



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

---

POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS  
FACULTAD DE CIENCIAS

**“Análisis Teórico de Arritmias Cardiacas  
Reentrantes en un Anillo con Dos Regiones  
Marcapasos”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

P R E S E N T A :

MIRIAM REBOLLAR PÉREZ

DIRECTORA DE TESIS: Dra. G. Hortensia González Gómez

COMITÉ TUTORAL: Dra. G. Hortensia González Gómez  
Dra. María Ester Brandan Siqués  
Dr. Jorge Humberto Arce Rincón



posgrado en ciencias físicas  
u n a m

MÉXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

*A mis padres, quienes constituyen mi principal y constante inspiración, simplemente por ser quienes me han hecho la persona que soy y que con mucho orgullo acepto, por ser los forjadores de mi vida al inculcarme la base de mis objetivos; por sus enseñanzas, su tiempo y dedicación.*



*A mi hermana, por ser mi compañera de TODA la vida, mi cómplice, mi confidente, mi siempre amiga; por todos los momentos compartidos a tu lado y que forman una parte especial y permanente de mi vida; por tus cuidados y enseñanzas.*

*Por darme la calurosa experiencia del amor fraternal.*

*Porque todo lo anterior se resume en el amor que ha bañado mi vida, esto es para ustedes.*

*A Héctor, por permitirme descubrir otra parte de mi , por mostrarme otro sentido de la vida. Por representar una nueva inspiración al entrar en mi vida y llenarla de la felicidad que hace sentirme una persona completa.  
Por el amor que me has dado.*



## Agradecimientos

- ☞ A los miembros del Jurado Sinodal: *Dra. Hortensia González Gómez, Dr. Carlos Villareal Luján, Médico Cardiólogo Gustavo Sánchez Torres, Dra. María Ester Brandan Siqués y Dr. Jorge Gilberto Flores Gallegos* por las nutridas observaciones y sugerencias que contribuyeron a mejorar y enriquecer la presentación y contenido de este trabajo.
- ☞ A los miembros de mi Comité Tutorial: *Dra. Hortensia González Gómez, Dr. Humberto Arce Rincón y Dra. María Ester Brandan Siqués*, por el continuo seguimiento del desarrollo del trabajo de investigación, por todas las sesiones de discusión y sugerencias, todo lo cual representó la guía para no perderme en el amplio camino de la Investigación.
- ☞ A mi directora de tesis: *Dra. Hortensia González Gómez*, y al *Dr. Humberto Arce Rincón* por todo su apoyo académico, por abrirme las puertas y permitirme colaborar en su equipo de trabajo, por contribuir a ampliar mi conocimiento y, sobre todo, por ofrecerme su amistad y la confianza de acercarme a ustedes en cualquier momento. *Muchas gracias.*
- ☞ Al M. en C. Alfonso Gastélum Strozzi por su enorme y valiosa ayuda con la programación requerida en este trabajo.
- ☞ Al M. en C. Alejandro López Vargas por todo su apoyo, comentarios y asesoría para comprender parte de la teoría básica de este trabajo.
- ☞ Al Técnico Académico Titular Jaime García Ruíz, compañero de trabajo en el Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables de la Facultad de Ciencias UNAM, por toda su ayuda para desenvolverme en el Laboratorio.
- ☞ Al Técnico Académico Titular Víctor Hugo Dorantes González por su apoyo en el equipamiento del sistema de cómputo empleado para este trabajo.
- ☞ A la Universidad Nacional Autónoma de México por ofrecerme la oportunidad de desarrollarme en Investigación, y permitirme aprovechar sus instalaciones para realizar éste trabajo de investigación.
- ☞ A la Facultad de Ciencias UNAM por permitirme usar sus instalaciones, en especial las del Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables en el cual se desarrolló la mayor parte del trabajo de investigación y por todas las oportunidades de adquirir nuevas experiencias.
- ☞ A la siguiente Institución y Programas por el apoyo económico brindado: CONACYT durante la maestría, PAEP-UNAM para la asistencia a Congresos y Simposios, y PAPIIT-UNAM IN119103, durante el periodo de culminación del trabajo de tesis.
- ☞ Al Posgrado en Ciencias Físicas UNAM por darme la oportunidad de estudiar la Maestría en Ciencias Físicas (Física Médica).
- ☞ A la *Dra. María Ester Brandan Siqués* por mostrarme el interesante camino de la Física Médica, lo cual me hizo tomar una decisión importante en mi vida.

