



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ELECTROCARDIOGRAMAS: UN
ENFOQUE DESDE LA FÍSICA DE
LOS SISTEMAS COMPLEJOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Físico

PRESENTA:

José Luis Gómez Reyes

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Ana Leonor Rivera López

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

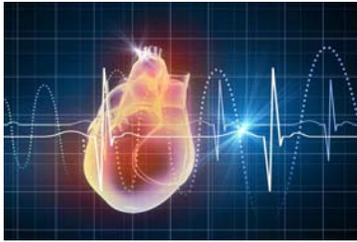


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



Índice general

1 | CAPÍTULO 1
Introducción

11 | CAPÍTULO 2
Antecedentes

- 2.1 Modelo de Ising 12
- 2.2 Modelo de Kuramoto 17
- 2.3 Parámetros que pueden ser biomarcadores 20

23 | CAPÍTULO 3
Fisiología cardíaca y su medición a través del ECG.

- 3.1 Ritmo cardíaco 24
- 3.2 Vectocardiografía 27

30 | CAPÍTULO 4
Metodología

- 4.1 Base de datos de Physionet 30
- 4.2 Herramientas estadísticas 34

57 | CAPÍTULO 5
Resultados y Discusión

- 5.1 Análisis en el dominio del tiempo 57
- 5.2 Análisis en el dominio de la frecuencia 71

74



CAPÍTULO 6
Conclusiones

76 | APÉNDICE A
Un poco de historia

97 | APÉNDICE B
Ecuación del cable

102 | APÉNDICE C
Potencial

- C.1 Campo de potencial creado por un dipolo de corriente [102](#)
- C.2 Cálculo del potencial extracelular en función de j_r [106](#)
- C.3 Cálculo del potencial extracelular en función del potencial de acción [107](#)
- C.4 Modelo de dipolos en volumen [111](#)

114 | APÉNDICE D
Electrocardiografía

- D.1 Colocación de las derivaciones [114](#)
- D.2 Las Derivaciones Monopolares Aumentadas [115](#)
- D.3 Derivaciones del plano Horizontal [116](#)
- D.4 Diagrama del Módulo de Electrocardiografía 12 derivaciones [118](#)
- D.5 Ondas [119](#)
- D.6 Intervalos y segmentos del electrocardiograma [119](#)

133 | APÉNDICE E
Fisiología cardíaca

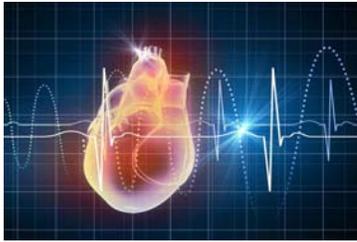
- E.1 Membrana celular [133](#)
- E.2 Modelo eléctrico del corazón [139](#)
- E.3 El miocardio como sincitio funcional [141](#)
- E.4 Modelo del bidominio [142](#)
- E.5 Potencial de acción sodio y potasio [145](#)
- E.6 Propagación del potencial de acción a través del miocardio [147](#)
- E.7 Potenciales de acción [148](#)
- E.8 Modelo cilíndrico del corazón. [153](#)





- E.9 Cálculo del potencial extracelular. [155](#)
- E.10 El dipolo cardíaco [157](#)





Índice de figuras

CAPÍTULO 1 Introducción

CAPÍTULO 2 Antecedentes

2.1	Modelo de Ising	12
2.2	Configuraciones espaciales en el modelo de Ising.	14
2.3	Series de tiempo de Ising	15
2.4	Momentos de la serie de tiempo de la magnetización como función de la temperatura	16
2.5	Potencia de la densidad espectral (PSD)	17
2.6	Series de tiempo (Kuramoto)	18
2.7	Medidas de Kuramoto	19
2.8	Pulsera-reloj que mide el bioritmo	21

CAPÍTULO 3 Fisiología cardíaca y su medición a través del ECG.

3.1	Anatomía del corazón	23
-----	--------------------------------	----



3.2	Actividad eléctrica del corazón	24
3.3	Esquema que muestra la evolución del dipolo cardíaco	26
3.4	Tres lazos (asas) [1].	27
3.5	Vectocardiograma de una persona sana	28

CAPÍTULO 4
Metodología

4.1	Serie de tiempo de la Presión, el ECG, y la Respiración	32
4.2	Película Fantasia de Disney ®.	33
4.3	Sujetos de prueba 15 Hombres y 15 Mujeres	33
4.4	Medidas de tendencia central de una distribución.	35
4.5	Desviación estándar	36
4.6	Sesgo	36
4.7	Curtosis	37
4.8	Histograma con su función normal	38
4.9	Función de autocorrelación	40
4.10	Henry Poincaré	41
4.11	Bandas de ECG.	42
4.12	Intervalos visualizados como puntos 1 y 2.	42
4.13	Gráfico normal	43
4.14	Normal.	44
4.15	Forma estrecha.	44
4.16	Forma ancha.	44
4.17	Posición en la parte inferior	45
4.18	Posición en la parte superior	45
4.19	Puntos fuera del <i>clusters</i> principal	46
4.20	Cluster simétrico.	47
4.21	Cluster asimétrico.	47
4.22	Señal eléctrica $f(t)$	49
4.23	Composición espectral o espectro $F(\omega)$ o $f(t)$	49
4.24	Combinación del dominio del tiempo y gráfico del dominio de la frecuencia	49
5.1	Serie de tiempo (Electrocardiograma) de mujeres de distintas edades.	58
5.2	Serie de tiempo (Electrocardiograma) en hombres de distintas edades.	59
5.3	Series de tiempo conjunta de ECG y Respiración en Mujeres	60





5.4 Serie de tiempo conjunta de ECG y Respiración en Hombres . 61

CAPÍTULO 5
Resultados y Discusión

5.5 Histograma del ECG. (Mujeres) 65
 5.6 Histograma del ECG. (Hombres) 66
 5.7 Gráficos de Poincaré. (Mujeres) 68
 5.8 Gráficos de Poincaré. (Hombres) 69
 5.9 SD1 y SD2 en un gráfico de Poincaré 70
 5.10 Power Spectral Density. (Mujeres) 71
 5.11 Power Spectral Density. (Hombres) 72

CAPÍTULO A
Un poco de historia

A.1 Experimentos de Galvani 77
 A.2 Experimentos de Volta 78
 A.3 Experimentos de Giovanni Aldini 78
 A.4 Experimentos con Frankenstein 79
 A.5 Experiencia de Purkinje 79
 A.6 Experimentos de Carlo Matteucci 80
 A.7 Experimentos de Emil Dubois 80
 A.8 Hermann Von Helmholtz 83
 A.9 Experimentos de Julius Bernstein 83
 A.10 Experimento de Carl Ludwig. 84
 A.11 Experimentos de Rudolph von Koelliker y Heinrich Muller. . . 85
 A.12 Experimento de Gabriel Lippmann. 85
 A.13 Experimento de Jacques Arsène d'Arsonval. 86
 A.14 Alexander Muirhead 86
 A.15 Experimentos de Waller. 87
 A.16 Dos hermanos. 87
 A.17 Experiencia de His 88
 A.18 Experimentos de Einthoven 90
 A.19 Experimentos de Wenckebach 91
 A.20 Jean Louis Prevost 92





A.21 Bloqueo auro-ventricular Mobitz II	92
A.22 Tragasables	93
A.23 Arthur Robertson Cushny	94
A.24 Experimentos de Thomas Lewis	95
A.25 Experimentos de Albert Hyman	96

CAPÍTULO B
Ecuación del cable

B.1 Modelo eléctrico discreto para los tres bloques dentro del cilindro.	99
B.2 Circuitos para el parche de membrana.	100

CAPÍTULO C
Potencial

C.1 Líneas de corriente	102
C.2 Monopolo de corriente	103
C.3 dipolo de corriente	105
C.4 Potencial en puntos muy próximos a la membrana	109
C.5 Modelo de distribución de dipolos de corriente en volumen	112
C.6 Potencial de acción rectangular: modelo de dos dipolos	113

CAPÍTULO D
Electrocardiografía

D.1 Triángulo de Einthoven	114
D.2 Derivaciones	115
D.3 Derivación aumentada	116
D.4 Derivaciones ampliada al 50	116
D.5 Colocación de las derivaciones precordiales	117
D.6 Colocación de las derivaciones	118
D.7 Partes de una señal ECG	119
D.8 Onda-P	120





D.9 Intervalo-PR 122
 D.10 Complejo QRS 124
 D.11 Segmento ST 128
 D.12 Onda T 130

CAPÍTULO E
 Fisiología cardíaca

E.1 Forma de una membrana 133
 E.2 Iones positivos y negativos 134
 E.3 Propagación del potencial de acción en un axón 136
 E.4 Potenciales de acción del corazón 136
 E.5 Electrofisiología del corazón 138
 E.6 Modelo de circuitos en una membrana 139
 E.7 Tejido fibroso del musculo cardíaco 140
 E.8 Potenciales de acción 140
 E.9 Células Miocárdicas 141
 E.10 Células del miocardio y su disposición en el tejido 141
 E.11 Corrientes transmembrana durante el potencial de acción . . . 143
 E.12 Corriente iónica (j_m) y la corriente de desplazamiento (j_D). . . 144
 E.13 potenciales de acción de los canales de sodio y potasio 146
 E.14 Isócronas de propagación del potencial de acción 148
 E.15 Fases del potencial de acción 149
 E.16 Potencial de acción idealizado. 150
 E.17 Potenciales de acción en la vida 151
 E.18 Modelo cilíndrico del corazón, modificado de [2]. 154
 E.19 Volumen de integración de la Ecuación (3.5) 156





Dedicatoria

*Dedicado a
mi Profesora de 6 grado de Primaria
Gloria Manrique Pellón
Quién me enseñó **Teoría de Conjuntos** cuando aún no estaba en el plan
oficial.*

*Dedicado a
mi Profesor de Física de la Secundaria
Florentino
Quién fue el primero que me enseñó con gran maestría el mundo de la
Física*

*Dedicado a
mi Profesor de Geometría Analítica de la Preparatoria 9
Ing. Marcos Dahesa
Quién fue el primero que me enseñó con gran maestría el mundo de las
Matemáticas*

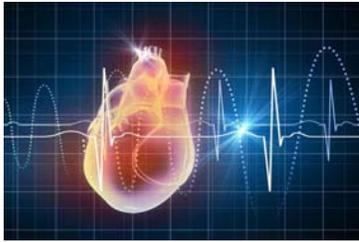
*Dedicado a
uno de mis Profesores en la Facultad de Ciencias
Dr. Carlos Graef Fernández
Quién me enseñó **Física** a otro nivel, y me dio mi primera lección de
Biofísica, además de dedicarme un poco de tiempo extra con su amistad*

*Dedicado a
a mi directora de tesis
Dra. Ana Leonor Rivera López
Quien me guió en el desarrollo de este trabajo hasta la culminación del
mismo, además por su tiempo compartido, gran apoyo y motivación en este
último capítulo de mi carrera.*



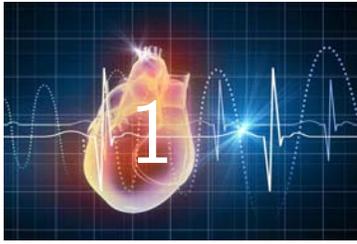
Agradecimientos

“Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM «IN106215» «Influencia de la actividad humana en las variaciones climáticas terrestres». Agradezco a la DGAPA-UNAM la beca recibida”.



Resumen

La variabilidad del ritmo cardíaco es una medida no invasiva del estado de salud de un individuo. No sólo se asocia a daños propios del sistema cardiovascular sino también refleja el equilibrio neurofisiológico (simpático-vagal) y la fragilidad asociada al envejecimiento. En este trabajo exploramos la idea de que la salud se caracteriza por un estado crítico (invariante de escala) que representa el balance homeostático entre la robustez (dinámica determinista) del ritmo cardíaco y su adaptabilidad (dinámica estocástica) ante cambios. Así la enfermedad o la fragilidad asociada al envejecimiento corresponderían a desviaciones de este estado crítico. Para entender los parámetros que describen un estado crítico de transición de fase entre dos dinámicas (determinista y estocástica) analizamos 2 modelos simples (Ising y Kuramoto) a través de sus series de tiempo. Encontramos que los momentos estadísticos, la función de autocorrelación, los diagramas de Poincaré, y la densidad espectral de potencia identifican de manera precisa dicha región crítica por lo que los exploramos en las series de tiempo de variabilidad del ritmo cardíaco. Así, estudiamos las series de tiempo de sujetos de control que están mirando la película de fantasía (hombres y mujeres; jóvenes y viejos). Encontramos que hombres y mujeres tienen diferencias estadísticamente significativas cuando son jóvenes pero no difieren cuando tienen más de 70 años. Los corazones de mujeres jóvenes son más robustos, más correlacionados, más Gaussianos y pierden invarianza de escala comparados con los de hombres de la misma edad. Al envejecer ambos grupos pierden variabilidad, se vuelven más robustos, con distribuciones más cercanas a Gaussianas y en el dominio de la frecuencia son más parecidos a ruido browniano. Nuestro trabajo parece indicar que la variabilidad del ritmo cardíaco difiere entre hombres y mujeres debido a factores hormonales, ya que es más notoria en jóvenes y parece no existir en viejos. La variabilidad del ritmo cardíaco de hombres jóvenes parece corresponder a un estado crítico que disminuye al envejecer.



Introducción

Los seres humanos somos sistemas complejos que constamos de distintas componentes que interactúan entre sí de una manera no lineal. Como se sabe, la respuesta del cuerpo humano está determinada por la funcionalidad de sus diversos órganos y la interacción entre ellos que sólo pueden entenderse desde el punto de vista físico como un sistema complejo. Con este enfoque (que tomamos como nuestra hipótesis de trabajo), la salud puede considerarse como un estado crítico que permite un balance adecuado entre su robustez (rangos de valores fijos de los distintos parámetros que caracterizan al organismo de forma determinista) y su adaptabilidad (capacidad de responder ante los cambios en el entorno los cuales son estocásticos). En este sentido la enfermedad puede considerarse como desviaciones de este estado crítico. Este enfoque novedoso de la física de sistemas complejos empieza a aplicarse en la medicina pero en la literatura científica todavía no se usa para tratar de explicar al corazón de sujetos sanos usando los electrocardiogramas e interpretándolos como señales en un estado crítico y analizar las desviaciones del mismo como alertas tempranas que pueden auxiliar en el diagnóstico de enfermedades cardíacas, tema central de este proyecto de tesis.

El estudio de las señales de electrocardiograma es uno de los exámenes médicos que permiten diagnosticar de forma no invasiva alteraciones cardiovascular de una manera rápida y eficiente, siendo así un factor determinante en la calidad de vida de la población. En este trabajo se analizarán este tipo de registros desde el enfoque de los sistemas complejos.

¿Qué son las enfermedades cardiovasculares?

Las enfermedades cardio-vasculares (ECV) son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen:

- ♥ **la cardiopatía coronaria:** enfermedad de los vasos sanguíneos que irrigan



el músculo cardíaco;

- ♥ **las enfermedades cerebrovasculares:** enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro;
- ♥ **las arteriopatías periféricas:** enfermedades de los vasos sanguíneos que irrigan los miembros superiores e inferiores;
- ♥ **la cardiopatía reumática:** lesiones del músculo cardíaco y de las válvulas cardíacas debidas a la fiebre reumática, una enfermedad causada por bacterias denominadas estreptococos;
- ♥ **las cardiopatías congénitas:** malformaciones del corazón presentes desde el nacimiento; y
- ♥ **las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares:** coágulos de sangre (trombos) en las venas de las piernas, que pueden desprenderse (émbolos) y alojarse en los vasos del corazón y los pulmones.

Los ataques al corazón y los ACV suelen ser fenómenos agudos que se deben entre otras razones a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa más otras sustancias en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los ACV también pueden deberse a hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre.

Principales factores de riesgo

Las causas más importantes de cardiopatía y ACV, además de la carga genética, son una dieta malsana, la inactividad física, el consumo de tabaco y de alcohol. Estos “*factores de riesgo intermediarios*”, que pueden medirse en los centros de atención primaria, son indicativos de un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos, accidentes cerebro-vasculares, insuficiencia cardíaca y otras complicaciones.

El cese del consumo de tabaco, la reducción de la sal de la dieta, el consumo de frutas y hortalizas, la actividad física regular y evitar el consumo excesivo de alcohol parecen reducir el riesgo de ECV. En el caso de personas con Diabetes Mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, y algunos otros trastornos, puede ser necesario prescribir un tratamiento farmacológico adicional para prevenir problemas cardíacos.

Escenario a nivel mundial.





La Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés “World Health Organization”), es organización dependiente de la ONU recopila los siguientes datos alrededor del mundo [3]:

- ♥ Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo.
- ♥ Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17.5 millones de personas, lo cual representa un 31 % de todas las muertes registradas en el mundo. De estas muertes, 7.4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6.7 millones, a los accidentes cerebro-vasculares (ACV).
- ♥ Más de tres cuartas partes de las defunciones por ECV se producen en los países de ingresos bajos y medios.

Los ataques al corazón y los ACV suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa más otras sustancias en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los ACV también pueden deberse a hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre.

Escenario en México:

PERFIL DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES



Del Perfil demográfico y socioeconómico de México tenemos los siguientes datos [4]:

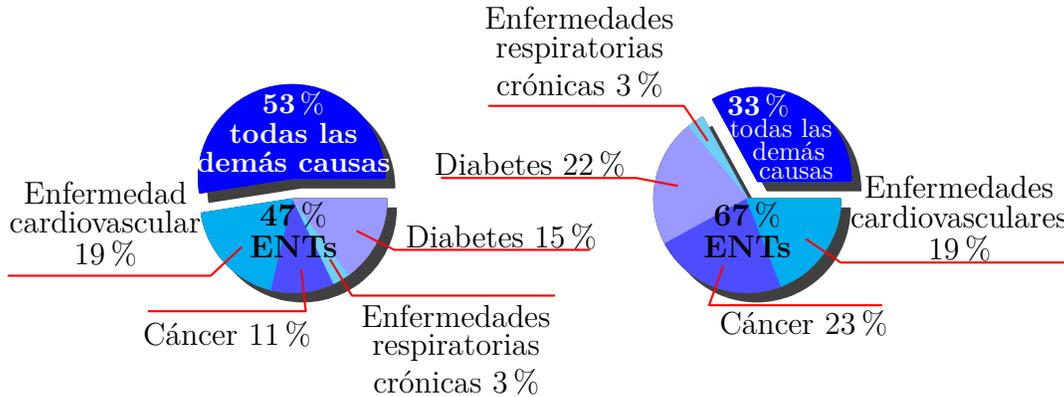
- ♥ Población total (2011): 114,793,341
- ♥ Porcentaje de la población de 30 a 69 años (%) (2011): 41 %
- ♥ Esperanza de vida al nacer (años) (2013):
Total: 77.5 Hombres: 75.1 Mujeres: 79.8
- ♥ Población alfabetizada (15 años o más) (%) (2011): 93.5 %
- ♥ Ingreso nacional bruto (2012):
Valor actual (US\$ per cápita, por año): 9.740
Valor por paridad del poder adquisitivo (dólares internacionales): 16.630





Mortalidad prematura por todas las causas (2011)

HOMBRES (30 A 69 AÑOS)	MUJERES (30 A 69 AÑOS)
------------------------	------------------------



Total de muertes prematuras: 139,800	Total de muertes prematuras: 87,319
---	--

Muertes prematuras por las 4 ENTs: 66,010	Muertes prematuras por las 4 ENTs: 58,640
--	--

Mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares

En el 2010 la principal causa de mortalidad en México fueron las enfermedades cardiovasculares con 105,144 defunciones en ese año, representando 97 defunciones por cada 100,000 habitantes.

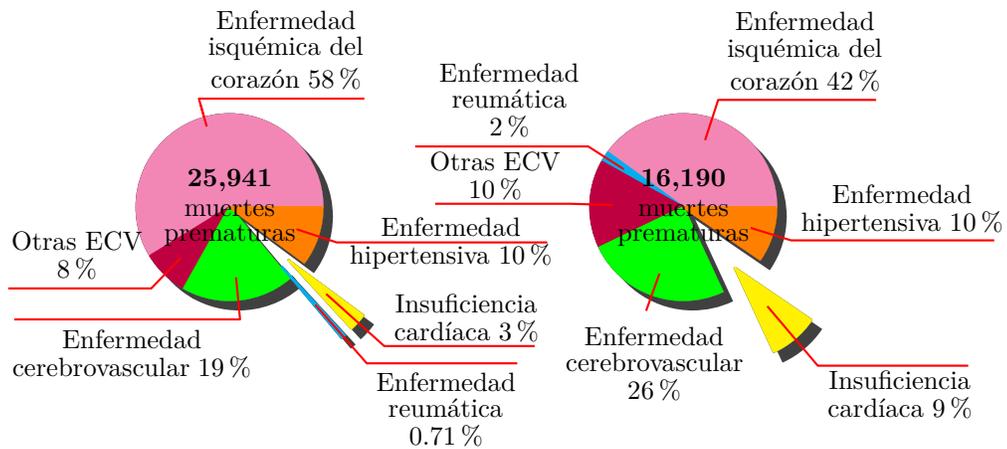
En el 2011 la WHO realizó un perfil de enfermedades cardiovasculares en México. Un 19% de las muertes prematuras anuales tanto en hombres como en mujeres (30-69 años) son a causa de enfermedades cardiovasculares, este porcentaje equivale a 25,941 hombres y 16,190 mujeres por año.





HOMBRES (30 A 69 AÑOS)

MUJERES (30 A 69 AÑOS)



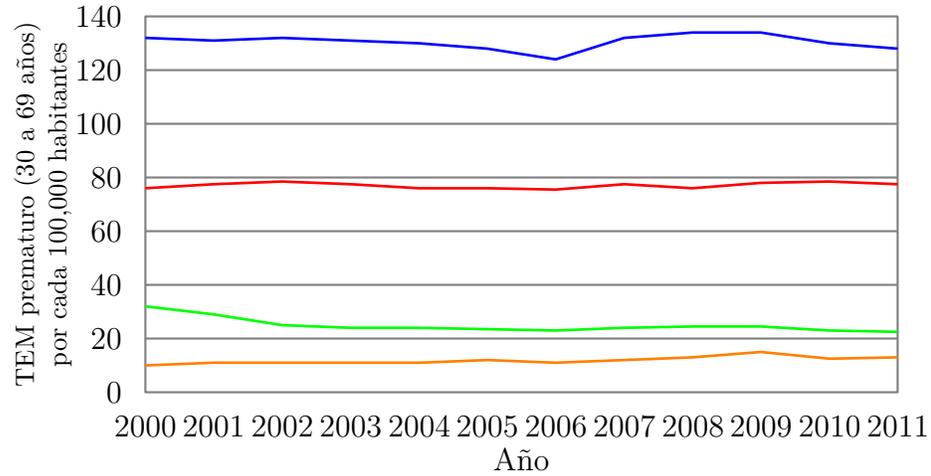
TENDENCIAS DE LAS TASAS ESTANDARIZADAS DE MORTALIDAD PREMATURA POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (2000-2011)

La tendencia en la tasa de mortalidad prematura en el hombre debida a estas afecciones ha ido aumentando aunque no de manera considerable, sin embargo la meta propuesta para el 2025 en este rubro aún se encuentra muy por debajo de la cifra actual. Por otro lado, la tendencia en mujeres ha ido disminuyendo progresivamente hasta casi alcanzar la meta propuesta para ese mismo año.

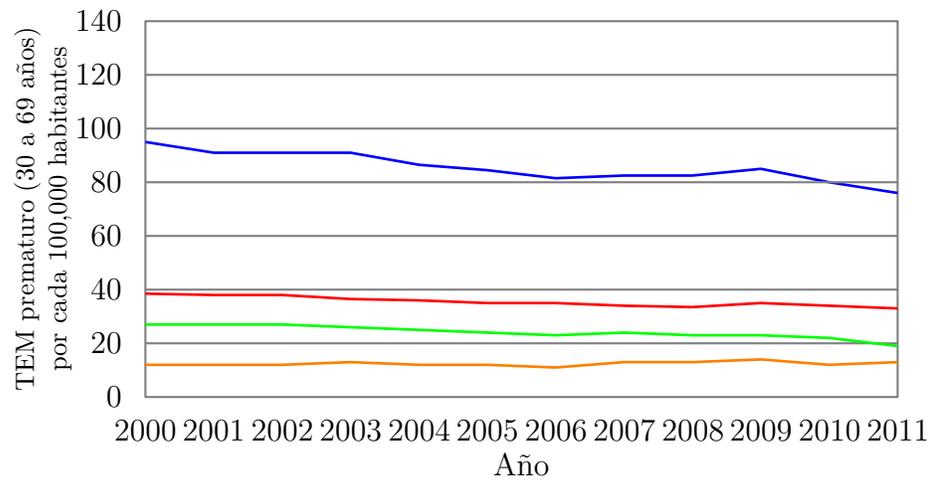




HOMBRES (30 A 69 AÑOS)



MUJERES (30 A 69 AÑOS)

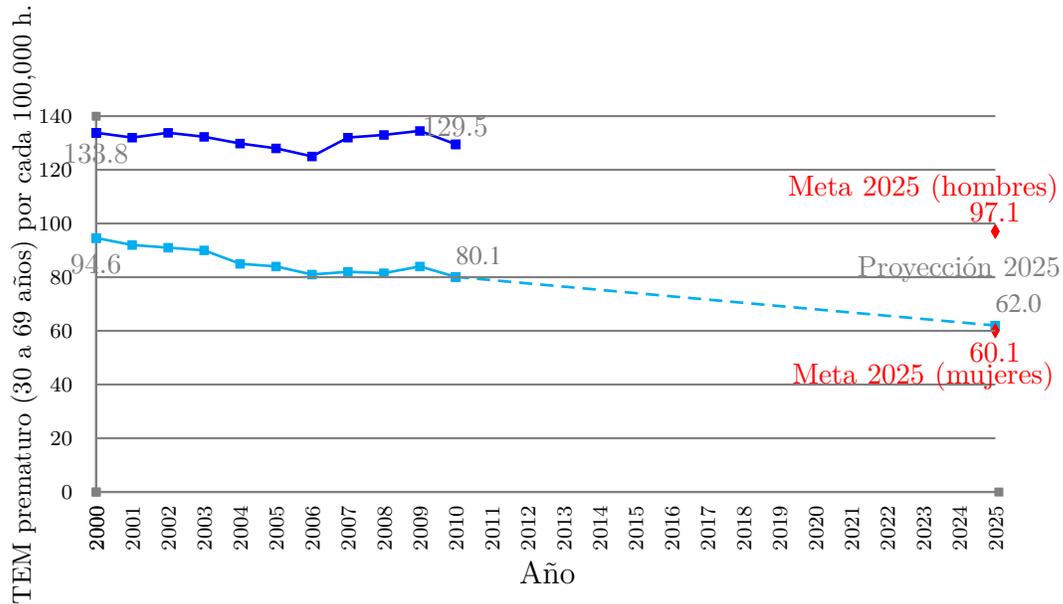


- Enfermedad hipertensiva
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad isquémica del corazón
- Enfermedad cerebrovascular





TENDENCIAS DE LAS TASAS ESTANDARIZADAS DE MORTALIDAD PREMATURA POR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES (2000-2011), METAS Y PROYECCIONES PARA EL 2025



— TEM prematura en mujeres
— TEM prematura en hombres
- - - TEM prematura en mujeres en base al PMCA de los últimos 5 años.

Sexo	Total muertes prematuras por ECV (2010)	TEM prematura (2010)	PMCA		Metas 2025 (TEM prematura para una reducción del 25%)	Proyección 2025 (TEM prematura basada en el PMCA de los últimos 5 años)	Diferencia entre la meta y la proyección
			10 años (2002-11)	5 años (2007-11)			
Hombres	25.269	129.5	-0.2	-0.2	97.1	N.C.	N.C.*
Mujeres	16.322	80.1	-1.9*	-1.7*	60.1	62	1.9

Notas: (ECV) Enfermedades cardiovasculares; (TEM) prematura: Tasa estandarizada de mortalidad prematura (30 a 69 años) por 100,000 habitantes; (PMCA) Porcentaje medio de cambio anual; (*) El (PMCA) es distinto de cero con significación estadística para un valor de $p=0.05$; (N.C.) No calculable (no se identificó una tendencia estadísticamente significativa en la tendencia de las (TEM) prematuras en los últimos 5 años con datos de mortalidad disponibles); a: Partiendo de la TEM prematura en hombres en el 2010, sería necesario un PCMA del -1.7 entre el 2010 y el 2025 para lograr





la meta de reducción del 25 % en el 2025.

Actualmente en México, en la población adulta (20-69 años), hay más de 17 millones de hipertensos, más de 14 millones de dislipidémicos, más de 6 millones de diabéticos, más de 35 millones de adultos con sobrepeso u obesidad y más de 15 millones presentan grados variables de tabaquismo. Todos estos datos representan un alto riesgo para la adquisición de enfermedades cardiovasculares.

Las cifras obtenidas son un tema controvertido, ya que muchos autores consideran que la mayor parte de los riesgos para presentar enfermedades cardiovasculares son prevenibles. WHO y la Secretaria de Salud de México, entre muchos especialistas sugieren que el hacer ejercicio y llevar una dieta saludable constituyen los principales factores para prevenir las ECV y la obesidad, ésta última como ya se dijo está estrechamente relacionada con estas afecciones, ya que representa uno de los factores de riesgo más importantes. Las problemáticas que enfrentan los países en vías de desarrollo, como México, para el control de las enfermedades cardiovasculares son la falta de programas de atención para la detección precoz de los factores de riesgo, acceso a los servicios de salud eficientes, costos altos de atención, pobreza y una carga pesada a la economía del país [5].

Otros factores de riesgo cardiovascular

En distintos estudios se ha observado que un índice de masa corporal elevado (indicador de obesidad) tiene un marcado efecto sobre la presión arterial. La prevalencia de obesidad en México es muy alta. El 46.3 % de los mexicanos mayores de 20 años de edad presentan obesidad (índice de masa corporal o índice de Quetelet igual o superior a 27 Kg/m^2) y el sobrepeso (índice de masa corporal o índice de Quetelet entre 25 y 26.9 Kg/m^2) se encuentra en el 16.1 %.

Algunos de estos padecimientos son a su vez incurables (diabetes e hipertensión arterial), por lo que los individuos afectados tienen que recibir tratamiento a lo largo de su vida. Esto determina que una gran parte de ellos en el transcurso del tiempo manifiesten una baja adherencia al tratamiento, lo que conduce a un deficiente control de la enfermedad. De tal manera que sólo una pequeña fracción de los afectados acude regularmente a los servicios de salud y de estos entre el 25 y 60 % tienen un control real de ambas enfermedades.

Ciertamente las enfermedades deben atenderse cuando se presentan, pero esto no basta, ya que es preciso controlar los factores de riesgo; afortunadamente se conocen los factores de riesgo modificables (sedentarismo, taba-





quismo, sobrepeso, consumo excesivo de sal y alcohol), los cuales son en su mayoría los mismos en todo el mundo; sin embargo, no es fácil abordar estos problemas, ya que están relacionados con los estilos de vida y además existen otros tipos de intereses que dificultan lograr estos cambios.

El **fortalecer** la prevención primaria, teniendo como base el control de los factores de riesgo, estará incidiendo en la prevención de las enfermedades o retardar su aparición.

Datos recientes sobre la distribución de la presión arterial (PA) indican el alto riesgo existente entre la población general. Más aún, hay que tener en cuenta que las cifras de PA se incrementan con la edad y son significativamente mayores en los individuos con más de 65 años, y que la esperanza de vida al nacer estimada para el año 2020, es 85 años y que esto incrementa la demanda de atención médica y disminuye la calidad de vida, por lo que en un futuro no muy lejano este problema se agravará aún más. Es por ello que el conocimiento preciso de las variables epidemiológicas de la hipertensión arterial (HA) y sus complicaciones permitiría crear programas adecuados y acordes con este problema de salud. [4–6].

Variabilidad del ritmo cardíaco: un enfoque desde las ciencias de la complejidad

En este trabajo se plantea determinar rangos de parámetros que caractericen la variabilidad del ritmo cardíaco en el dominio del tiempo y en el de la frecuencia. Aunque hay múltiples trabajos en esta línea, hay poco hecho con el enfoque de la física de los sistemas complejos, lo que parece muy prometedor para generar parámetros adicionales que auxilien en el diagnóstico médico. Con este objetivo se van a analizar series de tiempo fisiológicas no-invasivas de electrocardiogramas, con el fin de establecer las características de estas señales en reposo para hombres y mujeres de distintos rangos de edad que no tienen enfermedades cardíacas o co-morbilidades asociadas que produzcan trastornos cardiovasculares. Para ello analizaremos series de tiempo derivadas de electrocardiogramas en sujetos de control de diferentes edades y género, todos ellos sacados de la carpeta llamada *Fantasia* que se encuentra en una base de datos pública que se obtiene a través de Physionet [7] que describiremos más adelante.

La hipótesis de trabajo es que las series de tiempo fisiológicas se caracterizan por fluctuaciones complejas que reflejan los mecanismos de control adaptativos del ser humano, los cuales a su vez pueden ser caracterizados por parámetros estadísticos confiables que no sólo dependen del estado de salud del individuo sino también de su edad y sexo.





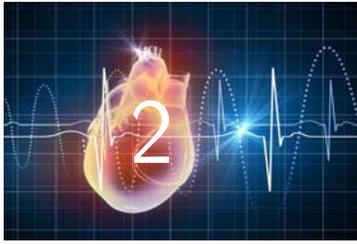
Nuestro objetivo es determinar parámetros que nos permitan distinguir las señales de sujetos sanos jóvenes y adultos mayores tanto mujeres como hombres.

La tesis esta organizada en los siguientes capítulos:

Resumen de capítulos

- ♥ **Capítulo 2.** Con los antecedentes de trabajos que muestran que los momentos, histogramas y potencia espectral permiten caracterizar las señales.
- ♥ **Capítulo 3.** Revisión de la fisiología cardíaca y su medición a través de electrocardiogramas.
- ♥ **Capítulo 4.** Se describen los datos a estudiar obtenidos de Physionet y la metodología de análisis.
- ♥ **Capítulo 5.** Se presentan los resultados y la discusión de los mismos.
- ♥ **Capítulo 6.** Conclusiones.





Antecedentes

Los seres humanos somos sistemas complejos integrados por distintas componentes que interactúan entre sí de una manera no lineal. Como se sabe, la respuesta del cuerpo humano está determinada por la funcionalidad de sus diversos órganos y la interacción entre ellos que sólo pueden entenderse desde el punto de vista físico como un sistema complejo. La idea que proponemos es que la salud puede considerarse como un estado crítico que permite un balance adecuado entre su robustez (rangos de valores fijos de los distintos parámetros que caracterizan al organismo de forma determinista) y su adaptabilidad (capacidad de responder ante los cambios en el entorno los cuales son estocásticos). En este sentido la enfermedad puede considerarse como desviaciones de este estado crítico. Este enfoque novedoso de la física de sistemas complejos empieza a aplicarse en la medicina, pero en la literatura científica todavía no se usa para tratar de explicar al corazón de sujetos sanos usando los electrocardiogramas e interpretándolos como señales en un estado crítico y analizar las desviaciones del mismo como alertas tempranas que pueden auxiliar en el diagnóstico de enfermedades cardíacas, tema central de este proyecto de tesis.

El estudio del corazón y sus afecciones debido a que es una de las principales causas de muerte y discapacidad tiene mucha historia (ver apéndice A), no obstante, sigue siendo un tema de salud prioritario.

Algunos autores consideran que el corazón puede considerarse como un sistema en equilibrio homeostático dado por el balance entre su capacidad de adaptarse a cambios en el entorno (por ejemplo de posición del cuerpo humano) y la rigidez de su ritmo cardíaco [8, 9]. Dentro de este marco, en esta tesis, se plantea estudiar la variabilidad del ritmo cardíaco desde el enfoque de las ciencias de la complejidad en busca de biomarcadores de salud.

2.1 Modelo de Ising

El modelo físico sencillo que se puede usar para describir un sistema en el que hay dos agentes en juego es el modelo de Ising. El modelo de Ising se propuso para explicar la magnetización de materiales ferromagnéticos [10]. El modelo consiste de N sitios con un estado de *spin* definido, $\sigma_{i,j}$, el cual puede tomar uno de los valores siguientes: hacia arriba (+1) o hacia abajo (-1). El estado de *spin* en un sitio dado depende de sus vecinos, figura (2.1).

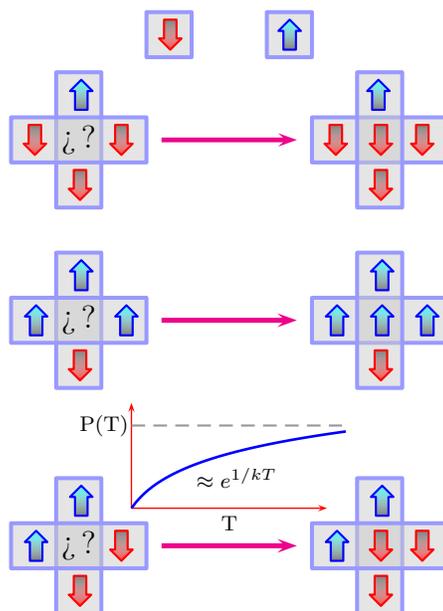


Figura 2.1: Modelo de Ising: El estado del spin se determina por el estado de la mayoría de los vecinos o en caso de “empate” por un mecanismo estocástico.

El sistema busca optimizar su energía global E , por lo que si la mayoría de los vecinos de un sitio tienen un *spin* hacia arriba, el estado que tomará el *spin* del sitio será hacia arriba, es decir, el comportamiento lo determinará un mecanismo determinista:

$$E_{i,j} = - \sum_{i,j=1}^N \sigma_{i,j} \sigma_{i\pm 1, j\pm 1} \quad (2.1)$$

En el caso de que haya un empate entre los vecinos, i.e. 2 sitios con el





spin hacia arriba y 2 con el *spin* hacia abajo, el estado que tomará el spin depende de un mecanismo estocástico con una probabilidad dada por:

$$P = e^{-1/kT} \quad (2.2)$$

donde T es la temperatura del baño térmico.

Cuando la temperatura es pequeña, el orden es el que determina los estados de *spin* del sistema, mientras que cuando la temperatura es grande es el azar. Así, un solo parámetro (la temperatura) permite pasar de una dinámica totalmente determinista (robusta) a una completamente estocástica (adaptable) con un estado crítico (en la temperatura crítica, T_c) que refleja la transición de fase.

Un hecho bien conocido es que si se define en una red unidimensional, en la que cada *spin* tiene sólo dos vecinos más próximos, el sistema no tendrá transición de fase. Sin embargo, para redes en 2 o más dimensiones, el sistema pasa por una transición de fase cuando T es igual a un valor crítico T_c . Por debajo del valor crítico, el sistema experimenta una magnetización espontánea y todos los *spins* tienden a alinearse hacia el estado +1 o -1. Para temperaturas superiores a T_c , el sistema se vuelve paramagnético, donde la magnetización total del sistema es cero en promedio. La presencia y tamaño de *clusters* de *spins* igualmente alineados es también marcadamente diferente en estos dos regímenes: cuando T es menor que T_c , se forman grandes *clusters* resilientes, mientras que por encima de T_c sólo los pequeños grupos pueden sobrevivir momentáneamente. Si la temperatura es suficientemente alta, todos los *clusters* se destruyen por completo. En el punto crítico ($T = T_c$), sin embargo, los *clusters* se forman y destruyen continuamente en una amplia gama de escalas, con la distribución de tamaños de racimos siguiendo una ley de potencia. La figura (2.2) muestra una configuración espacial típica para cada uno de los tres regímenes de temperatura para un sistema bidimensional.

Aunque nos interesa la dinámica del modelo de Ising, el modelo descrito hasta ahora no incorpora la dinámica ya que no hay término cinético en el hamiltoniano. Una clase de dinámica artificial se puede imponer en el sistema a través de simulaciones de Monte Carlo utilizando el algoritmo Metropolis.¹ Este algoritmo genera iterativamente sucesivas configuraciones de *spin*. Si bien estas configuraciones no representan la evolución del tiempo de un sistema de giros, es posible asociarlos a tal sistema en contacto con un depósito

¹En referencia al Método de Monte Carlo, desarrollado por John von Neumann, Stanislaw Ulam y Nicholas Metropolis en los años cuarenta del siglo XX, que basa su optimización en el uso de números aleatorios.

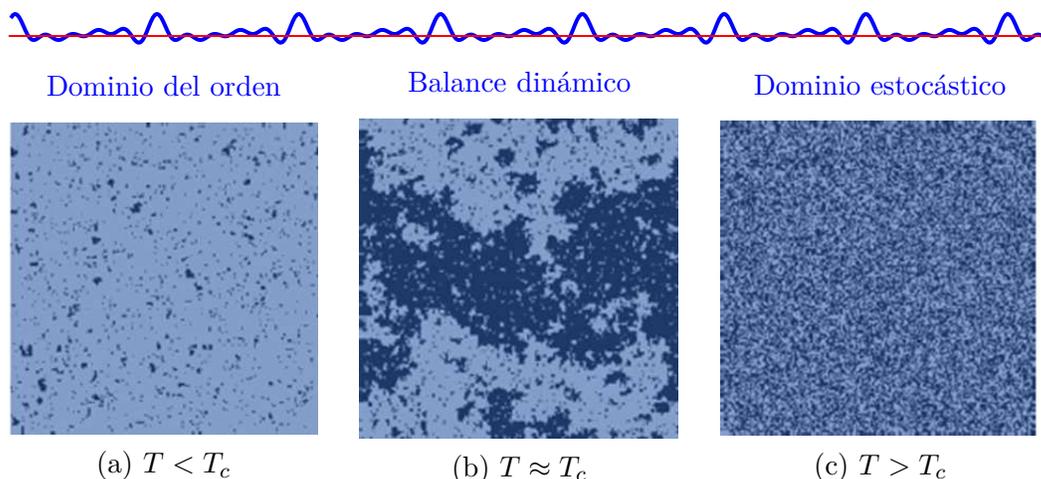
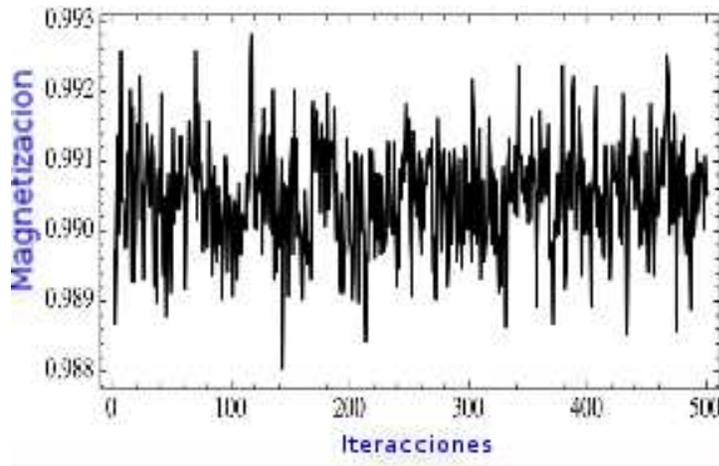


Figura 2.2: Configuraciones espaciales en el modelo de Ising. Se muestran tres regímenes: a) $T < T_c$, b) $T \approx T_c$ y c) $T > T_c$. La región azul intenso representa spins con $\sigma = +1$ y el azul menos intenso corresponde a $\sigma = -1$, [10].

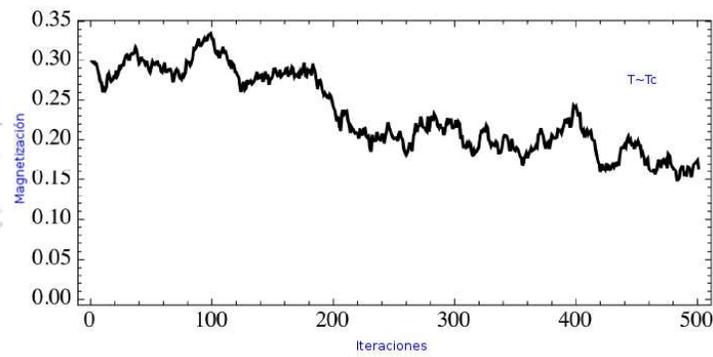
de calor a través de la dinámica de Glauber. Esto hace que el de Metropolis sea un buen algoritmo a la hora de querer modelar experimentos con sistemas ferromagnéticos mediante simulaciones computacionales. Mostraremos las configuraciones sucesivas obtenidas con la simulación asumiendo que representan la evolución de un sistema correlacionado.

A continuación, basados en este algoritmo se obtuvo la magnetización total del sistema en función del tiempo y se analizó las propiedades de las fluctuaciones temporales de magnetización, considerándolas como series temporales. Su valor se fija para cada ejecución de la simulación. Por lo tanto, nuestro sistema no está siendo conducido hacia el umbral crítico. Esto también puede pensarse como la tasa de cambio de temperatura que es muy pequeña en comparación con la escala dinámica del sistema. Bajo este supuesto, podemos considerar que estamos muestreando instantes separados de esta transición muy lenta a través del umbral crítico. La figura (2.3) muestra una serie temporal de magnetización típica para cada uno de los tres regímenes de temperatura.

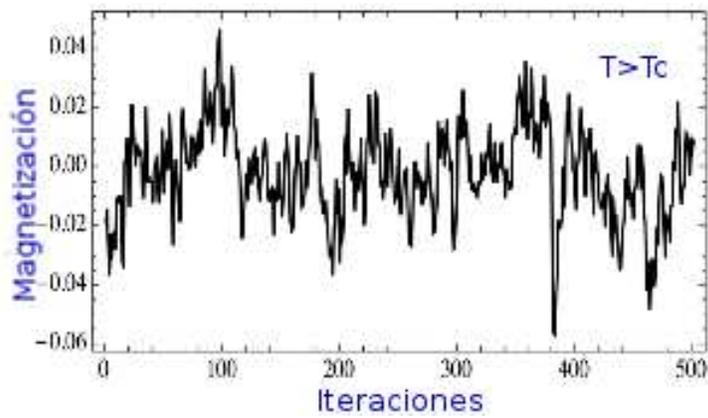




(a) Serie de tiempo $T < T_c$



(b) Serie de tiempo de $T \sim T_c$

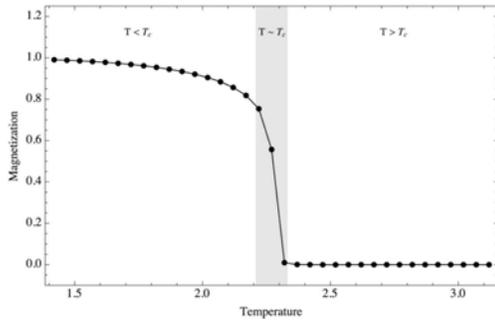


(c) $T > T_c$

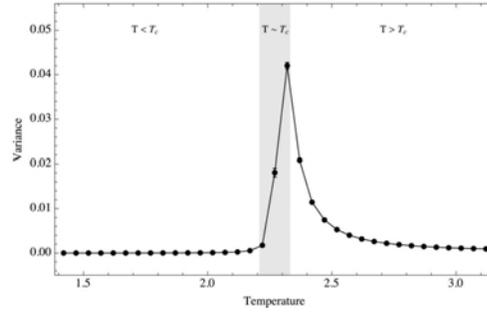
Figura 2.3: Series de tiempo de Ising [10].



