontró fue un desfase en el comportamiento de la solución de la ecuación diferencial de acuerdo al parámetro con el que se trabajó ($[K^+]_o$). Es decir, encontramos la misma secuencia de bifurcaciones, pero los valores de la concentración de potasio externo en los cuales aparecen este tipo de fenómenos se recorrió un poco.

A groso modo, podemos describir la serie de bifurcaciones de la siguiente forma: El ritmo 2:2 aparece establecido para el estado estacionario en $[K^+]_o = 11.027$ mM, el ritmo 4:4 aparece cuando $[K^+]_o = 11.654$ mM, mientras que la actividad irregular aparece a partir de $[K^+]_o = 11.670$ mM. El valor de $[K^+]_o$ para el cual el tejido ya esta tan deprimido que la actividad regresa a un ritmo 2:2 deprimido es de 11.710mM.

Con valores de $\Delta x = 0.005 = \Delta t$ el resultado cualitativamente es el mismo. La aparición de un ritmo 2:2 completamente establecido en todo el anillo para el estado estacionario en $[K^+]_o = 11.030$ mM, la aparición de un ritmo 4:4 en $[K^+]_o = 11.684$ mM, el comienzo de actividad irregular en $[K^+]_o = 11.027$ mM y finalmente el ritmo 2:2 deprimido posterior a la zona irregular en $[K^+]_o = 11.027$ mM.

Para $\Delta x = 0.001 = \Delta t$ el resultado los intervalos de $[K^+]_o$ en el que ocurren las

bifurcaciones son los mismos que para 0.005, para una precisión de 0.001 mM que fue la tasa de cambio del parámetro con el que se estudio estos casos. Es probable que si estudiamos a un orden de magnitud menor, encontremos también un desfase, sin embargo este sería precisamente un orden de magnitud menor que el corrimiento encontrado entre 0.01 y 0.005.

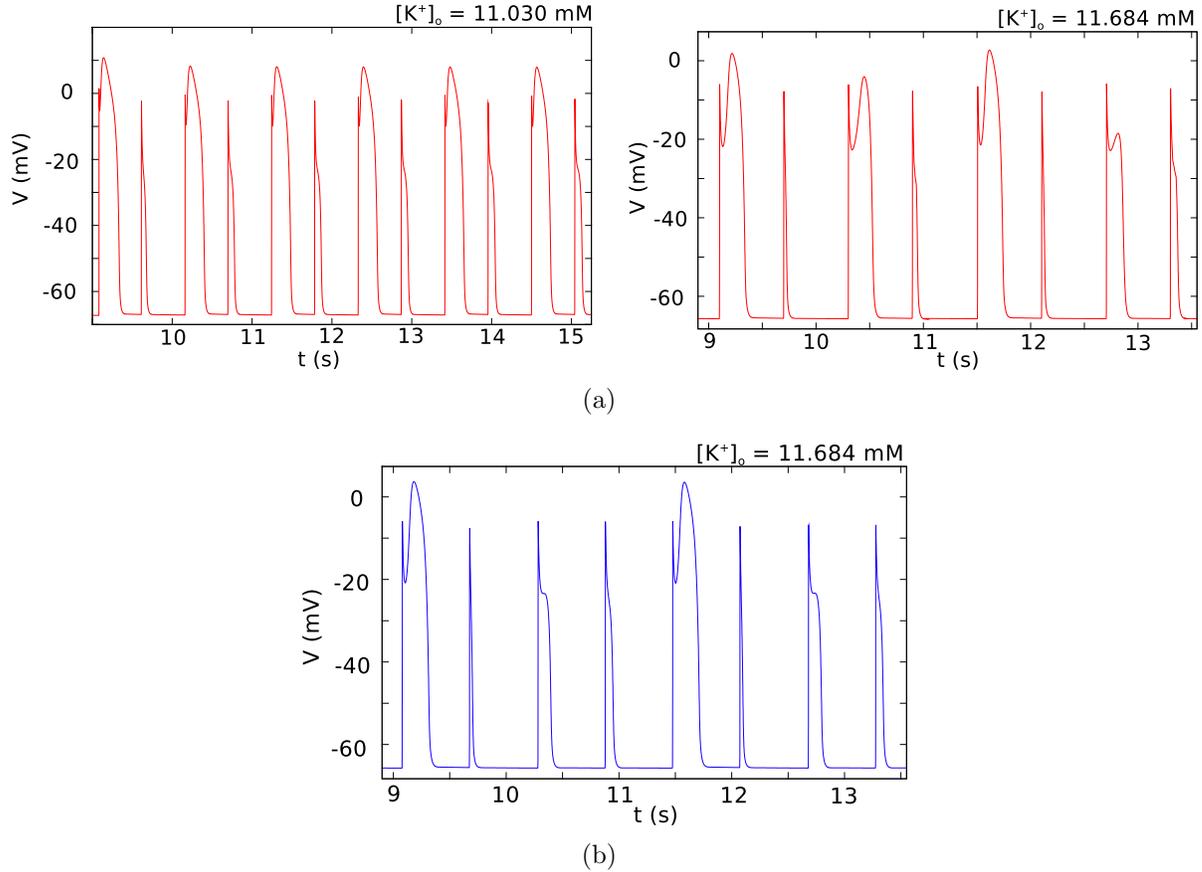


Figura B.1: Potencial de acción (Voltaje) para un punto fijo del anillo. (a) el paso de integración es $\Delta x = 0.005 \text{ cm}$ $\Delta t = 0.005 \text{ ms}$. (b) $\Delta x = 0.001 \text{ cm}$ $\Delta t = 0.001 \text{ ms}$

En las figuras B.1(a) y B.1(b) se muestran los resultados de las simulaciones para $\Delta x = 0.005 \text{ cm}$ $\Delta t = 0.005 \text{ ms}$ y $\Delta x = 0.001 \text{ cm}$ $\Delta t = 0.001 \text{ ms}$ respectivamente, se muestra el potencial de acción para un punto fijo del anillo en función del tiempo. Podemos corroborar del capítulo de resultados que el comportamiento es cualitativamente el mismo que con el paso de integración de 0.01.