- ☞ A la M. en C. Ana Elena Buenfil Burgos y la Dra. Isabel Gamboa de Buen por adoptarme académicamente durante el primer semestre de la maestría.
- ☞ A los investigadores que fungieron como profesores y maestros de los cursos que tomé durante la Maestría, en especial a la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, Ing. Fernando Iturbe Hermann, M. en C. César Ruíz Trejo, Dr. Arnulfo Martínez, Dra. Alicia Ortega, Dra. Patricia Ostrosky-Wegman, Dr. Ramón Alvarado, Dra. Adela Poitevin, Dr. Ismael Herrera, Dr. Luis Benítez y colaboradores, y Dr. Hugo Aréchiga<sup>†</sup>.
- ☞ A Yanalté Herrero por su inmenso apoyo en todos los trámites requeridos a lo largo de toda la Maestría, y también por su amistad. A Annelies por la ayuda en los últimos trámites.
- ☞ A Hortensia González, Ana Elena Buenfil, Mercedes Rodríguez, Fernando Iturbe, César Ruíz, Humberto Arce y Ernesto Belmont por todas las pláticas y apoyo, que me sirvieron de orientación durante toda la Maestría y sobre todo, por brindarme su valiosa amistad y confianza, los cuales conformaron gran parte de los buenos momentos de convivencia y ánimos para siempre continuar adelante.
- ☞ A todos mis compañeros del Laboratorio de Biofísica de Sistemas Excitables: Jaime, Araceli, Alicia, Ale, Irene, Ayari y Patricio por todos los buenos momentos, la convivencia laboral y la amistad que me brindaron.
- ☞ A mis grandes amigos con los que conviví muy gratamente y compartí tanto los buenos como pesados momentos de la maestría: Mariana, Amanda, Eurídice, Jazmín, Olinca, Ayari, Miguelito, Marvin, Porfirio, Flavio, Oscar, Alfonso, Erick, Héctor Alva y, por supuesto Héctor Galván. Muchas gracias a todos por cada etapa compartida con ustedes y por su sincera amistad.
- ☞ A MI familia: Joaquín, Marcela y Georgette por su infinito apoyo, amor, confianza y constante presencia. De corazón, muchas gracias.
- ☞ A la Sra. Gloria Cadena, por todo su apoyo y por abrirme tanto las puertas de su casa, la casa que me albergó desde el inicio de mi batalla en la Maestría, como las puertas de su amistad. A Juan Carlos por la compañía en noches de desvelo debidas a arduo trabajo, por escucharme cuando lo necesitaba, por darme ánimos, por apoyarme siempre y por su valiosa amistad. ¡Muchas gracias! A Ana y Angeles. Gracias por ser mis compañeros y amigos en la casa, por todos los buenos momentos de alegría, compañía, apoyo, por su amistad y por ser como una segunda familia para mí.
- ☞ A todas las personas que han sido mis amigos desde hace mucho tiempo y que siempre me alentaron para seguir adelante en los caminos que recorro en mi vida. Muchas gracias por su interminable amistad.

# CONTENIDO

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo I. Antecedentes</b>	<b>5</b>
1. Teóricos . . . . .	5
A) Medio excitable . . . . .	5
B) Anatomía y Fisiología del corazón . . . . .	6
C) Reentrada . . . . .	9
D) Reinicio de marcapasos . . . . .	10
E) El modelo de FitzHugh Nagumo . . . . .	11
2. Experimentales. . . . .	15
A) Cultivos de células Cardiacas . . . . .	15
<b>Capítulo II. Métodos</b>	<b>17</b>
1. El modelo teórico . . . . .	17
2. Métodos numéricos . . . . .	18
A) Condiciones iniciales . . . . .	20
B) Condiciones de frontera . . . . .	20
3. Protocolos de simulación . . . . .	20
A) Simetría Total . . . . .	21
B) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con simetría en frecuencia sin variación en z . . . . .	22
C) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfase de activación y simetría en frecuencia sin variación en z . . . . .	22
D) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfase de activación y variación en frecuencia con variación en z . . . . .	23
4. Métodos de análisis de datos . . . . .	25
<b>Capítulo III. Resultados y análisis</b>	<b>29</b>
1. Presentación de los resultados . . . . .	29
2. Sobre los protocolos de simulación . . . . .	29
A) Simetría Total . . . . .	29
B) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con simetría en frecuencia sin variación en z . . . . .	30