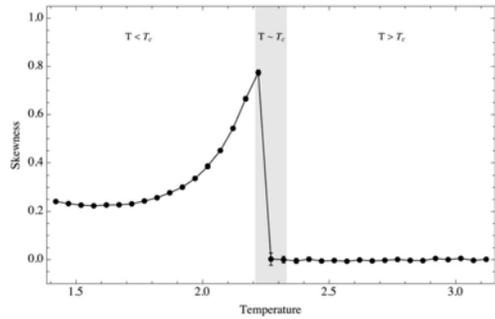
Realizando múltiples “*ensambles*” en el modelo de Ising es posible determinar parámetros que indican la proximidad del sistema al punto crítico. Entre las alarmas tempranas reportados en la literatura [10], están los momentos de la distribución, la función de autocorrelación, figura (2.4) y el punto de quiebre de la densidad espectral, figura (2.5).



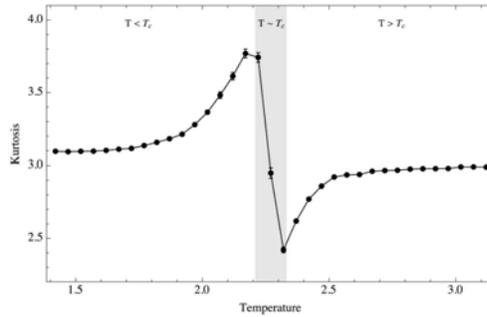
(a) **Media**



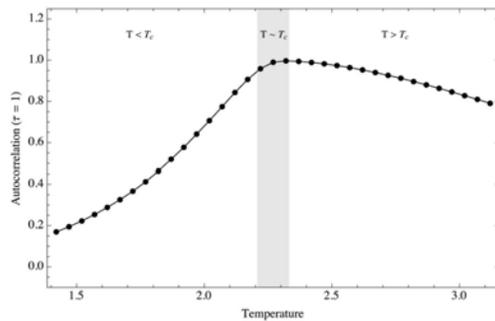
(b) La **varianza**



(c) Valores absolutos de **sesgo**



(d) **Curtosis**

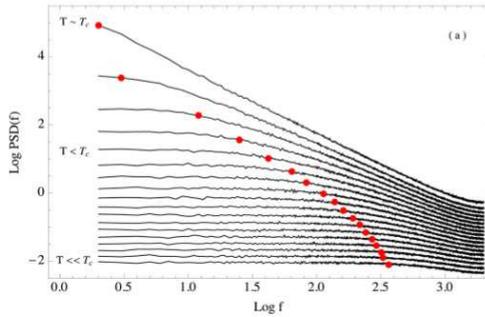


(e) La **autocorrelación** de retraso 1 de la serie de tiempo de la magnetización como función de la temperatura

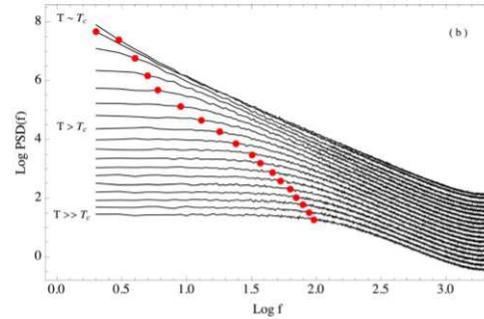
Figura 2.4: Momentos de la serie de tiempo de la magnetización como función de la temperatura, la zona crítica aparece sombreada. [10].



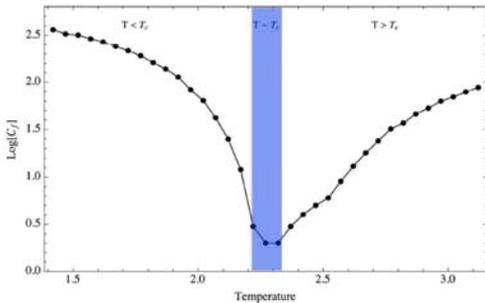
y el punto de quiebre de la densidad espectral [10], figura 2.5.



(a) **Densidad Espectral de Potencia** (PSD) en función de la temperatura.



(b) Muestra el comportamiento del PSD para las temperaturas $T \geq T_c$.



(c) La **autocorrelación** temporal al retardo 1 en función de la temperatura.

Figura 2.5: Potencia de la densidad espectral (PSD) de la transformada de Fourier de la magnetización como función de la frecuencia (log-log) [10].

2.2 Modelo de Kuramoto

Otro modelo físico simple que se puede usar para describir un sistema en el que hay dos dinámicas que compiten es el modelo de Kuramoto [11–13]. El modelo describe cómo surge la sincronización de la dinámica de un sistema de muchos osciladores armónicos acoplados.

El modelo de Kuramoto consiste de N osciladores armónicos acoplados caracterizados por sus fases θ_i y frecuencias naturales ω_i , acoplados por constantes $K_{i,j}$, distribuidos con una densidad de probabilidad $g(\theta)$ y una dinámica dada por [11]:

$$\dot{\theta}_i = \omega_i + K \sum_{j=1}^N \text{sen}(\theta_j - \theta_i). \quad (2.3)$$





Cada oscilador trata de moverse independientemente a su frecuencia natural de oscilación, mientras que el acoplamiento trata de sincronizarlo con todos los demás. Existe una constante de acoplamiento crítica K_c , tal que cuando el acoplamiento es débil, $K < K_c$, los osciladores se mueven incoherentemente (la dinámica estocástica domina), mientras que para acoplamiento fuerte, $K > K_c$, surge la sincronización (la dinámica determinista domina).

La solución numérica del modelo de Kuramoto para distintos parámetros de acoplamiento permite encontrar ensambles de las series de tiempo de la dinámica del sistema [11]. En la figura (2.6) están las series de tiempo típicas con distintas K .

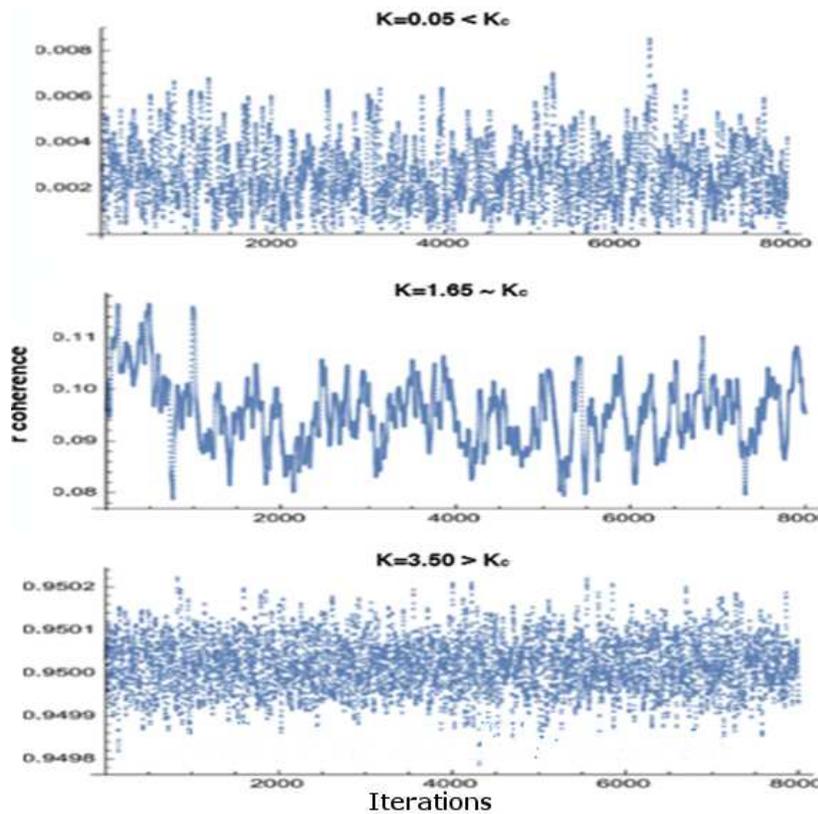
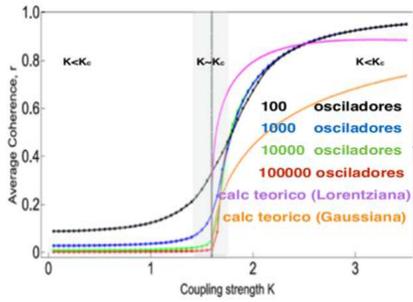
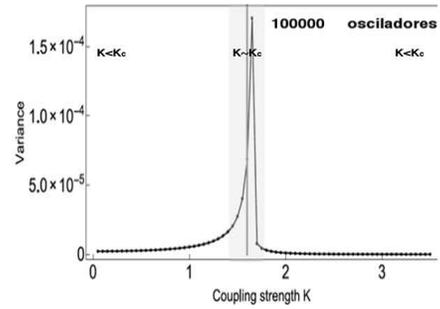


Figura 2.6: Series de tiempo (Kuramoto)

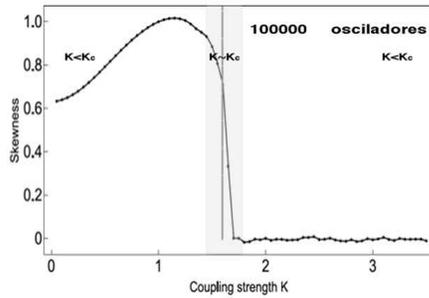
Entre las alarmas tempranas reportados en la literatura [11] están los momentos de la distribución (media, desviación estándar, sesgo, curtosis), la función de autocorrelación y la densidad espectral de potencia, PSD, que se muestran en la figura (2.7).



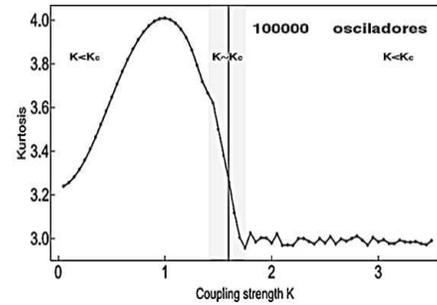
(a) Media (Kuramoto)



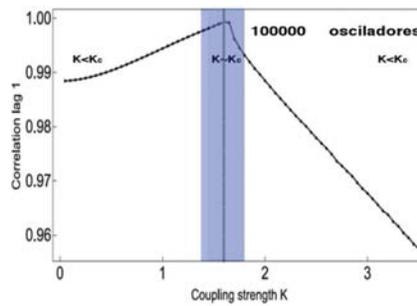
(b) Varianza (Kuramoto)



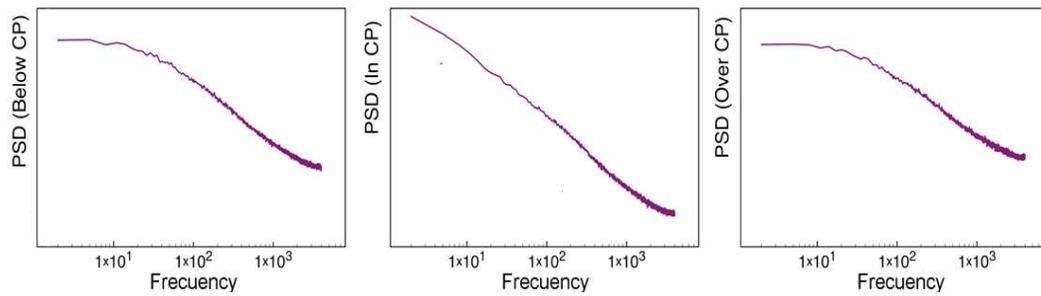
(c) Sesgo (Kuramoto)



(d) Curtosis (Kuramoto)



(e) Autocorrelación (Kuramoto)



(f) PSD (Kuramoto)

Figura 2.7: Medidas de Kuramoto



2.3 Parámetros que pueden ser biomarcadores

Como vimos en las secciones anteriores, cuando modelamos procesos de competencia entre dinámicas deterministas y estocásticas, es posible determinar por ensambles, la serie de tiempo que describe la dinámica del sistema y a partir de ella estimar la distribución de probabilidad que la origina y si el sistema se acerca a un punto crítico [14]. Así, el segundo momento de la distribución, la desviación estándar diverge porque un sistema se recuperará muy lentamente de las perturbaciones cuando este cerca de un punto crítico, lo cual permite que el sistema pueda transitar entre múltiples estados [10, 11]. Dependiendo del sistema, las fluctuaciones pueden ser asimétricas si el sistema está cerca de configuraciones con un equilibrio inestable, produciendo cambios en el tercer momento de la distribución, el sesgo [10, 15]. También son posibles cambios en el cuarto momento de la distribución, la curtosis, dado que cerca del punto crítico, el sistema visitará con mayor frecuencia estados extremos [10, 16]. La autocorrelación de la serie de tiempo también es afectada [10, 17]. El análisis espectral también es útil porque cuando un sistema se encuentra en una región crítica, todas las escalas se vuelven importantes para la dinámica del sistema, i.e., el sistema se vuelve invariante de escala, y el PSD se vuelve una ley de potencias [10, 18]. Tanto en el modelo de Ising [10] como en el de Kuramoto [11] encontramos que los momentos estadísticos de la distribución (media, desviación estándar, sesgo, curtosis), como la función de autocorrelación y la densidad espectral de potencia cambian notoriamente en el punto crítico por lo que sirven como alertas tempranas de la transición de fase de la dinámica del sistema (de estocástica a determinista). De manera análoga, se espera que estos parámetros de alerta temprana se puedan emplear como biomarcadores para analizar las fluctuaciones de los electrocardiogramas con el fin de conocer la capacidad adaptativa de los mecanismos de control del corazón humano. Cabe señalar que después de una búsqueda exhaustiva en la literatura, no se encontró un tratamiento de este tipo, que busque biomarcadores usando momentos, correlaciones y análisis espectral de las series de tiempo de electrocardiogramas y presión arterial de sujetos sanos de diferentes rangos de edad y sexo.

En el área médica, los nuevos avances tecnológicos permiten monitorear una gran variedad de observables fisiológicos de maneras no invasivas y en especial algunas de ellas económicas. En especial el ritmo cardíaco se puede registrar inclusive con relojes-pulseras, figura (2.8) o cinturones que permiten





monitorear pacientes en tiempo real.



Figura 2.8: Pulsera-reloj que mide el bioritmo

Al monitorear los cambios temporales de estos observables fisiológicos se generan señales (cantidades físicas como el ritmo cardíaco) que generalmente son funciones del tiempo (series de tiempo fisiológicas como los electrocardiogramas), que se caracterizan por fluctuaciones complejas que reflejan los mecanismos de control adaptativos del cuerpo humano. Con el fin de entender dichos mecanismos es indispensable un análisis cuidadoso de las señales que los caracterizan. Este tema sigue siendo de gran actualidad y tiene un gran impacto social.

Para estudiar series de tiempo asociadas con observables biológicos normalmente se utilizan herramientas tradicionales [19]. Se puede hacer el análisis de las series en el dominio del tiempo (espacio real) observando las variaciones como función del tiempo mediante técnicas estadísticas estáticas (usando los histogramas y los momentos de la distribución como la media, la desviación estándar, el sesgo, la curtosis, etc.) [20]. Hay evidencias que muestran que las estadísticas de las fluctuaciones de las señales biológicas son distintas para el caso de salud y enfermedad [8, 21–23], o para jóvenes y adultos mayores [24]. Frecuentemente las diferencias estadísticas pueden detectarse antes de la aparición de síntomas clínicos lo que permite diagnósticos médicos tempranos [25, 26]. El parámetro que más se utiliza en el diagnóstico clínico es la desviación estándar de la serie pero aquí planteamos utilizar sesgo y curtosis respecto a la mediana (que es una medida más adecuada del centro de la distribución para este caso en que el comportamiento no es Gaussiano). Los momentos temporales han mostrado ser útiles para distinguir pacientes diabéticos [27], sin embargo, salvo la varianza, los demás momentos no se han aplicado para estudiar los cambios cardíacos con la edad y el sexo. En el dominio del tiempo, la autocorrelación de la señal también muestra diferencias estadísticamente significativas [14], en particular en esta tesis se encuentra que son distintos los diagramas de Poincaré de sujetos





sanos jóvenes y adultos mayores dependiendo del sexo del paciente.

Las condiciones patológicas no son siempre obvias en el dominio del tiempo lo cual impide una diferenciación precisa y un diagnóstico certero [19]. Además de la caracterización confusa, es común que las señales biológicas sean muy ruidosas debido a artefactos o interferencia ambiental. Para filtrar dicho ruido y entender mejor la señal es común el análisis espectral, el cual se realiza en el dominio de la frecuencia (espacio recíproco) usando la transformada de Fourier que permite determinar las distintas frecuencias presentes en la señal [20]. La descripción espectral permite encontrar cambios en la amplitud y frecuencia que caracteriza ciertos ritmos biológicos como el asociado con la arritmia cardíaca [28]. También, usando el análisis espectral de la variabilidad del ritmo cardíaco de pacientes diabéticos respirando rítmicamente es posible distinguirlos de sujetos de control [29], por lo cual en este trabajo se emplea esta técnica para estudiar con el ritmo cardíaco, el envejecimiento en función de la edad y del sexo.





Fisiología cardíaca y su medición a través del ECG.

El corazón de mamífero tiene cuatro cámaras: dos aurículas y dos ventrículos, izquierdos y derechos [30]. La aurícula derecha recibe la sangre venosa del cuerpo y la envía al ventrículo derecho el cual la bombea a los pulmones, lugar en el que se oxigena y del que pasa a la aurícula izquierda. De aquí la sangre se deriva al ventrículo izquierdo, de donde se distribuye a todo el cuerpo y regresa a la aurícula derecha cerrando el ciclo cardíaco, figura (3.1).

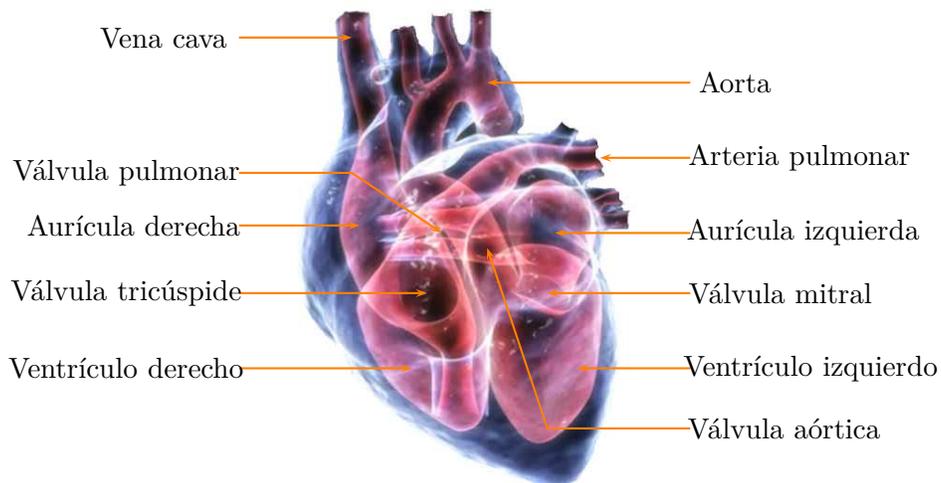


Figura 3.1: Anatomía del corazón

En el corazón existe un sistema de fibras de músculo cardíaco especializadas en la transmisión de impulsos eléctricos [28]. Aunque el corazón tiene inervación por parte del sistema nervioso autónomo, late aún sin estímulo



de éste, ya que existe un grupo de células marcapaso que son autoexcitables figura (3.2). Es por esto que el corazón sigue latiendo aún cuando lo extirpamos para un trasplante de corazón.

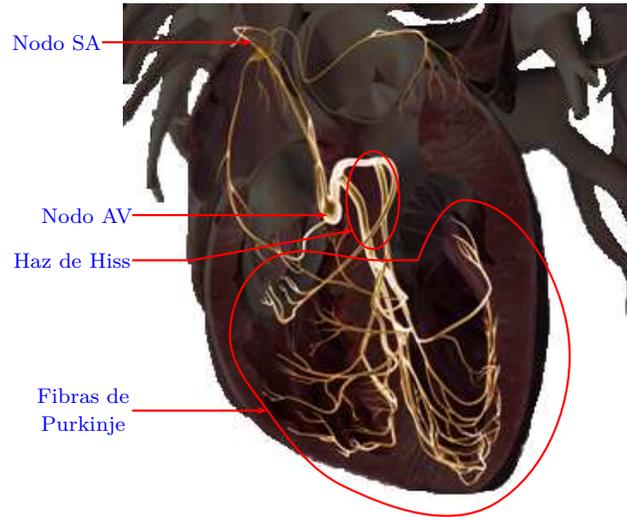


Figura 3.2: Actividad eléctrica del corazón. [Modificado de 3DScience.com]

3.1 Ritmo cardíaco

El ritmo cardíaco se inicia con la despolarización cardíaca y debe transmitir ese impulso eléctrico desde las aurículas hacia los ventrículos. Para ello se compone de los siguientes elementos:

- ♥ **Nodo sinoauricular (SA)**, cuyas células tienen marcada actividad marcapaso y dictan el ritmo de la contracción cardíaca;
- ♥ **Tejido de conducción auricular**, que ayuda a la propagación rápida del impulso por el miocardio y lo conduce al nodo (AV);
- ♥ **Nodo aurículoventricular (AV)**, caracterizado por la propagación muy lenta del impulso, que alcanza así el ventrículo después de un significativo retardo, y cuyas células poseen una marcada actividad





marcapaso tal que, a falta del impulso del nodo (SA), el nodo (AV) es capaz de mantener una contracción rítmica y funcionalmente eficaz del ventrículo;

- ♥ **Haz de Hiss**, que atraviesa el tabique auroventricular se desdobra en las **dos ramas** (derecha e izquierda) del sistema de conducción ventricular y termina en los fascículos de células especializadas (**células de Purkinje**), caracterizadas por escasa actividad marcapaso y rápida velocidad de propagación del impulso [30].

Consideremos la situación eléctrica del corazón en un instante dado. En la figura (3.3) se representa de forma esquemática, para varios instantes de tiempo, la distribución instantánea de dipolos de corriente en volumen. Las fases sucesivas del ciclo, a partir de la sístole auricular, son las siguientes:

- ♥ a) **sístole auricular**: a lo largo de la aurícula se propaga la onda de contracción, estimulada por el nodo sinusal, con lo cual se obliga a que la sangre llene los ventrículos. Estos están ya medio llenos, por el hecho que la presión es más baja que en las aurículas, y las válvulas tricúspide y mitral están abiertas. La conducción del impulso por el nodo auriculoventricular es más lenta que a lo largo de otras porciones del tejido nodal, lo que explica la breve pausa después de la sístole auricular y antes de que comience la sístole ventricular.
- ♥ b) **Comienzo de la sístole ventricular**: se contrae el músculo de la pared ventricular, estimulado por el impulso propagado por el haz de tejido nodal y procedente del nodo auriculoventricular, con aumento rápido de la presión en los ventrículos. Al instante se cierran las válvulas mitral y tricúspide, lo que contribuye al primer tono de los ruidos cardíacos.
- ♥ c) **El periodo de aumento de la presión**: la presión en los ventrículos aumenta rápidamente, pero hasta que se equilibra con la de las arterias, las válvulas semilunares permanecen cerradas sin que entre ni salga sangre de los primeros. En el momento en que la presión intra-ventricular sobrepasa a la de las arterias, se abren las válvulas semilunares y la sangre brota en las arterias aorta y pulmonar.
- ♥ d), e) **Comienzo de la diástole ventricular**: al entrar en reposo los ventrículos, su presión interna desciende hasta ser menor a la de las arterias, motivo de que las válvulas semilunares se cierran de golpe y se perciba el segundo ruido cardíaco.
- ♥ f) **Periodo de descenso de la presión**: después del cierre de las válvulas semilunares, las paredes ventriculares siguen relajándose, con paralelo



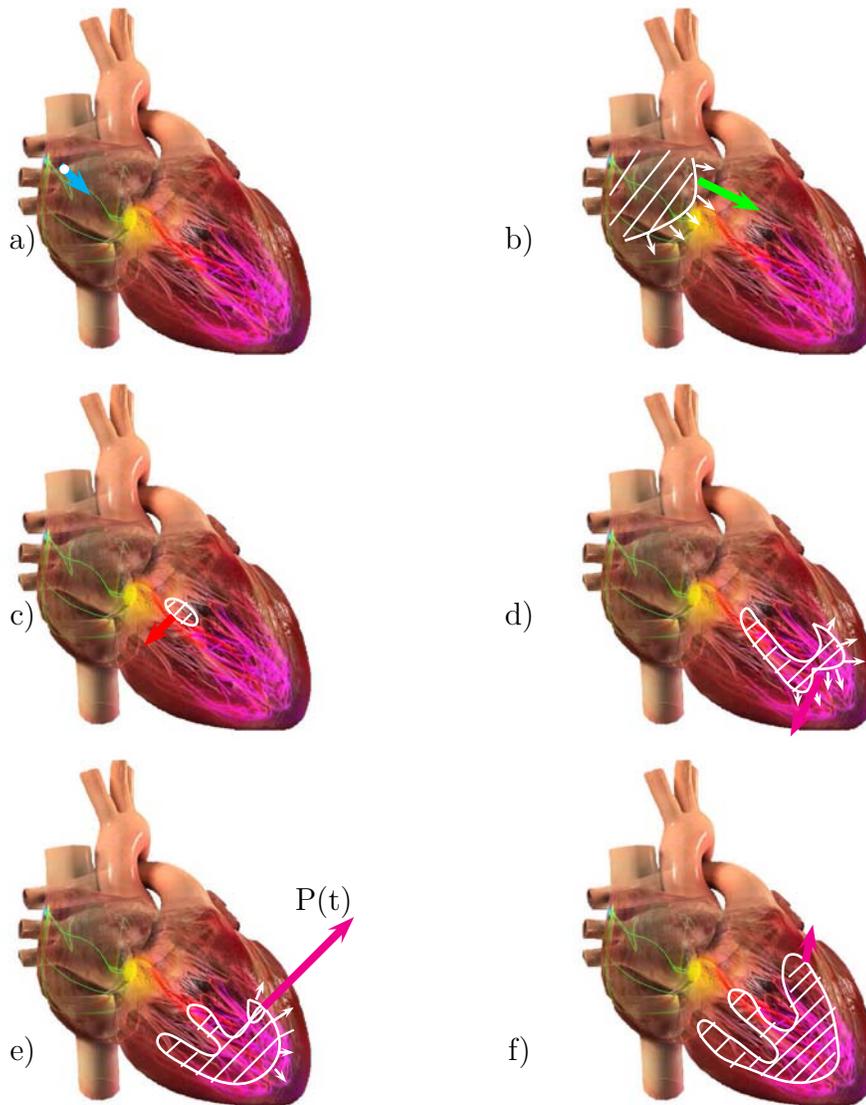


Figura 3.3: Esquema que muestra la evolución del dipolo cardíaco en diferentes instantes de tiempo.

a) Inicio del sístole auricular; b) Sístole auricular; c) Inicio de la despolarización del ventrículo izquierdo; d) y e) Sístole ventricular; f) Final de la sístole ventricular. Modificado de [2]



descenso de la presión. Las válvulas tricúspide y mitral siguen cerradas porque la presión ventricular, aún sigue siendo mayor que la auricular. La relajación de las paredes ventriculares da motivo a que al fin la presión intraventricular sea inferior a la de las aurículas, lo que abre las válvulas mitral y tricúspide, con el consiguiente descenso de sangre de aquellas a los ventrículos.

3.2 Vectocardiografía

Si referimos los dipolos cardíacos correspondientes a todos los instantes del tiempo a un origen común, sus extremos describirán una curva alabeada que recibe el nombre de **vectocardiograma**. en la figura (3.3) se representó esquemáticamente la distribución de dipolos para diferentes instantes así como su integral (dipolo cardíaco), mientras que en la figura (3.4) se representa el vectocardiograma resultante.

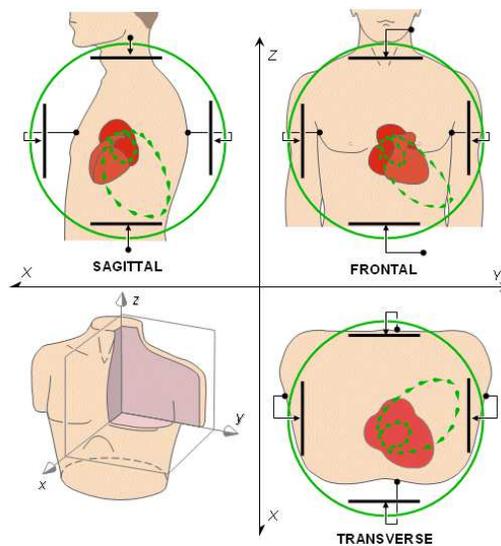


Figura 3.4: Tres lazos (asas) [1].

Se observa en la figura (3.5) como el vectocardiograma posee tres lazos (asas) característicos. El primero de ellos cronológicamente hablando es el llamado **asa P** (el más interno en negro), y tiene su origen en la despolarización de las fibras auriculares durante la sístole auricular. No está relacionado, por tanto, con la actividad eléctrica del miocardio ventricular ni con los potenciales de acción del mismo. El segundo de ellos, el **asa QRS**, en azul





corresponde a la despolarización de las fibras del miocardio durante la sístole ventricular. La extensión del asa QRS, sensiblemente mayor que el del asa P, es debido al número comparativamente mucho más grande de células que intervienen en el proceso. Por último, el **asa T** en verde corresponde a la repolarización de las fibras del miocardio durante la diástole. El hecho de que la extensión del asa T sea menor que la del asa QRS se explica al observar que la fase de repolarización del potencial de acción (Figura E.15) tiene menor pendiente que la despolarización; así, al ser menor la primera derivada, los dipolos elementales expresados en la ecuación (E.12) son más pequeños, y consiguientemente el valor del dipolo cardíaco es menor que el correspondiente a la fase de despolarización

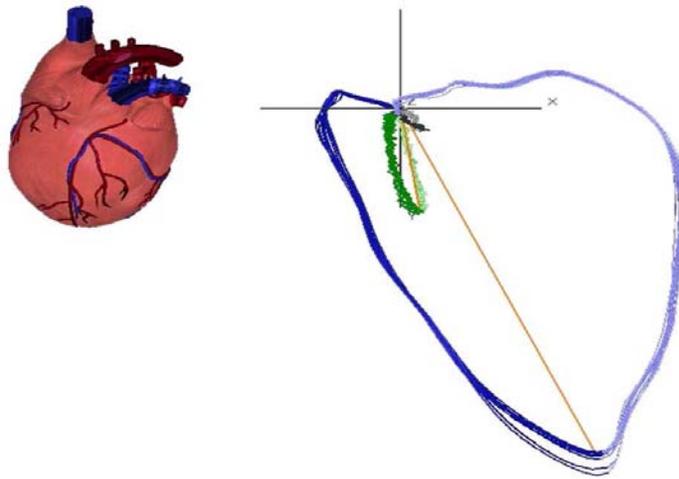


Figura 3.5: Vectocardiograma de una persona sana: los vectores máximos (naranja) del lazo T (verde) y el lazo R (azul) de los diferentes latidos apuntan hacia el ápice del corazón. Los bucles se superponen y se encuentran de forma homogénea unos sobre otros.

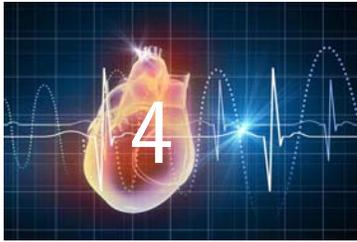
El asa T y la repolarización

Los razonamientos anteriores no serían válidos para la fase de repolarización de las células que da lugar al asa T del vectocardiograma. En efecto, nótese que todo lo anterior se basa en el hecho de que la despolarización de las fibras del miocardio es tan rápida que el potencial de acción puede considerarse casi rectangular, lo cual no es cierto para la fase de repolarización que es significativamente más lenta. Así, durante la repolarización, el volumen V_{iso} tendría un espesor no despreciable. Si los potenciales de acción del miocardio tuviesen todos la misma duración, la secuencia de repolarización sería, obviamente, idéntica a la despolarización; sin embargo, los resultados



de diversos estudios [31, 32] demuestran que la duración de los potenciales de acción varía de unos puntos del miocardio a otros. Ello genera el concepto de **gradiente ventricular**, y hace que las fibras del miocardio se repolaricen con una secuencia totalmente diferente a la de despolarización, haciéndolo además sin un frente de onda definido, pues en cada instante de tiempo muchas fibras no contiguas del miocardio se están repolarizando a la vez. Los “mapas” de repolarización en el miocardio obtenidos experimentalmente confirman plenamente esta hipótesis.





Metodología

4.1 Base de datos de Physionet

En este trabajo analizaremos los datos disponibles en la base de datos Physionet, compilada por el Massachusetts Institute of Technology y el hospital Beth de Israel (MIT/BIH DB): <https://www.physionet.org/>. Esta base de datos incluye diversas series de tiempo fisiológicas, en particular datos de electrocardiogramas de corta y larga duración tanto de sujetos sanos como personas con diversas cardiopatías, lo cual permite realizar análisis y probar herramientas que ayuden a determinar biomarcadores. La ventaja de esta base es que tiene un formato de datos abiertos los cuales han sido adquiridos bajo estrictos protocolos clínicos, fácilmente reproducibles. Más aún ha sido ampliamente explorada en la literatura por lo que se pueden validar las herramientas desarrolladas.

Para ello y en este caso, se han utilizado como fuente de señales electrocardiográficas las bases de datos ofrecidas en la web² de PhysioNet. El Research Resource for Complex Physiologic Signals, al que pertenece Physionet, este es un proyecto de investigación iniciado en Boston por instituciones médicas tan relevantes como el Beth Israel Hospital (BIH) (llamada ahora Beth Israel Deaconess Medical Center), la Harvard Medical School, la Boston University, McGill University y el Massachusetts Institute of Technology (MIT) y fundado bajo los auspicios del National Center for Research Resources y el National Institute of Health. Los recursos para la investigación y el estudio sobre señales complejas de origen biológico y fisiológico (no sólo señales electrocardiográficas) ofrecidos por estas instituciones a través de la web an-

²<https://www.physionet.org>



teriormente citada, se distribuyen públicamente a través de tres componentes fuertemente interrelacionados:

- ♥~~~~ [PhysioNet.] Se trata de un forum on-line ideado para la puesta en común y el intercambio de todo tipo de señales biomédicas y del software (opensource) adecuados para el análisis de las señales biomédicas, facilitando de esta forma la cooperación para el estudio de este tipo de datos y en la evaluación y prueba de nuevos algoritmos [33].
- ~~~~ [PhysioToolkit.] Donde se presenta una recopilación de software para el procesamiento y análisis de señales de origen fisiológico y para la detección de eventos fisiológicamente significativos. Hay que tener en cuenta que uno de los principales temas que unifica varias líneas de investigación y que supone un importante aumento del software disponible en PhysioToolkit es el de la extracción de la información oculta que reside en las señales biomédicas y que puede resultar de gran utilidad en el diagnóstico precoz de múltiples enfermedades [34].
- ~~~~ [PhysioBank.] Constituido por un archivo creciente de registros digitales correspondientes a señales de origen fisiológico que se ofrece libremente a través de la web a la comunidad científica internacional que investiga y trabaja sobre ellas, figura (4.1). PhysioBank incluye en la actualidad una gran cantidad de bases de datos distintas con señales biomédicas que tratan de abarcar un amplio espectro de casos reales provenientes tanto de pacientes sanos como de pacientes con deficiencias en su salud (presentando casos por muerte súbita, fallos cardíacos, epilepsia, apnea, etc.). En la actualidad PhysioBank aglutina unas 30 bases de datos de acceso público gratuito [35].

Dentro de las bases de datos de señales fisiológicas de Physionet se obtuvieron tres series de tiempo (Presión, ECG, Respiración), de los cuales se muestran a continuación algunos ejemplos. Figura (4.1). En las series de tiempo que analizamos no observamos efectos de deriva o fluctuaciones muy lentas, por lo que no tuvimos que hacer un preprocesamiento de las mismas.

Para nuestro análisis usamos los datos del banco de Physionet en la carpeta de “Fantasía” [33]. Aunque es una base de datos pequeña hay muchos estudios de la misma y es ampliamente utilizada para valorar metodologías.



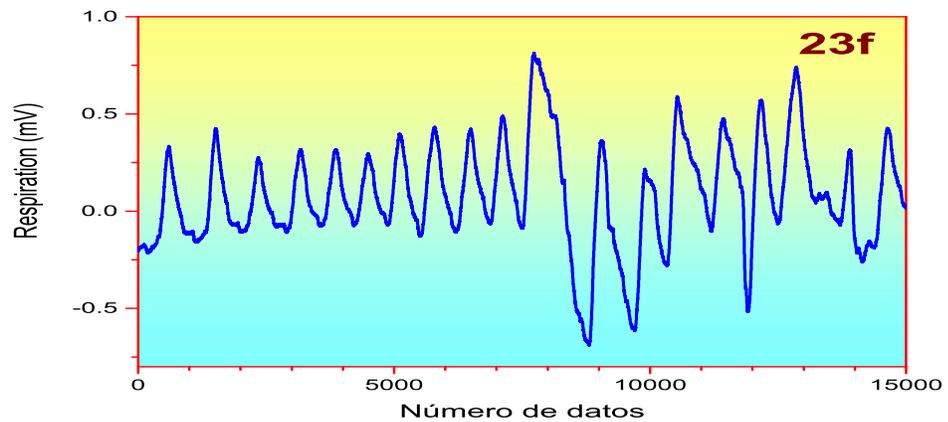
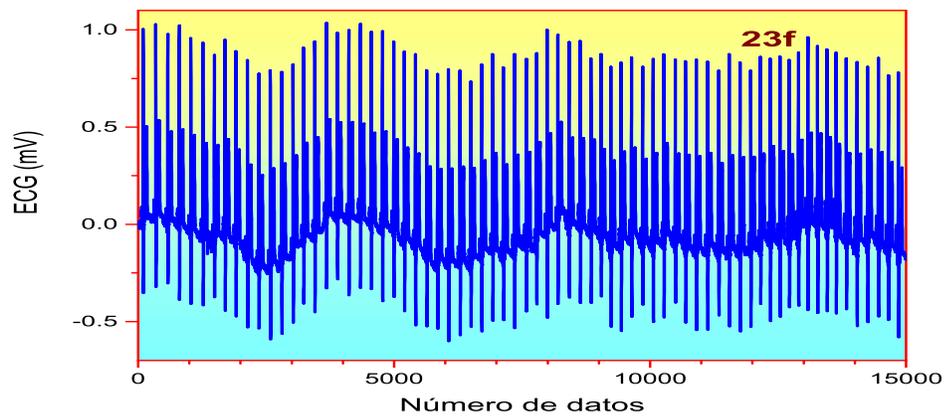
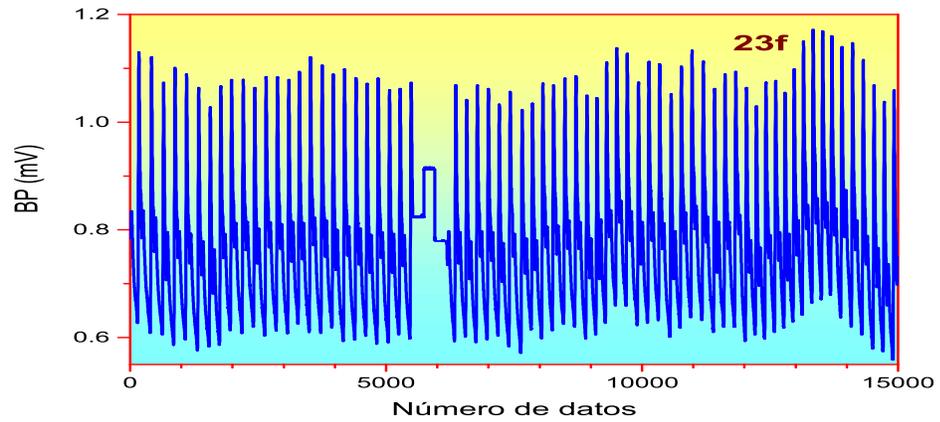


Figura 4.1: Serie de tiempo de la Presión, el ECG, y la Respiración de un sujeto femenino de 23 años (datos de Physionet).





Para el análisis se siguió el siguiente protocolo:

- ♥ Sólo los sujetos sanos, no fumadores con ejercicios normales a pruebas de tolerancia, sin problemas médicos, y que no tomaban medicamentos fueron admitidos en el estudio.
- ♥ Los sujetos estuvieron en posición supina durante 120 minutos, mientras que se tomaron las señales de ECG continuas. Todos los sujetos permanecieron en un estado inactivo en ritmo sinusal mientras veían la película “*Fantasia*” (Disney, 1940) para ayudar a mantener el estado de vigilia.

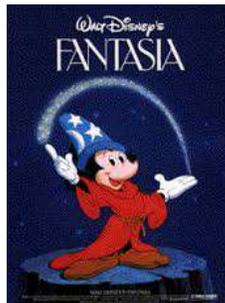


Figura 4.2: Pelicula Fantasia de Disney ®.

- ♥ El ECG continuo se digitalizó a 250 Hz. Cada latido del corazón fue anotado utilizando un algoritmo de detección de arritmias automatizado, y cada anotación del latido se verificó mediante inspección visual.
- ♥ Se dividieron en dos grupos de hombres y mujeres.



(a) Hombres



(b) Mujeres

Figura 4.3: Sujetos de prueba 15 Hombres y 15 Mujeres

- ♥ Los datos fueron analizados con ayuda del software ORIGIN ®. Versión





Pro 2015.



En donde de acuerdo con los datos de Physionet, se ordenó de la siguiente manera:

Mujeres
(f2y09) → 21 años
(f2y01) → 23 años
(f2y05) → 25 años
(f2y04) → 27 años
(f1y02) → 28 años
(f1y08) → 30 años
(f1y09) → 32 años
.....
(f2o04) → 70 años
(f1o10) → 71 años
(f1o08) → 73 años
(f2o01) → 73 años
(f2o10) → 73 años
(f1o06) → 74 años
(f2o02) → 75 años
(f2o03) → 85 años.

Hombres
(f2y08) → 21 años
(f2y10) → 21 años
(f1y05) → 23 años
(f2y02) → 23 años
(f1y06) → 30 años
(f2y07) → 31 años
.....
(f2o06) → 70 años
(f2o08) → 71 años
(f1o09) → 71 años
(f1o03) → 73 años
(f1o05) → 76 años
(f2o07) → 77 años
(f2o09) → 77 años
(f1o04) → 81 años
(f2o05) → 83 años.

4.2 Herramientas estadísticas

En matemáticas cualquier señal puede analizarse en espacio real, recíproco o fase. El análisis del ECG puede hacerse en espacio real observando las variaciones como función del tiempo mediante parámetros estadísticos (como





la media, desviación estándar, sesgo y curtosis) o funciones de autocorrelación.

Momentos estadísticos

Los parámetros estadísticos que se usarán en este análisis serán:

Las medidas de tendencia central de la distribución son la media, moda y mediana, figura (4.4).

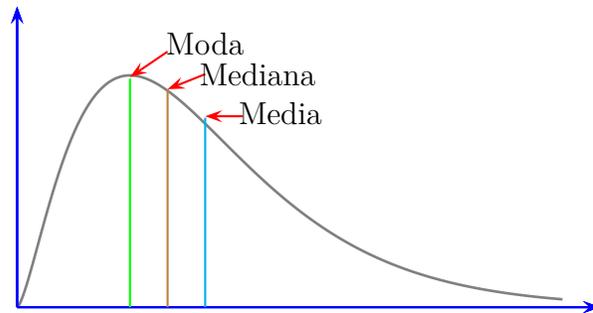


Figura 4.4: Medidas de tendencia central de una distribución.

La moda es el valor que más se repite en los datos. Para evaluar la mediana se ordenan los datos de menor a mayor, el valor justo a la mitad de esta sucesión es la mediana.

La media nos da una medida del centro de la distribución. Para una muestra de n datos, la media se define como:

$$\mu = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k \quad (4.1)$$

Para una distribución gaussiana o normal media, moda y mediana toman el mismo valor, mientras que si difieren nos hablan de asimetrías de la distribución.

La desviación estándar es una medida del grado de dispersión de los datos del valor promedio o variación esperada con respecto de la media aritmética, figura (4.5). La desviación estándar que se calcula como:





$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (x_k - \mu)^2} \quad (4.2)$$

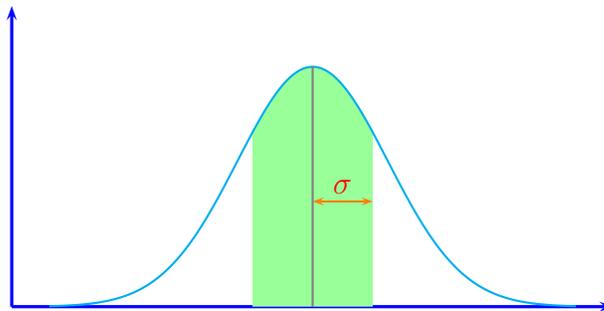


Figura 4.5: Desviación estándar

El **sesgo** o **asimetría** se refiere al grado en que los datos tienden a concentrarse en los valores centrales, en los valores inferiores al promedio, o en los valores superiores a ésta figura (4.6).

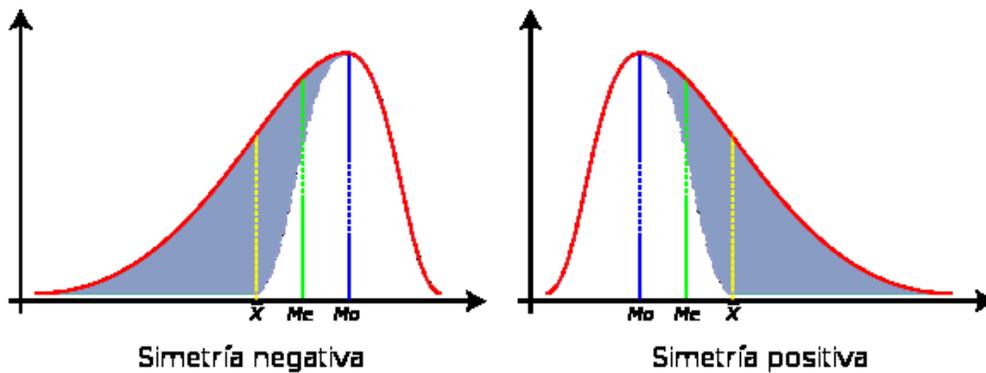


Figura 4.6: Sesgo

Una gaussiana es una distribución simétrica, con sesgo nulo.

♥ **Simetría Negativa:** La cola izquierda es más larga; La masa de la distribución se concentra a la derecha de la figura (4.6)



♥ **Simetría Positiva:** La cola derecha es más larga; La masa de la distribución se concentra a la izquierda de la figura (4.6)

El sesgo que se calcula como:

$$s = \frac{1}{(n-1)\sigma^3} \sum_{k=1}^n (x_k - \mu)^3 \quad (4.3)$$

La curtosis Mide la mayor o menor concentración de datos alrededor de la media, esto nos da el aplanamiento de la curva respecto a la distribución normal, figura (4.7).

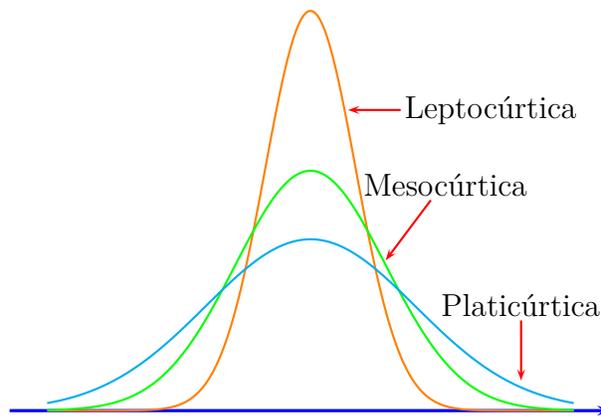


Figura 4.7: Curtosis

- ♥ **Leptocúrtica:** La Curtosis >0 . Los datos están muy concentrados en la media, siendo una curva muy puntiaguda.
- ♥ **Mesocúrtica:** la Curtosis $=0$. Distribución normal.
- ♥ **Platicúrtica:** la Curtosis <0 . Muy poca concentración de datos en la media, presentando una forma muy achatada.