Hemos visto entonces que los tipos de actividad que vimos en la sección de resultados no son producto del paso utilizado en el método numérico de integración utilizado, pues hemos podido reproducir cualitativamente el mismo resultado con pasos de integración

más pequeños. La utilización de $\Delta x = 0.01$ cm y $\Delta t = 0.01$ ms entonces resulta adecuada, pues se reproduce la dinámica de la ecuación diferencial y el tiempo requerido para su simulación es mucho menor a los dos casos presentados en esta sección, permitiendo el análisis más detallado, y de simulaciones de mayor duración que fueron presentados en el capítulo de resultados.

Bibliografía

- [1] Torno M. *Fundamentos de Medicina. Cardiología*. Corporación para Investigaciones Biológicas, 2002.
- [2] Heart Information Center Texas Heart Institute. *Anatomy*, 2011.
- [3] Keener J. y Sneyd J. *Mathematical Physiology*. Springer, 1998.
- [4] Panfilov A. y Holden A. *Computational biology of the heart*. Wiley, 1997.
- [5] Harrison T. y Isselbacher K. *Principios de medicina interna*. Interamericana McGraw-Hill, 1994.
- [6] Krogh-Madsen T. y Christini D. Action potential duration dispersion and alternans in simulated heterogeneous cardiac tissue with a structural barrier. *Biophysical journal*, 92:1138–49, 2007.
- [7] Cobbe S. Wolk R. y Kane K. Hicks M. Functional, structural, and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. *Pharmacology & therapeutics*, 84:207–31, 1999.
- [8] Mayer A. *Rhythmical pulsation in scyphomedusae*. Carnegie Institution Publication, 1906.
- [9] Mines G. On dynamic equilibrium in the heart. *Journal of Physiology*, 18:349–383, 1913.
- [10] B. Belhassen, Glick A., y Viskin S. Reentry in a pulmonary vein as a possible mechanism of focal atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 15:824–8, 2004.

-
- [11] Drewitz I., Steven D., Lutomsky B., y Rostock T. Persistent, isolated pulmonary vein re-entry: inducibility, entrainment, and overdrive termination of a sustained tachycardia within an isolated pulmonary vein. *Journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 10:261–4, 2008.
- [12] Fenton F. Numerical simulations of cardiac dynamics. what can we learn from simple and complex models? *Computers in Cardiology*, 27:251–254, 2000.
- [13] Quan W. y Rudy Y. Unidirectional block and reentry of cardiac excitation: a model study. *Circulation research*, 66:367–82, 1990.
- [14] Keener J. Arrhythmias by dimension. *Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, 1:1–26, 1991.
- [15] Hodgkin A. y Huxley A. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- [16] Guevara M. *Nonlinear Dynamics in Physiology and Medicine, Dynamics of Excitable Cells*. Springer, 1968.
- [17] van der Pol B. y van der Mark G. The heartbeat considered as a relaxation oscillation, and an electrical model of the heart. *Philosophical Magazine*, 6:763–775, 1928.
- [18] Noble B. A modification of the hodgkin-huxley equations applicable to purkinge fibre action and pace-maker potentials. *Journal of Physiology*, 160:317–352, 1962.
- [19] Beeler B. y Reutert H. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *Jurnal of Physiology*, 268:177–210, 1977.
- [20] Luo C. y Rudy Y. A model of the ventricular cardiac action potential. *Circulation Research*, 74:1501–1526, 1991.
- [21] Arce H., Xu A., Gonzalez H., y Guevara M. Alternans and higher-order rhythms in an ionic model of a sheet of ischemic ventricular muscle. *Chaos*, 10:411–426, 2000.
- [22] Keenel B. y Brown R. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction. *Physical Review*, 45, 1992.

-
- [23] Rosenstein M., Collins J., y De Luca C. A practical method for calculating largest lyapunov exponents from small data sets. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 65:117–134, 1993.
- [24] Qu Z., Weiss J., y Garfinkel A. Spatiotemporal chaos in a simulated ring of cardiac cells. *Physical Review Letters*, 78:1387–1390, 1997.
- [25] Garfinkel A., Chen P., Walter D., y Weiss J. Quasiperiodicity and chaos in cardiac fibrillation. *The Journal of clinical investigation*, 99:305–14, 1997.
- [26] Watanabe M., Fenton F., Evans S., Hastings H., y Karma A. Mechanisms for discordant alternans. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 12:196–206, 2001.
- [27] Fenton F., Cherry E., y Glass L. Cardiac arrhythmia, 2008.
- [28] Vinet A. y Roberge F. The dynamics of sustained reentry in a ring model of cardiac tissue. *Annals of biomedical engineering*, 22:568–91, 1994.
- [29] Hund T., Otani N., Rudy Y., y Thomas J. Dynamics of action potential head-tail interaction during reentry in cardiac tissue : ionic mechanisms dynamics of action potential head-tail interaction during reentry in cardiac tissue : ionic mechanisms. *Society*, 2011.