## Contenido

C) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfaseamiento . de activación y simetría en frecuencia sin variación en z	32
D) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfaseamiento . de activación y variación en frecuencia con variación en z	41
<i>i. Frecuencia 1 Hz</i> . . . . .	41
<i>ii. Frecuencia 0.4 Hz</i> . . . . .	45
<i>iii. Frecuencia 0.6 Hz</i> . . . . .	47
<i>iv. Frecuencia 2 Hz</i> . . . . .	51
<i>v. Frecuencia 4 Hz</i> . . . . .	54
3. Presentación resumida de resultados: Diagramas de fase . . . . .	55
<b>Capítulo IV. Discusión</b>	<b>63</b>
1. De métodos de análisis . . . . .	63
2. Sobre el modelo teórico . . . . .	63
3. De resultados generales . . . . .	64
4. Perspectivas . . . . .	66
<b>Capítulo V. Conclusiones</b>	<b>69</b>
<b>Apéndice 1</b>	<b>71</b>
<b>Apéndice 2</b>	<b>73</b>
<b>Referencias Bibliográficas</b>	<b>75</b>



## Introducción

De acuerdo con estadísticas nacionales e internacionales, una importante causa de muerte está dada por enfermedades del corazón. En particular, en situaciones clínicas es frecuente encontrar taquicardias que inician o terminan de manera espontánea. Las taquicardias representan un tipo de arritmias cardíacas, las cuales consisten en patrones de actividad en los que la generación y/o propagación de impulsos eléctricos son anormalmente rápidas y generan problemas funcionales. Mas aún, existe otro tipo de arritmias las cuales representan mayor amenaza a la salud humana y son las *arritmias reentrantes*. Probablemente son muchas las arritmias que en el ser humano se sostienen por mecanismos de reentrada: diversas taquicardias ventriculares sostenidas y recurrentes en sujetos posinfarto de miocardio, se basan en mecanismos de reentrada; a nivel auricular, algunas de las taquicardias paroxísticas (espontáneas) también se deben a reentrada y, por último, la fibrilación es una arritmia que probablemente también se inicie por un mecanismo de reentrada [It 97]. Es por esto que entender los mecanismos de inicio y término de las taquicardias reentrantes resulta de gran importancia.

El corazón se considera como un medio biológico excitable. El periodo de excitación es mantenido por un conjunto de células especializadas denominado *marcapasos*, el cual descarga pulsos de voltaje periódicamente, iniciando una onda de excitación que se propaga por todo el órgano. Este conjunto de células se localiza en la región anatómica llamada *nodo sinoatrial*. En condiciones normales, la propagación de la onda se efectúa en una sola dirección, sin retroceder, lo cual produce la armónica sincronía en las contracciones del corazón durante un latido. Sin embargo, si bajo ciertas circunstancias en una región del medio la trayectoria de la onda es cerrada, tal onda se propagará de manera indefinida en esa región generando un fenómeno de *reentrada*. De este modo, si la reentrada persiste, se habrá generado una nueva fuente de ondas de excitación, además del marcapasos sinusal, con periodo menor, que por lo tanto, descarga de forma desfasada. Algunos cardiólogos dan la hipótesis de que tal fenómeno de reentrada se inicia por el *bloqueo unidireccional* de uno de los frentes de onda que se originaron desde el nodo [Na 00]. El bloqueo puede ocurrir en una rama si los frentes se propagaban