La curtosis se calcula por:

$$K = \frac{1}{(n-1)\sigma^4} \sum_{k=1}^n (x_k - \mu)^4 \quad (4.4)$$





Histogramas

Un histograma es una representación gráfica de la distribución de datos numéricos. Esto es un estimado de la distribución de probabilidad de una variable continua (variable cuantitativa) y se introdujo por primera vez por Karl Pearson.³ Para construir un histograma, el primer paso es un “*bin*” de el rango de valores, es decir, dividir a toda la gama de valores en una serie de intervalos y luego contar cuántos valores caen dentro de cada intervalo. Los contenedores se suelen especificar como intervalos consecutivos, que no se superponen de una variable. Los contenedores (intervalos) deben ser adyacentes, y son a menudo (pero no están obligados a ser) de igual tamaño, figura (4.8)

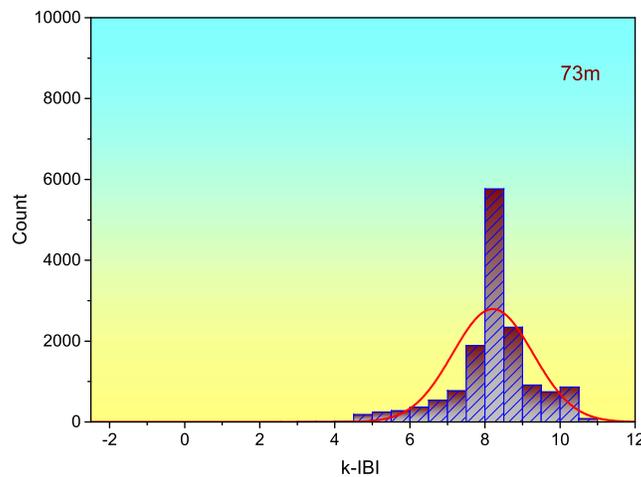


Figura 4.8: Histograma con su función normal del intervalo entre pulsos cardíacos de un sujeto masculino de 73 años (datos de Physionet).

Si los *bins* son de igual tamaño, un rectángulo se erige sobre el *bin* con altura proporcional a la frecuencia el número de casos en cada *bin*. Sin embargo, los *bins* no tienen que ser de igual anchura; en ese caso, el rectángulo erigido se define para tener su área proporcional a la frecuencia de los casos en el *bin*. El eje vertical no es entonces la frecuencia sino la **densidad de la frecuencia**, y el número de casos por unidad de la variable esta en el eje horizontal.

³El viajó a Europa y visitó la Universidad de Berlín, donde asistió a las conferencias del famoso fisiólogo Emil du Bois-Reymond (vease aspectos de su vida en la sección de perspectiva histórica) sobre el darwinismo (Emil era un hermano de Paul du Bois-Reymond, el matemático).





Un histograma también puede ser normalizada para mostrar las frecuencias “relativas”. A continuación se muestra la proporción de casos que caen en cada una de varias categorías, con la suma de las alturas igual a 1.

Como los bins adyacentes no dejan vacíos, los rectángulos de un histograma se tocan entre sí para indicar que la variable original es continua. Los histogramas dan una sensación áspera de la densidad de la distribución subyacente de los datos y a menudo para la estimación de la densidad, la estimación de la función de densidad de probabilidad de la variable subyacente. El área total de un histograma utilizado para la densidad de probabilidad siempre se normaliza a 1. Si la longitud de los intervalos en el eje x son todos 1, entonces un histograma es idéntico a una trazo de frecuencia relativa.

Autocorrelación

La función de autocorrelación se define como la correlación cruzada de la señal consigo misma. La función de autocorrelación resulta de gran utilidad para encontrar patrones repetitivos dentro de una señal, como por ejemplo, la periodicidad de una señal enmascarada bajo el ruido o para identificar la frecuencia fundamental de una señal que no contiene dicha componente, pero aparecen numerosas frecuencias armónicas de esta.

En estadística, la autocorrelación de una serie temporal discreta de un proceso X_t no es más que simplemente la correlación de dicho proceso con una versión desplazada en el tiempo de la propia serie temporal. Si X_t representa un proceso estacionario de segundo orden con un valor principal de μ se define entonces:

$$R(k) = \frac{E[(X_i - \mu)(X_{i-k} - \mu)]}{\sigma^2} \quad (4.5)$$

donde E es el **valor esperado** y k el desplazamiento temporal considerado (normalmente denominado desfase). Esta función varía dentro del rango $[-1, 1]$, donde 1 indica una correlación perfecta (la señal se superpone perfectamente tras un desplazamiento temporal de k) y -1 indica una anticorrelación perfecta.

Definiremos las propiedades de la autocorrelación unidimensional. La mayoría de sus propiedades son extensibles fácilmente a los casos multidimensionales.

- ♥ Simetría: $R(i)=R(-i)$
- ♥ La función de autocorrelación alcanza un valor máximo en el origen, donde alcanza un valor real. El mismo resultado puede encontrarse en el caso discreto.





- ♥ Como la autocorrelación es un tipo específico de correlación mantiene todas las propiedades de la correlación.
- ♥ La autocorrelación de una señal de **ruido blanco** tendrá un fuerte pico en $\tau = 0$ y valores cercanos a cero y sin ninguna estructura para cualquier otro τ . Esto muestra que el ruido blanco carece de periodicidad.
- ♥ Según el teorema de Wiener-Khinchin, la función de autocorrelación es la transformada inversa de Fourier de la **densidad espectral**:

$$R_{xx}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} S(f) \epsilon^{-i\omega t} df$$

Igualmente, el espectro se relaciona con la función de autocorrelación:

$$S(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) \epsilon^{-i\omega t} d\tau.$$

La consecuencia es que la señal puede expresarse indistintamente en el dominio del tiempo (t) o el dominio de las frecuencias (f), al existir esta correspondencia entre ambos, y entendiendo que la señal está completamente determinada a partir del total de sus momentos o del total de sus frecuencias.

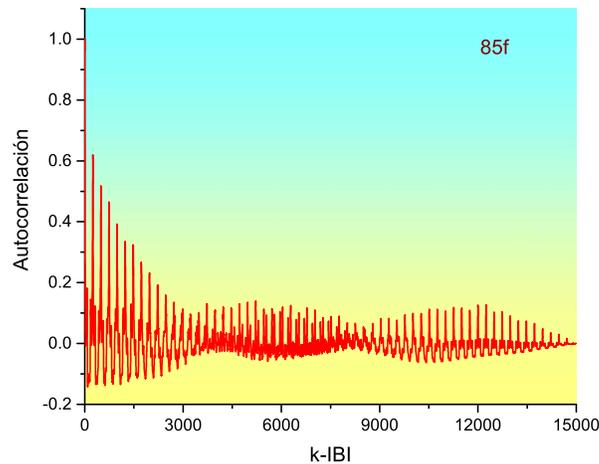


Figura 4.9: Función de autocorrelación del intervalo entre pulsos cardíacos de un sujeto femenino de 85 años (datos de physionet).





Mapeo de Poincaré



Figura 4.10: Henry Poincaré

La frecuencia cardíaca es un indicador de la condición del corazón. La evaluación de la frecuencia cardíaca se ha demostrado que ayuda al diagnóstico clínico y estrategias de intervención. Se ha demostrado que el análisis no lineal podría proporcionar información más valiosa para la interpretación fisiológica de las fluctuaciones de la frecuencia cardíaca. El análisis no lineal de la (VFC) es una herramienta valiosa en la práctica clínica y la investigación fisiológica que refleja la capacidad de las estadísticas lineales cardiovasculares y por lo tanto las medidas no directamente cuantificables de las variaciones temporales no lineales en la serie del tiempo que se recoge en el gráfico de Poincaré, [36].

CONSTRUYENDO UN GRÁFICO DE POINCARÉ

El gráfico de Poincaré traza un intervalo RR frente al intervalo RR anterior. Cada par de intervalos RR como se muestra en la figura (4.11), como un punto en el gráfico. Cuanto más largo sea el registro, más puntos aparecerán en el gráfico. Estos puntos usualmente tienden a construir uno o más grupos, algunos sin embargo podrían permanecer aislados. Forma, tamaño y posición de estos los *clusters* son las principales características que se utilizarán para la VFC y el análisis del ritmo.

La figura (4.11) nos servirá de ejemplo:



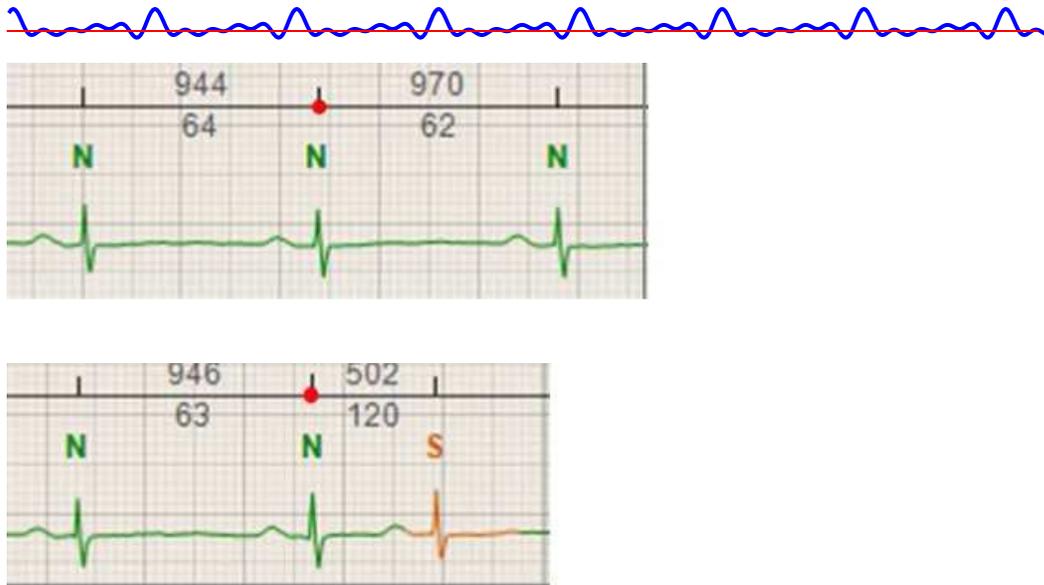


Figura 4.11: En la primera banda del ECG, el primer RR es 944 ms (~ 64 bpm), el segundo RR es 970 ms (~ 62 bpm). Este par de intervalos RR es desplegado como se muestra como punto 1 de color rojo en el gráfico. En la segunda banda ECG, el primer RR es 946 ms (~ 63 bpm) y el segundo RR es solamente 502Ms (~ 120 bpm) debido a una ocurrencia de latido supraventricular prematuro. Este par de intervalos RR es desplegado como se muestra en el punto 2 de color rojo en el gráfico.

Estos puntos descritos ahora se visualizan en la siguiente figura (4.12)

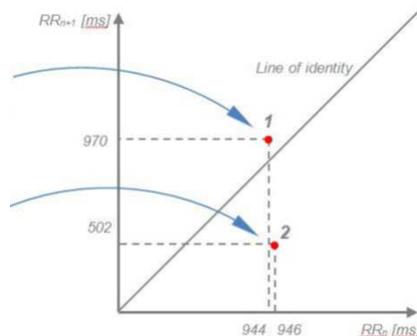


Figura 4.12: Intervalos visualizados como puntos 1 y 2.

GRÁFICO DE POINCARÉ DE UNA PERSONA SALUDABLE

Normalmente, el gráfico de Poincaré de una persona sana recuerda a un cometa (estrecha en la parte inferior y gradualmente más ancha hacia la parte





superior a lo largo de la línea de identidad). Su longitud es significativamente mayor que su ancho. Hay solamente un *clusters* principal y ningunos otro, hay pocos puntos separados y ninguno de ellos está muy lejos del *clusters* principal. El grupo principal esta situado a lo largo de la línea de identidad, figura (4.13)

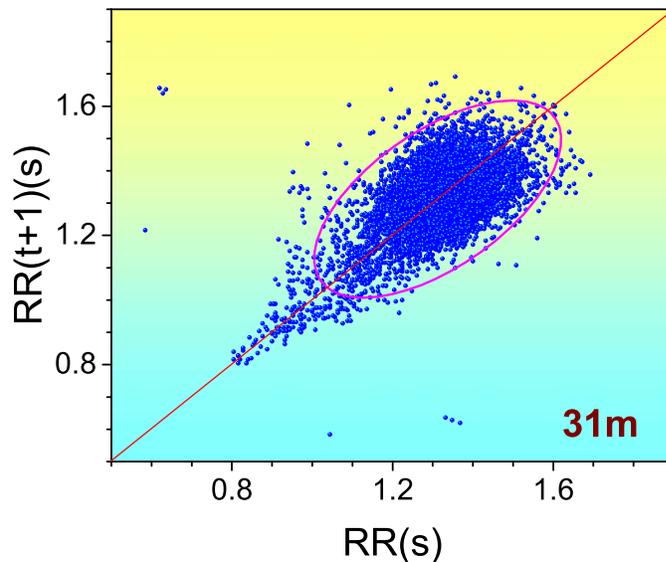


Figura 4.13: Gráfico normal. Diagrama de Poincaré del intervalo RR del electrocardiograma de un sujeto masculino de 31 años (datos de Physionet). La línea roja es la identidad y la elipse representa la zona donde esta el 95 % de los datos.

LONGITUD Y ANCHO DEL *CLUSTER* PRINCIPAL:

Lo primero que se debe considerar es la longitud y ancho del *clusters* principal (el *clusters* a lo largo de la línea de identidad; La longitud se mide desde el punto cero del gráfico a lo largo de la línea de identidad). La longitud refleja la contribución de los componentes no respiratorios de la VFC total. La longitud del *clusters* es más la VFC total afectada por los componentes no respiratorios. El ancho de este *clusters* muestra cómo la arritmia del seno respiratorio contribuye al total de la VFC. De nuevo, cuanto más amplio sea este *clusters*, mayor será el efecto de la arritmia respiratoria a la VFC total. Figuras (4.14), (4.15) y (4.16)



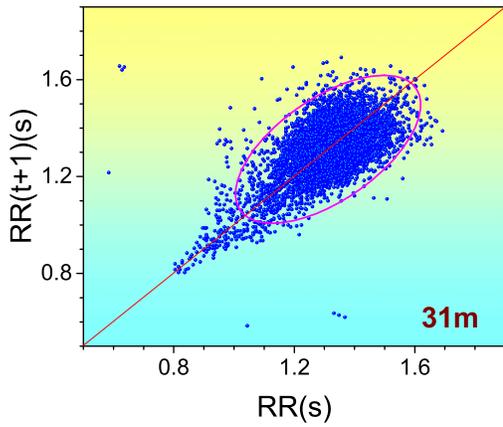


Figura 4.14: Normal.

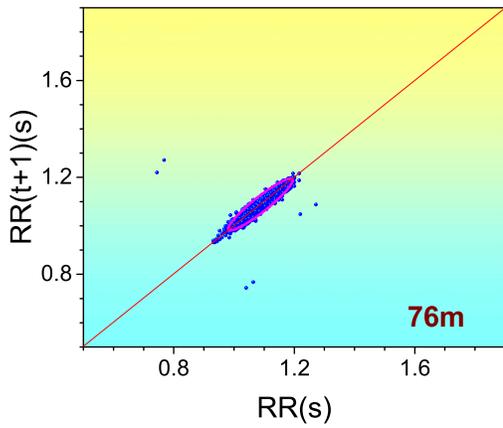


Figura 4.15: Forma estrecha: dominancia de los componentes no respiratorios regulación de la frecuencia cardíaca (prevalece el sistema simpático)

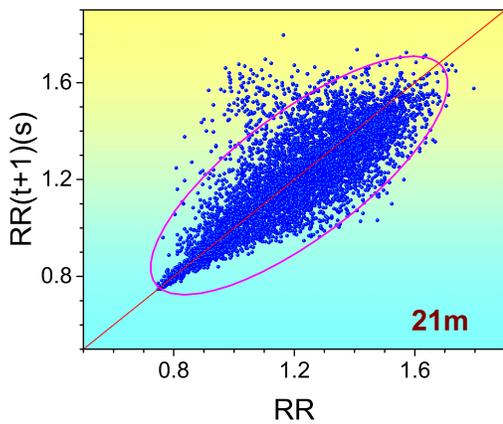


Figura 4.16: Forma ancha: dominancia de los componentes respiratorios regulación de la frecuencia cardíaca (prevalece el sistema parasimpático)





Posición del grupo principal

La segunda característica importante es la posición de el *clusters* principal en el gráfico. Puede indicar qué el sistema nervioso tiene una mayor influencia en la frecuencia cardíaca (simpático o parasimpático). Figuras (4.17) y (4.18).

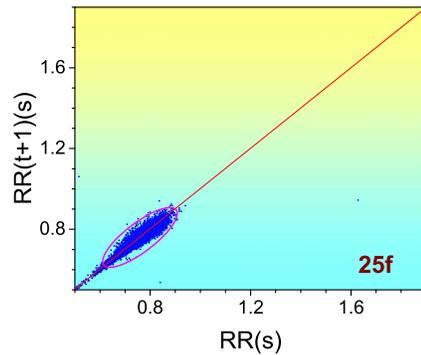


Figura 4.17: Si la ubicación de este *clusters* está más bien en la parte inferior del gráfico, el simpático prevalece y las taquicardias pueden ser encontradas en el registro. Típicamente, este *clusters* también tiende a ser muy estrecha, ya que con RR más corto, la variabilidad se hace más pequeña.

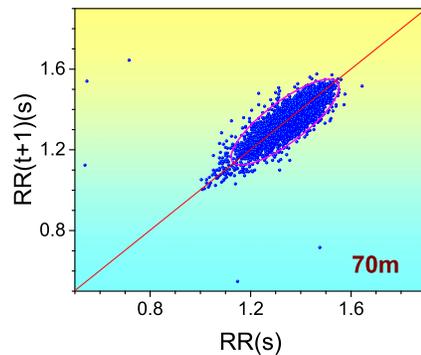


Figura 4.18: Situación opuesta sucede con el *clusters* principal apareciendo en la esquina superior derecha. Tal aspecto es una evidencia de el parasimpático tiene un alto impacto en la frecuencia cardíaca del paciente. Entonces está presente la bradicardia. A menudo, el *clusters* principal en la posición superior derecha tiende a ser bastante ancha (Lo que refleja el hecho de que la VFC se hace más alta con menor ritmo cardíaco con mayor RR).





Existencia de puntos fuera de la *clusters* principal

Si hay otros *clusters* (o incluso puntos individuales) en la gráfica que está significativamente separada de la principal, la aparición de arritmias puede esperarse. Típicamente estos grupos (puntos individuales) representan prematuras supraventriculares o latidos ventriculares o pausas, cada punto por encima de la línea en ambos ejes debe ser inspeccionado para una posible pausa aparente. Figura (4.19).

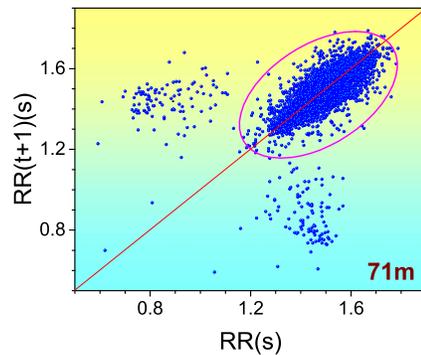


Figura 4.19: Puntos fuera del *clusters* principal

Imagen rota (derramada)

Una gran cantidad de puntos que no tienden a crear *clusters* parecen ser distribuidos al azar en el gráfico puede ser a menudo sólo una señal del artefacto, pero a veces son una prueba de Fibrilación o Flutter auricular. La imagen en el gráfico entonces a menudo parece destrozado o derramado. Seleccionando el área deseada en esa imagen permite revelar una señal ECG correspondiente y distinguir entre la fibrilación, el aleteo o el ruido.



Simetría

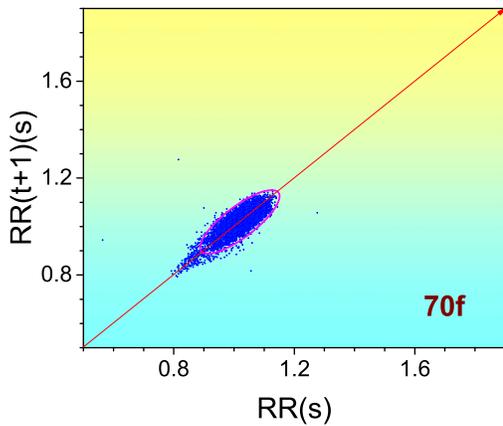


Figura 4.20: La simetría a lo largo de la línea de identidad es el último factor que debe ser considerado en el análisis del gráfico de Poincaré.

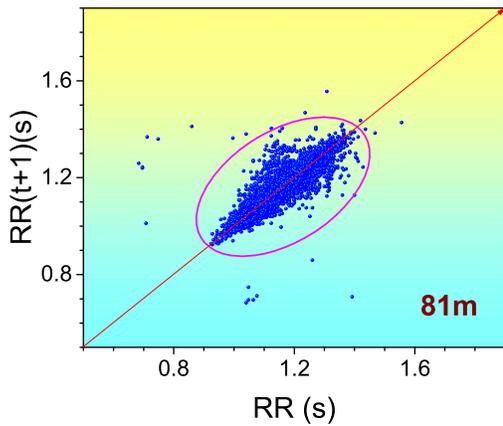


Figura 4.21: Cuando el cluster principal muestra asimetría, es posible la aparición de trastornos del ritmo.

RESUMEN[37]

VENTAJAS

- ♥ Herramienta de visualización simple.
- ♥ Identificador atípico (latido ectópico o problemas con el artefacto).
- ♥ Posibles ideas sobre la variabilidad a corto y largo plazo.

LIMITACIONES

- ♥ Estadísticas derivadas no independientes de otras medidas del dominio del tiempo.





Análisis de la densidad espectral de potencia (PSD)

Una medida común de VFC es la **densidad espectral de potencia** (PSD) de la señal, que refleja la forma en la varianza de la serie de tiempo IBI se distribuye como una función de la frecuencia (f), dejando al descubierto los componentes cíclicos responsables de la variabilidad en el período de registro. PSD se define como el cuadrado de la amplitud de la transformada de Fourier de la señal de **intervalo entre latidos** (IBI). Comúnmente, las diferentes bandas espectrales se distinguen en el PSD: una región de muy baja frecuencia (VLF, $f < 0.04$ Hz), una región de baja frecuencia (LF, $0.04 < f < 0.15$ Hz), y una región de alta frecuencia (HF, $0.15 < f < 0.4$ Hz).

La **transformada directa de Fourier**, del dominio de la frecuencia y el tiempo, de la función $x(t)$ se define como:

$$\mathcal{F}[x(t)] = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)\epsilon^{-i\omega t} dt = X(\omega) \quad (4.6)$$

y la transformada inversa de Fourier, la frecuencia del dominio del tiempo, de $X(\omega)$ es

$$\mathcal{F}^{-1}[X(\omega)] = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} X(\omega)\epsilon^{-i\omega t} d\omega = x(t). \quad (4.7)$$

A pesar de estas expresiones son en sí mismos explicativas, un breve ejemplo ilustrativo se presentará para ayudar a relacionar los dos dominios.

Si una representación de la función arbitraria del tiempo de una señal eléctrica periódica, $f(t)$, se gráfica frente al tiempo como se muestra en la figura (4.22).

Su transformada de Fourier indicaría un contenido espectral que consiste en una componente de corriente directa (CD), una componente de frecuencia fundamental ω_0 , un $5\omega_0$ quinto componente armónico y un noveno $9\omega_0$ componente armónico figura (4.23).

Esto esta ilustrativamente mejor visto en la figura (4.24), que la superposición de éstas componentes de frecuencia de hecho, se obtiene la función de tiempo original $f(t)$.



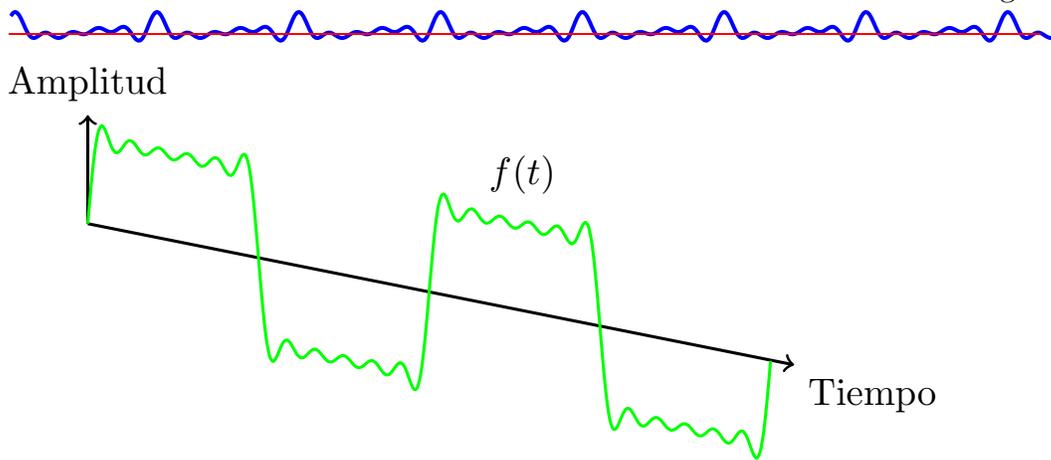


Figura 4.22: Señal eléctrica $f(t)$

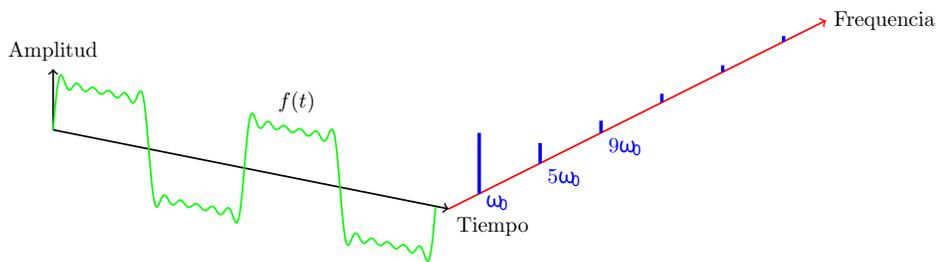


Figura 4.23: Composición espectral o espectro $F(\omega)$ o $f(t)$

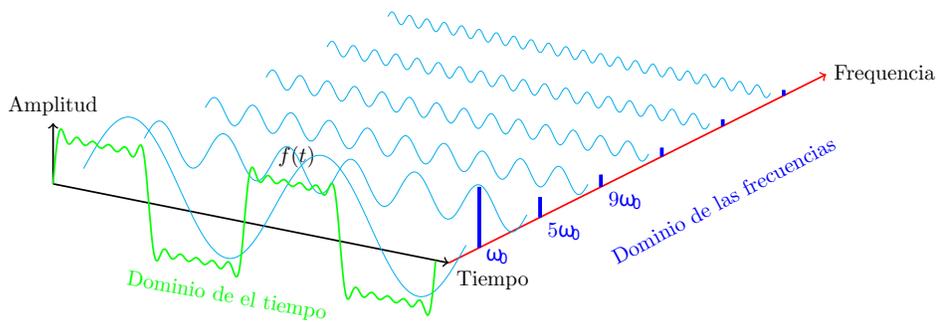


Figura 4.24: Combinación del dominio del tiempo y gráfico del dominio de la frecuencia

Energía y potencia

En la sección anterior, la señal de las funciones del dominio de la frecuencia y el tiempo estaban relacionadas con el uso de las transformadas de Fourier. Una vez más, la misma relación se hará en esta sección pero el énfasis pertenecerá a la señal de potencia y energía.



El teorema de Parseval se refiere a la representación de la energía, $\omega(t)$, en el dominio del tiempo al dominio de frecuencia por la siguiente relación:

$$\omega(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f_1(t)f_2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}_1(f)\mathcal{F}_2(f)df \quad (4.8)$$

donde es $f(t)$ una señal arbitraria que varía en función del tiempo y \mathcal{F} es su representación de la transformada de Fourier equivalente en el dominio de la frecuencia.

La demostración de esto es simplemente

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_1(t)f_2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} f_1(t)f_2(t)dt \quad (4.9a)$$

Dejando que $\mathcal{F}_1(f)$ sea la transformada de Fourier de $f_1(t)$

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_1(t)f_2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}_1(f)\epsilon^{i2\pi ft}df \right] f_2(t)dt \quad (4.9b)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \left[\mathcal{F}_1(f) \int_{-\infty}^{\infty} \epsilon^{i2\pi ft}df \right] f_2(t)dt \quad (4.9c)$$

arreglando el integrando resulta

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_1(t)f_2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\mathcal{F}_1(f) \int_{-\infty}^{\infty} f_2(t)\epsilon^{i2\pi ft}dt \right] df \quad (4.9d)$$

y el factor en los paréntesis se ve que es $\mathcal{F}_2(-f)$ donde $\mathcal{F}_2(-f) = \mathcal{F}_2^*(f)$ el conjugado de $\mathcal{F}_2(f)$ de modo que

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_1(t)f_2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}_1(f)\mathcal{F}_2(-f)df \quad (4.9e)$$

Un corolario de este teorema es la condición $f_1(t) = f_2(t)$, entonces $\mathcal{F}(-f) = \mathcal{F}^*(f)$, es el complejo conjugado de $\mathcal{F}(f)$, y

$$\omega(t) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)^2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} \mathcal{F}(f)\mathcal{F}^*(f)df \quad (4.10a)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} |\mathcal{F}(f)|^2 df \quad (4.10b)$$

Esto simplemente dice que la energía total en una señal $f(t)$ es igual al área bajo el cuadrado de la magnitud de su transformada de Fourier. $|\mathcal{F}(f)|^2$ se suele llamar la **densidad de energía**, **densidad espectral**, o función de **densidad espectral de potencia** y $|\mathcal{F}(f)|^2 df$ describe la densidad de energía de la señal contenida en la banda de frecuencia diferencial de f a $f + dF$.





Para señales periódicas, la ecuación (4.10) se puede utilizar para definir la potencia media, P_{avg} , durante un intervalo de tiempo t_2 a t_1 de la integración de $|f(t)|^2$ de t_1 a t_2 y entonces obteniendo el promedio y después dividiendo el resultado entre $t_2 - t_1$ o

$$P_{avg} = \frac{1}{t_2 - t_1} \int_{-\infty}^{\infty} f(t)^2(t) dt \quad (4.11a)$$

$$= \frac{1}{T} \int_0^T f(t)^2(t) dt \quad (4.11b)$$

donde T es el período de la señal.

Después de haber establecido las definiciones de esta sección, la energía ahora se puede expresar en términos de potencia, $P(t)$,

$$\omega(t) = \int_{-\infty}^{\infty} [f(t)]^2 dt \quad (4.12a)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} P(t) dt \quad (4.12b)$$

como la potencia como la razón del cambio de la energía en el tiempo.

$$P(t) = \frac{d\omega(t)}{dt} \quad (4.13)$$

Como nota final aclaratoria, de nuevo, $|\mathcal{F}(f)|^2$ y $P(t)$, tal como se utiliza en las ecuaciones (4.12b) y (4.2), se denominan comúnmente en toda la literatura técnica, la densidad de energía, la densidad espectral, o funciones de densidad espectral de potencia, (PSD). Además, puede ser PSD interpretado como la potencia promedio asociada con un ancho de banda de un hertz centrada en f hertz.

Señales aleatorias

Se hizo evidente en las secciones anteriores que el uso de Transformadas de Fourier para el análisis de sistemas lineales está muy extendido y con frecuencia conduce a un ahorro de trabajo.

En vista de la utilización de métodos en el dominio de frecuencia para el análisis del sistema, es natural preguntarse si los mismos métodos siguen siendo aplicables cuando se considera un sistema de entrada de señal aleatoria. como podrá verse en breve, con algunas modificaciones, que seguirán siendo útiles y los métodos modificados ofrecen esencialmente las mismas ventajas en tratar con señales aleatorias como con las señales no aleatoria.

Es apropiado preguntar si la transformada de Fourier se puede utilizar para el análisis de cualquier función muestra aleatoria. Sin demostrarlo, dos



razones pueden ser discutidas, que hacen que la transformación de las ecuaciones (4.6) y (4.7) no sean válidas.

En primer lugar, $X(\omega)$ es una variable aleatoria, ya que, para cualquier ω fijo, cada muestra estaría representada por un valor diferente de el conjunto de funciones muestra posibles. Por lo tanto, no es una representación de frecuencia del proceso, pero sólo de una parte del proceso. Todavía podría ser posible, sin embargo, Para utilizar esta función mediante la búsqueda de su valor medio o esperado sobre el conjunto excepto que la segunda razón explica este enfoque. La segunda razón para no usar el $X(\omega)$ de las ecuaciones (4.6) y (4.7) es que, para procesos estacionarios, casi nunca existe. De hecho, una de las condición es para una función de tiempo sea una transformada de Fourier es que sea integrable de modo que,

$$\int_{-\infty}^{\infty} |x(t)| dt < \infty \quad (4.14)$$

Una muestra de un proceso aleatorio estacionario nunca puede satisfacer esta condición (con la excepción de funciones generalizadas que incluyan los impulsos, etcétera) con el argumento de que si una señal tiene potencia distinto de cero, entonces tiene energía infinita y si tiene energía finita entonces tiene cero de potencia (potencia media). En breve, se verá que la clase de funciones que no tengan integral de Fourier, debido a la ecuación (4.14), pero cuya potencia promedio es finita puede ser descrito por medios estadísticos.

Suponiendo $x(t)$ sea una función muestra de un proceso estocástico, una versión truncada de la función $x_T(t)$ definida como

$$x_T(t) = \begin{cases} x(t) & |t| \leq T \\ 0 & |t| > T \end{cases} \quad (4.15)$$

y

$$x(t) = \lim_{T \rightarrow \infty} x_T(t) \quad (4.16)$$

Esta función truncada se define de modo que la transformada de Fourier de $x_T(t)$ se pueda tomar. Si $x(t)$ es una señal de potencia, entonces recordemos que la transformada de una señal de este tipo no está definida

$$\int_{-\infty}^{\infty} |x(t)| dt \quad \text{al menos que sea} \quad \infty \quad (4.17)$$

pero como

$$\int_{-\infty}^{\infty} |x(t)| dt < \infty$$





La transformada de Fourier de la función par trunca $x_T(t)$ por lo tanto se puede tomar utilizando las ecuaciones (4.6) y (4.7). Como $x(t)$ es una señal de potencia, debe ser una función de densidad espectral de potencia de la misma y el área total bajo esta densidad debe ser la potencia media a pesar de este hecho, $x(t)$ no es una transformada de Fourier.

Recordando la ecuación (4.10) y utilizando x_T como función trunca

$$\int_{-\infty}^{\infty} x_T^2(t)dt = \int_{-\infty}^{\infty} |X_T(f)|^2 df \quad (4.18)$$

y dividiendo ambos lados por $2T$

$$\frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} x_T^2(t)dt = \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} |X_T(f)|^2 df \quad (4.19)$$

de el lado izquierdo de la ecuación (4.19) el significado físico debe ser proporcional a la potencia promedio de la función muestra en el intervalo de tiempo $-T$ a T . Esto supone que $x_T(t)$ es un voltaje (corriente) asociado con una resistencia. Más precisamente, es el cuadrado del **valor eficaz** de $x_T(t)$ y para un proceso ergódico se aproxima al valor de la **media cuadrática** del proceso cuando T tiende a infinito.

En este punto particular, sin embargo, el límite cuando T se acerca al infinito no puede ser tomada desde $X_T(f)$ no existente en el límite. Recordemos, sin embargo, $X_T(f)$ es una variable aleatoria con respecto al conjunto de funciones muestra de la cuál $x(t)$ fue tomada. El límite del **valor esperado** de

$$\frac{1}{2\pi} |X_T(f)|^2$$

se puede suponer razonablemente que existe desde que su integral, la ecuación (4.19), es siempre positiva y ciertamente existe. Si las expectativas $E\{ \quad \}$, de ambos lados de la ecuación (4.19) dan

$$E \left\{ \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} x_T^2(t)dt \right\} = E \left\{ \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} |X_T(f)|^2 df \right\} \quad (4.20)$$

a continuación, intercambiando la integración la expectatación y al mismo tiempo tomando el límite cuando $T \rightarrow \infty$

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} \bar{x}^2(t)dt = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} E\{|X_T(f)|^2\} df \quad (4.21)$$

resultando





$$\langle \bar{x}^2(t) \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{E\{|X_T(f)|^2\}}{2T} df \quad (4.22)$$

donde $\bar{x}^2(t)$ se define como el valor cuadrático medio (denota el conjunto promedio y $\langle \ \rangle$ significa un promedio del tiempo).

Para procesos estacionarios, el tiempo promedio de el valor medio cuadrático es igual al valor medio cuadrático de manera que la ecuación (4.22) puede ser reformulada como

$$\bar{x}^2(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{E\{|X_T(f)|^2\}}{2T} df \quad (4.23)$$

El integrando de la parte derecha de la ecuación (4.23), similar a la ecuación (4.10), que se llama **densidad espectral de energía** o **función de densidad espectral de potencia** de un proceso aleatorio y será designado por $S(f)$ donde

$$S(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{E\{|X_T(f)|^2\}}{2T} \quad (4.24)$$

Recordemos que $T \rightarrow \infty$ no es posible antes de tomar el valor de expectación.

$S(f)$ tiene las unidades de $V^2 \cdot s$ y su integral, la ecuación (4.23), conduce al valor cuadrático medio, por lo tanto,

$$\bar{x}^2(t) = \int_{-\infty}^{\infty} S(f) df \quad (4.25)$$

Después de haber hecho el vínculo entre la función de densidad espectral de potencia $S(f)$ y las estadística, un teorema importante de la estimación espectral de potencia puede ser desarrollado ahora.

Usando la ecuación (4.24) y recordando que $X_T(f)$ es la transformada de Fourier de $x_T(t)$, suponiendo un proceso no estacionario,

$$S(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{E\{|X_T(f)|^2\}}{2T} \quad (4.26)$$

$$S(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} E \left\{ \int_{-\infty}^{\infty} x_T(t_1) e^{i\omega t_1} dt_1 \int_{-\infty}^{\infty} x_T(t_2) e^{i\omega t_2} dt_2 \right\} \quad (4.27)$$



Tenga en cuenta que $|X_T(f)|^2 = X_T(f)X_T(-f)$ y que con el fin de distinguir las variables de integración cuando la ecuación (4.27) se manipuleo introduciendo los subíndices de t_1 y t_2 . Por lo tanto, (véase el Apéndice B)

$$S(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \left\{ \frac{1}{2T} E \left[\int_{-\infty}^{\infty} dt_2 \int_{-\infty}^{\infty} \epsilon^{-i\omega t_2 - t_1} x_T(t_1) x_T(t_2) dt_1 \right] \right\} \quad (4.28)$$

$$= \left\{ \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} dt_2 E [x_T(t_1) x_T(t_2)] \epsilon^{-i\omega t_2 - t_1} dt_1 \right\} \quad (4.29)$$

Por último, la expectación $E[x_T(t_1)x_T(t_2)]$ es reconocida como la autocorrelación, $R_{xx}(t_1, t_2)$ en función de un proceso truncado donde

$$\begin{aligned} E[x_T(t_1)x_T(t_2)] &= R_{xx}(t_1, t_2) \quad |t_1|, |t_2| \leq T \\ &= 0 \quad \text{en todos lados} \end{aligned}$$

substituyendo

$$\begin{aligned} t_2 - t_1 &= \tau \\ dt_2 &= d\tau \end{aligned}$$

la ecuación (4.29) siguiente se hace

$$S(f) = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-\infty}^{\infty} d\tau \int_{-T}^T R_{xx}(t_1, t_1 + \tau) \epsilon^{-i\omega\tau} dt \quad (4.30)$$

o

$$S(f) = \left\{ \left[\int_{-\infty}^{\infty} \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{2T} \int_{-T}^T R_{xx}(t_1, t_1 + \tau) dt_1 \right] \epsilon^{-i\omega\tau} \right\} d\tau \quad (4.31)$$

Vemos entonces que la densidad especial es la transformada de Fourier de la media de tiempo de la función de autocorrelación. La relación de la ecuación (4.31) es válida para un proceso no estacionario.

Para el proceso estacionario, la función de autocorrelación es independiente del tiempo y por lo tanto

$$\langle R_{xx}(t_1, t_1 + \tau) \rangle = R_{xx}(\tau) \quad (4.32)$$

De aquí se deduce que la densidad espectral de un proceso aleatorio estacionario es simplemente la transformada de Fourier de la función de autocorrelación donde





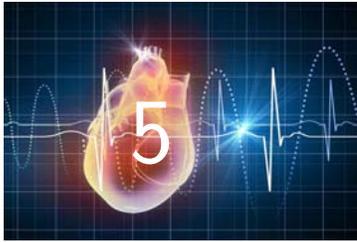
$$S(f) = \int_{-\infty}^{\infty} R_{xx}(\tau) \epsilon^{-i\omega t} d\tau \quad (4.33)$$

y

$$R_{xx}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} S(f) \epsilon^{-i\omega t} df \quad (4.34)$$

son descritas como el **Teorema de Wiener-Khintchine**

La relación de Wiener-Khintchine es de fundamental importancia en el análisis de señales aleatorias ya que proporciona un enlace entre el dominio del tiempo (función de correlación, $R_{xx}(\tau)$) y el dominio de frecuencia (densidad espectral, $S(f)$). Teniendo en cuenta que la unicidad es de hecho la transformada de Fourier. Entonces, de ello se sigue que para un proceso aleatorio estacionario la función de autocorrelación es la transformada inversa de la función de densidad espectral. Para el proceso no estacionario, sin embargo, la función de autocorrelación no puede ser recuperada por la densidad espectral. Sólo el tiempo promedio de la correlación es recuperado, Ecuación (4.31).



Resultados y Discusión

5.1 Análisis en el dominio del tiempo

De la información obtenida del banco de datos de Fantasía en Physionet [35] se obtuvieron series de tiempo fisiológicas de presión, respiración, electrocardiograma e intervalo RR, todas ellas importantes indicadores del funcionamiento del corazón, a un grupo de sujetos clasificados como sanos (control) de distintas edades y sexo. Formamos cuatro grupos de estudio:

- ♥ 7 mujeres jóvenes de 21 a 32 años de edad (27 ± 4 años).
- ♥ 8 mujeres adultas mayores de 70 a 85 años de edad (74 ± 5 años).
- ♥ 7 hombres jóvenes de 21 a 31 años de edad (25 ± 5 años).
- ♥ 9 hombres adultos mayores de 70 a 83 años de edad (75 ± 5 años).

Las series de tiempo de electrocardiogramas se muestran en las figuras (5.1) y (5.2) y su relación con la respiración están en las figuras (5.3) y (5.4). Debido a que no hay registros suficientes de presión arterial para todos los pacientes no analizaremos esos datos, la de RR se utilizará más tarde para el mapeo de Poincaré.

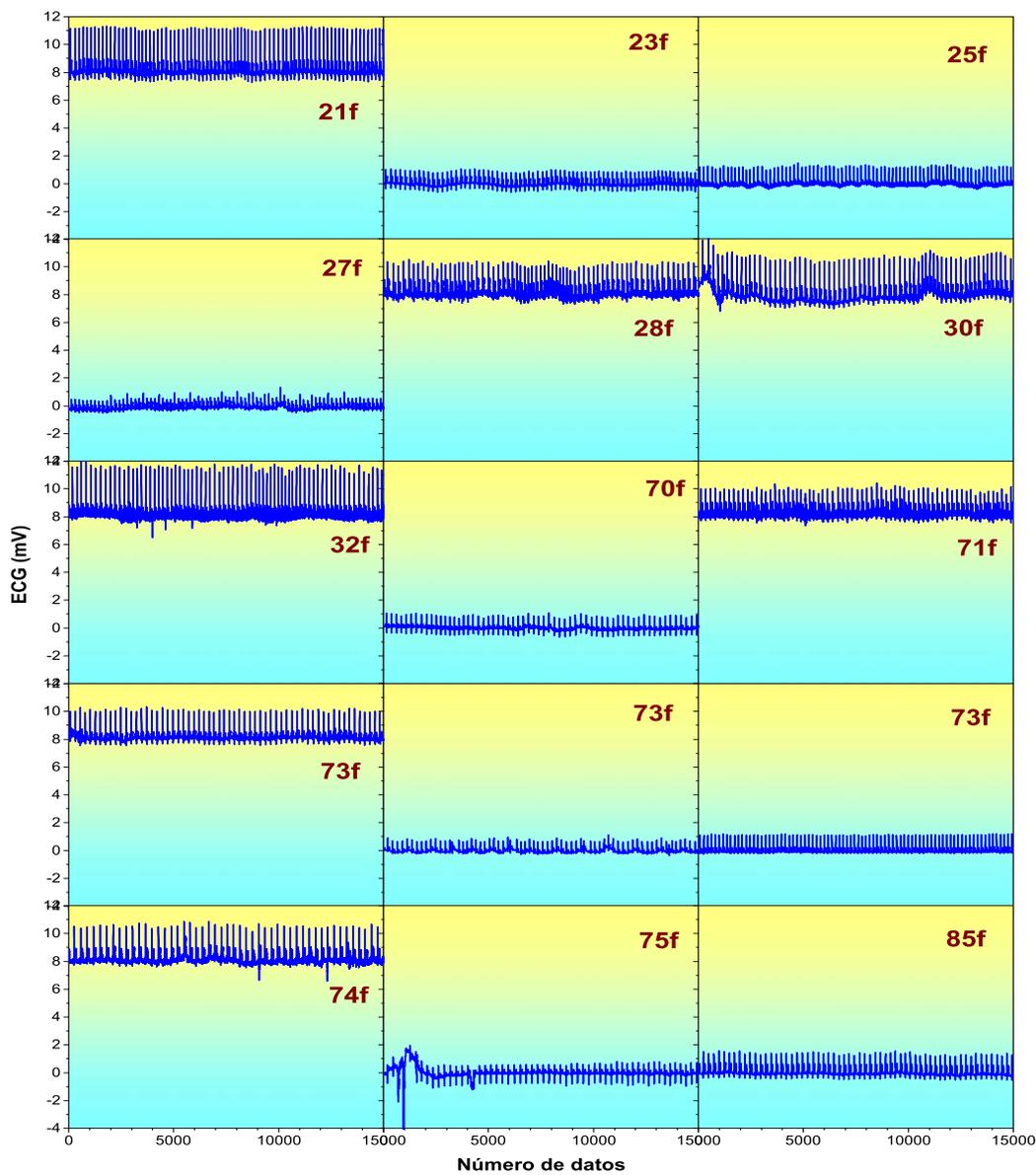


Figura 5.1: Serie de tiempo (Electrocardiograma) de mujeres de distintas edades.