## *Introducción*

por una anatomía con geometría anular, la luz de algún vaso, o bien el tejido que circunda a una zona inexcitable que ya ha sufrido infarto. El bloqueo habría de producirse por inhomogeneidades en las propiedades del tejido o por razones fisiológicas. Seguido de ese bloqueo, la onda que no fue bloqueada se propaga en todas direcciones y pasa por encima del sitio de bloqueo en dirección opuesta generando así un patrón de actividad reentrante, autosostenido, el cual representa un nuevo foco de actividad periódica —denominado marcapasos ectópico [St 02]— que a su vez genera un ritmo anormal en el corazón. Mas aún, tales ritmos anormales pueden, en ocasiones, iniciar o terminar de manera paroxística dando lugar a secuencias complejas [Wi 87].

Por otro lado, existen algunos ritmos cardíacos que surgen de la competencia entre dos marcapasos fisiológicos. El nodo sinoatrial (SA) representa el marcapasos natural y genera el ritmo normal del corazón. Existen también otras regiones anatómicas —nodo atrioventricular (AV) o el haz de His— con actividad autonómica que funcionan como marcapasos subsidiarios, pero en condiciones normales no inician una descarga de actividad eléctrica debido a que su ritmo intrínseco tiene menor frecuencia que el nodo sinoatrial, y las ondas provenientes de este último excitan a estas dos regiones, AV y haz de His, antes de que puedan descargar. Sin embargo, puede surgir el caso en el que temporalmente exista un bloqueo de la onda proveniente del nodo SA lo cual provoque que el nodo AV inicie una descarga, tomando así el control del corazón con su propia función de marcapasos cuyo ritmo es menor al normal. Pero, si el bloqueo desaparece, se tendría una dinámica en la que los dos marcapasos existentes compiten. Un caso clínico puede ser aquel en el que exista un segundo ritmo generado por un foco de actividad anormal localizado en los ventrículos. De esta forma los dos marcapasos también compiten por el control del corazón y el resultado es un ritmo anormal llamado parasístole ventricular [Co 89].

Con base en estas situaciones, se tienen algunos antecedentes de modelos experimentales [Ko 80] [Bu 98] [Go 03] sobre la dinámica de un anillo de tejido excitable cuando se encuentran inmersos en él dos conjuntos de células cuya actividad es distinguida como la de marcapasos, por ser periódica y autonómica. Estos conjuntos de células

marcapasos pueden modelar ya sea la presencia de marcapasos naturales o ectópicos. Se ha observado que la dinámica resultante en el anillo es consecuencia de una combinación de factores: propiedades electrofisiológicas del tejido tal como su resistividad, su capacitancia, repertorio de canales iónicos; la velocidad de propagación; la frecuencia intrínseca de cada marcapasos, así como la posición relativa entre éstos o el desfaseamiento de sus patrones de actividad; entre otros factores. De manera particular, cuando los marcapasos tienen frecuencias de activación diferentes la dinámica que se ha observado es: un marcapasos se impone al otro, pero después el segundo marcapasos puede activarse de manera espontánea reiniciando el ritmo del primero. Esta interacción entre marcapasos conduce a secuencias de actividad compleja, a las que se ha analogado con la condición clínica conocida como “ballet cardiaco” [Sm 69].

Sobre la base de estos resultados experimentales se ha desarrollado un modelo teórico que simula la respuesta de la membrana de células cardiacas, perfectamente acopladas [Na 00]. Dicho modelo, basado en el de FitzHugh-Nagumo, consiste en un conjunto de ecuaciones diferenciales que reproducen las propiedades básicas de un medio excitable (el cual, dado nuestro interés, es tejido cardiaco), con una modificación para presentar la propagación de una onda en un anillo unidimensional, así como la acumulación de un ión positivo dentro de la célula marcapasos durante los sucesivos potenciales de acción. El modelo reportado en [Na 00] reproduce los resultados experimentales encontrados bajo la situación en que dos regiones marcapasos se encuentran a una distancia relativa constante.

Lo que se propone en este proyecto es analizar de manera teórica la dinámica general que se presenta en un medio de tejido cardiaco con geometría anular unidimensional, cuando se varía la posición relativa entre dos regiones marcapasos inmersas en tal medio, así como cuando se varía su frecuencia intrínseca y el desfaseamiento de activación entre ellas, buscando con esto caracterizar un sistema que funge como modelo experimental para describir ritmos reentrantes en una anatomía anular.