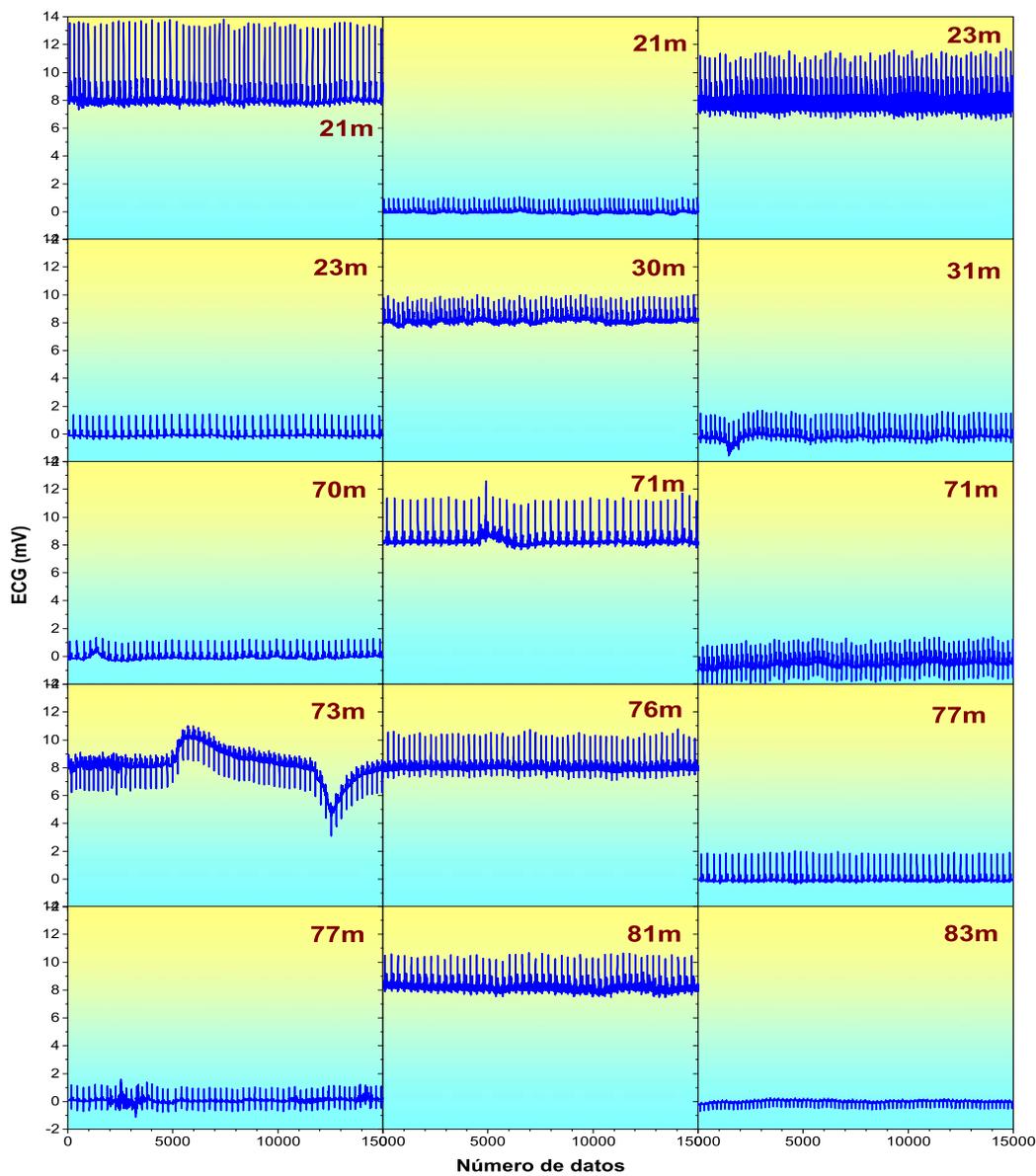


Figura 5.2: Serie de tiempo (Electrocardiograma) en hombres de distintas edades.



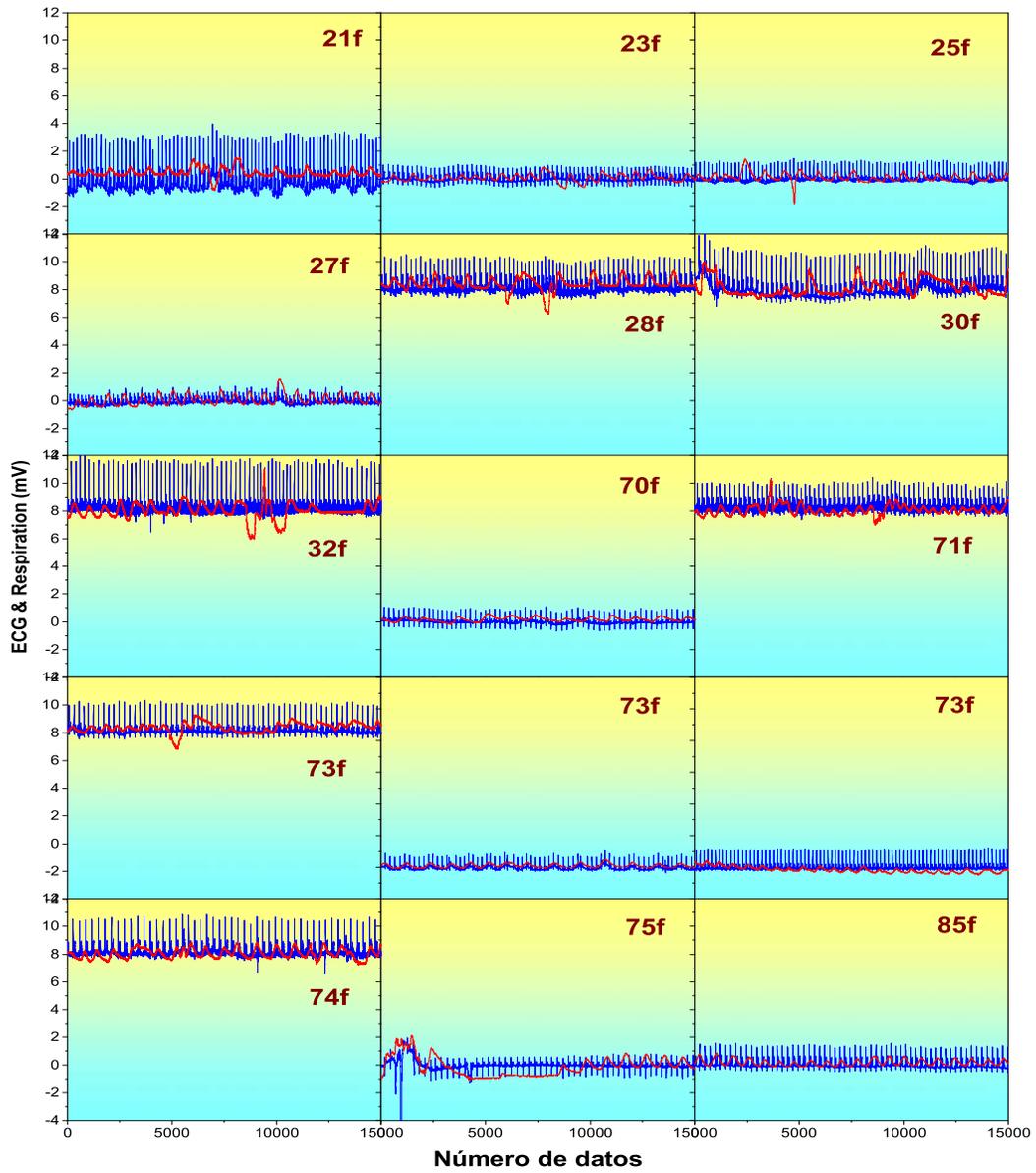


Figura 5.3: Series de tiempo conjunta de ECG y Respiración en Mujeres



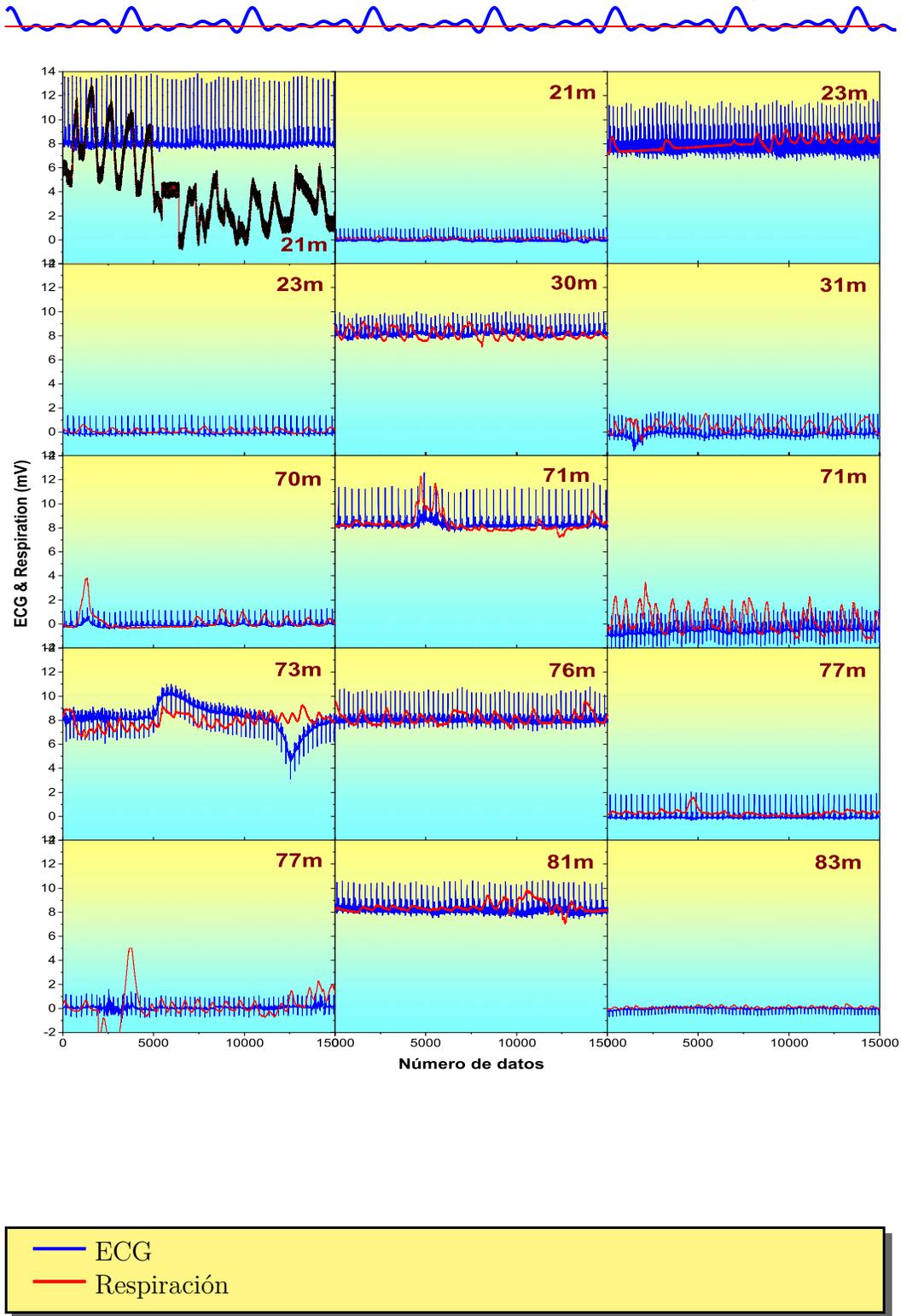


Figura 5.4: Serie de tiempo conjunta de ECG y Respiración en Hombres



En la figuras (5.3) y (5.4) podemos ver la estrecha relación que hay entre la respiración y el ECG y ya se puede notar la diferencia entre géneros y edades. Ya que en el caso de los hombres jóvenes tienen mejor control respiratorio, las mujeres jóvenes por el contrario presentaban variables alteraciones lo que se modifica al correr de los años ya que la tendencia se modifica de forma inversa.

Ahora encontramos los valores de la Desviación estándar, Sesgo, Curtosis y su media para el ECG y el intervalo RR para mujeres y para hombres.





MUJERES (ECG)				
	EDAD	SD	SESGO	CURTOSIS
Mujeres jóvenes	21	0.5274	3.7457	16.189
	23	0.1878	1.6182	5.046
	25	0.2017	3.5084	16.980
	27	0.1619	1.6665	6.023
	28	0.3829	2.1955	7.282
	30	0.5416	2.0187	6.251
	32	0.4639	4.0170	22.496
MEDIA	26.6	0.35	2.7	11.5
Mujeres mayores	70	0.1523	1.8121	10.430
	71	0.3155	2.0662	7.085
	73	0.2623	3.8409	22.200
	73	0.1419	2.2536	8.330
	73	0.1880	3.9352	18.430
	74	0.3698	2.9832	13.120
	75	0.3550	0.5800	16.560
	85	0.2466	2.4613	7.860
MEDIA	74.3	0.2500	2.5	13.000

HOMBRES (ECG)				
	EDAD	SD	SESGO	CURTOSIS
Hombres jóvenes	21	0.6956	0.985	28.86
	21	0.1418	3.867	19.94
	23	0.6355	1.531	4.50
	23	0.2134	3.965	19.55
	30	0.2913	2.071	6.88
	31	0.2839	1.567	9.79
MEDIA	24.8	0.38	2.3	14.9
Hombres mayores	70	0.1821	2.545	10.90
	71	0.3571	4.312	27.48
	71	0.3631	0.480	3.09
	76	0.3001	4.271	4.27
	77	0.2516	5.094	30.11
	77	0.1962	1.101	8.31
	81	0.3566	2.536	10.80
	83	0.1148	-1.996	6.06
MEDIA	75.8	0.27	2.3	12.6



MUJERES (RR)							
	Edad	Mediana	SD	CV	Sesgo	k	Alfa
Mujeres jóvenes	21	0.833	0.089	0.106	0.517	1.119	1.237
	23	0.872	0.065	0.074	-0.594	1.443	1.562
	25	0.759	0.060	0.079	0.156	2.598	2.604
	27	0.820	0.052	0.064	-0.674	2.843	2.923
	28	1.028	0.101	0.098	-0.971	1.253	1.589
	30	1.000	0.093	0.093	-0.588	0.267	0.652
	32	0.900	0.087	0.097	-0.568	-0.168	0.600
MEDIA	26	0.88	0.085	0.097	-0.3	2.0	2.0
Mujeres mayores	70	1.019	0.053	0.052	-0.979	1.958	2.190
	71	0.880	0.057	0.065	-0.218	0.579	0.622
	73	0.849	0.046	0.054	-1.031	7.201	7.274
	73	0.969	0.084	0.087	-1.765	10.935	11.077
	73	0.802	0.046	0.057	-0.835	13.052	13.079
	74	1.168	0.029	0.025	-4.82	8.623	9.880
	75	1.103	0.054	0.049	0.831	62.208	62.213
	85	1.070	0.048	0.045	-0.945	12.359	12.396
MEDIA	74	0.97	0.052	0.056	-1.5	8	8.1

HOMBRES (RR)							
	Edad	Mediana	SD	CV	Sesgo	k	Alfa
Hombres jóvenes	21	1.216	0.201	0.165	-0.110	-0.721	0.748
	21	0.983	0.107	0.109	-0.451	2.764	2.803
	23	1.046	0.102	0.098	-0.560	0.573	0.807
	23	1.069	0.109	0.102	0.166	0.533	0.567
	30	1.019	0.102	0.100	-0.648	1.345	1.496
	31	1.078	0.100	0.093	-0.211	0.448	0.504
MEDIA	25	1.10	0.121	0.109	-0.39	1.09	1.4
Hombres mayores	70	1.337	0.087	0.065	-1.503	12.125	12.218
	71	1.470	0.128	0.087	-2.248	10.316	10.559
	71	0.997	0.187	0.187	-1.086	2.911	3.113
	73	1.003	0.05104	0.050	-0.549	6.899	6.921
	76	1.087	0.043	0.040	-0.126	0.828	0.838
	77	1.182	0.045	0.038	-0.491	6.521	6.540
	77	1.147	0.069	0.060	-2.176	26.191	26.282
	81	1.162	0.117	0.101	22.422	1172.469	1172.684
	83	0.831	0.048	0.058	-2.485	25.592	25.712
MEDIA	75	1.13	0.083	0.074	-1.33	11.4	11.5

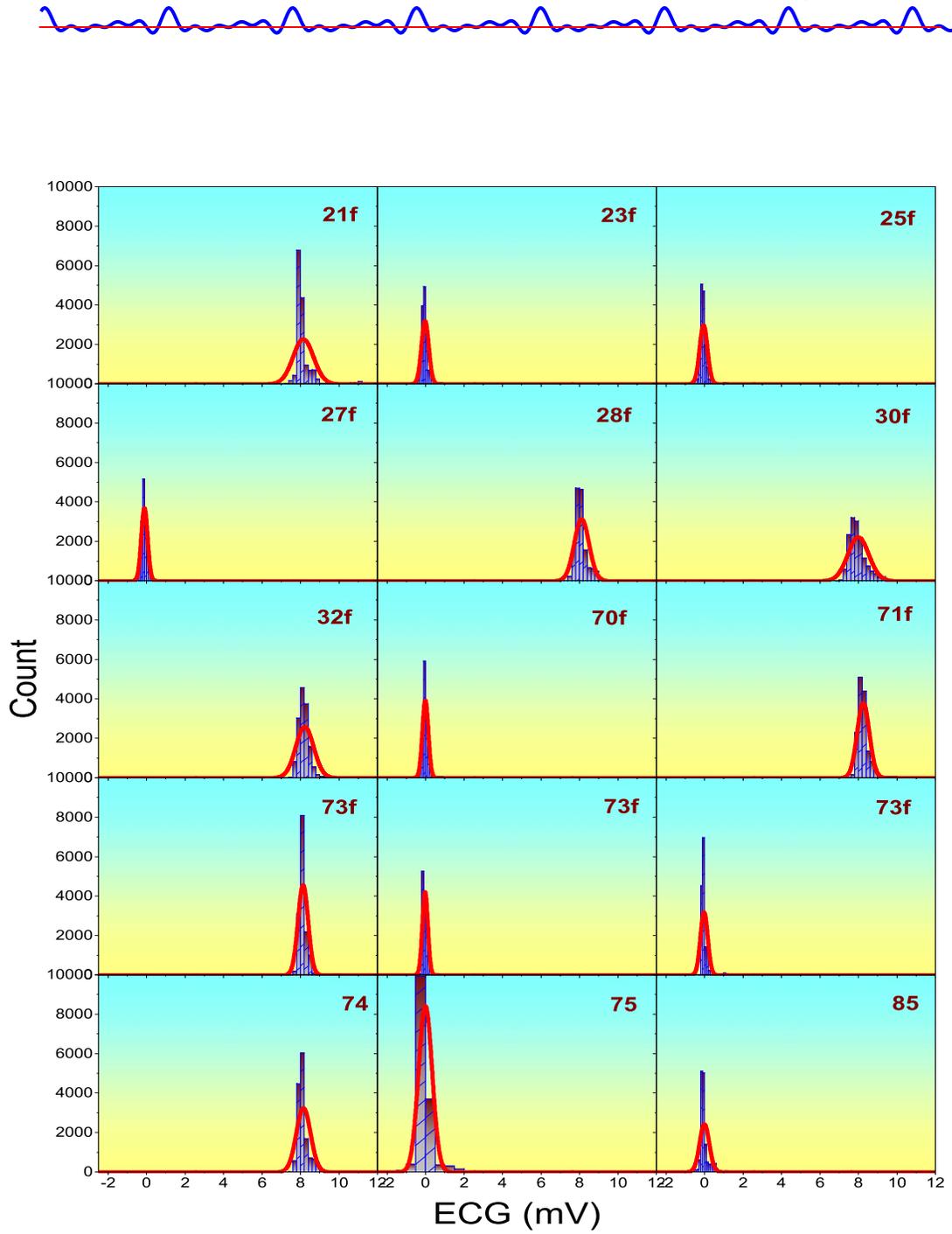


Figura 5.5: Histograma del ECG. (Mujeres)



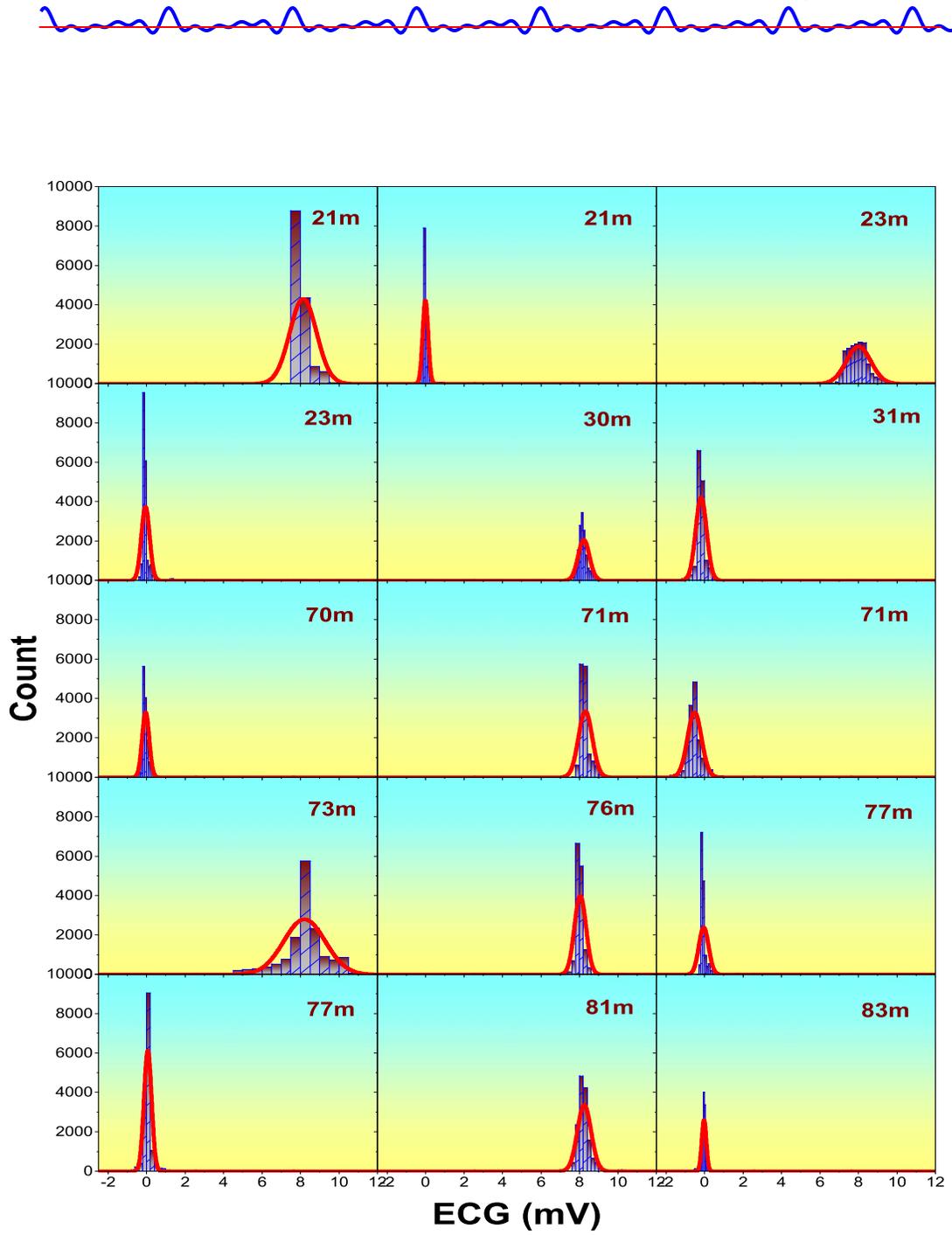


Figura 5.6: Histograma del ECG. (Hombres)





Dominio del tiempo					
Genero	Edad	SD	SD/m	Sk	k
M	25±4.7	0.11±0.038	0.10±0.027	-0.3±0.32	0.7±1.0
M	76±4.6	0.07±0.027	0.05±0.016	-0.8±0.89	10.0±12.0
F	26±4.1	0.07±0.021	0.08±0.018	-0.5±0.43	1.0±0.7
F	74±5	0.05±0.010	0.05±0.012	0.4±1.7	25.0±29.0



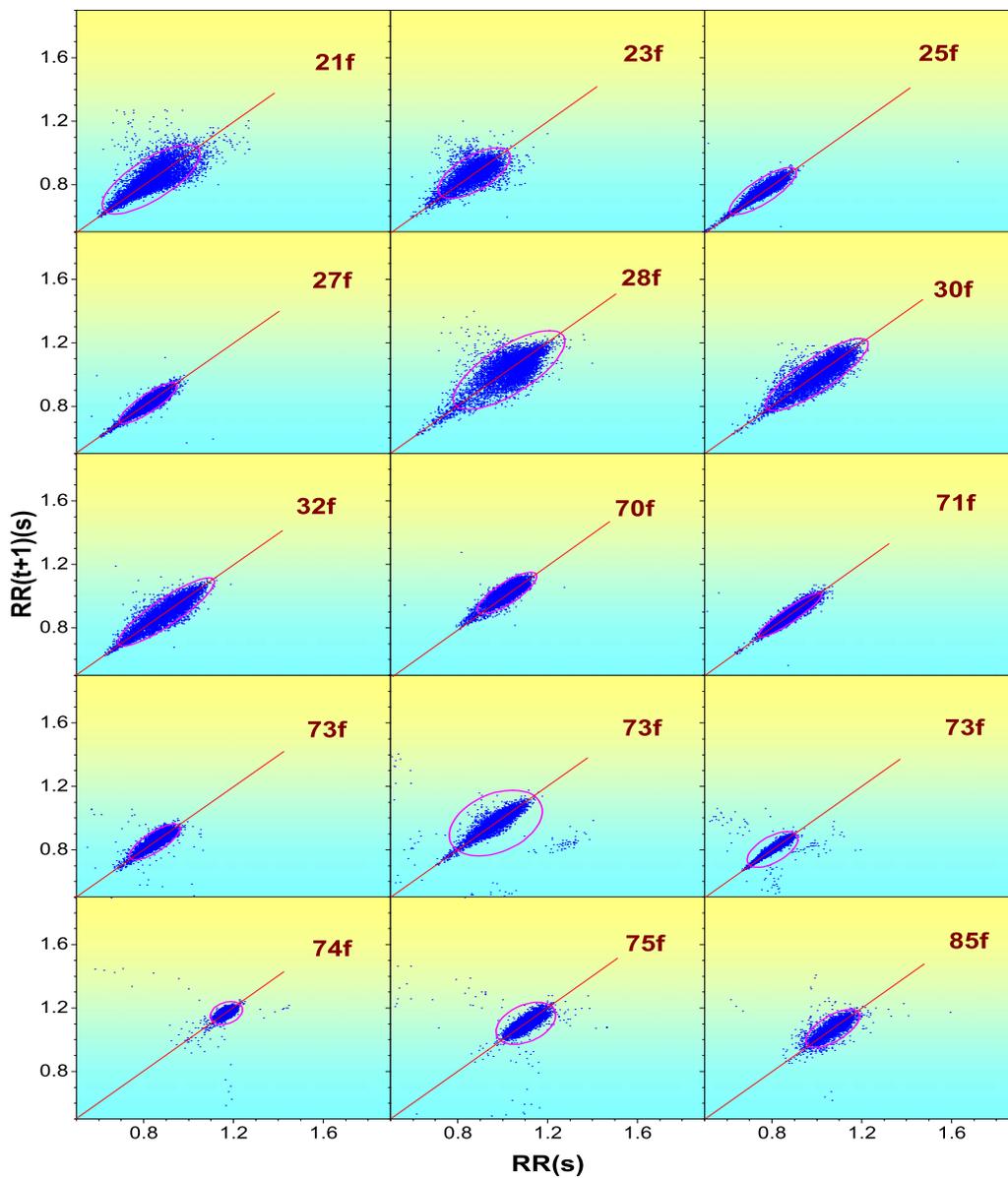


Figura 5.7: Gráficos de Poincaré. (Mujeres)



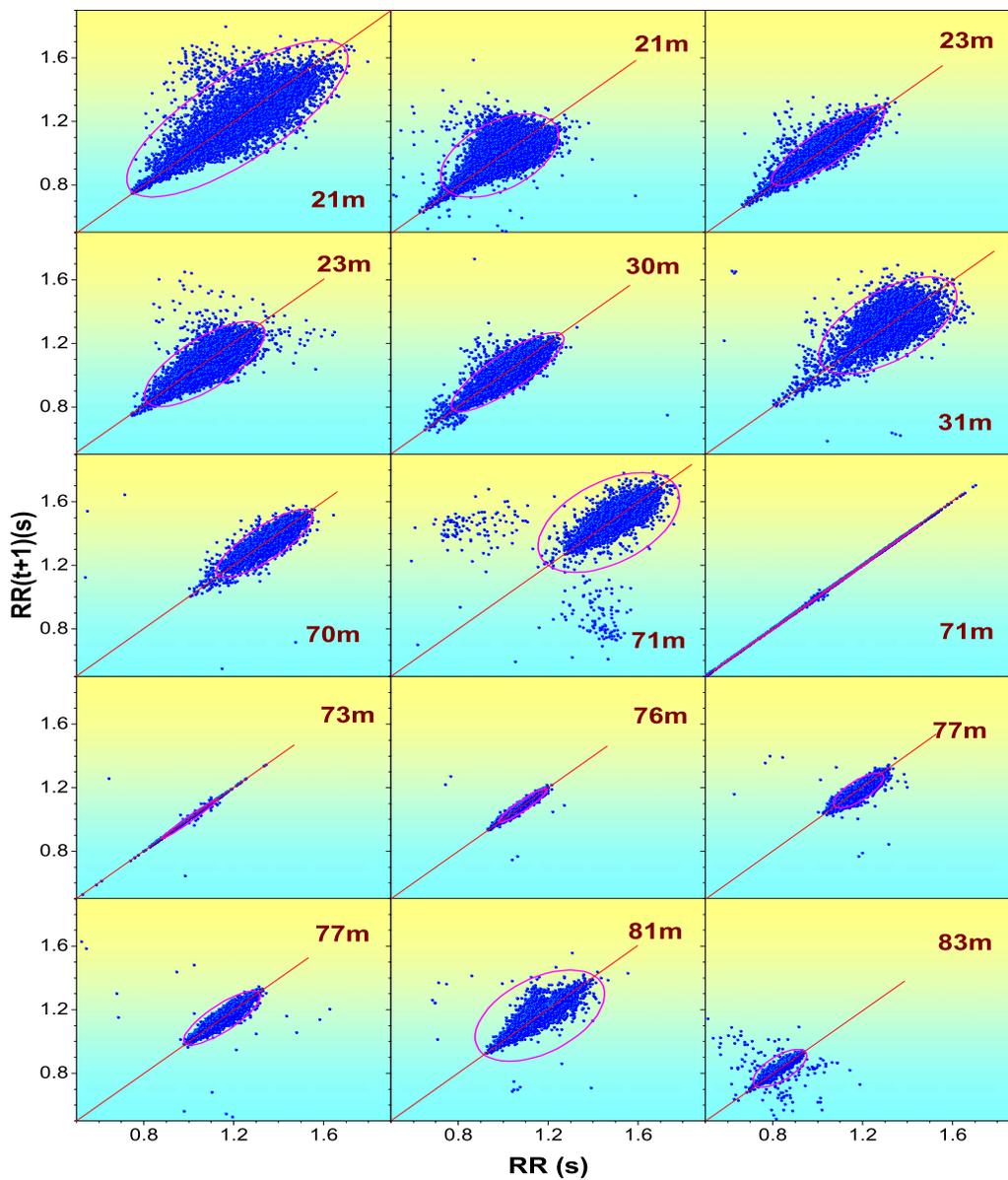


Figura 5.8: Gráficos de Poincaré. (Hombres)





Medidas no lineales						
Genero	Edad	SD1	SD2	e	Entropía	
M	25	53±18	147±53	0.93±0.039	1.5±1.1	
M	76	30±17	87±36	0.93±0.048	1.0±1.2	
F	26	33±11	97±28	0.93±0.036	1.5±1.1	
F	74	28±8.4	63±15	0.86±0.097	1.4±0.9	

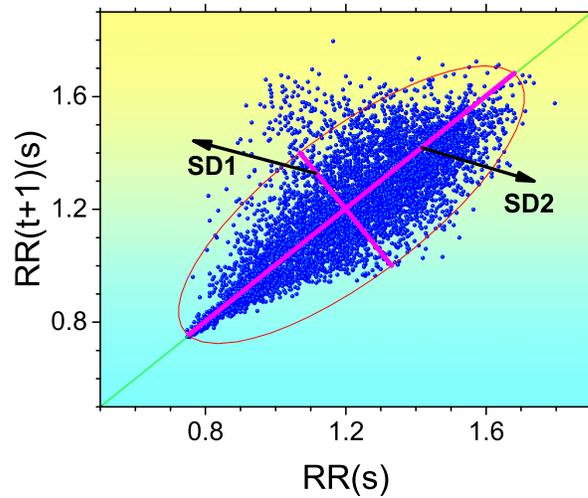


Figura 5.9: SD1 y SD2 en un gráfico de Poincaré





5.2 Análisis en el dominio de la frecuencia

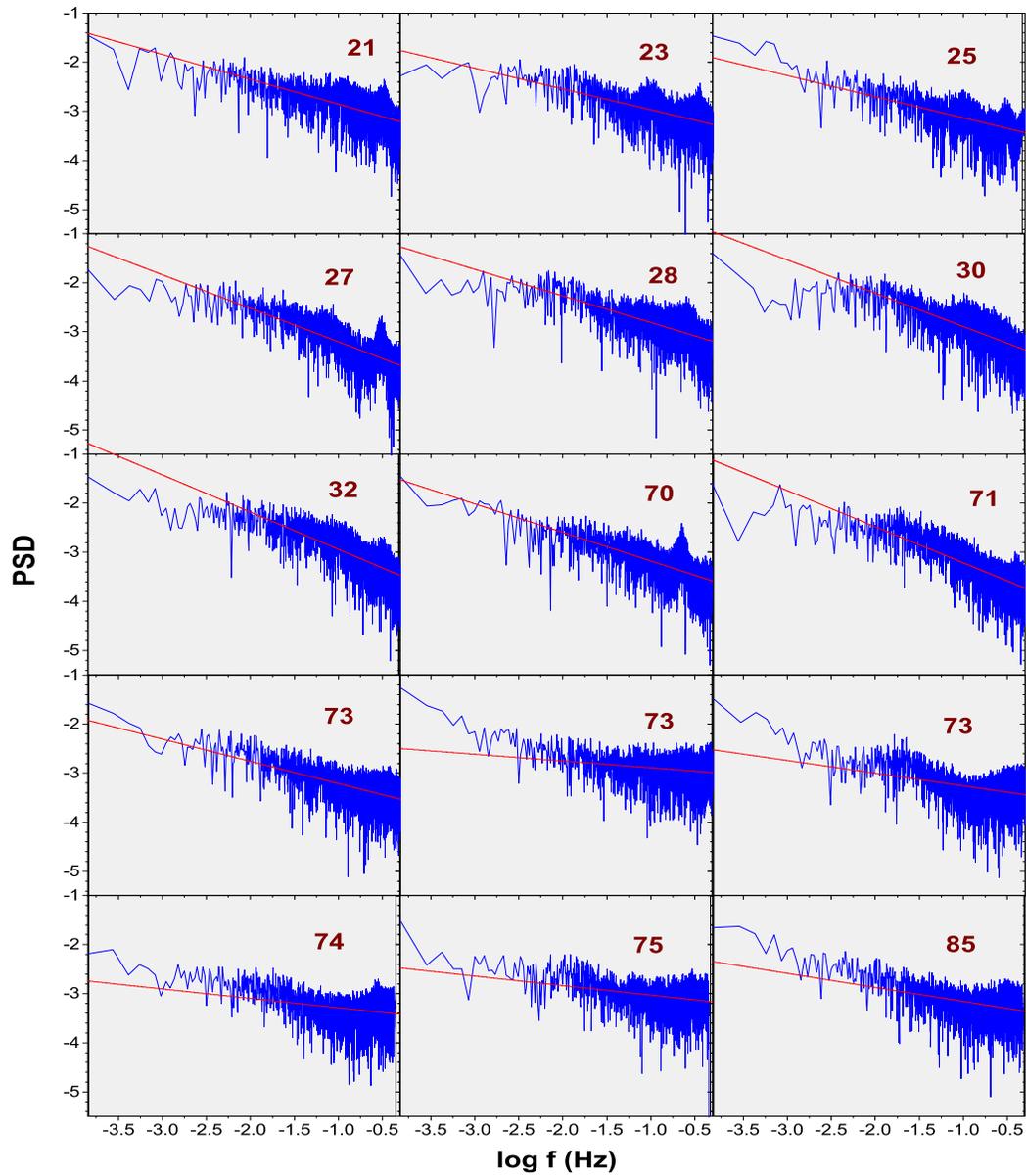


Figura 5.10: Power Spectral Density. (Mujeres)

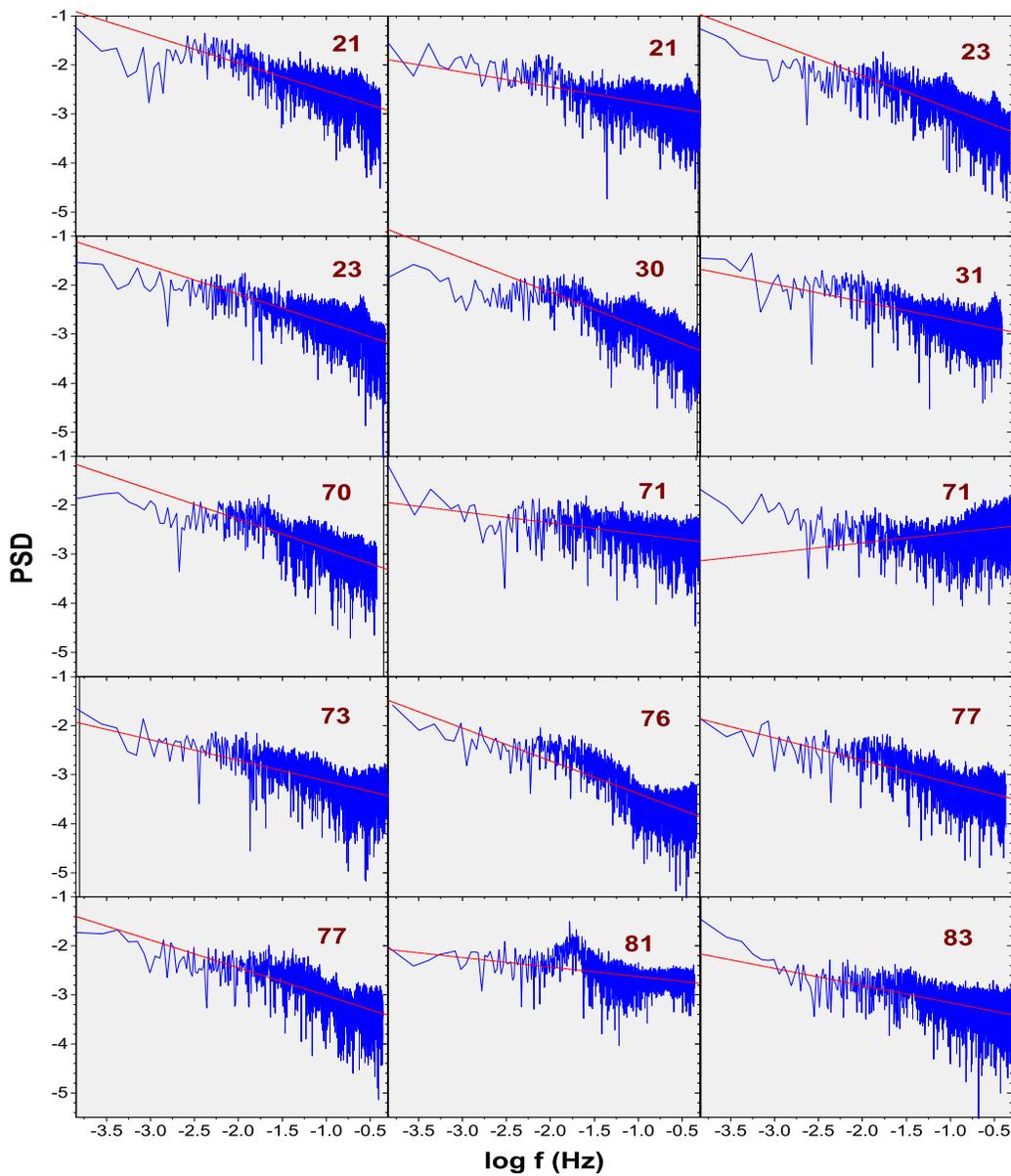


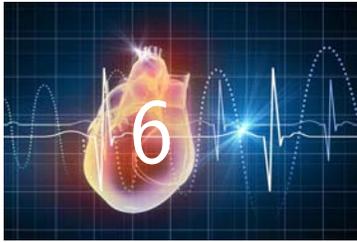
Figura 5.11: Power Spectral Density. (Hombres)





Dominio de la frecuencia						
Genero	Edad	Slope	LF	HF	rF	LF/HF
M	25	-0.7±0.31	3225±1800	1990±1700	3891±2400	1.9±0.93
M	76	-0.4±0.20	850±882	645±804	1086±650	1.7±0.94
F	26	-0.6±0.19	1283±637	870±595	1572±826	1.8±0.69
F	74	-0.3±0.33	544±455	544±455	745±487	2.0±1.9





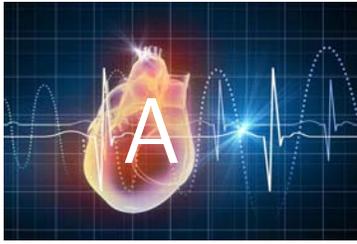
Conclusiones

En este trabajo analizamos las series de tiempo de la base de datos *Fantasía* de Physionet. Encontramos que la modulación respiratoria del ritmo cardíaco claramente presente en hombres jóvenes se pierde al envejecer, y que es menos clara en mujeres jóvenes.

Respecto al ritmo cardíaco, las distribuciones de hombres jóvenes tienen una mayor variabilidad, son asimétricas y platicúrticas; las mujeres jóvenes exhiben menos variabilidad y son más simétricas; mientras que los viejos tienen distribuciones más gaussianas.

En el dominio de la frecuencia no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres independientemente de la edad. En el dominio del tiempo encontramos que los hombres jóvenes tienen diferentes valores promedio que las mujeres, pero al envejecer no hay diferencia entre hombres y mujeres. También encontramos que los ritmos cardíacos se vuelven más rígidos al envejecer, en Poincaré, SD1 y SD2 muestran una gran variabilidad para los hombres jóvenes, la cual es menor para las mujeres jóvenes que tienen valores similares a los de viejos que tienen una alta correlación de corto alcance. Esto tal vez se debe a una modulación hormonal del ritmo cardíaco presente en las mujeres jóvenes que se pierde al envejecer. La entropía de Shanon difiere entre mujeres y hombres viejos, pero no para jóvenes tal vez reflejando que los hombres viejos tienen mayor riesgo de insuficiencia cardiovascular que las mujeres.

Apéndice



Un poco de historia

El primero en descifrar la naturaleza eléctrica de los impulsos nerviosos fue el fisiólogo y físico **Luigi Galvani** (Bologna, Italia, 9 de septiembre de 1737 - id., 4 de diciembre de 1798), médico, fisiólogo y físico italiano, sus estudios le permitieron descifrar la naturaleza eléctrica del impulso nervioso. En la figura (A.1) se observa a Galvani y sus primeros experimentos [38, 39].

Cerca de 1780, Galvani comenzó a incluir en sus conferencias pequeños experimentos prácticos que demostraban a los estudiantes la naturaleza y propiedades de la electricidad. En una de estas experiencias, el científico demostró que, aplicando una pequeña corriente eléctrica a la médula espinal de una rana muerta, se producían grandes contracciones musculares en los miembros de la misma. Estas descargas podían lograr que las patas (incluso separadas del cuerpo) saltaran igual que cuando el animal estaba vivo.⁴ Mediante repetidos y consecuentes experimentos, Galvani se convenció de que lo que se veía eran los resultados de lo que llamó *electricidad animal*. Galvani identificó a la electricidad animal con la fuerza vital que animaba los músculos de la rana, e invitó a sus colegas a que reprodujeran y confirmaran lo que hizo.

El fisiólogo llamó a esta forma de producir energía *bioelectrogénesis*. A través de numerosos y espectaculares experimentos como electrocutar cadáveres humanos para hacerlos bailar la *danza de las convulsiones tónicas* llegó a la conclusión de que la electricidad necesaria no provenía del exterior, sino que era generada en el interior del propio organismo vivo, que, una vez muerto, seguía conservando la capacidad de conducir el impulso y reaccionar

⁴Al mismo tiempo en Inglaterra Erasmus Darwin llegaba a las mismas conclusiones. Este hecho aparentemente simple fue trascendental en la forma de pensar de la humanidad, ya que esto probó experimentalmente que el movimiento orgánico (la animación) era posible sin alma, es decir sin “ánima”.



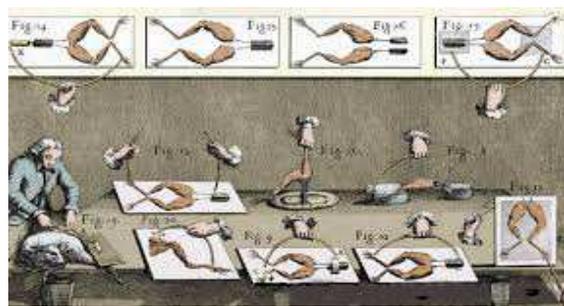
a él consecuentemente.

Con sus explicaciones, Galvani había por fin desestimado las antiguas teorías de Descartes, que pensaba que los nervios eran tan solo caños que transportaban fluidos. La verdadera naturaleza del sistema nervioso como un dispositivo eléctrico enormemente eficiente había sido comprendida por fin.

Desafortunadamente, en tiempos de Galvani no existían instrumentos de medición capaces de determinar los escasísimos niveles de voltaje que circulan por los nervios: la tarea quedó necesariamente en manos de científicos posteriores, dotados de una tecnología más avanzada.



(a) Luigi Galvani



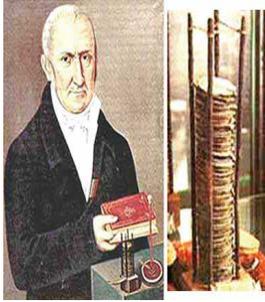
(b) Laboratorio de Galvani

Figura A.1: Experimentos de Galvani

Los trabajos de Galvani, los continuo su amigo el físico **Alessandro Volta**, o conde Alessandro Giuseppe Antonio Anastasio Volta, físico y pionero en los estudios de la electricidad, nació en Lombardía, Italia, el 18 de febrero de 1745, al observar que el contacto de dos metales diferentes con el músculo de una rana generaba una corriente eléctrica ver la figura (A.2), [38],[40]. En 1794 llego a la conclusión de que el tejido muscular animal no era necesario para producir corriente eléctrica. Este hallazgo suscitó una fuerte controversia entre los partidarios de la electricidad animal y los defensores de la electricidad metálica, pero la demostración, realizada en 1800, del funcionamiento de la primera pila eléctrica certificó la victoria del bando favorable a las tesis de Volta.

El primer tratado de electricidad muscular fue editado en 1791 por el físico **Giovanni Aldini** (Bologna, 10 de abril de 1762 - Milán, 17 de enero de 1834) sobrino del físico Luigi Galvani. Su obra científica giró en torno al galvanismo y a los experimentos centrados en preservar tanto la vida humana como los objetos materiales de la destrucción a causa del fuego. También participó en demostraciones públicas de reanimación de muertos con experimentos con





(a) Volta con la pila



(b) Volta con Napoleon

Figura A.2: Experimentos de Volta

criminales recién ahorcados, como la del criminal ejecutado George Forster en Newgate, Londres, figura (A.3), [38],[41].



(a) Giovanni Aldini



(b) Experimentos sobre cadáveres

Figura A.3: Experimentos de Giovanni Aldini

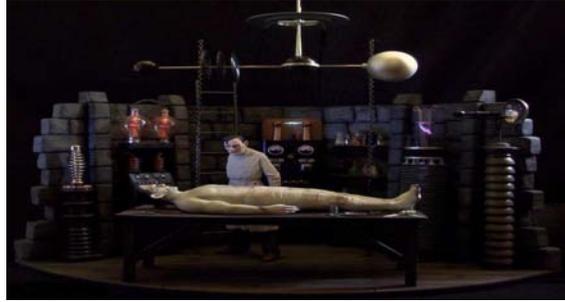
No podría faltar en el ámbito literario, la novela **Frankenstein**, de la escritora adolescente Mary Shelley, la cual se publicó en 1818. Refleja en un contexto terrorífico, los impresionantes experimentos de Galvani y sus seguidores acerca de la aparente **reanimación** de cadáveres mediante la aplicación de descargas eléctricas, figura (A.4). Mary Shelley no hizo ninguna referencia al método por el que Frankenstein consigue crear un ser vivo. [38], [42].

El estudio del corazón lo continuo el anatomista, fisiólogo y botánico checo **Jan Evangelista Purkinje** 17 de Diciembre o 18 Diciembre 1787 – 28 July 1869). quien en 1839 descubrió las fibras que llevan su nombre y que conducen los impulsos eléctricos del nódulo auriculoventricular a todas las partes de los ventrículos del corazón, figura (A.5), [38, 43].



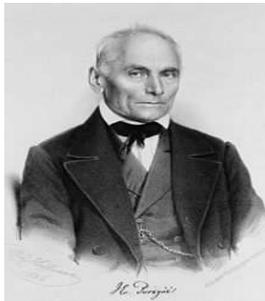


(a) Mary Shelly

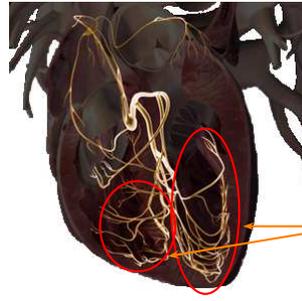


(b) Frankenstein

Figura A.4: Experimentos con Frankenstein



(a) Jan Evangelista Purkinje



Fibras de Purkinje

(b) Purkinje

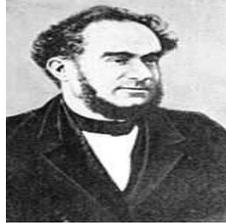
Figura A.5: Experiencia de Purkinje

Continuando los estudios en rana, el físico **Carlo Matteucci** profesor de Física en la Universidad de Pisa, fue el primero en mostrar que una corriente eléctrica acompaña cada latido del corazón, figura (A.6). Utilizó una preparación conocida como **la rana reoscópica** en que el nervio extraído de un anca de rana se utilizaba como sensor eléctrico y la contracción del músculo del anca era utilizado como signo visual de la actividad eléctrica [44, 45].

En 1841, el fisiólogo alemán **Emil Dubois Reymond** había recibido una copia de ensayo corto de Matteucci sobre la electricidad animal, y por lo tanto estaba al tanto de los experimentos de Matteucci. Repitió los estudios mejorando la instrumentación. Además de la detección de la corriente bioeléctrica del músculo rana, du Bois-Reymond, en 1842 (poco antes de que el papel de Matteucci se publicara), mide la corriente que resulta de un **impulso nervioso** de la rana (du Bois-Reymond, 1843). El fisiólogo alemán describe un potencial de acción que acompaña cada contracción muscular.



(a) Voltímetro



(b) Carlo Matteucci



(c) Rana

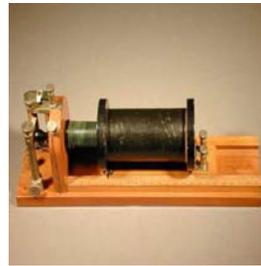
Figura A.6: Experimentos de Carlo Matteucci

Detecto la presencia de un pequeño voltaje en el músculo relajado y notó que este disminuía con la contracción del músculo. Para llegar a esta conclusión había desarrollado uno de los galvanómetros más sensibles de su tiempo. Su dispositivo tenía un rollo de alambre con casi 24,000 vueltas \simeq 5 km de cable. [46].

En 1849, DuBois- Reymond amplió este dispositivo para que hiciera medición de la corriente y llamó a este aparato *Reótomo* o interruptor de corriente figura (A.7). Que permitía determinar la magnitud de la misma durante cortos lapsos. El reótomo fue modificado por varios físicos y fisiólogos, en particular por el físico ruso *Emilii Lenz*. Concibió éste, en 1854, un método para calcular una curva *en función del tiempo* de las variaciones de la corriente eléctrica durante un ciclo de inducción aislado. De este modo resultó posible registrar, por vez primera el desarrollo temporal de la variación de intensidad de la corriente alterna [1], [38, 47].



(a) Emil Dubois



(b) Inductor horizontal

Figura A.7: Experimentos de Emil Dubois

Contribuciones Teóricas al Electromagnetismo

El científico y filósofo alemán **Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz** (31 de agosto de 1821 – 8 de septiembre de 1894) Helmholtz nació en



Potsdam; primogénito de un director de instituto Ferdinand Helmholtz, que estudió filología y filosofía clásica y amigo cercano de Immanuel Hermann Fichte. Por ello se comprende que el trabajo de Helmholtz sea influido por Fichte y Kant, cuyas teorías trató de trasladar a actividades empíricas como la psicología. Fue cofundador en 1887 del Physikalisch-Technische Reichsanstalt, más tarde el actual Physikalisch-Technische Bundesanstalt, junto con Karl-Heinrich Schellbach y Werner von Siemens en Charlottenburg.

Cuatro años más tarde Helmholtz abandonó la Pépinière como doctor en anatomía para realizar prácticas en el hospital de la Charité. En 1841 empezó una tesis doctoral bajo la dirección de Müller. Estudiaría la estructura del sistema nervioso en los invertebrados. Así descubrió que las fibras nerviosas surgen de unas células, anteriormente identificadas por Christian Gottfried Ehrenberg.

En 1843 fue destinado al hospital de Potsdam, donde trabajó durante cinco años. Pudo compatibilizar su trabajo con las investigaciones, ya que tenía bastante tiempo libre. Habilitó una barraca para transformarlo en laboratorio. Allí realizó investigaciones sobre la producción de calor durante la contracción muscular. Demostró que el calor no era transportado por la sangre o por los nervios, sino que era producido en los propios músculos. Dedujo un equivalente mecánico del calor, incorporado en su disertación de 1847, *Über die Erhaltung der Kraft* (Sobre la conservación de la energía). Esto significaba que no existían “fuerzas vitales” para mover un músculo. Helmholtz rechazó la tradición especulativa de la filosofía natural, paradigma dominante entonces en la fisiología alemana.

Tras esto, pudo abandonar el ejército y empezar a enseñar anatomía en la Academia de las Artes de Prusia gracias a la ayuda que le proporcionó Alexander von Humboldt.

En acústica, Helmholtz también construyó un aparato para analizar las combinaciones de tonos que generan sonidos naturales complejos: el resonador de Helmholtz, el cual es un instrumento musical electrónico primitivo (uno de los precursores) que no nació como tal, ya que su inventor era un científico y no tenía ningún interés en las aplicaciones musicales derivadas de sus investigaciones.

En 1863 Helmholtz publicó un libro titulado *Sobre las sensaciones de tono como base fisiológica para la teoría de la música*, donde demostraba de nuevo su interés en la física de la percepción. Este libro influyó a los musicólogos del siglo XX.

La fisiología sensorial de Helmholtz fue la base del trabajo de Wilhelm





Wundt, un discípulo de Helmholtz, que es considerado como uno de los fundadores de la psicología experimental. Él, más explícitamente que Helmholtz, describió su investigación como una forma de filosofía empírica y como un estudio de la mente como algo separado. Helmholtz manifestó en su última refutación de la tradición de la filosofía natural especulativa de comienzos del siglo XIX la importancia del materialismo, centrándose más en la unidad de cuerpo y mente.

En Electromagnetismo, Helmholtz se trasladó en 1871 de Bonn a Berlín, ejerciendo de profesor de física. Se interesó por el electromagnetismo. Aunque él mismo no alcanzó la celebridad por estas contribuciones a la ciencia, su discípulo Heinrich Rudolf Hertz se hizo famoso por ser el primero en mostrar la radiación electromagnética. Otro de sus alumnos fue Max Planck.

Helmholtz escribió sobre muchos temas diferentes. Entre ellos, temas tan divergentes como la edad de la tierra, el origen del sistema planetario y el funcionamiento de la membrana basilar en la cóclea. hizo las primeras contribuciones significativas de la teoría del bioelectromagnetismo en 1849, nombrado profesor de fisiología en Königsberg, se trasladó a la cátedra de fisiología en Bonn en 1855, y en 1888 fue también nombrado el primer director del Physikalisch-Technische Bundesanstalt en Berlín.

Las contribuciones científicas experimentales y teóricas fundamentales de Helmholtz en el campo del bioelectromagnetismo incluye los siguientes temas:

- ♥ La demostración de que los axones son procesos de cuerpos de células nerviosas (1842).
- ♥ El establecimiento de la ley de conservación de la energía (la primera ley de la termodinámica) (1847).
- ♥ La invención del miógrafo y la primera medición de la velocidad de conducción de un axón del nervio (1850).
- ♥ El concepto de fuente de doble capa (1853).
- ♥ El teorema de ángulo sólido de potenciales eléctricos.
- ♥ El principio de superposición (1853).
- ♥ El teorema de reciprocidad (1853).
- ♥ El problema inverso no resuelto (1853).
- ♥ El teorema de Helmholtz sobre la independencia de las fuentes de flujo de vórtice y bobinas.





♥ El resonador de Helmholtz (aplicado en instrumentación biomagnético).

Además de estos, las contribuciones de Helmholtz a otros campos de la ciencia incluyen obras fundamentales en fisiología, acústica, la óptica, la electrodinámica, la termodinámica, y la meteorología. Él es el autor de la teoría de la audición (1863) a partir de la cual se derivan todas las teorías modernas de resonancia. También inventó, en 1851, el oftalmoscopio, que se utiliza para investigar la retina de un ojo vivo, [48], [1].

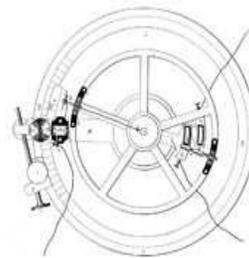


Figura A.8: Hermann Von Helmholtz

El primer Electrocardiógrafo lo contruyó el médico fisiólogo **Julius Bernstein** (Berlín, 18 de diciembre de 1839 – Halle, 6 de febrero de 1917). En 1868 creó el *Rheotome Diferencial*, un dispositivo capaz de medir la velocidad de transmisión de los impulsos bioeléctricos, figura (A.9), [38, 49].



(a) Julius Bernstein



(b) Rheotome Diferencial

Figura A.9: Experimentos de Julius Bernstein

La fisiología cardiovascular tuvo un gran impulso cuando el médico fisiólogo **Carl Friedrich Wilhelm Ludwig** (Witzenhausen, 29 de diciembre de

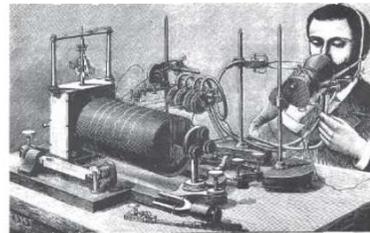




1816 – Leipzig, 23 de abril de 1895) inventó el **quimógrafo** o — **manómetro**— un aparato que permite registrar la presión arterial, figura (A.10). La primera documentación del inicio de la fibrilación ventricular (FV) durante la estimulación eléctrica se registró en 1849 con **Kymographion** de Ludwig por su socio Hoffa. Curiosamente, al mismo tiempo, Hoffa fue asignado para investigar el sistema nervioso autónomo y sus efectos sobre la actividad cardíaca, que se había descubierto un año antes por el mismo Ludwig. Hoffa describió contracciones irregulares inducidas por **faradización** (estimulación eléctrica), que persistió incluso después de la terminación del estímulo eléctrico y dio lugar a un paro cardíaco que no pudo comprobarse por estimulación vagal, [50], [38], [51].



(a) Carl Ludwig



(b) quimógrafo

Figura A.10: Experimento de Carl Ludwig.

Ya habíamos descrito el trabajo del fisiólogo alemán Emil Dubois Reymond quien confirmó el trabajo de Matteucci describiendo el potencial de acción acompañado de cada contracción muscular. Este potencial de acción fue registrado por primera vez en 1856 por los investigadores alemanes **Rudolph von Koelliker** y **Heinrich Muller**, figura (A.11). Ellos confirman que una corriente eléctrica acompaña cada latido cardíaco aplicando un **galvanómetro** a la base y el **ápex** de un ventrículo expuesto. Ellos aplicaron también una preparación de músculo y nervio, semejante al de Matteucci, al ventrículo y observaron que aparecía una sacudida del músculo justo antes de la sístole ventricular y también una sacudida mucho más pequeña después de la sístole. Estas sacudidas se reconocerían luego como causadas por las corrientes eléctricas del QRS y ondas T, [52], [38].

Los primeros ECG fueron obtenidos de corazones de rana colocando directamente los electrodos en el corazón. Sin embargo, este instrumento tenía





(a) Rudolph von Kölliker

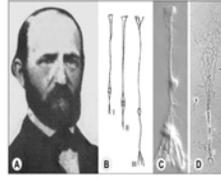


Fig. 1.17 Heinrich Müller described the "radial fibres" of the retina which later became known as Müller cells. a. Photograph of Heinrich Müller at the age of 49 years. b. Heinrich Müller's original drawings of unstained Müller cells mechanically isolated from fish (A), frog (B) and pigeon retina (C). c. d. Images of native, isolated Müller cells from guinea pig (c) and chicken (d) retina, obtained by applying current optical methods such as enzymatic dissociation and Nomarski (c) and phase contrast optics (d), respectively. Judged by the available technologies, Heinrich Müller's results are still amazing: original (c) and modified from Anatomy et al., 2001 (d)

(b) Heinrich Muller

Figura A.11: Experimentos de Rudolph von Koelliker y Heinrich Muller.

poca sensibilidad, la cual mejoró con el electrometro capilar. figura (A.12), construido por el fisico ganador del Premio Nobel, **Lippmann Gabriel Jonas** (Bonnevoie, Luxemburgo, 16 de agosto de 1845 - 13 de julio de 1921) [38], [53].



(a) Gabriel Lippmann



(b) electrómetro capilar

Figura A.12: Experimento de Gabriel Lippmann.

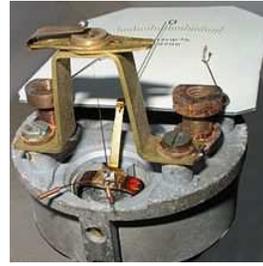
El estudio de los efectos eléctricos en los seres vivos hizo que surgiera la **electrofisiología**, área donde trabajo el biofisico **Jacques-Arsène d'Arsonval** (La Porcherie, Alto Vienne; 8 de junio de 1851 - ibídem, 13 de diciembre de 1940) Los galvanómetros modernos se basan en el **galvanómetro** construido por D'Arsonval figura (A.13) Comptes rendus de lí Academie des sciences, 1882, 94: 1347-1350, [38], [54].

En 1872, **Alexander Muirhead** (Salton, Escocia, el 26 de mayo de 1848 -en Shortlands, Inglaterra, 13 de diciembre de 1920) fue un ingeniero eléctrico escocés. se trasladó a Londres, donde probó suerte en el nuevo negocio de la telegrafía cableada. Figura (A.14). Alexander recibió formación en el University College de Londres, donde en 1869 obtuvo el Bachelor of Science. En 1872 al parecer, fue el primero en obtener registros electrocardiográficos





(a) Jacques Arsène d'Arsonval



(b) Galvanómetro

Figura A.13: Experimento de Jacques Arsène d'Arsonval.

humanos durante sus estudios de posgrado en el Hospital de San Bartolome en Londres, mediante el dispositivo diseñado por *sir William Thomson*, conectó alambres a la muñeca de un paciente febril con el fin de obtener un registro de los latidos del corazón. Esta actividad se registró directamente para ser visualizado por un electrómetro de Lippmann por el fisiólogo británico Sir John Burdon-Sanderson lo empleó para registrar las variaciones de corriente en el corazón de la tortuga y en el de la rana. Las curvas obtenidas con dicho método fotográfico le permitieron analizar las características de la onda de repolarización ventricular, ya identificada por los alemanes Kölliker y Müller en 1856. [55].

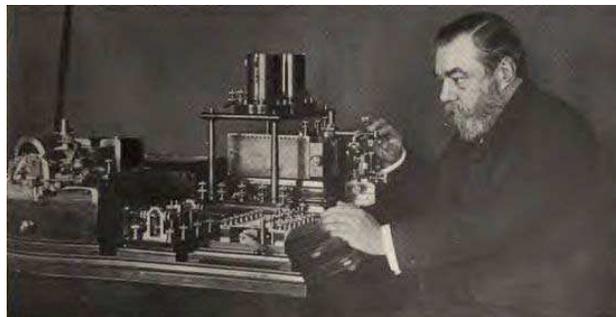


Figura A.14: Alexander Muirhead

En 1887 se registro el primer ECG humano por el fisiólogo británico *Augustus De'sire Waller* (18 Julio 1856 – 11 Marzo 1922). usando el electrómetro capilar de Lippmann se dio cuenta que no necesitaba abrir el pecho para exponer el corazón (como se necesitaba con el *sifón* de Thompson). Waller captó los fenómenos eléctricos cardíacos en un hombre utilizando electrodos torácicos y lo llamó *electrograma*. Figura (A.15), [38], [56], [57].

William Bayliss (2 de mayo, 1860, Wolverhampton - 27 de agosto,





(a) Augustus De'sire Waller

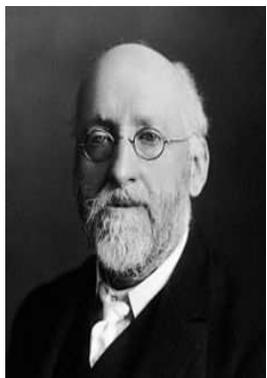


Primer ECG humano usando el electrómetro capilar de mercurio. Este ECG fue registrado con un electrodo colocado en la parte anterior del tórax y conectado a una columna de Hg del electrómetro. Otro electrodo, localizado en la espalda, se conectó al ácido sulfúrico, que forma una interfaz con la parte superior de la columna de Hg del electrómetro. Observen que el ECG no presenta actividad auricular. La interfaz blanca y negra representa el movimiento del Hg del electrómetro de Lippmann.

(b) Primer ECG humano

Figura A.15: Experimentos de Waller.

1924, Londres) fue un fisiólogo inglés junto con **Edward Starling** (17 Abril 1866 – 2 Mayo 1927) fue también un fisiólogo inglés, además de ser hermanastro de Bayliss, figura (A.16). Fueron al University College de Lóndres, tres años después de la demostración de Waller, mejoran el voltímetro capilar. Estudiaron la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos que son controlados por los nervios, descubriendo por consecuencia la **onda peristáltica**. Conectan las terminales a la mano derecha y sobre la superficie de la piel arriba del corazón y observaron un retraso de 0.13 s entre el estímulo y la despolarización ventricular [On the polarization...] que explicaron con una variación trifásica precedente a cada latido cardíaco, con lo cual describieron las ondas llamadas **P, Q, R, S**, [38, 58–60].



(a) William Bayliss



(b) Ernest Starling

Figura A.16: Dos hermanos.

La fisiología cardíaca la continuo describiendo el médico internista **Wilhelm**

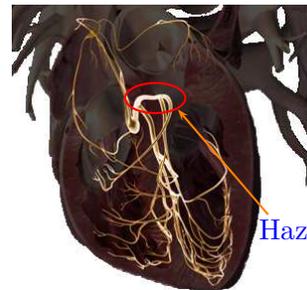




His Nació el 29 de diciembre de 1863 en Basilea, Suiza y falleció en Wiesenthal, Alemania en 1934. En 1893 describió las fibras del corazón que llevan su nombre figura (A.17), una banda muscular que contiene fibras nerviosas que conectan las aurículas con los ventrículos cardíacos y sirven para transportar los estímulos de aquellas a estos. Se halla formado por cuatro porciones: nódulos auriculoventriculares, fascículo principal, divisiones septales derecha e izquierda y división terminal, [38, 61].



(a) Wilhelm His



(b) Haz de His

Figura A.17: Experiencia de His

El electrómetro capilar no era lo suficientemente exacto, por lo que en 1900, el Médico holandés **Willem Einthoven** (n. Semarang el 21 de mayo de 1860 - Leiden, Holanda, 28 de septiembre de 1927). construyó el **galvanómetro de cuerda** Un nouveau galvanomètre. Arch Néerland Sci exactes naturelles, Serie 2, 6:625-633. Sin embargo, esta publicación tuvo muy poca difusión, pasando prácticamente inadvertida. Fue en 1903, cuando bajo el título de **El registro galvanométrico del electrocardiograma humano, con una revisión del electrómetro capilar en fisiología** [38], que su trabajo tuvo una vasta repercusión mundial. En este trabajo designo las componentes del ECG como ondas **P, Q, R, S** y **T**.

Fue natural que el nuevo método de investigación fuese aplicado de inmediato al estudio de las enfermedades. Los problemas de orden práctico no eran fáciles de resolver. El primer **electrocardiógrafo** de cuerda de Einthoven poseía características que no permitían su transporte al hospital. El peso era de poco más de 270 kilos, ocupaba dos piezas, requería al menos cinco personas y la complejidad de la asistencia técnica impedía su ubicación en el laboratorio de fisiología. Ver la Figura (A.18). Por otra parte, el desplazamiento de los pacientes del hospital era difícil, y para muchos, imposible. Por sugerencia de Bosscha, se intentó conseguir, con el apoyo económico de la





Sociedad de Ciencias de Holanda, una conexión a través de hilos conductores entre el hospital de la universidad y el laboratorio de fisiología, separados a una distancia de 1,5 km. Con su seriedad habitual, Einthoven analizó los pormenores de la empresa, para lo cual fueron utilizados los cables subterráneos de la red telefónica de Leyden. Y así fue posible obtener numerosos registros, llamados **telecardiogramas**. Los pacientes eran examinados en el hospital, con sus extremidades inmersas en baldes con una solución conductora, y el registro era hecho en el laboratorio. El costo anual que impuso la compañía de teléfono local por el uso del cable lo absorbió el laboratorio de Einthoven y el Departamento de Medicina de la Universidad. Sin embargo, la envidia de Nolen, jefe de dicho Departamento, al ver que Einthoven se llevaba todos los créditos de la nueva técnica, lo indujo a rehusar pagar la mitad, lo que creó una insuperable situación para la continuidad de los telecardiogramas. El artículo que describe los primeros resultados de esta tentativa, se publicó originalmente en francés en el año 1906, en una revista de primera línea titulada: *Le telecardiogramme* (1906). *Arch Int Physiol.* 4:132-164. lo que aumentó mucho el interés por los trabajos de Einthoven. En 1908, Einthoven, publicó **Consideraciones adicionales sobre el electrocardiograma**, tal vez uno de los más extensos de sus artículos, dividido en cinco capítulos, abarcando estudios en ratas, y en humanos. Relató contar ya con casi 5.000 electrocardiogramas. Definió que la onda P representa exclusivamente la actividad auricular y la onda Q, parte del complejo ventricular. Resulta interesante recordar que la abreviación inicial del electrocardiograma era **EKG**, del alemán, pero posteriormente y después de la segunda guerra mundial, los aires de patriotismo norteamericano imperantes, la cambiaron a ECG.

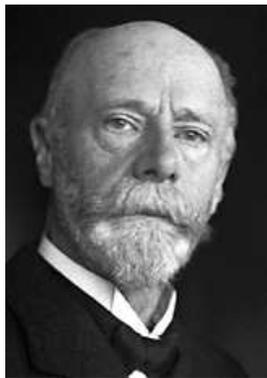
El éxito obtenido por Einthoven hizo que rápidamente las compañías manufactureras se interesaron por producir versiones comerciales del aparato, y así la Cambridge Scientific Instrument Co., fundada en 1881 por el hijo menor de Charles Darwin, Horace Darwin, produjera los primeros aparatos. En 1908 se vendió el primer aparato comercial. Posteriormente se trabajaría en la mejoría de los electrodos, reduciéndose el tamaño de los cilindros originales de Einthoven de soluciones de electrolitos, que se mantuvieron hasta 1930. En esa fecha, la Cambridge Instruments Company de Nueva York introdujo los electrodos de placa, hechos de plata alemana. El electrodo de succión para las precordiales fue introducido por Rudolph Burger en 1932, y modificado a su forma actual por Welsh

Einthoven había realizado también estudios fonocardiográficos con el electrómetro capilar, y en 1904 reinició estas investigaciones con el galvanómetro de cuerda, al cual le unió un micrófono especial. Producto de es-

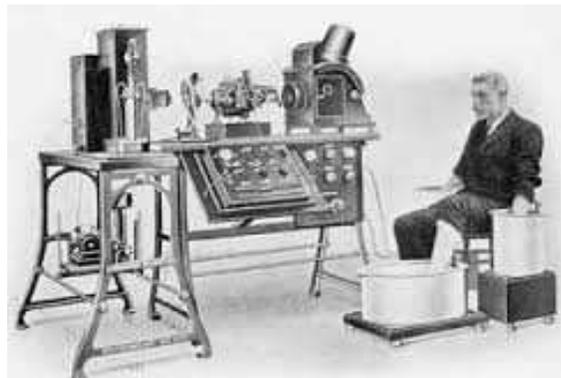




tos estudios, en 1907, junto a Wieringa y Snijders, describió el tercer ruido cardíaco, procurando interpretar su origen. En los años siguientes continuó perfeccionando su galvanómetro de cuerda, mejorando su sensibilidad mediante la obtención de cuerdas cada vez más finas. Al mismo tiempo seguía activamente las investigaciones en el campo de las aplicaciones clínicas del ECG y en la investigación teórica sobre la distribución de los potenciales y las influencias que ejercen los movimientos respiratorios y los cambios de la posición corporal sobre el ECG. Estos trabajos le llevaron a la concepción de un eje eléctrico cardíaco, y al llamado esquema del triángulo equilátero. Allí, con gráficos simultáneos de ECG y neumograma, ilustró la influencia de la respiración sobre el ECG. También estudió la influencia de los cambios de posición y los efectos del esfuerzo, y terminó con un apéndice en que hizo una discusión trigonométrica sobre la dirección y tamaño de las proyecciones del eje eléctrico sobre los lados del triángulo equilátero. El esquema del triángulo equilátero fue, de todas las contribuciones de Einthoven, la que despertó los más vivos debates y las posiciones más dispares, desde los que lo reconocían como un valioso aporte hasta los que negaban cualquier valor científico. Su último perfeccionamiento del aparato, conseguido gracias a la colaboración de su hijo, fue la creación del galvanómetro de cuerda de vacío, con lo que elevó al máximo la sensibilidad del instrumento. En sus últimos trabajos, Einthoven discutió las modificaciones del vector cardíaco, la dirección y magnitud, durante el ciclo cardíaco, integrándose en la línea del pensamiento que daría origen a la moderna vectocardiografía, [62], [38].



(a) Willem Einthoven



(b) paciente

Figura A.18: Experimentos de Einthoven

Los primeros estudios clínicos sobre arritmias cardíacas los publicó en 1899 el cardiólogo y anatomista **Karel Frederik Wenckebach** (La Haya, 24 de marzo de 1864 - 11 de noviembre de 1940). donde analizó el ritmo cardíaco





de una mujer de 40 años, que se caracterizaba por una larga pausa cada tres o seis latidos cardíacos, figura (A.19). La pausa, sin embargo no tuvo el carácter de “*pausa compensatoria*” después de un extrasístole. Wenckebach consideró que el fenómeno corresponde a la descrita por Luigi Luciani en Leipzig en el corazón aislado de rana, y le llamó periodismo de Luciani: los intervalos entre los atrios y los ventrículos (segmento PR) iban aumentando constantemente, pero después de la pausa más larga se producía un salto en la contracción ventricular, el ciclo toma de nuevo un intervalo corto que se va acrecentando de manera progresiva. Wenckebach sugirió que la pausa se corresponde a un **salto** de una contracción ventricular, y que el aumento gradual de la brecha se debe a la alteración de la conducción entre los atrios y los ventrículos.

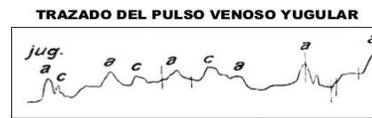
Fue el primero en proponer la teoría de la acción **miogénica** (autoexcitable) de los latidos cardiacos y aportar detallados análisis de las alteraciones del ritmo cardíaco tanto experimentales como procedentes de la clínica.

Wenckebach también es recordado por la descripción del paquete nervioso medio del conjunto de los conductores del sistema de corazón que conduce al nodo atrio ventricular. Este fue nombrado paquete de Wenckebach, y es una de las cuatro vías internodales, El fenómeno, en 1922 fue explicado por Woldemar Mobitz, después de la introducción del electrocardiograma (desconocido en el momento de Luciani y Wenckebach), se llama **periodismo de Wenckebach** (o periodismo de Luciani-Wenckebach), [38, 63, 64].



(a) Karel Wenckebach

1899
Karel Frederik Wenckebach publica un artículo donde analiza el pulso irregular, describiendo la dificultad de la conducción AV con progresivo alargamiento, en el sapo. Más tarde el bloqueo tipo Wenckebach (Mobitz tipo I) sería conocido como “Fenómeno de Wenckebach”.



Karel Frederik Wenckebach

Éste es el trazado original del pulso venoso yugular realizado por Wenckebach. Observen la progresiva prolongación del intervalo A-C (correspondiente al intervalo PR) hasta que la onda no es seguida por la onda C.
¡El genial Wenckebach describió la arritmia antes del descubrimiento del ECG!!!

(b) Fenómeno de Wenckebach

Figura A.19: Experimentos de Wenckebach

Jean-Louis Prevost (Mayo 12, 1838 - Septiembre 12, 1927), profesor de Bioquímica, y **Frederic Batelli** profesor de Fisiología, ambos de Genova descubrieron que la aplicación de voltajes altos a través del corazón de un animal podían detener la fibrilación ventricular. Después de obtener su doc-





torado en medicina en París en 1868, regresó a su ciudad natal de Ginebra, donde colaboró en el laboratorio de Augusto Volney Waller (1816-1870), Este padre de Augustus De'sire Waller.

La fibrilación ventricular es una causa frecuente de paro cardíaco cuando los músculos del corazón trabajan sin coordinación y no pueden bombear sangre. Esto se describió por primera vez en perros en los años cuarenta, cuando los investigadores descubrieron que el paro podía ser inducido atando la arteria coronaria o aplicando una corriente eléctrica. En 1899, **Jean-Louis Prevost** (Mayo 12, 1838 - Septiembre 12, 1927), profesor de Bioquímica, y profesor de Fisiología, figura (A.20) y **Frederic Batelli** en Ginebra, demostraron que también podían usarse corrientes eléctricas para restablecer el ritmo normal del corazón de un perro, inventando así el primer desfibrilador eléctrico, [65], [38], [66].

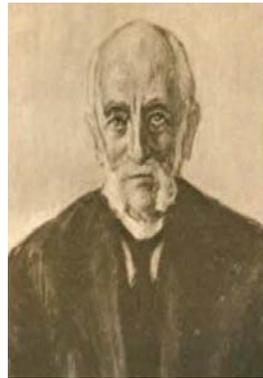


Figura A.20: Jean Louis Prevost

John Hay de Liverpool, publica los registros por presión de un hombre de 65 años de edad con un bloqueo cardíaco en el cuál la conducción AV no parecía estar dañado ya que los intervalos a-c en las ondas venosas yugularas era igual en los golpes conducidos. Esta es la primera demostración de lo que nosotros ahora llamamos el bloqueo AV de tipo **Mobitz II**. Ver un ejemplo de este transtorno en la siguiente figura (A.21),[67], [38].



Figura A.21: Bloqueo auro-ventricular Mobitz II





Cremer registra el primer electrocardiograma transesofágico que él logró con la ayuda de un tragasables profesional, figura (A.22). La electrocardiografía esofágica sería desarrollada en los años setenta para ayudar a diferenciar arritmia auriculares. Él registra también el primer electrocardiograma fetal de la superficie abdominal de una mujer embarazada, [68], [38].



Figura A.22: Tragasables

Arthur Cushny (6 Marzo 1866 – 25 Febrero 1926), fue un Fisiólogo Escocés además de ser profesor de Farmacología en el University College de Londres, publica el primer informe de un caso de fibrilación auricular. Su paciente había sido intervenida 3 días antes de un “*fibroma ovárico*”, cuando desarrolló un pulso “*muy irregular*” a una frecuencia de 120 - 160 lpm. Su pulso se registró con un “*esfigmocrónografo de Jacques*” que muestra la presión del pulso radial en relación con el tiempo. Muy similar a los registros de tensión arterial utilizados en los cuidados intensivos de la actualidad, [38, 69, 70].

Thomas Lewis (26 Diciembre 1881 – 17 Marzo 1945) fue un cardiólogo Británico (aunque este termino le disgustaba, prefería especialista en enfermedades cardiovasculares) del University College Hospital, de Londres compra un galvanómetro de filamento así como Alfred Cohn del Hospital Mount Sinaí, Nueva York. Thomas Lewis publica un artículo en el BMJ que detalla su meticulosas observaciones clínicas (El acuño el término de “*ciencia clínica*”) y de electrocardiográficas de la fibrilación auricular. En determinado momento Lewis identificó un caballo con fibrilación al registrar su electrocardiograma con un galvanómetro de filamento. Entonces siguió el caballo al matadero donde pudo confirmar visualmente la fibrilación de la aurícula, figura (A.24) de su Electrocardiografo, [71], [38], [72].

Walter James de la Universidad de Columbia y **Horatio Williams** de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cornell, Nueva York publica



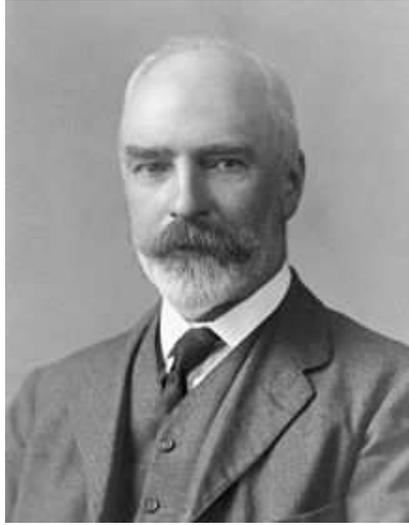


Figura A.23: Arthur Robertson Cushny

la primera revisión Americana de la electrocardiografía. Describe la hipertrofia ventricular, atrial y los extrasístoles ventriculares, la fibrilación atrial y la fibrilación ventricular. Los registros se mandaron de las salas de cardiología al departamento de electrocardiogramas por un sistema de cables. Incluye un retrato de un paciente sometido a electrocardiografía un electrocardiograma con la leyenda “*utilización de los electrodos*”. Ver el siguiente artículo James WB, Williams HB. The electrocardiogram in clinical medicine. Am J Med Sci 1910;140:408-421, 644-669 [38]

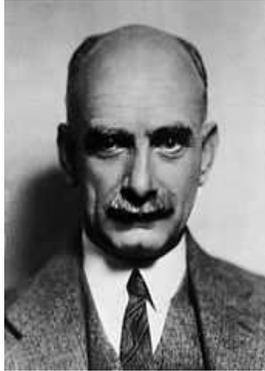
G. Bousfield describe los cambios espontáneos en el EKG durante una angina, [73], [38].

Hubert Mann del laboratorio cardiográfico del Hospital Mount Sinai, describe la derivación del “*monocardiograma*” que después será conocida como “*vectocardiograma*”. Ver Mann H. A method of analyzing the electrocardiogram. Arch Int Med 1920;25:283-294, [38].

Harold Pardee, Nueva York, publica el primer electrocardiograma de un Infarto Agudo de Miocardio en un humano y describe la onda T como alta y “*comienza en un punto bien alto del descenso de la onda R*”, [38, 74].

Woldemar Mobitz (Nació el 31 de mayo de 1899 en San Petersburgo; murió el 11 de abril de 1951 en Friburgo de Brisgovia). Fue un médico Ruso-germano, publica su clasificación de los bloqueos cardíacos (**Mobitz tipo I y tipo II**) basado en el electrocardiograma y en la forma de la onda de pulso yugular en pacientes con bloqueo de segundo grado,[38, 75].





(a) Thomas Lewis



(b) Electrocardiografo (1930)

Figura A.24: Experimentos de Thomas Lewis

AC. Ernstine y **SA. Levine** anunciaron el uso de tubos de vacío que amplificaran el electrocardiograma en lugar de mecanismos de índole mecánica como el galvanómetro de filamento,[76], [38].

Frank Sanborn's company (fundada en 1917 y adquirida por Hewlett-Packard en 1961 y desde 1999, perteneciente a Philips Medical Systems) convierte su modelo de mesa de electrocardiógrafo en su primera versión portátil que pesaba 25 Kg (50 libras) y alimentado por una batería de automóvil de 6 V, [38].

Mark Lidwill médico en Sydeney, y **Edgar Booth** físico, publicaron la resucitación eléctrica del corazón en un congreso en Sydney. Su dispositivo portátil usaba un electrodo sobre la piel y un catéter transtorácico. El diseño de Edgar Booth podía producir voltaje y frecuencia y fue empleado para una descarga de 16V a un bebé nacido muerto, [38].

L. Wolff, **J. Parkinson** y **P. D. White** publicaron un síndrome electrocardiográfico de PR corto, QRS ancho y taquicardias paroxísticas, [77], [38].

A. O. Sanders En 1930 Sanders describe el infarto del ventrículo derecho, [78], [38].

Charles Wolferth y **Francis Wood** describen el uso de ejercicio para provocar crisis de angina. Investigaron los cambios en individuos normales y en pacientes con angor, pero descartaron la técnica por ser muy peligroso inducir crisis de angina “*indiscriminadamente*”. Ver la siguiente publicación. Wood FC, Wolferth CC, Livezey MM. Angina pectoris. Archives Internal Medicine 1931;47:339, [38].





Albert Hyman (1893 - 1972) Cardiólogo de New York, patenta el primer “*marcapasos cardíaco artificial*”, figura (A.25), que estimula el corazón a través de una aguja transtorácica. Su deseo era desarrollar un artefacto suficientemente pequeño para caber en un maletín médico y estimular el área de la aurícula derecha a través de una aguja. Sus experimentos fueron en animales. “*para el 1 de marzo de 1932 el marcapasos artificial había sido utilizado 43 veces, con resultados satisfactorios en 14 casos*” que fue un trabajo acerca de su éxito en el uso a corto plazo en las crisis de Stokes-Adams, [79], [38],

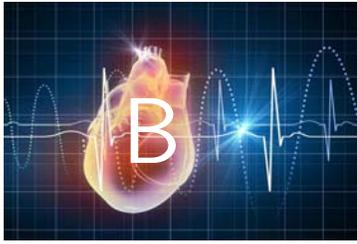


(a) Albert Hyman



(b) Marcapasos

Figura A.25: Experimentos de Albert Hyman



Ecuación del cable

El origen de la teoría del cable en fisiología se remonta a la década de 1850, cuando el profesor **William Thomson** (más tarde conocido como Lord Kelvin) comenzó a desarrollar modelos matemáticos sobre la corrupción de la señal en los cables de telégrafo sumergidos bajo el agua. Los modelos se parecían a las ecuaciones diferenciales parciales utilizadas por Fourier para describir la conducción de calor en un cable.

La década de 1870 vio las primeras aportaciones de **Hermann von Helmholtz** al modelo electrotónico axonal también enfocado en analogías con la conducción de calor. Sin embargo fue Hoorweg quien descubrió las analogías con los cables submarinos de Kelvin en 1898 y luego **Hermann** y **Cremer** de manera independiente, desarrollaron la teoría del cable de fibras neuronales a principios del siglo XX. Otras teorías matemáticas de la conducción de la fibra nerviosa sobre la base de la teoría del cable fueron desarrollados por Cole y **Hodgkin** (1920 a 1930), Offner et al. (1940), y **Rushton** (1951).

La evidencia experimental de la importancia de la teoría del cable en el modelado de los axones nerviosos reales comenzó a aparecer en la década de 1930 a partir de los trabajos de Cole, Curtis, Hodgkin, Katz, Rushton, Tasaki y otros. En esta época fueron muy importantes los papeles de Davis y Lorente de No (1947) y los de Hodgkin y Rushton (1946).

En la década de 1950 mejoraron en las técnicas para medir la actividad eléctrica de neuronas individuales. Así, la teoría del cable llegó a ser importante para el análisis de los datos recogidos a partir de grabaciones de microelectrodos intracelulares y para el análisis de las propiedades eléctricas de las dendritas neuronales. Científicos como Coombs, Eccles, Fatt, Frank, Fuortes y otros se basaron en gran medida en la teoría de cables para obtener mayor conocimiento sobre el funcionamiento de las neuronas y para



orientarse en el diseño de nuevos experimentos.

Más tarde, la teoría del cable con sus derivados matemáticos permitió modelos neuronales cada vez más sofisticados para ser explorados por investigadores como Jack, Christof Koch, Noble, Poggio, Rall, Redman, Rinzel, Idan Segev, Shepherd, Torre y Tsien. Una importante vertiente de investigación se centró en analizar los efectos de las diferentes distribuciones de entrada sináptica en la superficie dendrítica de una neurona, [80].

Los potenciales de membrana dentro de la célula $V_i(x)$ y fuera de la célula $V_e(x)$ se muestran en los nodos de la figura (B.1). Se supone que los potenciales también varían con la distancia hacia abajo del cilindro, por lo que son funciones de la distancia x . El potencial de membrana es $V_i(x) - V_e(x)$ como de costumbre.

Debido a que los potenciales varían a lo largo de la longitud del cilindro, habrá corrientes $I_i(x)$ e $I_e(x)$ que fluyen entre los nodos. $I_i(x)$ es la corriente total que fluye por el interior del cilindro y $I_e(x)$ es la corriente total fluyendo en paralelo al cilindro en el espacio extracelular. $I_e(x)$ es sólo la parte de la corriente extracelular asociada al cilindro en estudio.

La corriente interna $I_i(x)$ fluye a través de la resistencia $r_i\Delta x$, que es la resistencia de la solución dentro del cilindro entre el centro de un subcilindro y el centro del siguiente. $r_e\Delta x$ se define de forma similar como la resistencia en el espacio extracelular entre el centro de dos subcilindros, es decir como la resistencia al flujo de corriente $I_e(x)$. r_i y r_e se definen de nuevo como resistencias por unidad de longitud del cilindro.

La ley de Ohm para el flujo de corriente en los espacios intracelulares y extracelulares es dada por:

$$V_i(x + \Delta x, t) - V_i(x, t) = -r_i I_i(x, t) \Delta x \quad \text{y} \quad V_e(x + \Delta x, t) - V_e(x, t) = -r_e I_e(x, t) \Delta x \quad (\text{B.1})$$

Reordenando y tomando el límite como $\Delta x \rightarrow 0$,

$$\lim_{\Delta x \rightarrow 0} \frac{V_i(x + \Delta x) - V_i(x)}{\Delta x} = \frac{\partial V_i}{\partial x} = -r_i I_i(x, t) \quad \text{y} \quad \frac{\partial V_e}{\partial x} = -r_e I_e(x, t) \quad (\text{B.2})$$

La conservación de la corriente en los nódulos intracelulares y extracelulares da:

$$\begin{aligned} I_{i,t}(x - \Delta x, t) - I_i(x, t) &= I_m(x, t) \Delta x & \text{o} & \quad \frac{\partial I_i}{\partial x} = -I_m(x) \\ I_e(x - \Delta x, t) - I_e(x, t) &= I_m(x, t) \Delta x & \text{o} & \quad \frac{\partial I_e}{\partial x} = I_m(x, t) \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$





Definiendo el potencial de membrana como $V_m = V_i - V_e$ permite que la corriente de membrana I_m sea escrita como la suma de la corriente iónica $I_{ion}(x, V, t)$ a través de la cajas y la corriente a través de la capacitancia de la membrana:

$$I_m(x)\Delta x = I_{ion}(x, V, t)\Delta x + c_m \Delta x \frac{\partial V_m}{\partial t} \quad (B.4)$$

La corriente iónica es en general una función compleja y no lineal del potencial de membrana modelado, por ejemplo, por ecuaciones de tipo Hodgkin-Huxley. En cuanto a I_m , I_{ion} es la corriente iónica por unidad de longitud del cilindro de la membrana.

Diferenciando y restando la ecuación (B.2) y sustituyendo en la ecuación

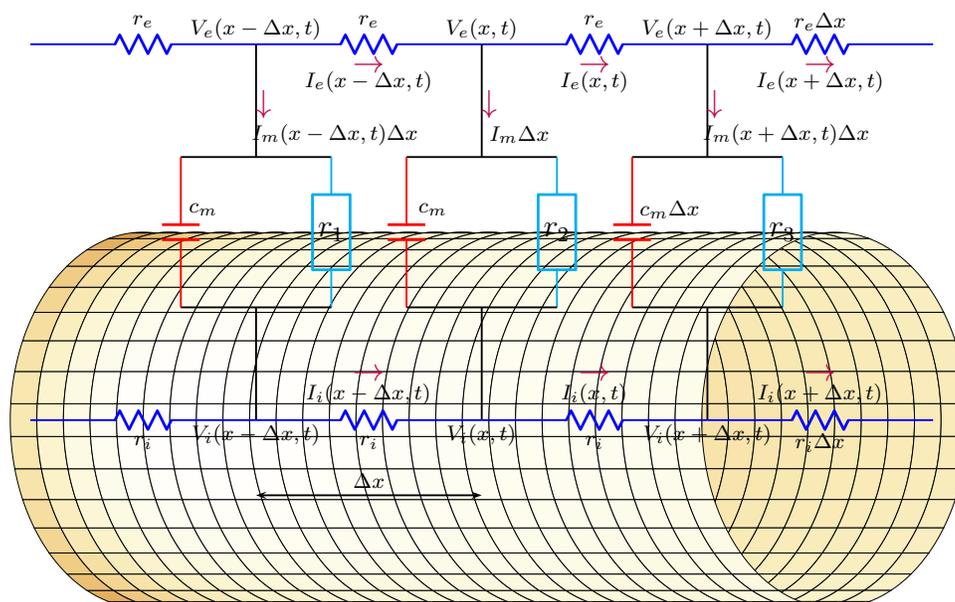


Figura B.1: Modelo eléctrico discreto para los tres bloques dentro del cilindro. Las corrientes axiales fluyen de un subcilco a otro a través de las resistencias $r_i\Delta x$. Las r_i representan las resistencia interna, la cual se opone al flujo de la corriente iónica. Las corrientes de membrana I_m fluyen a través de una combinación en paralelo de la capacitancia de membrana $c_m\Delta x$ y canales de iones de membrana, representados por las cajas. En donde $r_{1,2,3}$ y c_m son, respectivamente la resistencia y la capacitancia de la membrana celular, mientras que r_e es la resistencia del medio extracelular. Los circuitos explícitos para los cuadrados se muestran en la Fig. 2.

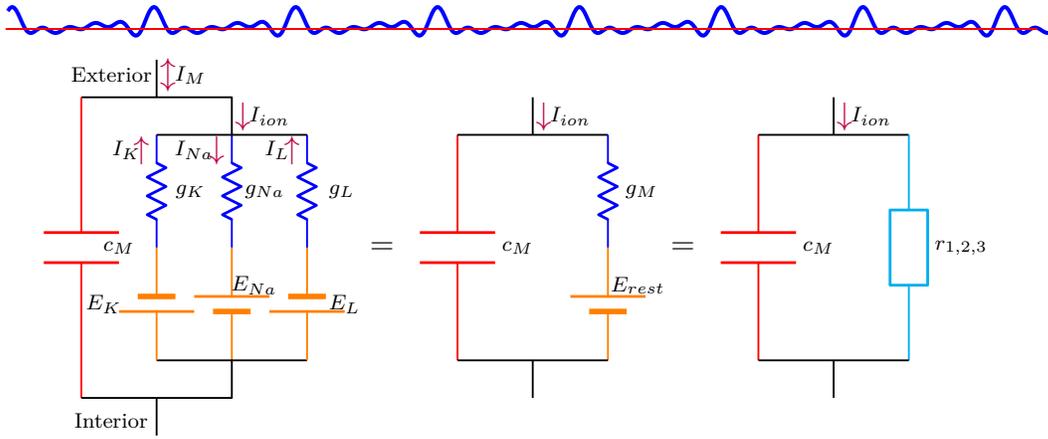


Figura B.2: Circuitos para el parche de membrana. A la izquierda está un modelo Hodgkin-Huxley completo, en el que g_{Na} y g_K son conductancias no lineales. En medio, los circuitos resistor-batería han sido combinados en un solo equivalente Thévenin. En el modelo de cable lineal, se supone que g_m es una conductancia lineal, y constante, y a la derecha como esta representado en la figura(B.1).