La principal justificación para desarrollar esta investigación es la de revisar un

## *Introducción*

modelo simple que contribuya a entender la dinámica de ritmos anormales en corazones humanos. Esto es siguiendo el objetivo de los cardiólogos de prevenir la ocurrencia de las amenazantes taquicardias y de suprimirlas cuando se presenten. Aunque un modelo teórico acabado esté lejos de la realidad, la ventaja de emplearlo es que permite la posibilidad de estudiar a corto plazo una mayor variedad de situaciones, a diferencia de la situación práctica (i.e. con pacientes o experimental). Sin embargo, siempre hay que contrastar tal ventaja.

La organización de este trabajo es la siguiente: en el capítulo I se presenta la teoría anatómica, fisiológica y física que incluye los conceptos básicos los cuales respaldan este trabajo. El capítulo II presenta el modelo teórico y describe la metodología empleada para el desarrollo de la investigación y la posterior obtención de los resultados. Los capítulos III y IV presentan los resultados obtenidos y su discusión, respectivamente. El capítulo V es el referente a las conclusiones, y por último se presentan las referencias bibliográficas.

# Capítulo I

## Antecedentes

### 1. Teóricos

La mayor parte de esta sección está basada en las referencias bibliográficas [Gl 95] [Ka 95] [Ke 98] [It 97] [Bu 03] [ww 01-06]

#### A) Medio excitable

El medio excitable es un sistema con distribución espacial que tiene la propiedad de responder a perturbaciones y propagar las señales derivadas de ellas sin amortiguarlas, en contraste con la propagación pasiva de ondas —como aquella del sonido en el aire o el impulso eléctrico en un cable— que se caracteriza por un amortiguamiento de las ondas debido a fricción. Una propiedad del medio excitable, el cual se considera activo respecto del medio pasivo, es la forma en cómo interaccionan las ondas de señales propagadas, ya que en el medio pasivo, dos ondas propagándose en direcciones opuestas se suman al encontrarse de frente, mientras que en el medio activo las ondas se aniquilan. Más aún, el medio excitable debe recuperarse después de que una onda lo haya perturbado mientras que el medio pasivo puede propagar ondas sin efectos de retardo.

Un medio excitable puede considerarse como un grupo de elementos individuales acoplados unos con otros de manera que cada elemento puede transmitir información a sus vecinos. En sistemas físicos, las señales se propagan por medio de *difusión*. Cada elemento acoplado en el sistema presenta tres características principales:

- Un *estado de reposo* que se mantiene *estable* para pequeñas perturbaciones.
- Un *umbral* que es el valor mínimo de la intensidad de la perturbación para el cual el sistema es sacado de su estado estable y responde de manera desproporcionada en comparación con la perturbación recibida. Si la perturbación tiene un valor igual o

mayor que el valor umbral, ésta conllevará a una excitación que tendrá larga excursión antes de que el sistema regrese al estado estable.

- Después de iniciada la excitación hay un intervalo de tiempo, llamado *periodo refractario*, durante el cual una nueva perturbación supraumbral no induce excitación. Esta propiedad es responsable de que la onda se propague sin retroceder durante este intervalo.

De esta manera, una perturbación por encima del umbral inicia una onda de activación que se propaga en el medio. Conforme cada uno de los elementos experimenta su larga excursión fuera de su estado estable, se transmite la activación ocasionando que los elementos vecinos alcancen su valor umbral. La velocidad a la cual una onda de activación se propaga en un medio plano está controlada por un coeficiente de difusión que determina la rapidez con la que los elementos posteriores a la onda son inducidos a alcanzar su umbral.

Algunos ejemplos de ondas de excitación que se propagan a través de medios excitables se observan en sistemas químicos, como la reacción de Belousov-Zhabotinskii; en sistemas celulares, como la transmisión de impulsos eléctricos a través de las neuronas o a través del tejido cardiaco para generar las contracciones sincronizadas durante el latido de un corazón; y en ecosistemas, como los incendios forestales cuyo periodo refractario es casi infinito en comparación con los sistemas anteriores.