(B.3) permite la siguiente relación entre el potencial de membrana y la corriente de membrana se escriba:

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} &= \frac{\partial^2 (V_i - V_e)}{\partial x^2} \\ &= -r_i \frac{\partial I_i}{\partial x}(x, t) + r_e \frac{\partial I_e}{\partial x}(x, t) \\ &= (r_i + r_e) I_m(x, t) \end{aligned} \quad (B.5)$$

Sustituyendo la ecuación (B.4) da la ecuación del cable no lineal:

$$\frac{1}{(r_i + r_e)} \frac{\partial^2 V_m(x, t)}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V_m(x, t)}{\partial t} + I_{ion}(x, t) \quad (B.6)$$

La ecuación (B.6) modela la distribución del potencial de membrana en un cilindro de membrana. El lado derecho es la ecuación usual utilizada para un modelo de neuronas puntuales y expresa el hecho de que la corriente total de la membrana en un punto es la suma de las corrientes a través de la capacitancia de la membrana y los canales iónicos. El lado izquierdo es la corriente inyectada en el punto por el resto del sistema, es decir, La corriente que se extiende desde puntos adyacentes en el cilindro. La corriente iónica I_{ion} puede ser modelado por las ecuaciones habituales de Hodgkin-Huxley.

La ecuación (B.6) es lineal, pero el modelo de I_{ion} no lo es, si se utiliza un modelo Hodgkin-Huxley completo. Es útil considerar una versión simplificada, completamente lineal, de la ecuación del cable. Esto se logra utilizando



un modelo lineal para I_{ion} . La figura (B.2) muestra diagramas de circuito para el modelo de membrana, es decir, para el contenido de los cuadrados de la figura (B.1).

A la izquierda está el modelo completo con conductancias de sodio, potasio y fugas. En una neurona real, podría haber combinaciones paralelas de resistencia de batería paralelas para conductancias de calcio y para múltiples tipos de conductancias de sodio y potasio. En el circuito del centro, los pares de resistencias de baterías se han combinado en una sola batería equivalente y una resistencia que representa el potencial de reposo E_{rest} y la conductancia de la membrana de reposo g_m . El único circuito de resistencia de la batería a la derecha es un equivalente de Thévenin. Vea la pregunta 2 para la relación entre los dos circuitos.

Las resistencias en el circuito de la izquierda en la figura (B.2) son no lineales y la conductancia de la membrana g_m en el circuito de la derecha es también no lineal, en ausencia de otras suposiciones. Para derivar una ecuación de cable lineal, se supondrá que g_m es una resistencia lineal constante igual a la conductancia de reposo de la membrana. Esta es una aproximación que es válida sólo en la medida en que las excursiones de potencial de membrana son lo suficientemente pequeñas como para no inducir un “*gating*” significativo de los canales dependientes de la tensión en el circuito de membrana real. Dada la evidencia reciente, está claro que los **árboles dendríticos** contienen densidades significativas de canales con voltaje controlado y que estos canales participan en las respuestas a la activación **sináptica**. Sin embargo, hay muchas ideas sobre el funcionamiento de los árboles dendríticos que sólo se pueden obtener del análisis del modelo de cable lineal, [81], [82].





Potencial

C.1 Campo de potencial creado por un dipolo de corriente

Un dipolo de corriente está formado por una fuente y un sumidero puntual de corriente de la misma intensidad I_0 separados por una distancia e muy pequeña comparada con la distancia a la cual se calcula el potencial figura (C.1).

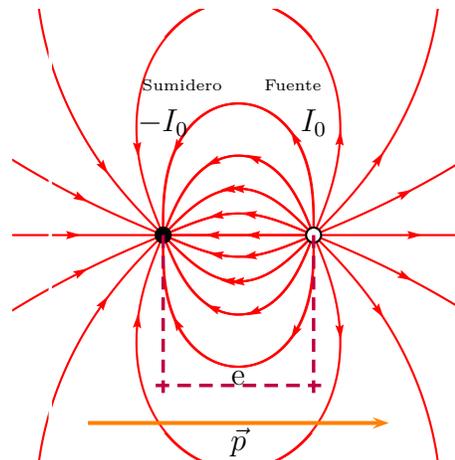


Figura C.1: Líneas de corriente

La intensidad I_0 del dipolo se define como la carga *expulsada/absorbida* por unidad de tiempo. Definiremos asimismo un vector geométrico \mathbf{e} como aquel vector que va desde el sumidero hasta la fuente; este vector podrá



expresarse como $\mathbf{e} = e\mathbf{n}$, donde \mathbf{n} es el vector unitario con dirección y sentido **fuente-sumidero**.

Teniendo en cuenta estas definiciones, el vector $\mathbf{p} = I_0\mathbf{e}$ se denomina **momento dipolar** del dipolo de corriente.

El campo de potenciales creado por un dipolo podrá, evidentemente, calcularse como la superposición de los campos creados por una fuente puntual de intensidad I_0 y por un sumidero puntual de intensidad $(-I_0)$. Conviene, por ello, realizar anteriormente el cálculo por un **monopolo** de corriente.

En la figura (C.2). se muestra un monopolo de intensidad I_0 situado en el punto \mathbf{r}' ; se trata de calcular el campo creado en el punto \mathbf{P} definido por el radio vector \mathbf{r} . Si imaginamos una superficie esférica como centro en el monopolo y radio r_s (distancia entre el punto y la fuente), es obvio por el principio de continuidad que la cantidad de carga creada por unidad de tiempo por el monopolo (I_0) debe ser igual a la cantidad de carga que por unidad de tiempo atraviesa la superficie esférica; esto es, matemáticamente:

$$\frac{dq}{dt} = I_0 = \iint \vec{j} \cdot d\vec{S}$$

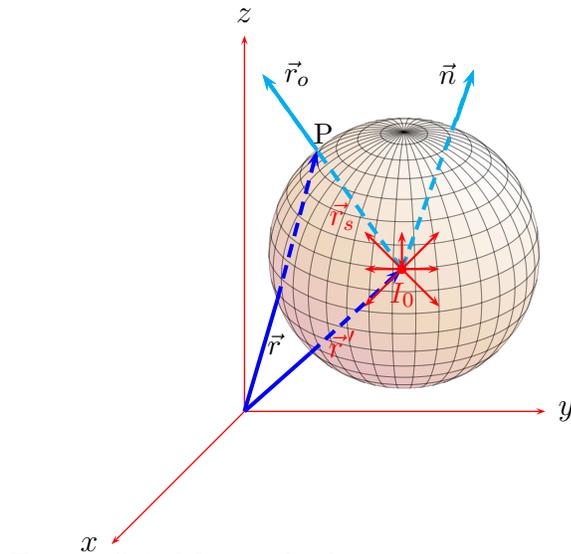


Figura C.2: Monopolo de corriente

Ahora bien; por simetría resulta claro que en todo punto de la superficie la densidad de corriente \mathbf{j} será perpendicular a ésta, y su valor dependerá sólo de la distancia r_s a la fuente puntual; tendremos entonces

$$\vec{j}(\vec{r}) = j(r_s)\vec{n}$$



y por lo tanto la integral será:

$$I_0 = \iint j(r_s) \vec{n} \cdot \vec{n} r dS = j(r_s) 4\pi r_s^2$$

y resulta una densidad de corriente en el punto \mathbf{P} (que pertenece a la esfera):

$$\vec{j}(\vec{r}) = \frac{I_0}{4\pi r_s^2} \vec{r}_0 \quad (\text{C.1})$$

donde \vec{r}_0 es el vector unitario de dirección fuente-punto del campo.

Para calcular el campo de potenciales, habremos de aplicar en primer lugar la Ley de Ohm y expresar luego el campo eléctrico como el gradiente de potencial:

$$\frac{\vec{j}(\vec{r})}{\sigma} = \vec{E}(\vec{r}) = -\vec{\nabla} V$$

donde σ es la conductividad del medio. Tendremos entonces:

$$-\frac{\partial V}{\partial r_s} \vec{r}_0 = \frac{I_0}{4\pi\sigma r_s^2} \vec{r}_0$$

e integrando resulta:

$$V(\vec{r}) = \frac{I_0}{4\pi\sigma |\vec{r}' - \vec{r}|} \quad (\text{C.2})$$

donde ya se ha utilizado la relación $r_s = |\mathbf{r}' - \mathbf{r}|$.

Conocido ya el campo creado por un monopolo de corriente, podemos abordar el cálculo del potencial generado en un punto $\mathbf{P}(\mathbf{r})$ por un dipolo de intensidad I_0 y separación e , situado en el punto \mathbf{r}' . Supondremos sin pérdida de generalidad, que la orientación del dipolo es la del eje \mathbf{Oy} . Además, consideraremos en el cálculo un sistema de referencia auxiliar $\mathbf{X}_s, \mathbf{Y}_s, \mathbf{Z}_s$ de tal forma que el sumidero esté situado en el origen de dicho sistema auxiliar paralelos a los del sistema de coordenadas absoluto. Todo ello se como se indica en la figura (C.3).

El campo total en el punto \mathbf{P} será la suma de los campos creados por los monopolos individuales; tendremos así, con la nomenclatura de la figura y según la ecuación (A.2):

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = \frac{I_0}{4\pi\sigma r_{ss}} - \frac{I_0}{4\pi\sigma r_s} = \frac{I_0}{4\pi\sigma} \left[\frac{1}{r_{ss}} - \frac{1}{r_s} \right]$$

Para puntos suficientemente alejados del dipolo, el corchete podrá expresarse como:

$$\frac{1}{r_{ss}} - \frac{1}{r_s} \approx \frac{d}{de} \left(\frac{1}{r_s} \right) = \frac{d}{de} \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right) e$$



y por lo tanto el campo en \mathbf{P} será:

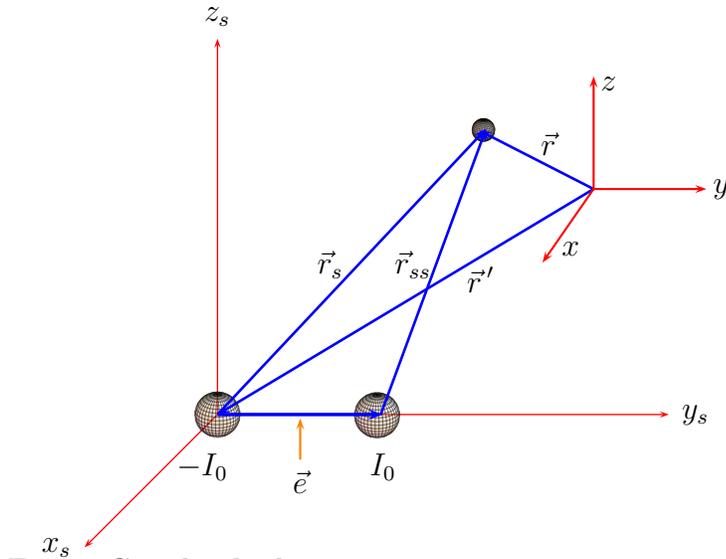


Figura C.3: dipolo de corriente

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = \frac{I_0 e}{4\pi\sigma} \frac{d}{de} \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \mathbf{r}|} \right) \quad (\text{C.3})$$

Ahora bien; la función escalar $1/|\vec{r}' - \mathbf{r}|$ posee en el sistema de coordenadas absoluto un gradiente $\vec{\nabla}'(1/|\vec{r}' - \mathbf{r}|)$ que verificará:

$$\frac{d}{de} \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \mathbf{r}|} \right) = \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \mathbf{r}|} \right) \cdot \vec{e}_s$$

donde \mathbf{e}_e es el vector unitario $\mathbf{e}_e = \mathbf{e}/|\mathbf{e}|$.

La ecuación (C.3) podrá expresarse finalmente como:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = \frac{I_0 e}{4\pi\sigma} \vec{e} \cdot \vec{\nabla}' \frac{1}{|\vec{r}' - \mathbf{r}|} = \frac{1}{4\pi\sigma} \vec{p} \cdot \vec{\nabla}' \frac{1}{|\vec{r}' - \mathbf{r}|} \quad (\text{C.4})$$

que nos da el campo de potenciales creado por un dipolo de corriente.

Si en lugar de un dipolo finito único \mathbf{p} tenemos una distribución volumétrica de dipolos de momento dipolar $d\mathbf{p} = \mathbf{P}dV$ (donde \mathbf{P} es el momento dipolar por unidad de volumen), el campo de potenciales generado vendría dado por:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma} \int \vec{\nabla}' \frac{1}{|\vec{r}' - \mathbf{r}|} \cdot d\vec{p} \quad (\text{C.5})$$



C.2 Cálculo del potencial extracelular en función de j_r

Un dipolo elemental de corriente genera en el medio que le rodea un campo elemental de potenciales. Para su análisis, un primer paso consistirá en calcular el campo creado por cada dipolo elemental de la superficie de la membrana. Una vez encontrado éste, el campo global de potenciales extracelulares será igual a la integral de estos potenciales elementales, estando la integral extendida a toda la superficie de la membrana.

El campo generado por un dipolo de corriente en un medio infinito se calculó en la sección anterior, resultando la ecuación (C.4);

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = \frac{I_0 e}{4\pi\sigma} \vec{e} \cdot \vec{\nabla}' \frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|}$$

donde

- ♥ (\mathbf{r}) es el potencial creado por el dipolo en el punto $P(\mathbf{r})$;
- ♥ r' es el vector de posición asociado al punto en el que está situado el dipolo;
- ♥ I_0 es la intensidad del dipolo, definida como la carga impulsada/absorbida por unidad de tiempo;
- ♥ \mathbf{e} es un vector geométrico con origen en el sumidero y extremo en la fuente;
- ♥ ∇' es el operador gradiente: $\nabla' = \partial/\partial x' \mathbf{e}_{x'} + \partial/\partial y' \mathbf{e}_{y'} + \partial/\partial z' \mathbf{e}_{z'}$, donde x', y', z' son coordenadas del dipolo;
- ♥ σ es la conductividad del medio.

Ver la figura (C.3), para mayor información.

En el caso de la membrana celular, la intensidad diferencial dl_0 de un dipolo elemental situado en el punto \mathbf{r}' de la membrana será:

$$dI_0 = (\vec{r}') = \frac{dq}{dt} = \vec{j}_r(\vec{r}') dS_m$$

donde dS_m es la superficie del elemento de membrana, habiéndose ya supuesto que la densidad de corriente j_r es saliente y perpendicular a la membrana en cada punto.





En cuanto al vector \mathbf{e} de la ecuación (C.4), que une el sumidero con la fuente de corriente, tendrá por módulo el espesor δ de la membrana, dirección normal a la misma y sentido hacia el medio extracelular.

Utilizando ahora la ecuación (C.4), el potencial creado en un punto $P(\mathbf{r})$ exterior a la célula será:

$$dV(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_e} j_r(\vec{r}') \vec{\delta} \cdot \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right) dS_m$$

donde σ_e es la conductividad eléctrica del medio extracelular. Es claro que el vector δ podrá expresarse de la forma $\delta = \delta \mathbf{n}$, siendo \mathbf{n} el vector unitario normal a la membrana; tendremos entonces:

$$dV(\vec{r}) = \frac{\delta}{4\pi\sigma_e} j_r(\vec{r}') \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right) d\vec{S}_m \quad (\text{C.6})$$

El potencial extracelular total se obtendrá ahora integrando a toda la superficie de la célula los diferenciales de potencial dados por la ecuación (C.6), es decir:

$$V(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \iint \delta j_r(\vec{r}') \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right) d\vec{S}_m \quad (\text{C.7})$$

C.3 Cálculo del potencial extracelular en función del potencial de acción

La expresión (C.7) que nos da el potencial extracelular no es muy útil en la práctica pues en ella interviene la densidad de corriente iónica, magnitud difícil de medir experimentalmente. Es así conveniente expresar el potencial extracelular en términos de una magnitud mucho más fácil de determinar: **el potencial de acción**. Para ello, deberemos relacionar éste con el módulo de la corriente de membrana.

A este efecto, cabe recordar que la densidad de corriente de membrana se compone de dos términos; el primero de ellos es debido a la difusión de las especies iónicas, y el segundo es consecuencia del campo eléctrico creado.⁵ Así, que la corriente total es:

$$\vec{j}_r = \vec{j}_D + \vec{j}_E$$

⁵Despreciaremos aquí el término correspondiente a las bombas de sodio y potasio, pues su contribución es despreciable durante el potencial de acción





donde la corriente debida a la difusión es:

$$\vec{j}_D = FRT \sum_j \mu_j Z_j \vec{\nabla} C_j \quad (\text{C.8})$$

y la corriente debida al campo eléctrico

$$\vec{j}_E = \left[\sum_j F^2 Z_j^2 C_j \right] \vec{\nabla} V \quad (\text{C.9})$$

donde el subíndice de sumación j se refiere a las especies iónicas presentes.⁶

Ahora bien, en el interior y en el exterior de la célula las concentraciones son constantes, y por ello el gradiente de concentración solamente es diferente de cero **dentro** de la membrana (esto es, en el interior de los poros). Por ello, la densidad de corriente total tanto dentro como fuera de la célula es esencialmente igual a la dada por la ecuación (C.9). Si definimos ahora:

$$\sigma_i = \sum_j (\mu_i)_j F^2 Z_j^2 (C_i)_j \quad (\text{C.10})$$

$$\sigma_e = \sum_j (\mu_e)_j F^2 Z_j^2 (C_e)_j \quad (\text{C.11})$$

donde los subíndices i, e indican **intracelular** y **extracelular**, respectivamente, la expresión para la corriente de membrana resulta, al aplicar la ecuación (C.9) a un punto interior y otro exterior a la célula:

$$\vec{j}_r = \sigma_i \vec{\nabla} V_i = \sigma_e \vec{\nabla} V_e \Rightarrow j_r(\vec{r}') = \sigma_i \frac{\partial V_i}{\partial n} = \sigma_e \frac{\partial V_e}{\partial n} \quad (\text{C.12})$$

Para escribir las últimas ecuaciones se ha tenido en cuenta que, para puntos muy próximos a la membrana es $\mathbf{j}_r = j_r \mathbf{n}$. Queda claro, a la vista de estas ecuaciones, que los parámetros σ_i y σ_e así definidos no son más que las conductividades de los medios intra y extracelular respectivamente, mientras que los potenciales V_i y V_e son los potenciales **absolutos** (referidos al infinito) de los medios respectivos.

En general, para un punto de cualesquiera de los dos medios, se tendrá:

$$j_r(\vec{r}') = \frac{\partial}{\partial n} [\sigma(\vec{r}) V(\vec{r})] \quad (\text{C.13})$$

donde $\sigma(\mathbf{r}) = \sigma_i$ si el punto \mathbf{r} en el que se aplica la ecuación (C.13) pertenece al medio intracelular, ó $\sigma(\mathbf{r}) = \sigma_e$ si \mathbf{r} pertenece al medio extracelular.

⁶Tanto en esta ecuación como en la anterior los signos son positivos, debido a que aquí se considera positiva la corriente *saliente*.

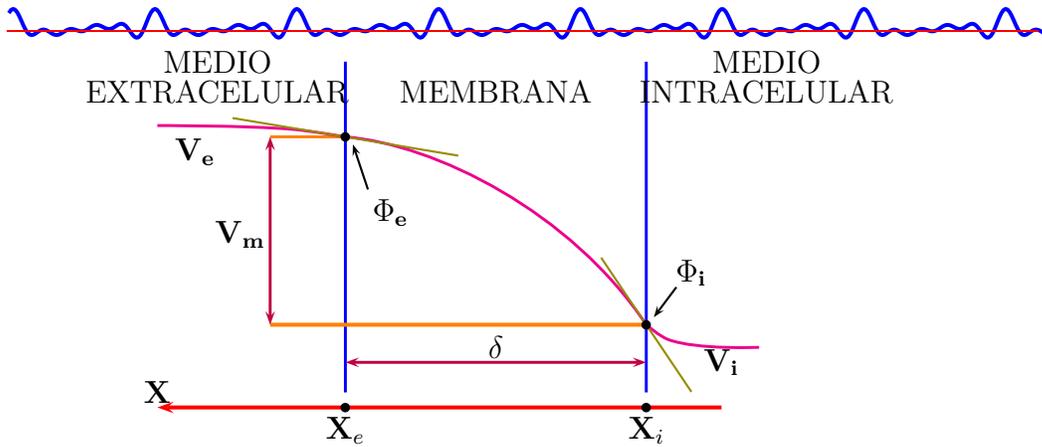


Figura C.4: Potencial en puntos muy próximos a la membrana

Si integramos esta ecuación entre dos puntos infinitamente próximos a las membranas (puntos x_i y x_e de la figura C.4), resultará:

$$\int_{x_i}^{x_e} j_r dx = \int_{x_i}^{x_e} \frac{\partial}{\partial x} [\sigma(x)V(x)] dx = \sigma V|_{x_i}^{x_e} = \sigma_e \phi_e - \sigma_i \phi_i$$

donde ϕ_i y ϕ_e son los potenciales de la cara interna y la cara externa de la membrana respectivamente⁷

Ahora bien, la corriente j_r debe ser constante dentro de la membrana, pues en ella no existen fuentes ni sumideros de corriente. Por ello la integral tendrá por valor:

$$\int_{x_i}^{x_e} j_r dx = j_r(x_e - x_i) = j_r \delta$$

donde δ es el espesor de la membrana.

Tras estas consideraciones, y teniendo en cuenta que el potencial de acción es, por definición, $V_m = \phi_i - \phi_e$, la corriente de membrana valdrá:

$$j_r = \frac{1}{\delta} [\sigma_e \phi_e - \sigma_i \phi_i] = \frac{1}{\delta} [-\sigma_i V_m + (\sigma_e - \sigma_i) \phi_e] \quad (C.14)$$

A la vista de la ecuación (C.14), queda claro que para expresar la corriente iónica en función del potencial de acción es necesario conocer el potencial de superficie exterior ϕ_e además del propio potencial de acción, por lo que la expresión no resulta muy adecuada. Sin embargo no se comete un error excesivo al desprestigiar el término que involucra a este potencial de superficie, por ser el medio extracelular mucho mejor conductor que el intracelular. Sin

⁷Estos potenciales se denominan SP (*Surface potentials*). Se trata de potenciales absolutos (referidos al infinito).



perder nunca de vista que esto no deja de ser una aproximación, la ecuación (C.14) podrá escribirse como:

$$j_r \approx -\frac{1}{\delta}\sigma_i\phi_i \approx -\frac{1}{\delta}\sigma_i V_m \quad (\text{C.15})$$

Una vez encontrada la relación aproximada entre la corriente de membrana y el potencial de acción, retomaremos el cálculo del campo de potenciales extracelulares substituyendo el valor de j_r dado por la ecuación (C.15) en la ecuación (C.7), obteniendo:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e}\frac{\sigma_i}{\sigma_e} \iint \mathbf{V}_m(\vec{r}') \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] \cdot d\vec{S}_m \quad (\text{C.16})$$

Esta ecuación relaciona ya el potencial extracelular con el potencial de acción.

La ecuación (C.16) puede expresarse de una forma alternativa aplicando el **Teorema de Gauss-Ostrogradsky**,

$$\iint \vec{F} d\vec{S} = \iiint \vec{\nabla} \cdot \vec{F} dv$$

transformándose la integral de superficie en una integral extendida a todo el volumen de la célula. Teniendo en cuenta que la función

$$\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|}$$

es armónica⁸, la divergencia será;

$$\vec{\nabla}' \cdot \left[\mathbf{V}_m(\vec{r}') \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) \right] = \vec{\nabla}' \mathbf{V}_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right)$$

y tendremos

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e}\frac{\sigma_i}{\sigma_e} \iiint \vec{\nabla}' \mathbf{V}_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) dv \quad (\text{C.17})$$

⁸Salvo en el punto $\mathbf{r}' = \mathbf{r}$, en que el Laplaciano es infinito, pero el punto donde se calcula el campo está siempre fuera de la célula, por lo cual $\mathbf{r}' \neq \mathbf{r}$ en la integral.



Esta es la ecuación más práctica para el cálculo del potencial extracelular de un punto genérico \mathbf{P} . Tomando como elemento diferencial de volumen dv el prisma elemental de área dA y longitud dz' situado en un punto \mathbf{r}' , el potencial extracelular en \mathbf{P} será, según la ecuación (C.17):

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e} \iint_A dA \int_{z'=-\infty}^{\infty} \vec{\nabla}' \mathbf{V}_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) dz'$$

Ahora bien, puesto que el potencial de acción se propaga en la dirección del eje z podemos suponer que solamente varía en esa dirección, y por lo tanto que

$$\vec{\nabla}' \mathbf{V}_m = \frac{\partial \mathbf{V}_m}{\partial z'} \mathbf{e}_z$$

De esta forma tendremos:

$$\vec{\nabla}' \mathbf{V}_m \cdot \vec{\nabla}' \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) = \frac{\partial \mathbf{V}_m}{\partial z'} \frac{\partial}{\partial z'} \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right)$$

con lo que el potencial extracelular resulta:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e} \iint_A dA \int_{z'=-\infty}^{\infty} \frac{\partial \mathbf{V}_m}{\partial z'} \frac{\partial}{\partial z'} \left(\frac{1}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} \right) dz' \quad (\text{C.18})$$

C.4 Modelo de dipolos en volumen

Recordando la expresión del potencial generado por un dipolo, ecuación (C.4), reconoceremos la expresión anterior como el potencial creado por una distribución volumétrica de dipolos elementales de momento dipolar:

$$dp = -\sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial z'} dv \quad (\text{C.19})$$

orientados longitudinalmente en la fibra.

De este modo, podemos simular la fibra, a efectos del potencial extracelular, como una distribución **volúmica** de dipolos de corriente de momento dipolar dado por la ecuación (C.19), figura (C.5) en vez de una distribución **superficial** de dipolos como se hizo anteriormente.



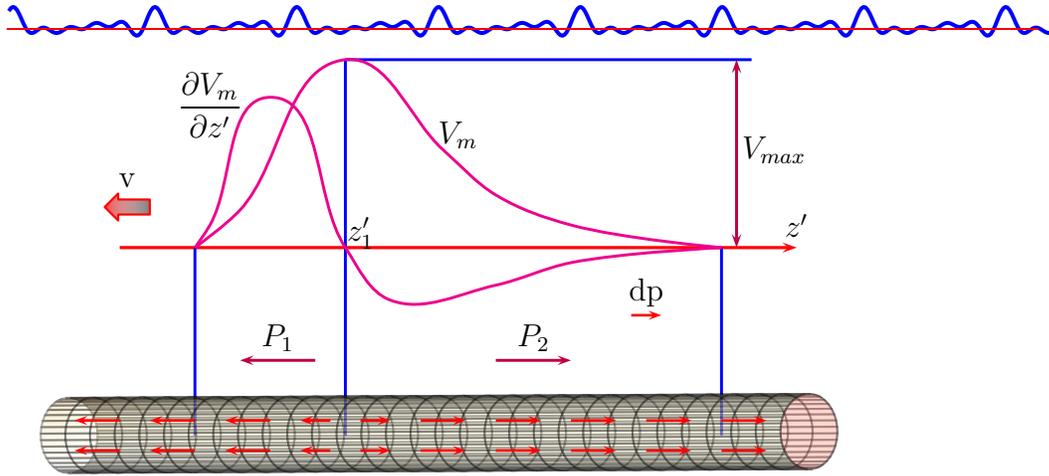


Figura C.5: Modelo de distribución de dipolos de corriente en volumen

En la figura (C.5) se observa como, por ser **bifásica** la derivada del potencial de acción, existen a efectos del sentido de los dipolos equivalentes dos zonas claramente diferenciadas en la fibra: a la izquierda de el punto z'_1 (punto en el cual el potencial de acción es máximo), los dipolos están orientados hacia la izquierda, cambiando el sentido de los mismos para puntos a la derecha de z'_1 .

La distribución de dipolos elementales resultante no es estática, sino que se propaga, acompañando al potencial de acción, de derecha a izquierda con velocidad v .

Si integramos los momentos dipolares elementales correspondientes a los dipolos de la izquierda, el módulo del momento dipolar total será:

$$p_1 = \int \int \int_{-\infty}^{z'_1} dp = \int \int \int_{-\infty}^{z'_1} \sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial z'} dv = \sigma_i \iint_A dA \int_{-\infty}^{z'_1} \frac{\partial V_m}{\partial z'} dz' = \sigma_i AV_{max}$$

donde V_{max} es la excursión máxima del potencial de acción. La integración de los dipolos elementales de la derecha conducen al mismo resultado:

$$p_1 = p_2 = \sigma_i AV_{max} \quad (C.20)$$

Es evidente que la representación eléctrica de la fibra por medio de los dos dipolos “*integrados*” \mathbf{p}_1 y \mathbf{p}_2 es inexacta, pues la substitución de una distribución continua de dipolos en volumen por su integral en dicho volumen es sólo una aproximación. Sin embargo, la representación sería exacta en el caso de que el potencial de acción fuese **rectangular** figura (C.6).



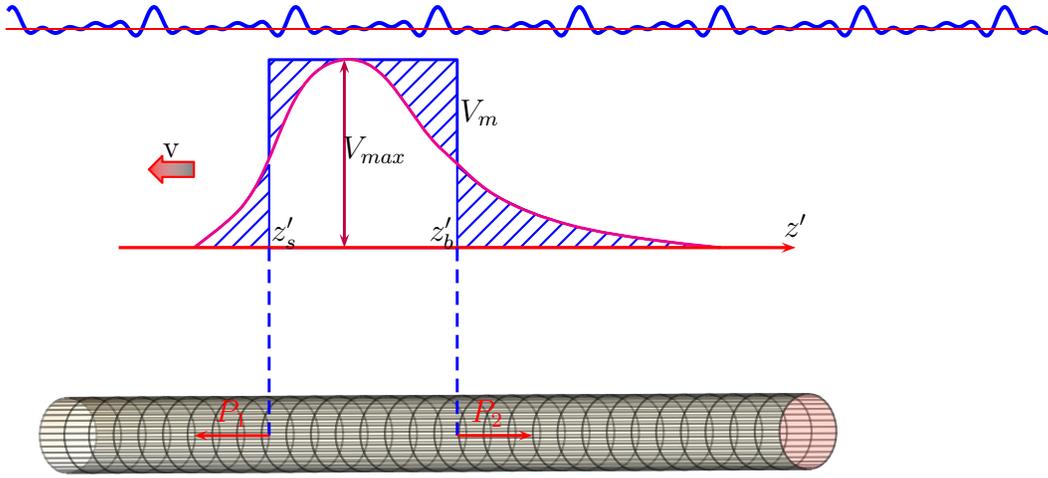


Figura C.6: Potencial de acción rectangular: modelo de dos dipolos

En efecto, en ese caso la derivada primera constaría de dos impulsos de Dirac: uno positivo en la despolarización **instantánea** (punto z'_s de la figura C.6) y otro negativo en la repolarización (punto z'_b); el primer impulso Dirac daría lugar, según la ecuación (C.19) a un dipolo de corriente de valor:

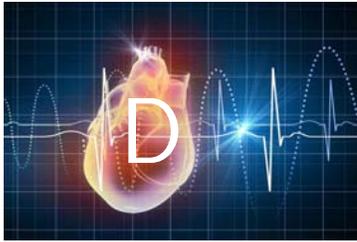
$$dp_1 = \sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial z'} dAdz' = \sigma_i V_{max} \delta(z' - z'_s) dAdz' \quad (C.21)$$

lo que equivale a un único dipolo finito en z_s de valor igual a p_1 ⁹. El dipolo situado en z'_b también es finito y único y posee el mismo valor.

Para que la situación correspondiente al potencial de acción rectangular represente de forma aproximada a la situación real es necesario, por último, que los puntos z_s y z'_b de subida y bajada estén situados en los centros de gravedad respectivos de las áreas limitadas por la curva de potencial de acción real y la onda rectangular a la izquierda y a la derecha de z'_1 .

Así pues, la simplificación consistente en substituir el potencial de acción real por un potencial rectangular conduce a la representación del fenómeno de propagación del potencial de acción mediante dos dipolos finitos propagándose por la fibra. Esta interpretación resulta de particular interés en el caso de los potenciales cardíacos.

⁹Basta integrar la expresión de dp_1 en un entorno infinitesimal alrededor de z'_s



Electrocardiografía

D.1 Colocación de las derivaciones

Las derivaciones son disposiciones específicas de los electrodos, se conocen como derivaciones y se clasifican de la siguiente forma: Derivaciones del plano frontal Estas derivaciones son de tipo bipolares y monopolares. Las bipolares creadas por **Willen Einthoven** registran la diferencia de potencial eléctrico que se produce entre dos puntos figura (D.1).

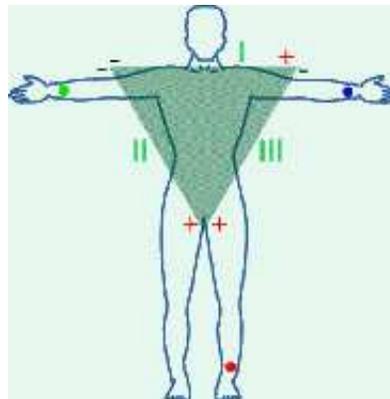
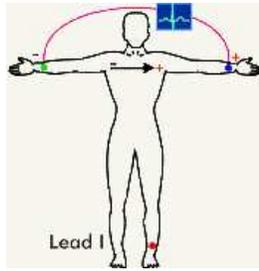
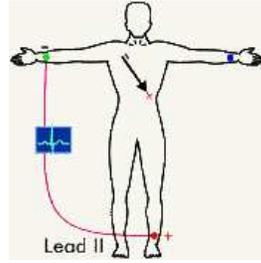


Figura D.1: Triángulo de Einthoven

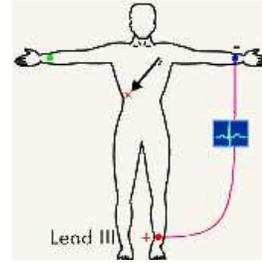
El **ECG** se estructura en la medición del potencial eléctrico entre varios puntos corporales. Las derivaciones I, II y III son periféricas y miden la diferencia de potencial entre los electrodos situados en los miembros figura (D.2):



(a) **La derivación I** mide la diferencia de potencial entre el electrodo del brazo derecho y el izquierdo.



(b) **La derivación II**, del brazo derecho a la pierna izquierda.



(c) **La derivación III**, del brazo izquierdo a la pierna izquierda.

Figura D.2: Derivaciones

D.2 Las Derivaciones Monopolares Aumentadas

Registran el potencial total en un punto del cuerpo. Ideado por **Frank Wilson** y para su registro unió a las tres derivaciones del **triángulo de Einthoven**, cada una a través de la resistencia de un punto ó una central terminal de Wilson donde el potencial eléctrico es cercano a cero. Esta se conecta a un aparato de registro del que salía el electrodo explorador, el cual toma el potencial absoluto (V): Brazo derecho (VR), Brazo izquierdo (VL), Pierna izquierda (VF). A partir de estos tres puntos se obtiene el punto imaginario V, localizado en el centro del tórax, por encima del corazón figura (D.3).

Goldberger modifico ese sistema consiguiendo aumentar la onda hasta en un 50 % y de aquí que estas derivaciones se llamen aVR, aVL, aVF, donde la **a** significa ampliada ó aumentada figura (D.4).



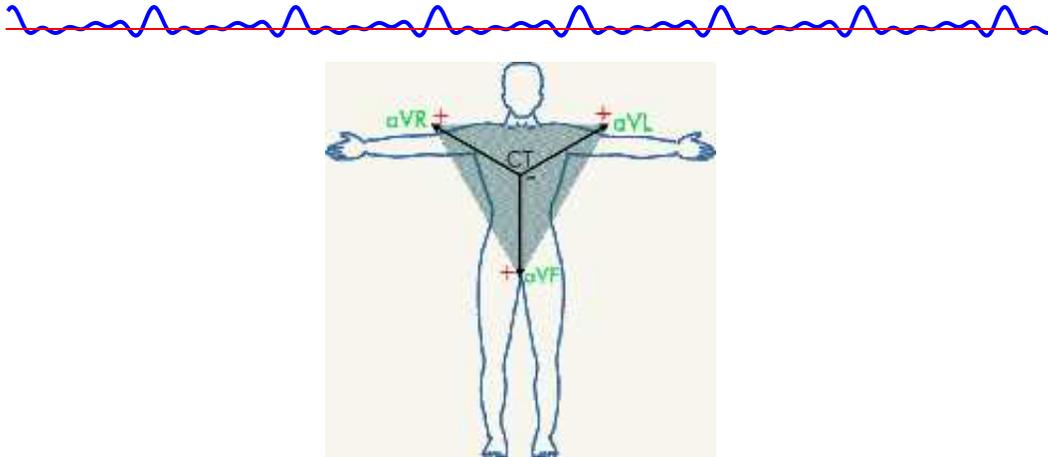
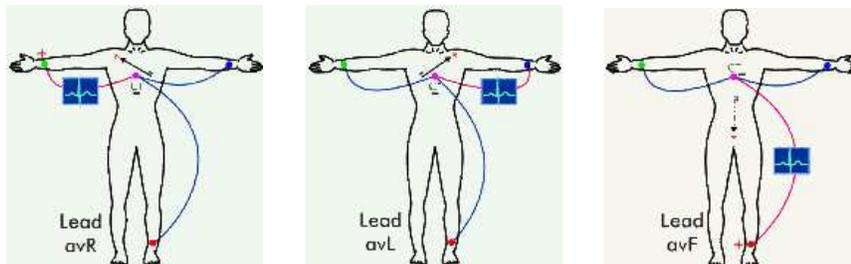


Figura D.3: Derivación aumentada



(a) **aVR**: Brazo derecho (+) y Brazo izquierdo + Pierna Izquierda (-).

(b) **aVL**: Brazo izquierdo (+) y Brazo derecho + Pierna Izquierda (-).

(c) **aVF**: Pierna izquierda (+) y Brazo derecho + Brazo izquierdo (-).

Figura D.4: Derivaciones ampliada al 50

D.3 Derivaciones del plano Horizontal

Las otras nueve derivaciones miden la diferencia de potencial entre el punto imaginario V y cada uno de los electrodos; todas ellas son unipolares, porque aunque tienen dos polos, el polo negativo V es un polo compuesto por las señales procedentes de diferentes electrodos. Así tenemos las derivaciones periféricas aumentadas (aVR, aVL y aVF) y las seis derivaciones precordiales (V_{1-6}).

Habitualmente se acostumbra hacer la exploración unipolar de seis puntos de la pared torácica, numerados, cuyos potenciales respectivos se denominan $V_1 \dots V_6$, figura (D.5).



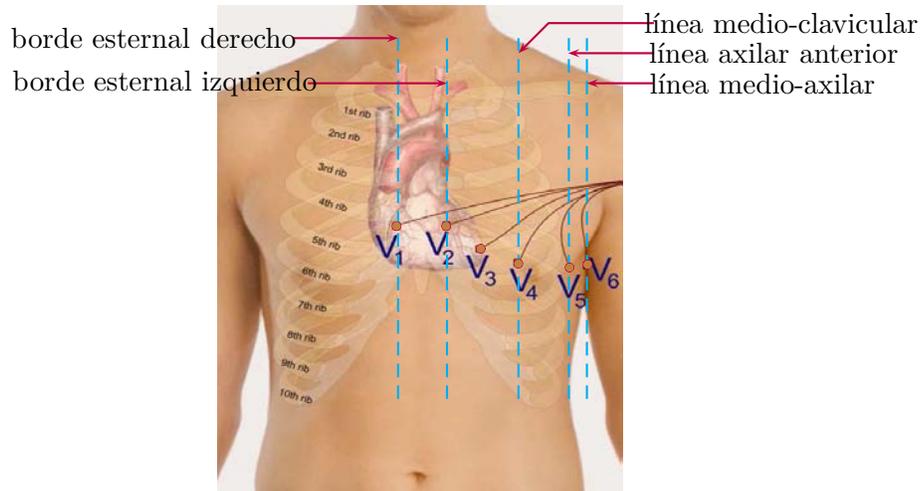


Figura D.5: Colocación de las derivaciones precordiales

La situación de estos distintos puntos ha sido fijada arbitrariamente:

- ♥ V_1 : En el cuarto espacio intercostal derecho, sobre el borde esternal.
- ♥ V_2 : En el cuarto espacio intercostal izquierdo, sobre el borde esternal.
- ♥ V_3 : En el punto medio de la línea que une V_2 con V_4 .
- ♥ V_4 : En la intersección de la línea medio clavicular izquierda y la horizontal que pasa por la punta del corazón (o bien, si no puede determinarse la situación del ápex, sobre el quinto espacio intercostal izquierdo).
- ♥ V_5 : En la intersección de la línea axilar anterior izquierda con la horizontal que pasa por el punto V_4 .
- ♥ V_6 : En la intersección de la línea axilar media izquierda con la horizontal que pasa por los puntos V_4 y V_5 .

Por lo tanto, hay doce derivaciones en total. Cada una de las cuales registra información de partes concretas del corazón:

- ♥ Las derivaciones inferiores (III y aVF) detectan la actividad eléctrica desde el punto superior de la región inferior (pared) del corazón. Esta es la cúspide del ventrículo izquierdo.





- ♥ Las derivaciones laterales (I, II, aVL, V5 y V6) detectan la actividad eléctrica desde el punto superior de la pared lateral del corazón, que es la pared lateral del ventrículo izquierdo.
- ♥ Las derivaciones anteriores, V1 a V6 representan la pared anterior del corazón o la pared frontal del ventrículo izquierdo.
- ♥ aVR raramente se utiliza para la información diagnóstica, pero indica si los electrodos se han colocado correctamente en el paciente.

D.4 Diagrama del Módulo de Electrocardiografía 12 derivaciones

Para la obtención de las señales del ECG utilizadas con fines diagnósticos y terapéuticos de pacientes con trastornos cardíacos, se han utilizado muchas configuraciones diferentes del sistema de derivaciones. En este módulo se obtiene el ECG convencional de 12 derivaciones, las que se obtienen a partir de diez electrodos figura (D.6).

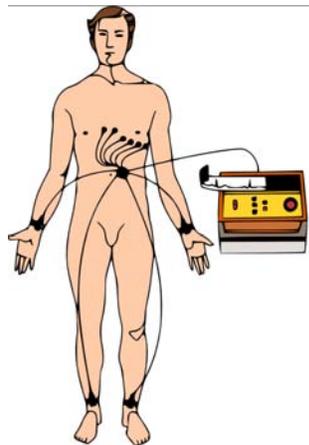


Figura D.6: Colocación de las derivaciones





D.5 Ondas

Mediante electrodos aplicados en varias regiones del cuerpo se puede obtener, tras amplificarlas, un registro de estas descargas eléctricas (transmitidas por los tejidos corporales desde el corazón hasta la piel). Este registro se llama electrocardiograma figura (D.7).

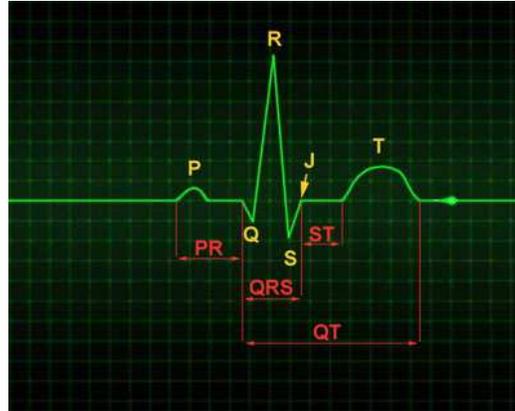


Figura D.7: Partes de una señal ECG

El electrocardiograma (ECG) es el registro gráfico, en función del tiempo, de las variaciones de potencial eléctrico generadas por el conjunto de células cardiacas y recogidas en la superficie corporal.

D.6 Intervalos y segmentos del electrocardiograma

ONDA P

♥ Onda P **NORMAL**:

~~~~ Duración máxima: 0,12 s (3 mm)

~~~~ Amplitud (altura) máxima: 2,5 mm

~~~~ Positiva en I, II, III, aVF, V3-V6

~~~~ Negativa en aVR, ocasionalmente aplanada o negativa en III



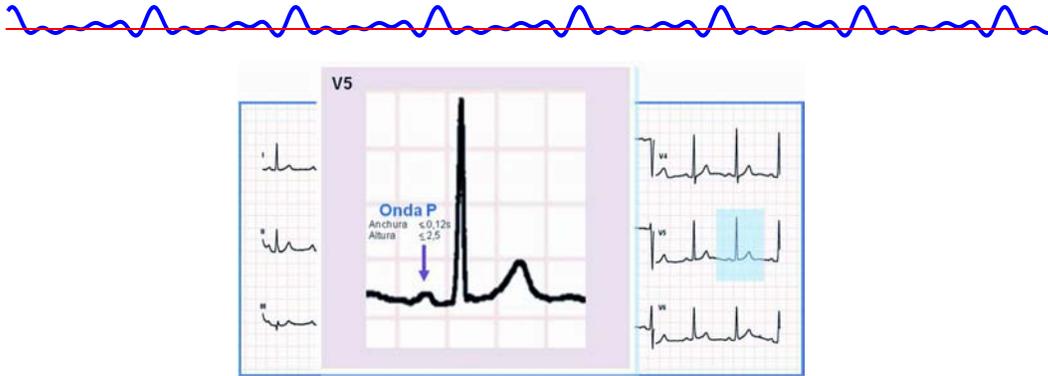


Figura D.8: Onda-P

~~~~~ Isobifásica en V1

~~~~~ Se observa con mayor nitidez en V1 y en II

♥ Onda P **ANCHA**:

~~~~~ P mitrale ( $\geq 0,12$  mm y bimodal en II): CAI

♥ Onda P **ALTA**:

~~~~~ P pulmonale (alta y picuda en II, III, aVF): CAD, CVD, CIA, EPOC, TEP, HTP

♥ Onda P **BIFÁSICA** (valorarla en V1)

~~~~~ Crecimiento auricular izquierdo (componente negativo >positivo)

~~~~~ Crecimiento auricular derecho (componente positivo >negativo)

♥ Onda P **INVERTIDA**:

~~~~~ Ritmos auriculares bajos (onda P ectópica, no sinusal), ritmos por reentrada nodal

~~~~~ Extrasistolia auricular

~~~~~ Dextrocardia

~~~~~ Electrodo mal colocados

♥ **AUSENCIA** de onda P:

~~~~~ **Ausencia total de ondas P:**

👉 Fibrilación auricular (ondas «f»)

👉 Flúter auricular (ondas «F»)





- ☛ Fibrilación ventricular
- ☛ Bloqueo sinoauricular o paro sinusal (generalmente se siguen un ritmo de escape)
- ☛ Hiperpotasemia (buscar anomalías asociadas)

~~~~~ **Ausencia parcial de ondas P:**

- ☛ Cualquier taquicardia rápida (P ocultas en el QRS u onda T)
- ☛ Taquicardias supraventriculares: puede verse onda P «retrógrada»
- ☛ Taquicardias ventriculares: ondas P disociadas de los QRS (actividad auricular independiente). Ondas P ocultas en los QRS. Si se identifican, ayudan a diferenciar la TV de las TSV

♥ Onda P **TRAS** QRS (onda P retrógrada):

~~~~~ Reentrada intranodal, reentrada ortodrómica en WPW

♥ Ondas P que **NO** se siguen de QRS:

~~~~~ Bloqueo AV de 2.o y 3.er grado

~~~~~ Extrasístoles auriculares bloqueadas (período refractario)

♥ Ondas P de características no sinusales antes del QRS:

~~~~~ Latidos ectópicos auriculares (extrasistolia auricular)

~~~~~ Taquicardia auricular multifocal





## Intervalo PR

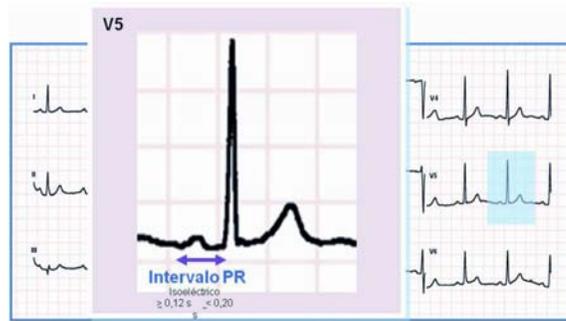


Figura D.9: Intervalo-PR

### ♥ Intervalo PR **NORMAL**:

- ~~~~ Duración entre 0,12 y 0,20 s (3-5 mm)
- ~~~~ Isoeléctrico
- ~~~~ Constante

### ♥ Intervalo PR **PROLONGADO**:

- ~~~~ Bloqueo auriculoventricular de 1o y 2o grado
- ~~~~ Bloqueo trifascicular (BCRD + HARI + PR largo)
- ~~~~ Hipotermia, hipopotasemia
- ~~~~ Cardiopatía isquémica
- ~~~~ Síndrome de Brugada (PR ligeramente alargado)
- ~~~~ Fármacos:
  - 👉 Digoxina
  - 👉 Amiodarona
  - 👉 Betabloqueadores
  - 👉 Calcioantagonistas tipo verapamilo o diltiazem

### ♥ Intervalo PR **CORTO**:

- ~~~~ Niños
- ~~~~ Extrasístoles auriculares y de la unión AV
- ~~~~ Ritmos de la unión o cercanos al nodo AV: onda P (-) en II





~~~~ Síndromes de preexcitación

♥ **DESCENSO** del intervalo PR:

~~~~ Pericarditis fase inicial (descenso precoz y fugaz)





## Complejo QRS

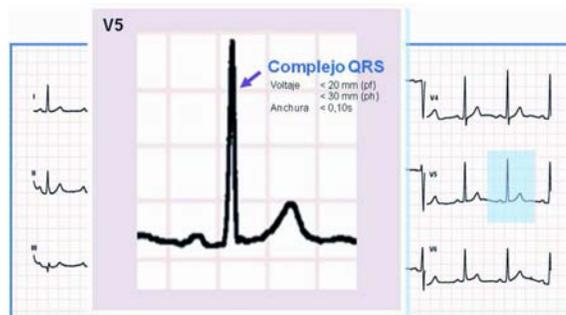


Figura D.10: Complejo QRS

### ♥ QRS NORMAL:

- ~~~~ Duración:  $< 0,10$  s ( $< 2,5$  mm)
- ~~~~ Amplitud:  $< 20$  mm en derivaciones del plano frontal y  $< 30$  mm en derivaciones del plano horizontal
- ~~~~ Onda r pequeña y S grande (patrón rS) en V1
- ~~~~ Onda q pequeña, R grande y s pequeña (patrón qR o qRs) en V6
- ~~~~ Q menores de 1 mm de duración y menores de un tercio de amplitud total del QRS

### ♥ QRS ANCHO ( $\geq 12$ s, $\geq 3$ mm):

Trastornos de conducción intraventricular:

- ~~~~ Bloqueo completo de rama derecha
- ~~~~ Bloqueo completo de rama izquierda
- ~~~~ TCIV inespecífico

Ritmos ventriculares:

- ~~~~ Extrasístoles ventriculares
- ~~~~ Taquicardia ventricular
- ~~~~ Ritmo idioventricular acelerado (RIVA)
- ~~~~ Fibrilación ventricular
- ~~~~ Torsades de pointes

Otros:





- ~~~~ Síndromes de preexcitación (WPW: onda  $\delta$  ensancha QRS)
- ~~~~ Fibrilación auricular con conducción por vía accesoria (WPW)
- ~~~~ Hiperpotasemia
- ~~~~ Hipercalcemia grave
- ~~~~ Fármacos: flecainida, propafenona, amiodarona

♥ QRS con **VOLTAJE AUMENTADO**:

- ~~~~ HVI: criterios de Sokolow-Lyon [S (en V1 o V2) + R (V5 o V6) >35 mm]
- ~~~~ Extrasístoles ventriculares, bloqueos completos de rama
- ~~~~ WPW (vía accesoria izquierda)
- ~~~~ R predominante en V1-V2: CVD, cor pulmonale, TEP, IAM posterior o inferoposterior
- ~~~~ S profunda en V5-V6: CVD, cor pulmonale, TEP, HARI

♥ QRS con **VOLTAJE DISMINUIDO**:

- ~~~~ Bajo voltaje, obesidad, anormalidad en la caja torácica, pericarditis con derrame
- ~~~~ Fibrosis miocárdica, mixedema, enfisema pulmonar, EPOC
- ~~~~ Calibración incorrecta del ECG

♥ Q **PATOLÓGICA**: Pueden aparecer pequeñas ondas Q (no patológicas) en las derivaciones izquierdas (I, AVL, V5, V6) procedentes de la despolarización del septo IV (ondas septales)

Las ondas Q patológicas se definen por:

- ~~~~ Anchura >0,04 s (1 mm)
- ~~~~ Amplitud (profundidad) >0,08 mV (2 mm)
- ~~~~ Altura superior al 25 % del QRS

Causas de ondas Q patológicas:

- ~~~~ Infarto de miocardio
- ~~~~ Hipertrofia VI
- ~~~~ Miocardiopatía hipertrófica





~~~~~ Bloqueos de rama

~~~~~ Síndrome de WPW

♥ **MALA PROGRESIÓN** de la R precordial:

En condiciones normales se debe producir un incremento progresivo en la amplitud de la onda R de V1 a V6. En V3-V4, la onda R debe pasar a ser mayor que la onda S.

Posibles causas de una mala progresión de la onda R precordial:

~~~~~ Mala posición de electrodos precordiales

~~~~~ Anomalías de la pared torácica (pectus excavatum), cifoescoliosis marcada, dextrocardia, neumotórax izquierdo, EPOC

~~~~~ Infarto de miocardio anterior, agudo o crónico

~~~~~ Hipertrofia ventricular izquierda

~~~~~ BCRI

~~~~~ Alteración de la conducción: WPW

~~~~~ Estenosis aórtica

~~~~~ Miocardiopatía hipertrófica, con o sin obstrucción

~~~~~ Miocardiopatía dilatada o restrictiva

~~~~~ CIV





## Intervalo QT

### ♥ Intevalo QT **NORMAL**:

~~~~ Duración entre 0,30 y 0,40 s (7,5-10 mm)

~~~~ QT corregido (con una frecuencia media de 60 lpm): 0,35-0,44 s (8,5-11 mm). Se dice que el QT es largo cuando el QTc >0,44 s

### ♥ Intevalo QT **PROLONGADO**:

~~~~ Hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, acidosis

~~~~ Fármacos: amiodarona, antiarrítmicos clase I, antidepresivos tricíclicos, citalopram y escitalopram, macrólidos, antihistamínicos, procinéticos, imidazólicos

~~~~ Isquemia miocárdica, miocarditis, miocardiopatía

~~~~ Bradicardia, hipotermia

~~~~ Síndromes hereditarios (Jervill y Lange-Nielsen, Romano-Ward)

♥ Intevalo QT **CORTO**:

~~~~ Hipercalcemia, hiperpotasemia

~~~~ Taquicardia, fiebre, hipertiroidismo

~~~~ Efecto digitálico (no implica toxicidad)





## Segmento ST

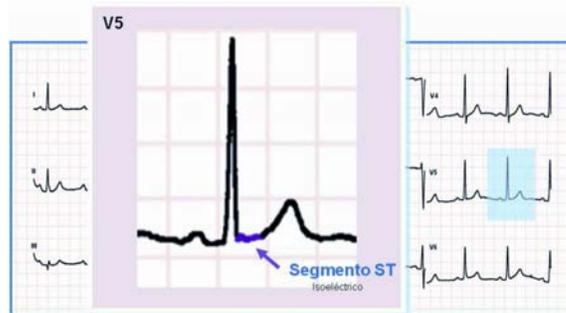


Figura D.11: Segmento ST

♥ Segmento ST **NORMAL**:

~~~~~ Isoeléctrico o con variaciones con respecto a la línea basal >1 mm

♥ Segmento ST **PROLONGADO**:

~~~~~ Hipocalcemia

♥ Segmento ST **CORTO**:

~~~~~ Hipercalcemia

♥ Segmento ST **ASCENSO** del segmento ST:

~~~~~ Lesión subepicárdica o transmural(>1 o >2 mm en precordiales): SCACEST:infarto con ascenso de ST (en inglés STEMI), transmural o con onda Q (con imagen en espejo de descenso de ST en otras derivaciones), angina de Prinzmetal

~~~~~ Variante de la normalidad: repolarización precoz, alteración de la pared torácica, vagotonía, deportistas, sujetos de raza negra

~~~~~ BCRI (ascenso del ST en V1-V3) y BCRD (ascenso del ST en V5-V6) por alteración secundaria de la repolarización

~~~~~ Displasia arritmogénica del ventrículo derecho (DAVD)

~~~~~ Síndrome de Brugada (ascenso de ST en precordiales derechas)

~~~~~ Aneurisma ventricular(elevación persistente de ST de convexidad superior, en zona infartada)

~~~~~ Pericarditis(elevación de concavidad superior –en «guirnalda»– y difusa –en la mayoría de las derivaciones–), miocarditis





~~~~~ Neumotórax izquierdo, embolia pulmonar

~~~~~ Hiperpotasemia, cocaína (descartar vasospasmo coronario)

♥ **DESCENSO** del segmento ST:

~~~~~ Lesión subendocárdica (descenso  $>1$  o  $>2$  mm en precordiales): SCASEST(angina o IAM subendocárdico o sin onda Q)

~~~~~ Variantes de la normalidad: hiperventilación, ECG en el anciano, etc.

~~~~~ HVI, sobrecargas sistólicas ventriculares

~~~~~ BCRI (descenso del ST e inversión de la T asimétrica en V5-V6) y BCRD (descenso del ST e inversión de la T asimétrica en V1-V3) por alteración secundaria de la repolarización

~~~~~ Prolapso de la válvula mitral

~~~~~ Postaquicardia

~~~~~ Reentrada intranodal (un 20-50% de RIN cursan con infradesnivelación del ST durante la taquicardia)

~~~~~ Fármacos: diuréticos, digoxina (depresión del ST de concavidad superior –cubeta digitalica– más frecuente en derivaciones laterales)

~~~~~ Hipopotasemia grave

~~~~~ Hipertiroidismo

♥ **DESAPARICIÓN** del segmento ST:

~~~~~ Hiperpotasemia





Onda T

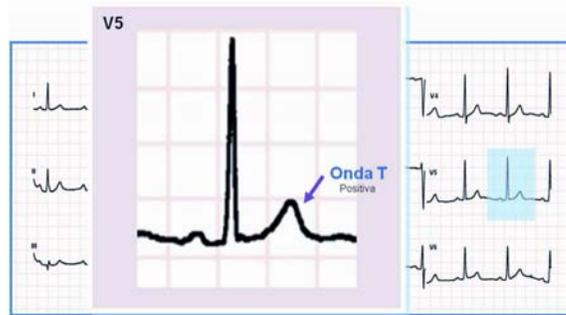


Figura D.12: Onda T

♥ Onda T **NORMAL**:

- ~~~~~ Concordante con QRS (ambos positivos o negativos)
- ~~~~~ Positiva en la mayoría de las derivaciones
- ~~~~~ Negativa en aVR (lo puede ser también en III y V1)
- ~~~~~ Ocasionalmente negativa en V1-V3 (mujeres jóvenes y niños)

♥ Onda T **ALTA**:

- ~~~~~ Isquemia subendocárdica (onda T más alta de lo normal –es transitoria y suele ser precoz–): angina de Prinzmetal, fase inicial del IAM
- ~~~~~ Hiperpotasemia (ondas T altas, picudas y simétricas en derivaciones precordiales)
- ~~~~~ Hipercalcemia (onda T con ascenso rápido)

♥ Onda T **APLANADA**:

- ~~~~~ Hipopotasemia
- ~~~~~ Digoxina
- ~~~~~ Hipertiroidismo, hipotiroidismo
- ~~~~~ Pericarditis (evolutiva)

♥ Onda T **INVERTIDA**:

- ~~~~~ Isquemia subepicárdica (onda T aplanada o negativa simétrica y profunda): aguda (SCASEST) o crónica (isquemia subepicárdica crónica)





- ~~~~ Variante de la normalidad: niños, raza negra, mujeres (precordiales derechas), hiperventilación, deportistas (con o sin elevación del ST, descartar miocardiopatía hipertrófica), posttaquicardia
- ~~~~ Bloqueo de rama derecha (onda T negativa asimétrica en precordiales derechas) e izquierda (onda T negativa asimétrica en precordiales izquierdas)
- ~~~~ CVD con sobrecarga sistólica del VD (strainde corazón derecho): onda T generalmente asimétrica de V1-V3, pero a menudo tiende a la simetría
- ~~~~ CVD con sobrecarga sistólica del VD (strainde corazón derecho): onda T generalmente asimétrica de V1-V3, pero a menudo tiende a la simetría
- ~~~~ RIN (un 40 % cursan con inversión de la onda T tras el cese de la taquicardia), preexcitación
- ~~~~ Prolapso de la válvula mitral
- ~~~~ Miocardiopatía hipertrófica (patrón de seudoinfarto con ondas T invertidas a menudo simétricas); miocarditis
- ~~~~ TEP (patrón S1-Q3-T3 con T invertida en DIII), cor pulmonale, ACVA, hemorragia subaracnoidea
- ~~~~ Pericarditis (evolucionada)
- ~~~~ Hipopotasemia





Onda U

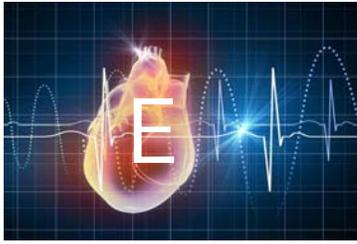
♥ Onda U **NORMAL**:

- ~~~~~ Onda habitualmente positiva (puede ser negativa), siguiendo a la onda T
- ~~~~~ Duración: 0,16-0,24 s y voltaje de 1-2 mm
- ~~~~~ Localización en derivaciones precordiales derechas
- ~~~~~ Siempre de menor amplitud (visiblemente) que la onda T previa
- ~~~~~ Más evidente si bradicardia sinusal
- ~~~~~ Si taquicardia, la onda U aparece antes de la terminación de la onda T y da la imagen de una onda T «mellada» con falsa prolongación del QT