## **B) Anatomía y Fisiología del corazón**

El corazón es el órgano central del sistema circulatorio, la bomba que hace circular la sangre por todo el organismo. Es un órgano primordialmente muscular y está formado por cuatro cavidades (fig 1.1):

- dos aurículas
- dos ventrículos

las cuales forman el corazón derecho e izquierdo. El músculo cardíaco, o *miocardio*, constituye la pared de las aurículas y los ventrículos. El ventrículo izquierdo es más poderoso y bombea sangre hacia el circuito sistémico; el derecho, hacia el circuito pulmonar. Entre la aurícula y el ventrículo izquierdo está la válvula mitral, formada por dos velos o cúspides, cuyos bordes libres están unidos a las cuerdas tendíneas y los músculos papilares. A la salida del ventrículo izquierdo se encuentra la válvula aórtica, formada por tres velos o cúspides, que se abren a la aorta. Entre la aurícula y el ventrículo derecho se ubica la válvula tricúspide. A la salida del ventrículo derecho se encuentra la válvula pulmonar, que se abre hacia la arteria pulmonar. La disposición de las válvulas y el accionar sincronizado de las aurículas y los ventrículos permiten que la sangre avance en una sola dirección, sin que ocurran reflujos.

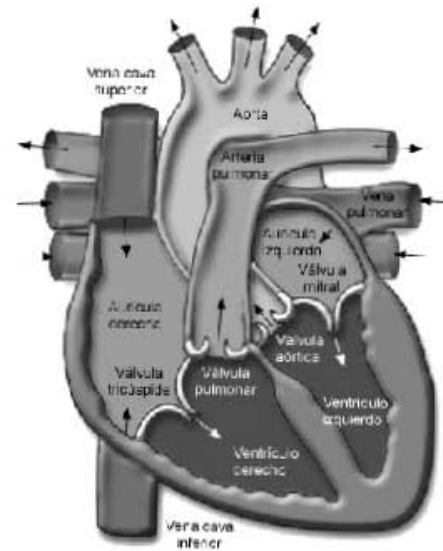


Figura 1.1. Anatomía del corazón.

La sangre venosa llega a la aurícula derecha por las venas cava superior e inferior, sale del ventrículo derecho hacia los pulmones por la arteria pulmonar, vuelve oxigenada a la aurícula izquierda por las venas pulmonares y sale del ventrículo izquierdo hacia la aorta para irrigar todo el organismo.

El estímulo eléctrico que inicia el latido del corazón nace del **nódulo o nodo sinoauricular (SA)** (figura 1.2), ubicado en la parte alta de la aurícula derecha; desde ahí viaja por las aurículas hasta llegar al **nódulo o nodo aurículo-ventricular (AV)**, ubicado en la parte baja del tabique interauricular. Aquí el impulso eléctrico sufre un ligero retraso y luego continúa

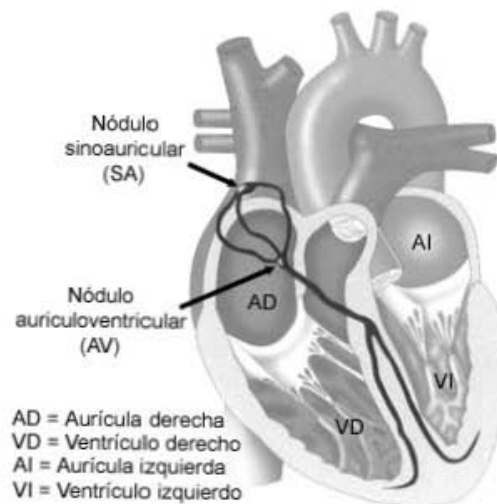


Figura 1.2 Sistema de conducción del corazón.

por el **haz de His** y sus ramas (derecha e izquierda) y después, a través de las **fibras de Purkinje**, estimula todo el miocardio y se contraen los ventrículos. La rama izquierda del haz de His tiene una división anterosuperior y otra posteroinferior. Este sistema de conducción especializado transmite el impulso eléctrico más rápido que las mismas fibras del miocardio.