♥ **PRESENCIA** de onda U:

- ~~~~~ Hipopotasemia: característica. Se visualiza incluso en hipopotasemias leves (K^+ en torno a 3,5 mEq/l)
- ~~~~~ Deportistas, bradicardia sinusal, HVI
- ~~~~~ Deportistas, bradicardia sinusal, HVI
- ~~~~~ Fármacos: digital, quinidina, fenotiacinas
- ~~~~~ Hipertrofia VD, isquemia: producen ondas U negativas





Fisiología cardíaca

E.1 Membrana celular

Cada miocito está formado por una fina membrana continua (5-7 *nm*), denominada **sarcolema**. El sarcolema separa el **líquido extracelular**, que se halla fuera de la célula, del **líquido intracelular**, situado en el interior de la misma. Está formado por una bicapa lipídica, en la que flotan un gran número de moléculas proteicas, muchas de las cuales atraviesan la membrana por completo, poniendo en contacto el interior y el exterior de la membrana celular, figura (E.1).



Figura E.1: Forma de una membrana

Constituye, por tanto, una barrera de permeabilidad selectiva, que controla el intercambio de sustancias y regula la composición iónica y molecular del medio interno. Bajo ciertas circunstancias, se altera la permeabilidad de la membrana, permitiendo el movimiento de iones específicos a través de las moléculas proteicas que la atraviesan, más conocidas como **canales iónicos**.



Aprovechando la similitud que se puede establecer entre el flujo de iones y el movimiento de cargas por un cable, es común analizar el comportamiento de la membrana celular desde el punto de vista de teoría de circuitos, tal y como propusieron Hodgkin y Huxley en 1952 [83].

Una visión más amplia de este tema se desarrolló en el capítulo 8. Este resultado se confirmó en los años 70 con la aparición de las técnicas de **patch-clamp**¹⁰ de la membrana [84]. Dada su simplicidad y eficiencia, el formalismo Hodgkin-Huxley sigue hoy vigente y constituye la base de la gran mayoría de los modelos actuales de célula cardíaca.

La desigual concentración iónica entre el interior y el exterior de la membrana celular genera una diferencia de potencial eléctrico entre el espacio intracelular y el espacio extracelular. Más concretamente, el exterior de la membrana contiene grandes cantidades de sodio (Na^+) y en menor medida cloro (Cl^-), y un bajo contenido en potasio (K^+). En el interior sucede lo contrario, los iones de K^+ se hallan en grandes cantidades mientras que el Cl^- y el Na^+ apenas tienen presencia, figuras (??) y (??). El resultado de esta distribución de cargas es una clara electronegatividad del medio interno con respecto al externo, lo que se conoce como **potencial de membrana**.

Esta distribución no es aleatoria, sino que junto a las superficies de la pared celular los iones se alinean de forma bipolar, es decir, por cada ion negativo hay otro positivo que lo neutraliza, figura (E.2).

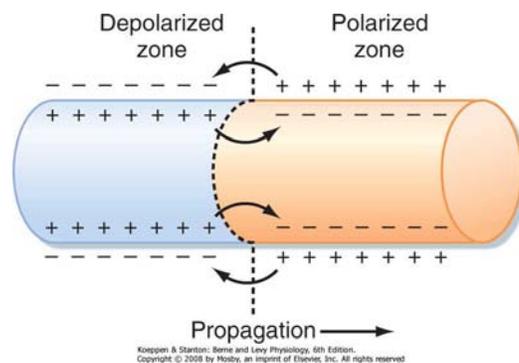


Figura E.2: Iones positivos y negativos

Este efecto es el mismo que se produce en las placas de un condensador, por lo que se puede decir que la membrana celular se comporta como un

¹⁰Mediante estas técnicas es posible medir el flujo de corriente que atraviesa la membrana plasmática en una célula individual o en un canal iónico aislado en una pequeña región (*patch*)



condensador eléctrico, siendo la bicapa lipídica el dieléctrico. A causa de la delgadez extrema de la pared celular (de 7 a 10 nm), su capacitancia es muy grande para su superficie: aproximadamente $1 \mu F/cm^2$.

En estado de reposo, el potencial de membrana se encuentra en equilibrio; el gradiente químico, que tiende a igualar la concentración iónica a ambos lados de la membrana celular, se compensa con el gradiente eléctrico, que lucha por separar las cargas positivas de las negativas. En estas condiciones se habla de **potencial de reposo**, en el que la célula se encuentra **polarizada**, de tal forma que el potencial dentro de la membrana es de unos -90 mV con respecto al exterior.¹¹ Sin embargo, determinados eventos (como la inyección de una corriente iónica al medio intracelular), rompen el equilibrio electroquímico, alterando la permeabilidad de la membrana que favorece el movimiento de iones a través de ella, provocando así un cambio en el potencial de membrana. Si la perturbación es pequeña, la célula responde con una variación prácticamente lineal del potencial de membrana que, inmediatamente, vuelve de nuevo a su estado de reposo. Si, en caso contrario, la estimulación es suficientemente grande para aumentar el potencial de membrana por encima de un determinado **potencial umbral**, la célula cardíaca se activa, produciéndose una variación brusca y no lineal del potencial de membrana, conocido como potencial de acción.

Estos impulsos eléctricos también llamados **potencial de acción**, son ondas de descarga eléctrica que viajan a lo largo de la membrana celular modificando su distribución de carga eléctrica, figura (E.3).

Pueden generarse por diversos tipos de células corporales, pero las más activas en su uso son las células del sistema nervioso para enviar mensajes entre células nerviosas (sinapsis) o desde células nerviosas a otros tejidos corporales, como el músculo o las glándulas, [85].

En efecto, el potencial de acción generado en el nodo tiene la particularidad de presentar el fenómeno de la **despolarización diastólica**,¹² que se

¹¹Conocidas las concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana, el valor de potencial de membrana en el equilibrio creado por un ion puede determinarse por medio de la ecuación del *potencial de Nernst*: $V(mV) = \pm 61 \log(C_i/C_e)$, donde C_i y C_e son respectivamente las concentraciones intra y extracelulares. El potencial de membrana en estado de reposo coincide prácticamente con el potencial de Nernst del potasio, puesto que el principal factor que mantiene este valor constante es la difusión de iones de K^+ .

¹²La despolarización diastólica espontánea fue descrita inicialmente en fibras de Purkinje en 1951 y se atribuyó a una caída de la conductancia tardía de K^+ que se produce al final del potencial de acción previo. Esta hipótesis fue confirmada aparentemente en 1966 mediante experimentos de patch clamp; y en 1968, tras el hallazgo en estas mismas fibras de Purkinje de la denominada «*corriente de marcapasos*» IK_2 , descrita como una corriente



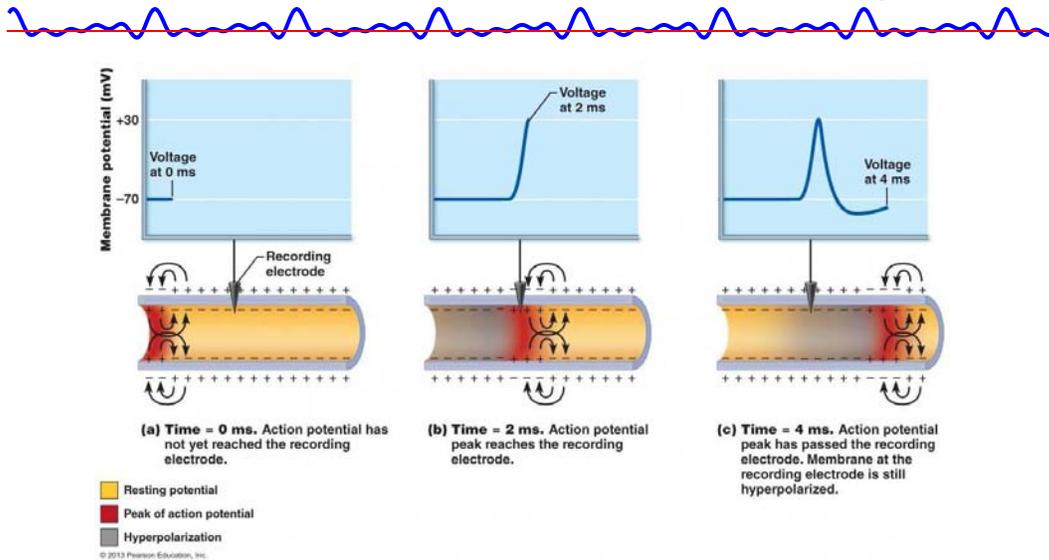


Figura E.3: Propagación del potencial de acción en un axón

describe a continuación. El potencial de acción disminuye durante la repolarización hasta alcanzar determinado valor negativo, figura (E.4).

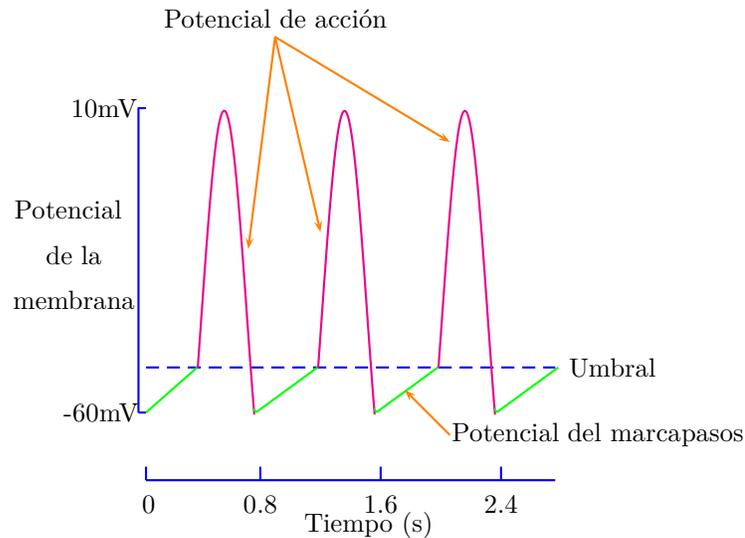


Figura E.4: Potenciales de acción del corazón

El potencial se recupera entonces, aumentando de forma aproximadamente lineal hacia valores menos negativos, alcanzándose en determinado instante el umbral de disparo y generándose así un nuevo potencial de acción. Este ciclo se repite con una frecuencia del orden de 1 Hz, que corresponde a un latido de K^+ activada durante la despolarización en el rango diastólico de voltajes.[86]



do por segundo. El nodo sinusal puede considerarse así como el **marcapasos natural** del corazón.

Tanto la pendiente de subida del potencial como el umbral de disparo influyen notablemente en el ritmo cardíaco. En efecto, cuanto mayor sea la pendiente de subida, antes se alcanzará el umbral, y por tanto mayor será la frecuencia del latido cardíaco¹³. El sistema nervioso autónomo¹⁴ se encarga de regular el ritmo cardíaco modificando la pendiente del potencial del nodo SA, ajustando la frecuencia del latido a las necesidades en cada momento,

Sin embargo, se sabe que todas las células del sistema de conducción del corazón y del propio músculo son realmente capaces, por sí mismas, de generar impulsos autónomamente. Lo que ocurre es que son las células del nodo sino-auricular las que generan los impulsos con mayor frecuencia, lo que obliga a todas las demás a seguir su ritmo. En caso de fallar el nodo sinoauricular, o en caso de interrumpirse la conducción en algún punto (bloqueo), otras células tomarían el relevo del nodo sino-auricular, convirtiéndose en focos ectópicos y generando impulsos con menor frecuencia de lo normal.

La secuencia de potenciales de acción generados en el nodo **SA** se propaga a las aurículas a través de fibras mucho más gruesas que provocan la contracción de éstas durante la sístole auricular, Además los potenciales se propagan hacia los ventrículos a través de las **Vías Internodales**¹⁵ hasta alcanzar el **nodo aurículo-ventricular**, en el que se produce el retardo debido a la lenta conducción del nodo (0.02-0.05 m/s), necesario para provocar el desfase temporal entre las sístoles auricular y ventricular, consiguiéndose así que la contracción de los ventrículos no comience hasta que las aurículas hayan sido totalmente vaciadas.

La salida del Nodo **AV** se conecta con el **Haz de Hiss**, constituido por fibras de conducción especializadas. El haz se divide en dos ramas que discurren por las paredes del septum. De ambas ramas del haz surgen las **fibras de Purkinje**, fibras gruesas de propagación rápida (3-3.5 m/s), similares funcionalmente a axones neuronales que invaden el miocardio en ramificaciones sucesivas. La finalidad de este sistema de propagación es que la excitación llegue casi simultáneamente a todo el miocardio con objeto de obtener una contracción organizada y eficaz. Las fibras de Purkinje están en conexión con

¹³En general, la frecuencia cardíaca depende del tiempo que transcurre entre el fin de un potencial de acción y el detonante del sucesivo. Los factores que determinan este intervalo son tres: *el potencial de “reposo”, la velocidad de despolarización espontánea y el umbral para la activación de los canales responsables del canal de acción.* [30]

¹⁴Por sus siglas (SNA). También algunos lo conocen como sistema neurovegetativo.

¹⁵Estas vías no son de tejido específico; la propagación se realiza de forma electrotónica.





las fibras musculares del miocardio por medio de uniones muy semejantes a las neuromusculares, transmitiendo al músculo los impulsos que provocan finalmente la contracción del corazón [1], [2].

Los retardos entre los potenciales de acción de las diferentes fibras del sistema de conducción que aparecen en la figura (E.5), están “calculados” de manera evolutiva y de forma óptima para que la contracción de todas las fibras del músculo sea organizada y prácticamente simultánea, [2].

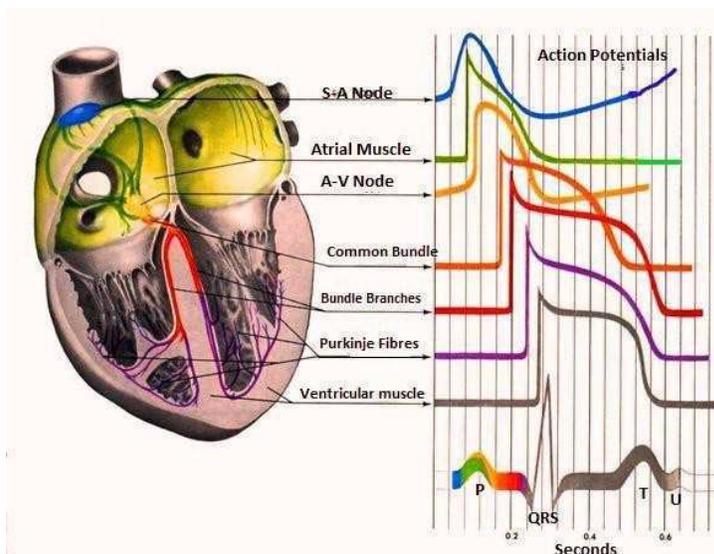


Figura E.5: Electrofisiología del corazón. Las diferentes formas de onda para cada una de las células especializadas que se encuentran en el corazón [1].

Además, el orden de magnitud del período **refractario**¹⁶ de los sistemas de conducción y de las propias fibras garantiza la ausencia de retornos indeseables de los potenciales de acción y de la contracción asociada. Cuando, en condiciones patológicas, esto ocurre, se generan diversos tipos de arritmias que, en las peores condiciones, pueden derivar en fibrilación ventricular, lo que produce la muerte del paciente a menos que, sea adecuadamente revertida en pocos minutos [2].

¹⁶ Este término se da cuando durante el prolongado potencial de acción cardíaco, los canales del Na^+ están inactivados y no se vuelven disponibles para generar un nuevo potencial de acción mientras la célula permanece despolarizada [30].



E.2 Modelo eléctrico del corazón

El conocimiento de las propiedades de propagación del impulso eléctrico en el tejido cardíaco surgió a raíz de los experimentos realizados a finales del siglo XIX, en los que se asociaba la conducción eléctrica cardíaca con la propagación eléctrica sobre un cable, consecuentemente, la respuesta a un estímulo arbitrario se puede evaluar en este modelo desde el punto de vista de teoría de circuitos,¹⁷. Cuyo resultado, en estado estacionario, es la ecuación general del cable:

$$\frac{\partial^2 V_m}{\partial x^2} = (r_i + r_e) I_m$$

donde r_i y r_e son las resistencias por unidad de longitud de los medios intracelular y extracelular respectivamente, figura (E.6). Para ver una deducción más amplia ver el capítulo 8.

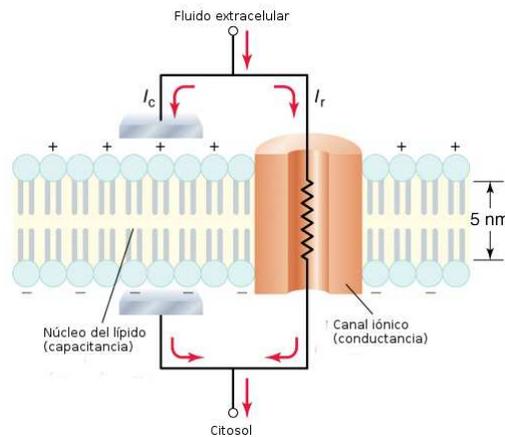


Figura E.6: Modelo de circuitos en una membrana

Dado que el corazón evidentemente no tiene fibras aisladas, sino formando un tejido completo, figura (E.7).

¹⁷Suponiendo una fibra infinita unidimensional y pasiva, en la que todas las resistencias y condensadores son constantes, de forma que la propagación se produce sin discontinuidades

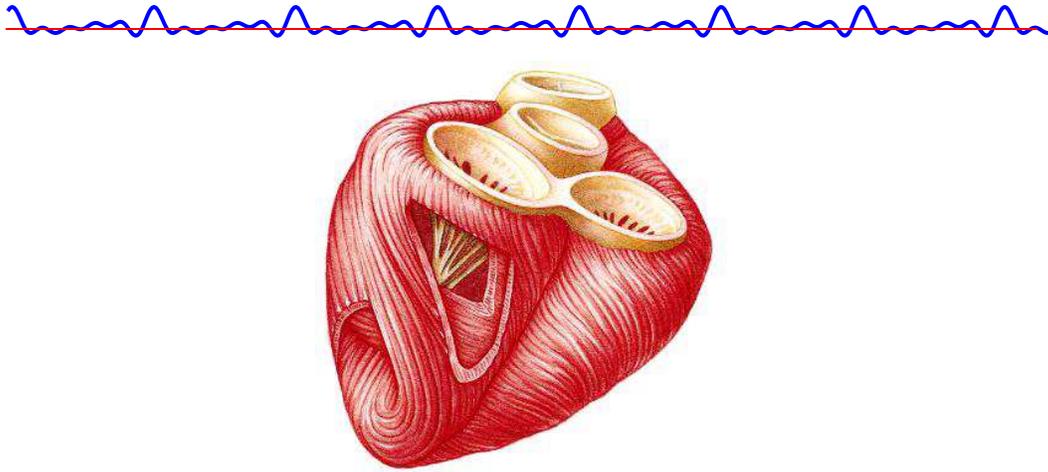


Figura E.7: Tejido fibroso del musculo cardíaco

Debemos justificar primero que el corazón se comporta eléctricamente como una célula. Es de observar que todos los potenciales de acción representados en la figura (E.8).

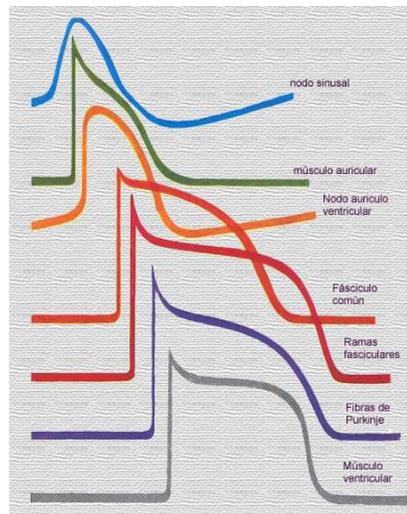


Figura E.8: Potenciales de acción

Solamente los correspondientes a las fibras musculares del miocardio (tanto ventricular como auricular) generan campos extracelulares fácilmente medibles a nivel de la piel. Esto es así porque el resto de ellos se producen en una cantidad relativamente pequeña de células, por lo que los campos extracelulares generados son de muy bajo nivel y por ello casi indetectables mediante los amplificadores habitualmente utilizados. Sin embargo, los potenciales de acción del miocardio ventricular acontecen en un gran número de células, por lo que generan potenciales extracelulares detectables en la piel.



E.3 El miocardio como sincitio funcional

Estudios microscópicos del tejido muscular del corazón demuestran que el miocardio está constituido por fibras de forma aproximadamente cilíndrica de unos $100\mu\text{m}$ de longitud y unos $15\mu\text{m}$ de diámetro, figura (E.9).

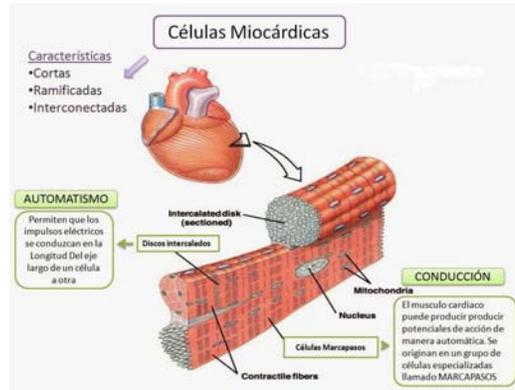


Figura E.9: Células Miocárdicas

Estas fibras no están aisladas unas de otras, sino que se interconectan por proteínas en serie y en paralelo mediante “*túneles*” longitudinales y transversales en los cuales existe una membrana celular especial que separa los citoplasmas y confiere individualidad a cada fibra. Estas membranas aparecen como tabiques oscuros en la figura (E.10) y se denominan **discos intercalares**.

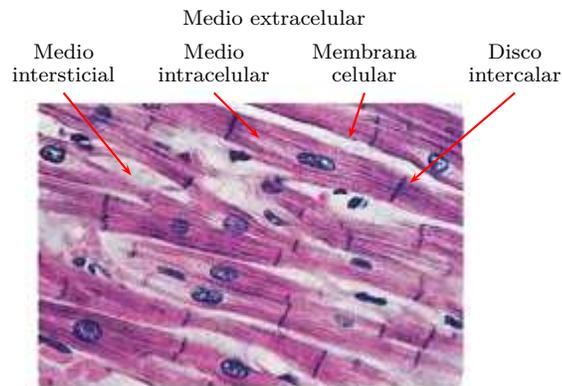


Figura E.10: Células del miocardio y su disposición en el tejido

Ahora bien, mientras que estos discos aíslan materialmente los citoplas-





mas de células adyacentes, su resistividad eléctrica es del orden de 400 veces menor que la de una membrana celular convencional. Esto permite el paso de iones pequeños prácticamente sin dificultad de una célula a su vecina, por lo que los potenciales de acción se transmiten de una célula a otra de forma continua. vemos así que, al contrario que en las neuronas en las cuales la transmisión de potenciales de acción se lleva a cabo mediante un mecanismo químico-eléctrico (la sinapsis), en las células del miocardio la transmisión es directa, al encontrarse todas las células del tejido casi “*corto-circuitadas*” por los discos intercalares y a través de uniones eléctricas o “*gap-junctions*”.

Un tejido consistente en una única célula con gran cantidad de núcleos en su interior recibe el nombre de “*sincitio*”¹⁸. El miocardio no es, en rigor, un sincitio, pues las células están individualizadas, pero sí lo es **funcionalmente** en lo que se refiere a los fenómenos eléctricos. Por esta razón, se dice que el miocardio es un **sincitio funcional**.¹⁹

Ahora bien, La utilización de las ecuaciones del cable proporcionó información muy valiosa acerca de las propiedades pasivas de las fibras musculares cardíacas. Con estas ecuaciones, S. Weidmann demostró en 1970 que la comunicación entre células es de naturaleza eléctrica y se comporta como un sincitio funcional [87]. En este contexto, se puede considerar que el corazón está formado por dos sincitios, uno intracelular y otro extracelular, separados por una membrana [88]. Cada sincitio se comporta como un medio pasivo, cuya naturaleza depende de tres factores:

- ♥ Las propiedades eléctricas (pasivas) del medio intra y extracelular
- ♥ Las propiedades eléctricas de las uniones comunicantes
- ♥ La organización geométrica de las células [89].

E.4 Modelo del bidominio

Dado que tanto el medio intracelular como el extracelular pueden considerarse como dos sincitios funcionales, la distribución de potencial y corriente

¹⁸Los sincitios se encuentran en los tejidos embrionarios en los primeros estadios de la gestación

¹⁹En realidad, el tejido muscular de la aurícula también es un sincitio funcional, separado del miocardio por un tejido fibroso no conductor (anillo-ventricular). Este tejido hace que los impulsos eléctricos sólo puedan pasar a los ventrículos a través del nodo AV.





eléctrica puede considerarse también continua en los mismos medios.

Los trabajos desarrollados por Hodgkin y Huxley en el estudio de la corriente iónica de la membrana [83], es aplicado en los modelos de célula simples para simular los mecanismos básicos de la actividad cardíaca. Los modelos de células cardíacas simples se comenzaron a estudiar alrededor de 1962 con el trabajo de Denis Noble [90], quien publicó el primer modelo matemático de célula cardíaca, en el que se describía el potencial de acción de las fibras de Purkinje. El principal objetivo de estos modelos es describir el proceso de propagación de los potenciales de acción en el tejido excitable, como también describir el proceso de la despolarización del tejido cardíaco cuando se le aplica una estimulación externa [91]. Como consecuencia de lo anterior se llega al denominado modelo de **bidominio** y del **monodominio** para el miocardio, ampliando más esta idea, el tejido cardíaco consiste en dos dominios que se interpenetran representando las células cardíacas y el espacio que las rodea. El modelo consiste en suponer que éste está constituido por un medio continuo en el que co-existen el medio intracelular de las fibras y el medio extracelular intersticial, estando separados ambos medios en todos los puntos del espacio por una membrana distribuida. Consideremos una célula por la que se propaga un potencial de acción V_m . Si en un instante determinado observamos de cerca un punto concreto de la membrana (matemáticamente, un elemento diferencial de superficie de la misma), encontraremos que la atraviesa una cierta densidad de corriente j_r , como se indica en la figura (E.11).

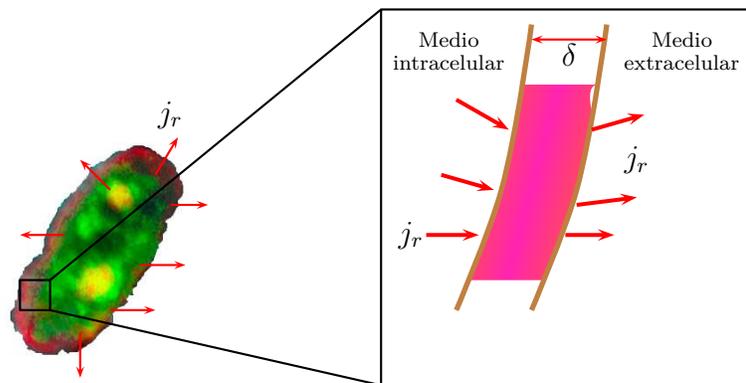


Figura E.11: Corrientes transmembrana durante el potencial de acción

Este hecho puede interpretarse afirmando que la cara interior de la membrana actúa como un sumidero elemental de corriente, mientras que la cara



exterior se comporta como una fuente elemental de corriente. Ambas corrientes de sumidero y fuente son idénticas. En efecto, como se observa en la figura (E.12).

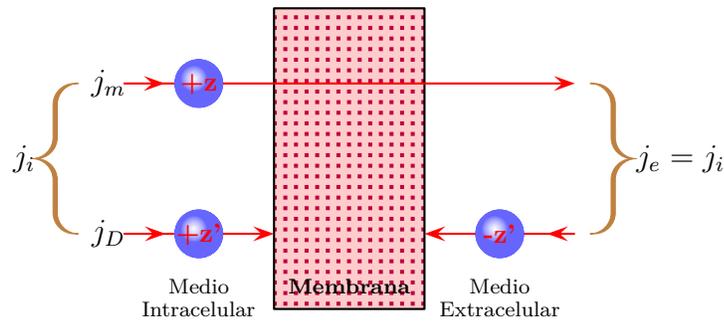


Figura E.12: Corriente iónica (j_m) y la corriente de desplazamiento (j_D).

Las corrientes **iónicas** (que suponen una parte de la corriente total) atraviesan físicamente la membrana, por lo que todo ion que penetre en la misma por su cara interna saldrá más tarde por la cara externa (es evidente que dentro de la membrana no se **crean** ni **desaparecen** iones). En cuanto a la corriente de **desplazamiento** (j_D), por cada carga positiva que se aproxima a la membrana por su cara interna, una carga negativa del mismo valor lo hará por la cara externa, lo que equivale a efectos de cálculo de la corriente a que una carga positiva igual a la interna se aleje de la membrana por el exterior. Por otro lado, por ser el espesor δ de la membrana muy pequeño, la distancia entre fuente y sumidero es mucho más pequeña que las dimensiones del medio. Por todo ello, cada elemento de membrana puede asimilarse a un **dipolo elemental de corriente**, y la membrana celular en su totalidad puede considerarse como una distribución en superficie de dipolos de corriente elementales. Nótese que el sentido positivo de la densidad de corriente j_r se ha considerado arbitrariamente como el sentido **saliente**. En el capítulo 9 se vio una extensión y comprensión mayor.

Dicho de forma más sencilla, el miocardio puede considerarse, a efectos eléctricos, como una única célula. En el interior de esta “*célula equivalente*” la conducción es esencialmente **anisótropica**, es decir, presenta variaciones en sus propiedades según la dirección y el lugar donde se realice la medición. pues lógicamente la propagación de los potenciales en sentido longitudinal (sentido correspondiente a las fibras individuales reales) será más rápida que





la propagación en sentido transversal. Se pueden definir asignando valores diferentes de conductividad en las tres direcciones del modelo micro estructural. El tensor de conductividad entra al modelo como un tensor diagonal que representa la conductividad del tejido en la fibra. Cuando el modelo bidominio es homogéneo, las conductividades de una fibra permanecen constantes. Debería definirse así la conductividad en el medio intracelular equivalente por medio de un tensor de orden dos, siendo los elementos de la diagonal principal en el sistema de ejes principales las conductividades $\sigma_{i,z}$ y $\sigma_{i,t}$ (conductividad intracelular longitudinal y transversal respectivamente), siendo la primera unas 10 veces mayor que la segunda [92, 93]. De igual manera $\sigma_{e,z}$ y $\sigma_{e,t}$ será la conductividad extracelular longitudinal y transversal respectivamente. En el caso de dos dimensiones, si las fibras son rectas los tensores de conductividad se representan por las siguientes matrices diagonales

$$\sigma_i = \begin{pmatrix} \sigma_{i,z} & 0 \\ 0 & \sigma_{i,t} \end{pmatrix} \quad \sigma_e = \begin{pmatrix} \sigma_{e,z} & 0 \\ 0 & \sigma_{e,t} \end{pmatrix}$$

El modelo bidominio es esencialmente macroscópico. Este no es de importancia para la estructura celular discreta del tejido cardíaco. Pero el modelo bidominio cuando se generaliza, permite la descripción de los eventos eléctricos a nivel microscópico. La generalización se obtiene a través de un proceso de homogeneización, [91].

E.5 Potencial de acción sodio y potasio

El ritmo del corazón surge como consecuencia de un proceso de reexcitación, consistente en despolarizaciones repetitivas autoinducidas. Este proceso se articula en varios pasos:

- ♥ **Autoexcitación.** Los iones de sodio tienden a difundirse hacia el interior de la membrana, resultando un flujo de cargas positivas que aumentan el potencial de membrana progresivamente. Cuando se alcanza el voltaje umbral, se abren los canales de sodio y calcio,²⁰ en las células cardíacas son responsables de la fase de despolarización del potencial de acción iniciándose este, figura (E.13).

²⁰la entrada de calcio al espacio intracelular es esencial para la interacción de las proteínas que son responsables de la contracción mecánica del corazón.





- ♥ **Recuperación del potencial de reposo.** Pocas milésimas de segundo después se inactivan las compuertas de los canales de sodio y calcio y se abren las del potasio, a través de la membrana celular; en células excitables, como las cardíacas, conduce a la repolarización del potencial de membrana, siendo fundamental para mantener el potencial de reposo [94]
- ♥ **Hiperpolarización.** Los canales de potasio se mantiene abiertos durante unas pocas décimas de segundo, lo que provoca que el voltaje interior de la membrana alcance valores muy negativos. Esta excesiva electronegatividad es conocida como **hiperpolarización**. Al mismo tiempo que la fibra cardíaca se encuentra hiperpolarizada comienza de nuevo el flujo entrante de iones de sodio, iniciándose así un nuevo ciclo.

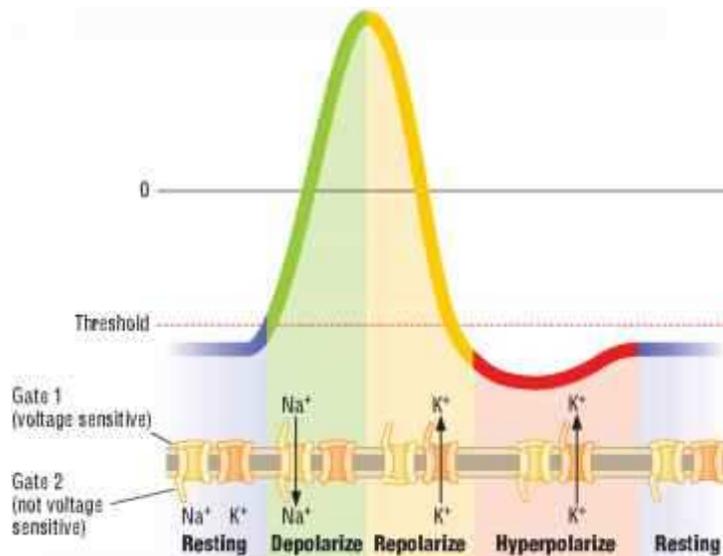


Figura E.13: potenciales de acción de los canales de sodio y potasio



E.6 Propagación del potencial de acción a través del miocardio

Considerando el modelo del bidominio, el miocardio puede considerarse como una única célula por la cual se propaga un potencial de acción. Por ello, los resultados obtenidos en la sección 9 pueden aplicarse para obtener el campo de potenciales extracelulares generado por los potenciales de acción del miocardio.

Registros experimentales demuestran que la forma de onda temporales de los potenciales de acción en la fibras de Purkinje y el miocardio o ventricular son semejantes a las representadas en la figura (E.8) [2]. Desde el lado interno de la pared ventricular, los muchos sitios de activación provocan la formación de un frente de onda que se propaga a través de la masa ventricular hacia la pared externa. Este proceso resulta de la activación célula a célula. Después de que cada región del músculo ventricular se ha despolarizado, se produce la repolarización. La repolarización no es un fenómeno de propagación, y debido a que la duración del impulso de acción es mucho más corta en el **epicardio** (el lado externo del músculo cardíaco) que en el **endocardio** (el lado interno del músculo cardíaco), la terminación de la actividad aparece como si se estuviera propagando desde el epicardio hacia el endocardio.

Debido a que la tasa intrínseca del nodo sinusal es mayor (70/min), ya que establece la frecuencia de activación de todo el corazón. Si la conexión entre los auriculares y el nodo AV falla (50/min), el nodo AV adopta su frecuencia intrínseca. Si el sistema de conducción falla en el haz de His, y después a las fibras de Purkinje (15-30/min), los ventrículos golpearán a la velocidad determinada por su propia región que tiene la frecuencia intrínseca más alta.

Un estudio clásico de la propagación de la excitación en el corazón humano fue hecho por Durrer y su equipo de trabajo [95]. Ellos aislaron el corazón de un sujeto que había muerto de varias condiciones cerebrales, y que no tenían antecedentes de enfermedades cardíacas. El corazón se extrajo dentro de los 30 minutos post mortem y se perfundió. Se colocaron hasta 870 electrodos en el músculo cardíaco; La actividad eléctrica fue grabado y reproducido a una velocidad menor por el ECG; Por lo que la velocidad efectiva del papel fue de 960 mm/s, dando una resolución temporal superior a 1 ms.

En la figura (E.14) se muestran para sucesivos instantes de tiempo,



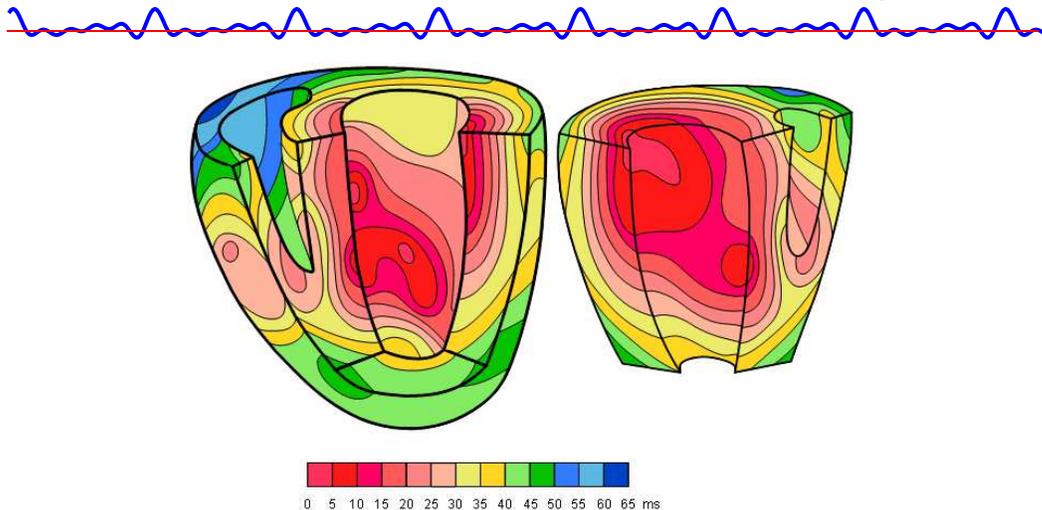


Figura E.14: Isócronas de propagación del potencial de acción en el miocardio para varios instantes del tiempo [95], [1].

como el potencial de acción se propaga. Los ventrículos se muestran con la pared anterior de la izquierda y parcialmente con el ventrículo derecho abierto. Las **superficies isócronas** muestran claramente que la activación ventricular comienza desde la pared interna del ventrículo izquierdo y procede radialmente hacia el epicardio. En la parte terminal de la activación ventricular, el frente de onda de excitación procede más tangencialmente.

E.7 Potenciales de acción

En la figura (E.15). se muestra un potencial de acción típico de las fibras del miocardio o ventricular. La curva es muy similar, además, a los potenciales de acción en el sistema de Purkinje, como pudo observarse en la figura (E.4). Llama poderosamente la atención la forma *casi* rectangular de estos potenciales, lo que indica que el modelo de dos dipolos finitos desarrollados en la sección 9 se puede aplicar con suficiente aproximación.

- ♥ **Fase 0:** *Fase ascendente del potencial de acción.* La zona de subida del potencial es muy rápida, como puede comprobarse en la figura (E.15), cuando el potencial de membrana alcanza el valor umbral de aproximadamente unos -65 mV , los canales de sodio se abren repentinamente, permitiendo el paso de iones de Na^+ que se introducen rápidamente en el interior de la membrana celular, generando de esta forma la corriente

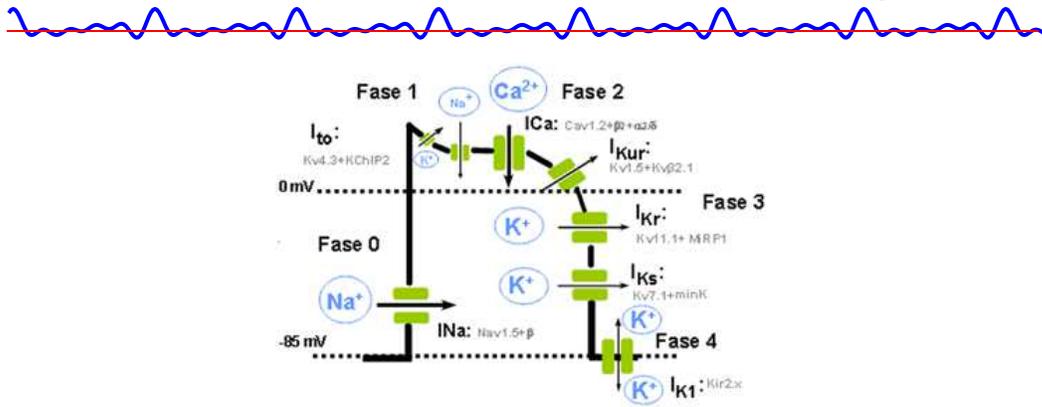


Figura E.15: Fases del potencial de acción

de sodio (**INa**). La corriente entrante de sodio provoca un aumento del potencial de membrana (despolarización) que alcanza aproximadamente los $+20 \text{ mV}$. La apertura de los canales de sodio es muy breve. Al cabo de pocos unos milisegundos, los canales se inactivan.²¹

- ♥ **Fase 1:** *Repolarización rápida.* En el instante en que los canales de sodio se inactivan, se abren los canales de potasio para llevar de nuevo la célula al estado de reposo. Este proceso se conoce como repolarización parcial de la fibra, y se lleva a cabo durante la duración del potencial de acción por medio de la corriente saliente de potasio (**IK**).
- ♥ **Fase 2:** *Meseta del potencial de acción.* Varios milisegundos después del comienzo del potencial de acción, se abren los canales de calcio, activados en la despolarización (fase 0), aunque a una tasa de apertura más lenta que los canales de sodio. La corriente entrante de calcio (**ICa**) contrarresta la acción de los iones de potasio (**IK**), creando un equilibrio transitorio que se refleja como una meseta relativamente plana en la morfología del potencial de acción casi constante durante un intervalo de tiempo de unos 200 ms . Además, la entrada de iones de Ca^{2+} en el interior de la membrana activa los mecanismos de contracción a nivel

²¹Se distinguen tres estados en un canal iónico: abierto, cerrado e inactivo. En estado abierto, un canal iónico permite el flujo de iones a través de la membrana. El estado inactivo se corresponde con un estado transitorio de recuperación del canal, en el que no se permite el traspaso de iones, pero tampoco permite que el canal se vuelva a abrir hasta pasado un tiempo. En estado cerrado, no hay corriente a través del canal, si bien en este estado el canal tiene la capacidad de abrirse de nuevo si se aplica un estímulo eléctrico, la descripción en estados de un canal iónico tiene su origen en el modelo de comportamiento propuesto por Hodgkin y Huxley a raíz de sus descubrimientos en el axón del calamar gigante [83], cerrando el flujo iónico para el Na^+ , y es la causante de la contracción ventricular.



celular.

- ♥ **Fase 3:** *Repolarización final.* La inactivación de los canales de calcio determina el final de la meseta en el potencial de acción. Sólo los canales de potasio continúan activos, devolviendo rápidamente el potencial de membrana a su valor de reposo (repolarización).
- ♥ **Fase 4:** *Potencial de reposo.* Los miocitos de los ventrículos y aurículas permanecen a este nivel constante hasta que un nuevo estímulo aumenta el potencial de membrana por encima del potencial umbral, generando así un nuevo potencial de acción. [96].

En la figura (E.16a). se muestra una aproximación trapezoidal del potencial de acción descrito, así como las duraciones típicas de diferentes intervalos, mientras que la primera derivada de este potencial idealizado se muestra en la figura (E.16b).

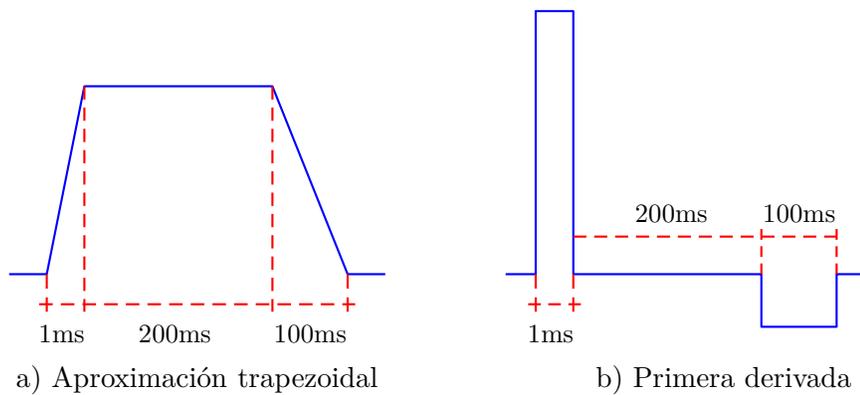


Figura E.16: Potencial de acción idealizado. (Nota: el primer milisegundo de las gráficas está fuera de escala) Modificado de [2].



Llama la atención lo rápidamente que se lleva a cabo la despolarización en comparación con la duración total del potencial, unos 300 ms (valor éste, por otro lado, muy superior al de los potenciales de acción típicos de las neuronas).

De todos modos, la duración del potencial de acción en las fibras musculares varía de unas fibras a otras, siendo la duración tanto mayor cuanto más cerca esté la fibra del endocardio y del apex.

Los potenciales de acción se utilizan en el cuerpo para llevar información entre unos tejidos y otros del sistema nervioso a otros tejidos y entre neuronas, lo que hace que sean una característica microscópica esencial para la vida, figura (E.17).

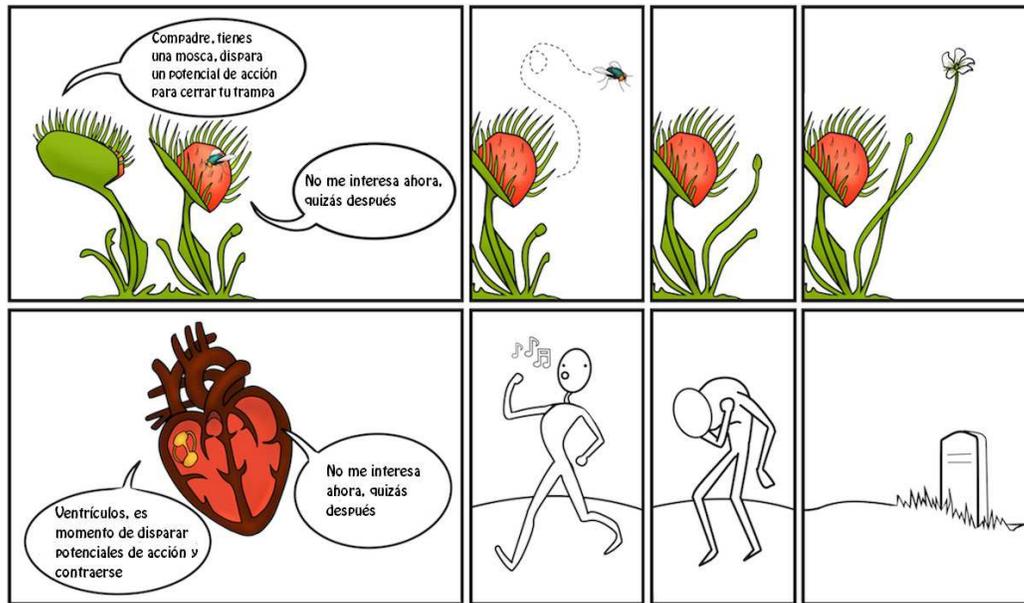


Figura E.17: Potenciales de acción en la vida

Puesto que estos impulsos son capaces de propagarse, se puede observar ondas eléctricas que se transmiten después de originarse en sitios muy lejanos, resultando de un acontecimiento eléctrico local procedente de un tipo específico de la membrana celular cercano de a donde se registra. Por lo regular en un osciloscopio se identifica una breve variación del potencial de reposo de una célula, que no dura más de 0.2 a 2 ms, si bien en algunos sistemas (p. ej. el miocardio) éstos pueden durar algunas decenas o centenas de milisegundos. En una de estas células, la amplitud y la forma de los potenciales de acción parecen repetirse sin cambio, no sólo en el espacio sino



también en el tiempo; asimismo, esta repetición espacial y temporal depende de varios factores, como la distribución y la abundancia de las conductancias de la membrana, la temperatura, los gradientes iónicos y el potencial de reposo. Por consiguiente, no debe sorprender que la forma exacta del potencial de acción dependa en gran medida también del tipo de célula y de su estado fisiológico.

Finalmente a manera de resumen se muestran las características de los potenciales de acción en el siguiente cuadro.

- ♥ Despolarizaciones rápidas del potencial de membrana (V_m) que alcanza casi de forma instantánea valores de potencial mayores de 0 mV para después repolarizarse con más lentitud. La amplitud alcanzada en el pico es del orden de 100 a 120 mV.
- ♥ Son sucesos estereotipados capaces de regenerarse: en una célula tienden a repetirse en el tiempo y el espacio, siempre con la misma forma.
- ♥ Son sucesos de “*todo o nada*”;^a la generación requiere una despolarización de la membrana o un valor crítico - frecuencia- superado, sobre el cual se instaaura el potencial de acción.
- ♥ Se pueden observar sólo en células especializadas, dotadas de una membrana excitable.
- ♥ Se utilizan para transferir informaciones al interior de una célula y entre células diferentes (gracias a las conexiones sinápticas).
- ♥ Después de un potencial de acción se instaaura un periodo de reactividad ausente, primero completo y después parcial, respectivamente, de los periodos refractorio absoluto y relativo.
- ♥ Se propagan en el espacio con una velocidad comprendida entre 1 y 100 m/s sin grandes alteraciones de amplitud y forma.

^aSí un estímulo alcanza un determinado umbral, se inicia el potencial de acción y éste tiene siempre la misma intensidad. Si el estímulo no alcanza el umbral necesario, el potencial de acción no se inicia.





E.8 Modelo cilíndrico del corazón.

Para entender con claridad las siguientes secciones, conviene considerar, por un momento y como primera aproximación al problema, que el corazón es un cilindro de aproximadamente 10 cm de altura y 5 cm de radio [2]. Supondremos también, que las superficies isócronas son las secciones rectas del cilindro. Así en un modelo simplificado, el corazón puede asimilarse a una fibra cilíndrica por la que se propaga un potencial de acción como el de la figura (E.15) con velocidad constante del orden de 0.5 m/s, que corresponde a la velocidad aproximada de propagación del impulso del miocardio.

Por ser constante la velocidad de propagación del potencial, podemos determinar la forma de variación *espacial* del potencial de acción en la forma como se trata en la sección 9; esto es, substituyendo el eje temporal por el eje espacial y realizando el cambio de escala $z = vt$. Así, si observamos que la duración aproximada del potencial de acción es de unos 300 ms, nos encontramos con que para la velocidad de propagación dada la extensión espacial del mismo sería de unos $(0.5 \text{ m/s}) \times (300 \text{ ms}) = 15 \text{ cm}$. Puesto que la longitud de nuestro “corazón” cilíndrico (y ciertamente cualquier dimensión de un miocardio real) es menor que esa cantidad, resulta obvio que el inicio de la repolarización tiene lugar un tiempo después de que todo el corazón se haya despolarizado. Dicho de otro modo, puesto que el potencial de acción “no cabe” entero dentro del corazón, la relajación eléctrica de las fibras que sigue a la repolarización comienza cuando ya **todo** el músculo se ha contraído (despolarizado).

Centremos nuestra atención entonces en la fase de despolarización, considerando el modelo de potencial de acción idealizado en la figura (E.16). En un instante determinado, la isócrona (frente de despolarización) se encontrará en el plano $z = z_0$, como se aprecia en la figura (E.18).

El potencial extracelular vendrá dado en ese momento por la ecuación (C.18), que puede escribirse de la forma:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{\gamma}{4\pi\sigma_e} \iiint \left[-\sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial z'} \right] \frac{\partial}{\partial z'} \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] dv \quad (\text{E.1})$$

afectada ahora por el coeficiente volumétrico γ . Esta ecuación puede interpretarse, como en el apéndice, como el potencial creado por una distribución volumétrica de dipolos de corriente elementales de momento dipolar dado





por:

$$dp = -\gamma\sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial z} dv \quad (\text{E.2})$$

Ahora bien como se observa en la figura (E.16b), la primera derivada sólo es diferente de cero en un pequeño disco rayado de la figura (E.18) de espesor:

$$\delta = 0.5 (m/s) \times 10^{-3}(s) = 0.5 \text{ mm} \quad (\text{E.3})$$

La conclusión es que el resultado obtenido de la ecuación (E.1) sigue siendo válido si extendemos la integral de volumen *solamente* al disco de espesor muy pequeño mencionado anteriormente. Este disco tiene como base a la superficie isócrona correspondiente al instante dado.

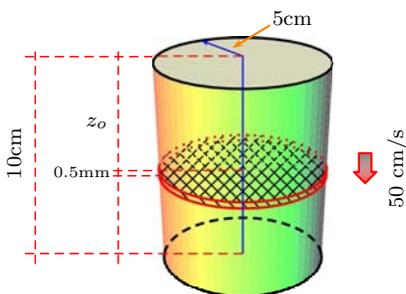


Figura E.18: Modelo cilíndrico del corazón, modificado de [2].

El espesor del disco (0.5mm) es lo suficientemente pequeño en comparación con los 15 cm de longitud del cilindro como para poder suponer que la distribución de dipolos se reduce a un único dipolo situado en $z = z_0$. Esta interpretación de la distribución de dipolos por dipolos finitos aprovechando de que el potencial de acción que nos ocupa es prácticamente rectangular. No debe olvidarse que todo lo dicho es válido solamente para la fase de despolarización.





E.9 Cálculo del potencial extracelular.

La conclusión obtenida con el modelo cilíndrico, que se ha utilizado solamente en aras de la claridad en la explicación, es válida si consideramos un modelo real del corazón, en el que el cilindro se substituye por la forma real del corazón y las superficies isócronas son las obtenidas experimentalmente. La ecuación a utilizar para el cálculo del potencial extracelular durante la fase de contracción será la ecuación (E.4).

Hay que hacer una salvedad; debido al hecho de que el volumen total ocupado por el músculo es mayor que el volumen intracelular de las fibras reales (aproximadamente un 25 % mayor), el potencial extracelular dado por la ecuación (C.17) deberá multiplicarse por un factor de escala γ menor que la unidad. El potencial extracelular absoluto será entonces, aplicando la ecuación (C.17);

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{\gamma}{4\pi} \frac{\sigma_i}{\sigma_e} \iiint \vec{\nabla}' \mathbf{V}_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] dv \quad (\text{E.4})$$

donde σ_i es un promedio ponderado entre $\sigma_{i,z}$ y $\sigma_{i,t}$, estando la integral extendida a todo el volumen del miocardio.

Ahora bien, puesto que en la ecuación (E.4) aparece la función $\mathbf{V}_m(\mathbf{r}')$, es necesario para hacer operativa la citada ecuación determinar primero la forma en que el potencial de acción varía en el espacio, que tras todo lo dicho podrá escribirse de la forma:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{\gamma}{4\pi} \frac{\sigma_i}{\sigma_e} \iiint \vec{\nabla}' \mathbf{V}_m(\vec{r}') \cdot \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] dv \quad (\text{E.5})$$

estando la integral extendida al volumen V_{iso} del disco alabeado cuya base es la superficie isócrona correspondiente al instante de cálculo y cuyo espesor (muy pequeño) δ es la zona en la cual el gradiente del potencial de acción, en su fase de despolarización, es diferente de cero. Un volumen de este tipo se representa esquemáticamente en la figura (E.19).

En donde el volumen de integración de la ecuación (3.5), formado por un disco alabeado cuya base es una superficie isócrona y cuyo espesor δ (anillo en negro en la figura) es muy pequeño [1]. Utilizando la interpretación de dipolos de corriente, la ecuación (E.5) puede escribirse de la forma:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi\sigma_e} \int \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] dp \quad (\text{E.6})$$



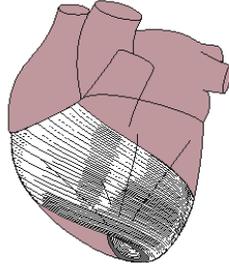


Figura E.19: Volumen de integración de la Ecuación (3.5)

donde el valor de los dipolos elementales es:

$$d\vec{p} = -\gamma\sigma_i \vec{\nabla} V_m dv = -\gamma\sigma_i \frac{\partial \mathbf{V}_m}{\partial n} \vec{n} dv \quad (\text{E.7})$$

siendo \vec{n} el vector unitario normal a la superficie isócrona. Puesto que el espesor δ es muy pequeño, podríamos tomar como elemento de volumen dv un prisma elemental de superficie dS y altura δ , pudiendo expresarse dp como:

$$d\vec{p} = -\gamma\sigma_i \frac{\partial \mathbf{V}_m}{\partial n} d\vec{S} = -\mathbf{M} d\vec{S} \quad (\text{E.8})$$

El campo de potenciales extracelulares será entonces, substituyendo en la ecuación (E.6):

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e} \iint M(\vec{r}') \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] d\vec{S} \quad (\text{E.9})$$

donde ahora la integral de superficie se extiende a la superficie isócrona.

Si suponemos que el valor del momento dipolar por unidad de superficie (\mathbf{M}) es el mismo para toda la superficie, la integral anterior podrá expresarse de la forma:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{1}{4\pi\sigma_e} M \iint \vec{\nabla}' \left[\frac{1}{|\vec{r}' - \vec{r}|} \right] d\vec{S} \quad (\text{E.10})$$



Reconociendo el término $-\nabla(1/|\vec{r}' - \vec{r}'|) \cdot d\vec{S}$ como el ángulo sólido elemental subtendido por la superficie dS desde el punto \mathbf{r} , podremos escribir:

$$\mathbf{V}(\vec{r}) = -\frac{M}{4\pi\sigma_e} \int d\Omega = \frac{M}{4\pi\sigma_e} \Omega\vec{r} \quad (\text{E.11})$$

donde $\Omega(\vec{r})$ es el ángulo **sólido total** subtendido por la superficie isócrona desde el punto \mathbf{r} en el cual se calcula el campo, y \mathbf{M} es el momento dipolar por unidad de superficie.

No debe olvidarse que, esta expresión ha sido deducida suponiendo que el medio es infinito y homogéneo. De todas formas, aunque el proceso de deducción de la ecuación (E.11) se han realizado ésta y otras simplificaciones discutibles, los resultados deducidos de su aplicación no difieren de los obtenidos experimentalmente.

E.10 El dipolo cardíaco

La ecuación (E.11) permitiría el cálculo del potencial absoluto en un punto cualquiera del medio extracelular. Sin embargo, se trata de una expresión demasiado *formal*, pues se basa en el conocimiento de los ángulos sólidos Ω para las diferentes isócronas, siendo éste un concepto carente de interpretación médica.

Es muy conveniente llegar a una expresión alternativa (e igualmente aproximada) que incorpore una magnitud cuyo uso está muy extendido entre los profesionales de la medicina: el **dipolo del corazón**, que da origen, como veremos, a un sistema de diagnóstico de interés clínico como es la *vectocardiografía*.

Consideremos la situación eléctrica del corazón en un instante dado. En la figura (3.3) se representa de forma esquemática, para varios instantes de tiempo, la distribución instantánea de dipolos de corriente en volumen, cuyo momento dipolar por unidad de volumen se deduce de la ecuación (E.7):

$$\frac{d\vec{p}}{dv} = -\gamma\sigma_i \frac{\partial V_m}{\partial n} \vec{n}. \quad (\text{E.12})$$

Pero también las fases sucesivas del ciclo, a partir de la sístole auricular, son las siguientes:





La integración en el espacio de estos dipolos elementales dará lugar a un dipolo *finito* de valor:

$$\vec{P} = -\gamma\sigma_i \iiint \frac{\partial V_m}{\partial n} \vec{n} dv \quad (\text{E.13})$$

La integral de volumen se deberá extender al volumen v_{iso} de la figura (E.19), única región del espacio en la que la derivada normal del potencial de acción es diferente de cero.

Para calcular el valor de la integral, tomaremos en consideración el hecho de que el espesor δ de v_{iso} es muy pequeño. Debido a esto, todo eje normal a la superficie S_{iso} en su cara superior será también perpendicular a la cara inferior de la misma, de manera que en todo punto del volumen podemos definir un sistema de referencia ortogonal locales (η, ζ, θ) , donde el eje η es perpendicular a las caras inferior y superior de Sv_{iso} , y tomar como diferencial de volumen el elemento

$$dv = d\eta d\zeta d\theta = d\eta dS \quad (\text{E.14})$$

Por otro lado, la derivada normal será ahora: $\partial/\partial n = \partial/\partial \eta$. Además, el vector \mathbf{n} , que por definición es normal a la superficie isócrona, será independiente de η .

Una vez realizadas las anteriores consideraciones, el valor de la integral será:

$$\vec{P} = -\gamma\sigma_i \iiint \frac{\partial V_m}{\partial \eta} \vec{n} dS d\eta = -\gamma\sigma_i \iint \vec{n} dS \int \frac{\partial V_m}{\partial \eta} d\eta = -\gamma\sigma_i \iint V_m \vec{n} dS \quad (\text{E.15})$$

donde V_m es la diferencia entre la tensión de la meseta del potencial de acción y el valor de reposo de éste. Como este valor es independiente del punto de S_{iso} en el cual se calcula el integrando, resultará de la expresión anterior:

$$\vec{P} = -\gamma\sigma_i V_m \vec{S} \quad (\text{E.16})$$

Es evidente que, para diferentes instantes de tiempo, la superficie isócrona variará de forma continua, lo que hace que el dipolo anterior sea dependiente del tiempo de la forma $\mathbf{P}=\mathbf{P}(\mathbf{t})$. Este recibe el nombre de **dipolo cardíaco** (concepto introducido por primera vez por Wallar y matematizado posteriormente por Gabor).

Es importante darse cuenta de que el dipolo del corazón representa la actividad eléctrica del corazón de una forma sólo **aproximada**, debido a que, además de partir de las ecuaciones correspondientes a un medio ilimitado y

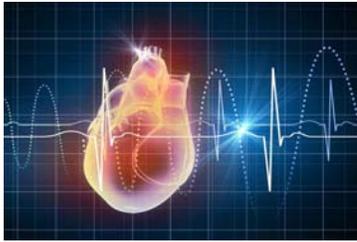




homogéneo, ha sido obtenido tras dos aproximaciones importantes: la primera, suponer que la distribución volúmica de dipolos está concentrada en un disco alabeado de espesor extremadamente fino, lo suficiente como para poder convertirla en una distribución superficial por medio de una integración en el espacio. sin embargo, los resultados que se obtienen con esta interpretación son cercanos a la realidad.

Una aproximación más exacta se obtiene si subdividimos la superficie isócrona en N segmentos y consideramos un dipolo finito por cada segmento, representando la actividad eléctrica del corazón mediante los N dipolos así calculados. Es claro que cuando el número de segmentos tiende a infinito la segunda aproximación del párrafo anterior deja de ser tal aproximación. Este enfoque fue el adoptado por Miller y Geselowitz en su famoso artículo de 1978 en el que resolvieron el problema directo,[93].





Referencias

- [1] Jaakko Malmivuo and Robert Plonsey. *Bioelectromagnetism: principles and applications of bioelectric and biomagnetic fields*. Oxford University Press, USA, 1995.
- [2] José Ferrero Corral. *Bioelectrónica. Señales Bioeléctricas*. Editorial Universitat Politècnica de València, 1994.
- [3] Shanthi Mendis, Pekka Puska, Bo Norrving, et al. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. World Health Organization, 2011.
- [4] Organización Panamericana de la Salud (PAHO). Perfil de enfermedades cardiovasculares en México, 2016. URL https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task...
- [5] Wikipedia. Enfermedades cardiovasculares en México — wikipedia, la enciclopedia libre, 2017. URL https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Enfermedades_cardiovasculares_en_M%C3%A9xico&oldid=97815921.
- [6] Maricela Cruz Corchado. México panorama epidemiológico de la hipertensión arterial en México. *Archivos de Cardiología de México*, 71: 192–197, 2001.
- [7] Ary L Goldberger et al. Components of a new research resource for complex physiologic signals, physiobank, physiotookit, and physionet, american heart association journals. *Circulation*, 101(23):1–9, 2000.
- [8] Ary L Goldberger. *Clinical electrocardiography: a simplified approach*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- [9] R et al. Fossion. Homeostasis from the point of view of time series. *Frontiers in Physiology*, 2016.



- [10] Irving O Morales, Emmanuel Landa, Carlos Calderon Angeles, Juan C Toledo, Ana Leonor Rivera, Joel Mendoza Temis, and Alejandro Frank. Behavior of early warnings near the critical temperature in the two-dimensional ising model. *PloS one*, 10(6):e0130751, 2015.
- [11] David García-Gudiño, Emmanuel Landa, Joel Mendoza-Temis, Alondra Albarado-Ibañez, Juan C Toledo-Roy, Irving O Morales, and Alejandro Frank. Enhancement of early warning properties in the kuramoto model and in an atrial fibrillation model due to an external perturbation of the system. *PloS one*, 12(7):e0181953, 2017.
- [12] Juan A Acebrón, Luis L Bonilla, Conrad J Pérez Vicente, Félix Ritort, and Renato Spigler. The kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Reviews of modern physics*, 77(1):137, 2005.
- [13] Yoshiki Kuramoto. *Chemical oscillations, waves, and turbulence*, volume 19. Springer Science & Business Media, 2012.
- [14] Vasilis Dakos, Stephen R Carpenter, William A Brock, Aaron M Ellison, Vishweshha Guttal, Anthony R Ives, Sonia Kefi, Valerie Livina, David A Seekell, Egbert H van Nes, et al. Methods for detecting early warnings of critical transitions in time series illustrated using simulated ecological data. *PloS one*, 7(7):e41010, 2012.
- [15] Vishweshha Guttal and Ciriya Jayaprakash. Changing skewness: an early warning signal of regime shifts in ecosystems. *Ecology letters*, 11(5):450–460, 2008.
- [16] Vasilis Dakos, Marten Scheffer, Egbert H van Nes, Victor Brovkin, Vladimir Petoukhov, and Hermann Held. Slowing down as an early warning signal for abrupt climate change. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(38):14308–14312, 2008.
- [17] Sonia Kéfi, Vasilis Dakos, Marten Scheffer, Egbert H Van Nes, and Max Rietkerk. Early warning signals also precede non-catastrophic transitions. *Oikos*, 122(5):641–648, 2013.
- [18] Markus J Aschwanden, Norma B Crosby, Michaila Dimitropoulou, Manolis K Georgoulis, Stefan Hergarten, James McAteer, Alexander V Milovanov, Shin Mineshige, Laura Morales, Naoto Nishizuka, et al. 25 years of self-organized criticality: solar and astrophysics. *Space Science Reviews*, 198(1-4):47–166, 2016.



- [19] Robert B Northrop. *Signals and systems analysis in biomedical engineering*. CRC press, 2016.
- [20] Gail D Baura. *System theory and practical applications of biomedical signals*. IEEE Press; Wiley-Interscience, 2002.
- [21] NJ Stevenson, I Korotchikova, A Temko, G Lightbody, WP Marnane, and GB Boylan. An automated system for grading eeg abnormality in term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Annals of biomedical engineering*, 41(4):775–785, 2013.
- [22] Reza Ramezani Sarbandi, John D Doyle, Mahdi Navidbakhsh, Kamran Hassani, and Hassan Torabiyani. A color spectrographic phonocardiography (csp) applied to the detection and characterization of heart murmurs: preliminary results. *Biomedical engineering online*, 10(1):1, 2011.
- [23] Carlos Guerrero-Mosquera, Armando Malanda Trigueros, Jorge Iriarte Franco, and Ángel Navia-Vázquez. New feature extraction approach for epileptic eeg signal detection using time-frequency distributions. *Medical & biological engineering & computing*, 48(4):321–330, 2010.
- [24] Lewis A Lipsitz and Ary L Goldberger. Loss of ‘complexity’ and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *Jama*, 267(13):1806–1809, 1992.
- [25] Ruben Fossion. Una definición “compleja” de la fragilidad: Caos, fractales y complejidad en series de tiempo biológicas. *Envejecimiento humano: una visión transdisciplinaria*. Instituto Nacional de Geriátría, Mexico, pages 171–183, 2010.
- [26] R Fossion, DA Hartasánchez, O Resendis-Antonio, and A Frank. Criticality, adaptability and early-warning signals in time series in a discrete quasispecies model. *Frontiers in biology*, 8(2):247–259, 2013.
- [27] Ana Leonor Rivera, Bruno Estañol, Horacio Sentíes-Madrid, Ruben Fossion, Juan C Toledo-Roy, Joel Mendoza-Temis, Irving O Morales, Emmanuel Landa, Adriana Robles-Cabrera, Rene Moreno, et al. Heart rate and systolic blood pressure variability in the time domain in patients with recent and long-standing diabetes mellitus. *PloS one*, 11(2):e0148378, 2016.
- [28] Leif Sörnmo and Pablo Laguna. *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications*, volume 8. Academic Press, 2005.





- [29] Ana Leonor Rivera, Bruno Estañol, Ruben Fossion, Juan C Toledo-Roy, José A Callejas-Rojas, José A Gien-López, Guillermo R Delgado-García, and Alejandro Frank. Loss of breathing modulation of heart rate variability in patients with recent and long standing diabetes mellitus type ii. *PloS one*, 11(11):e0165904, 2016.
- [30] Fiorenzo Conti, Piero Paolo Battaglini, and Edoardo Mora. *Fisiología médica*. McGraw-Hill, 2010.
- [31] Kenichi Harumi, Mary Jo Burgess, and JA Abildskov. A theoretic model of the t wave. *Circulation*, 34(4):657–668, 1966.
- [32] Souichiro Sekiya, Santa Ichikawa, Takeshi Tsutsumi, and Kenichi Harumi. Distribution of action potential durations in the canine left ventricle. *Japanese heart journal*, 25(2):181–194, 1984.
- [33] Physionet. The research resource for complex physiologic signals. <https://www.physionet.org/>, 2016.
- [34] PhysioToolkit. Software. <https://physionet.org/physiotools/>, 2016.
- [35] Physiobank. Fantasia database. <https://physionet.org/physiobank/database/fantasia/>, 2016.
- [36] N Jafarnia Dabanloo, S Moharreri, S Parvaneh, and AM Nasrabadi. Application of novel mapping for heart rate phase space and its role in cardiac arrhythmia diagnosis. In *2010 Computing in Cardiology*, pages 209–212. IEEE, 2010.
- [37] AC Yang. Poincare plots: A minireview. *PhysioNet Heart Rate Variability-2006 Techniques. Applications and Futute Directions*, 2006.
- [38] Dean Jenkins. A (not so) brief history of electrocardiography. <http://www.ecglibrary.com/ecghist.html>, 2009.
- [39] Wikipedia. Luigi galvani — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL `\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Luigi_Galvani&oldid=92456821}`.
- [40] Wikipedia. Alessandro volta — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL `\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Alessandro_Volta&oldid=91872865}`.
- [41] Wikipedia. Giovanni aldini — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL `\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Giovanni_Aldini&oldid=91686453}`.



- [42] Wikipedia. Mary shelley — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Mary_Shelley&oldid=92492067}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Mary_Shelley&oldid=92492067).
- [43] Wikipedia. Jan evangelista purkyně — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Jan_Evangelista_Purkyn%C4%9B&oldid=92245969}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Jan_Evangelista_Purkyn%C4%9B&oldid=92245969).
- [44] Wikipedia. Carlo matteucci — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Carlo_Matteucci&oldid=91604661}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Carlo_Matteucci&oldid=91604661).
- [45] Carlo Matteucci. Sur un phenomene physiologique produit par les muscles en contraction. *Ann Chim Phys*, 6(1842):339, 1842.
- [46] Du Bois-Reymond et al. Untersuchungen über thierische elektricität. *Annalen der Physik*, 151:463–464, 1848.
- [47] Wikipedia. Émile dubois — wikipedia, la enciclopedia libre, 2015. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89mile_Dubois&oldid=87375443}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89mile_Dubois&oldid=87375443).
- [48] Wikipedia. Hermann von helmholtz — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Hermann_von_Helmholtz&oldid=93756394}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Hermann_von_Helmholtz&oldid=93756394).
- [49] Wikipedia. Julius bernstein — wikipedia, la enciclopedia libre, 2015. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Julius_Bernstein&oldid=86998005}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Julius_Bernstein&oldid=86998005).
- [50] Moritz Hoffa and Carl Ludwig. Einige neue versuche uber herzbewegung. *Zeitschrift Rationelle Medizin*, 9:107–144, 1850.
- [51] Wikipedia. Carl ludwig — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Carl_Ludwig&oldid=93757091}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Carl_Ludwig&oldid=93757091).
- [52] A Von Koelliker and H Muller. Nachweis der negativen schwankung des muskelstroms am naturlich sich kontrahierenden herzen. *Verhandlungen der Physikalisch-Medizinischen Gesellschaft in Wurzburg*, 6:528–33, 1856.
- [53] Wikipedia. Gabriel lippmann — wikipedia, la enciclopedia libre, 2015. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Gabriel_Lippmann&oldid=87876392}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Gabriel_Lippmann&oldid=87876392).





- [54] Wikipedia. Arsène d'arsonval — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ars%C3%A8ne_d%27Arsonval&oldid=90857615}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Ars%C3%A8ne_d%27Arsonval&oldid=90857615).
- [55] Wikipedia. Alexander muirhead — wikipedia, the free encyclopedia, 2016. URL [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Muirhead&oldid=709778439}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Alexander_Muirhead&oldid=709778439).
- [56] Augustus D Waller. A demonstration on man of electromotive changes accompanying the heart's beat. *The Journal of physiology*, 8(5):229, 1887.
- [57] Wikipedia. Augustus desiré waller — wikipedia, the free encyclopedia, 2016. URL [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Augustus_Desir%C3%A9_Waller&oldid=735206587}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Augustus_Desir%C3%A9_Waller&oldid=735206587).
- [58] WM Bayliss and Ernest H Starling. On the electromotive phenomena of the mammalian heart. *Proceedings of the Royal Society of London*, 50(302-307):211–214, 1891.
- [59] Wikipedia. William maddock bayliss — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Maddock_Bayliss&oldid=93727508}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=William_Maddock_Bayliss&oldid=93727508).
- [60] Wikipedia. Ernest starling — wikipedia, the free encyclopedia, 2016. URL [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ernest_Starling&oldid=740208845}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ernest_Starling&oldid=740208845).
- [61] Wikipedia. Wilhelm his — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Wilhelm_His&oldid=91601279}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Wilhelm_His&oldid=91601279).
- [62] Willem Einthoven. The telecardiogram. *American Heart Journal*, 53(4):602–615, 1957.
- [63] Wikipedia. Karel frederik wenckebach — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Karel_Frederik_Wenckebach&oldid=93430006}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Karel_Frederik_Wenckebach&oldid=93430006).
- [64] Karl Friedrich Wenckebach. *Die Arhythmie als Ausdruck bestimmter Funktionsstörungen des Herzens: eine physiologisch-klinisch Studie*. Engelmann, 1903.
- [65] Jean-Louis Prevost. Sur quel ques effets des decharges electriques sur le coer mammifres. *Comptes Rendus Seances Acad Sci*, 129:1267, 1899.



- [66] Wikipedia. Jean-louis prévost — wikipedia, the free encyclopedia, 2016. URL https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Jean-Louis_Pr%C3%A9vost&oldid=720131723.
- [67] John Hay. Bradycardia and cardiac arrhythmia produced by depression of certain of the functions of the heart. *The Lancet*, 167 (4299):139–143, 1906.
- [68] Max Cremer. *Über die direkte ableitung der aktionsströme des menschlichen herzens vom oesophagus und über das elektrokardogramm des fötus*. Lehmann, 1906.
- [69] Arthur R Cushny and Charles W Edmunds. Paroxysmal irregularity of the heart and auricular fibrillation. *The American Journal of the Medical Sciences*, 133(1):66–77, 1907.
- [70] Wikipedia. Arthur robertson cushny — wikipedia, the free encyclopedia, 2016. URL [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Arthur_Robertson_Cushny&oldid=729298322}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Arthur_Robertson_Cushny&oldid=729298322).
- [71] Thomas Lewis. Report cxix. auricular fibrillation: a common clinical condition. *British medical journal*, 2(2552):1528, 1909.
- [72] Wikipedia. Thomas lewis (cardiologist) — wikipedia, the free encyclopedia, 2016. URL [\url{https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Thomas_Lewis_\(cardiologist\)&oldid=740164502}](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Thomas_Lewis_(cardiologist)&oldid=740164502).
- [73] Guy Bousfield. Angina pectoris: Changes in electrocardiogram during paroxysm. *The Lancet*, 192(4962):457–458, 1918.
- [74] Harold EB Pardee. An electrocardiographic sign of coronary artery obstruction. *Archives of Internal Medicine*, 26(2):244–257, 1920.
- [75] W Mobitz. Über die unvollständige störung der erregungs-überleitung zwischen vorhof und kammer des menschlichen herzens. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, 41(1):180–237, 1924.
- [76] A Carlton Ernestene and SA Levine. A comparison of records taken with the einthoven string galvanometer and the amplifier-type electrocardiograph. *American Heart Journal*, 4(6):725–731, 1929.
- [77] Louis Wolff, John Parkinson, and Paul D White. Bundle-branch block with short pr interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia. *American Heart Journal*, 5(6):685–704, 1930.



- [78] Audley O Sanders. Coronary thrombosis with complete heart-block and relative ventricular tachycardia a case report. *American Heart Journal*, 6(6):820–823, 1931.
- [79] Albert S Hyman. Resuscitation of the stopped heart by intracardial therapy: ii. experimental use of an artificial pacemaker. *Archives of Internal Medicine*, 50(2):283–305, 1932.
- [80] Wikipedia. Teoría cable — wikipedia, la enciclopedia libre, 2015. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Teor%C3%ADa_cable&oldid=80922968}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Teor%C3%ADa_cable&oldid=80922968).
- [81] Christof Koch. *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. Oxford university press, 2004.
- [82] Yalcin Isler. A software for simulating steady-state properties of passive dendrites based on the cable theory. *Computer methods and programs in biomedicine*, 88(3):264–272, 2007.
- [83] Alan L Hodgkin and Andrew F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*, 117(4):500, 1952.
- [84] Erwin Neher and Bert Sakmann. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *A century of Nature: twenty-one discoveries that changed science and the world*, page 224, 2010.
- [85] Wikipedia. Potencial de acción — wikipedia, la enciclopedia libre, 2016. URL [\url{https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Potencial_de_acci%C3%B3n&oldid=92405834}](https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Potencial_de_acci%C3%B3n&oldid=92405834).
- [86] José M Guerra and Juan Cinca. Ritmo sinusal normal. nuevos conceptos anatómicos y fisiológicos del nódulo sinusal. corriente if. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 7(4):26D–31D, 2007.
- [87] Silvio Weidmann. Electrical constants of trabecular muscle from mammalian heart. *The Journal of Physiology*, 210(4):1041, 1970.
- [88] Lloyd Barr and Eric Jakobsson. The spread of current in electrical syncytia. *Physiology of Smooth Muscle*, pages 41–48, 1976.
- [89] David B Geselowitz and WT Miller III. A bidomain model for anisotropic cardiac muscle. *Annals of biomedical engineering*, 11(3-4): 191–206, 1983.



- [90] Denis Noble. A modification of the hodgkin—huxley equations applicable to purkinje fibre action and pacemaker potentials. *The Journal of Physiology*, 160(2):317, 1962.
- [91] Walter Ciro Restrepo, José Gustavo Guevara Murcia, et al. Estudio del modelo matemático en la desfibrilación cardíaca. *Thesis*, 2008.
- [92] Roger C Barr and ROBERT Plonsey. Propagation of excitation in idealized anisotropic two-dimensional tissue. *Biophysical Journal*, 45(6):1191, 1984.
- [93] Walter T Miller and David B Geselowitz. Simulation studies of the electrocardiogram. i. the normal heart. *Circulation Research*, 43(2): 301–315, 1978.
- [94] Andrei Alain González Galeano, Gil Gómez, Javier Hernán, et al. Algunas consideraciones del modelo bidominio basado en el método de volúmenes finitos. *Tesis*, 2014.
- [95] Dirk Durrer, R Th Van Dam, GE Freud, MJ Janse, FL Meijler, and RC Arzbaecher. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*, 41(6):899–912, 1970.
- [96] Felipe Alonso Atienza, Jose Luis Rojo Alvarez, Arcadi Garcia Alberola, and Firma del Tribunal Calificador. Tesis doctoral estudio de los mecanismos de las arritmias cardíacas mediante modelado y procesado robusto digital de señal. *Tesis*, 2008.