En condiciones normales, el nodo SA representa el marcapasos dominante del ritmo del corazón. El nodo AV y el haz de His también son regiones de tejido con propiedades de marcapaso, pero con menor frecuencia intrínseca de activación de tal manera que son activados prematuramente por los impulsos provenientes del nodo SA. Si por alguna razón, el marcapasos dominante fuera suprimido, el nodo AV, que es el marcapasos “latente” más rápido de los dos, puede tomar el control del latido del corazón.

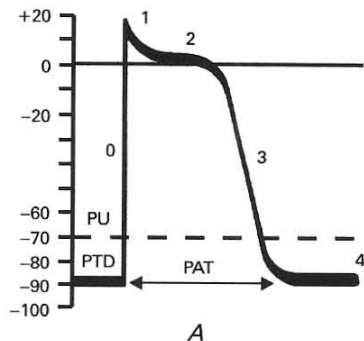


Figura 1.3 Potencial de acción cardíaco.

La actividad eléctrica del corazón es consecuencia del potencial eléctrico que generan las células miocárdicas como resultado de las diferencias en la composición iónica entre los medios intra y extracelular, así como de la naturaleza semipermeable de la membrana celular. Los iones difusibles más importantes que originan la actividad eléctrica son sodio ( $\text{Na}^+$ ), potasio ( $\text{K}^+$ ) y calcio ( $\text{Ca}^+$ ). La distribución de los iones está gobernada por gradientes electroquímicos y por un mecanismo de bombeo. En condiciones de reposo, la concentración de potasio es mayor en el interior de la célula que en el exterior y para el caso del sodio es mayor la concentración en el exterior que en el interior. De esta manera, existe una diferencia de potencial a través de la membrana celular debida a la diferencia en las cargas eléctricas a ambos lados de la membrana y se define como el *potencial de reposo transmembrana*. Al estimular la célula se produce el llamado *potencial de acción transmembrana* (PAT) (figura 1.3) el cual consiste en una despolarización rápida, o fase 0, con inversión de la



polaridad celular, de modo que el interior de la célula se vuelve positivo en relación con el exterior. Sigue una repolarización precoz (fase 1) y luego una repolarización lenta, que también se conoce como meseta (fase 2), la cual es seguida de una repolarización rápida (fase 3) y finaliza con el periodo diastólico (PTD) (fase 4) el cual separa dos curvas de PAT consecutivas.

El miocardio es un tejido excitable pues si la descarga eléctrica que produce el nodo sinoauricular no fuera lo suficientemente intensa no se podría producir la transmisión de la señal ni la contracción del miocardio (tiene valor umbral), además sólo presenta contracciones completas, es decir, llega a un estado excitado, y si la frecuencia de estimulación eléctrica es muy alta no es posible la conducción de la corriente eléctrica.

### C) Reentrada

El fenómeno de reentrada se presenta cuando, bajo ciertas condiciones, un impulso cardiaco vuelve a excitar alguna región por la cual ha pasado previamente, es decir, cuando se propaga sobre una trayectoria cerrada.

Las condiciones para que se de una reentrada son las siguientes y se esquematizan en la figura 1.4:

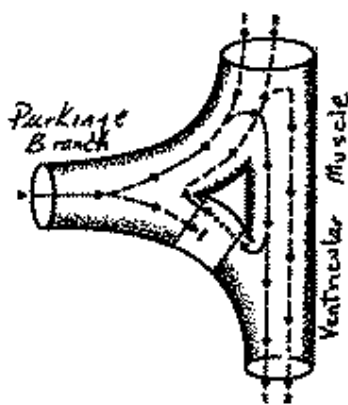


Figura 1.4 Reentrada. También se observa el bloqueo unidireccional.

- La existencia de un circuito por donde pueda circular y reentrar el impulso.
- Que haya una zona del circuito con bloqueo unidireccional que impida la conducción del impulso en un sentido, pero no en el otro, para que pueda retornar en sentido opuesto al sentido bloqueado y establecer un movimiento circular.
- Que la velocidad de conducción a través del circuito sea tal que el impulso encuentre todas las partes del circuito fuera de periodo refractario

cuando llegue a las mismas, sin que el siguiente impulso penetre en el circuito e impida la consumación de la reentrada.

La trayectoria cerrada puede presentarse sobre tejido cardiaco circundante a alguna región inexcitable como una anatomía vascular, alguna cicatriz, infarto, ó zona isquémica. El bloqueo unidireccional habría de producirse por inhomogeneidades en las propiedades del tejido o por razones fisiológicas, tales como una alteración repentina del periodo refractario. Las reentradas pueden ser muy pequeñas como alguna localizada en la red de Purkinje, o muy grandes que involucren el sistema específico de conducción. Son responsables de muchas perturbaciones en el ritmo cardiaco al fungir como marcapasos ectópicos generando, por ejemplo, arritmias supraventriculares y ventriculares. Por estos motivos, se han desarrollado modelos para estudiar y simular los efectos de este fenómeno de reentrada [No 96] [Ir 02] [Jo 03].

#### **D) Reinicio de marcapasos**

Cuando se tiene un fenómeno periódico o cíclico, cualquier punto del ciclo puede representar el origen o fin de tal ciclo. Una vez que se tiene definido el origen basal del ciclo, los efectos de cualquier perturbación que se le aplique pueden ser varios, pero el que resulta de interés para nosotros es aquel efecto en que la perturbación genera un nuevo origen del ciclo, el cual estaría adelantado o retrasado, respecto del origen basal. A este efecto se le llama *reinicio* o *reset* por su nombre en inglés.

En el caso de un marcapasos, el fenómeno cíclico es su actividad periódica dada por la constante despolarización de las membranas de las células que conforman al marcapasos, la cual está representada por el potencial de acción. El origen del ciclo es el momento en que se inicia la subida rápida del potencial de acción (despolarización rápida, fase 0). Así pues, el reinicio de un marcapasos se tiene cuando la subida de potencial se genera antes, o después del tiempo normal establecido por el periodo intrínseco del latido.

Se ha desarrollado toda una teoría en torno a estos protocolos de perturbación de un oscilador no lineal y sus efectos.

### E) El modelo de FitzHugh-Nagumo

Las ecuaciones acopladas de FitzHugh-Nagumo (FHN) representan un modelo simplificado de la respuesta de un medio excitable a un estímulo de magnitud  $I$  [Fi 61]. Cuando se emplea para modelar al corazón, se trataría *una célula* cardiaca respondiendo a la aplicación de un impulso eléctrico.

Estas ecuaciones constituyen un modelo que reproduce propiedades biofísicas de la membrana celular, incluyen un periodo refractario posterior al paso de una onda de excitación, durante el cual un nuevo estímulo no es efectivo para inducir una nueva onda [Na 00]; sin embargo no considera la resistencia de acoplamiento intercelular. Las ecuaciones básicas son las siguientes [Ke 98]:

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dv}{dt} &= f(v, w) + I, & f(v, w) &= v(v - \alpha)(1 - v) - w, \\ \frac{dw}{dt} &= g(v, w) & g(v, w) &= v - \gamma w \end{aligned} \quad \text{donde}$$

$\alpha, \varepsilon, \gamma$  son constantes y  $0 < |\alpha| < 1$

Las constantes  $\alpha$ ,  $\gamma$  y  $\varepsilon$  son parámetros de membrana que definen la forma del potencial de acción.  $\alpha$  representa el umbral de excitación,  $\varepsilon$  la excitabilidad y  $\gamma$  el estado base y la dinámica en la membrana celular [ww 06].  $v$  es la variable de excitación y  $w$  es la variable de recuperación lenta.

La interpretación cualitativa del sistema de ecuaciones se puede obtener considerando su espacio fase bidimensional  $(v, w)$  ya que de esta manera se puede obtener información acerca de los puntos fijos y de su estabilidad [Ka 95].

Primeramente, se determinan las *isoclinas* del flujo dinámico. La isoclina para la variable  $v$  esta definida como el conjunto de puntos para los cuales  $dv/dt=0$ . De manera

análoga, la isocлина para  $w$  es el conjunto de puntos para los cuales  $dw/dt=0$ . Luego, los puntos fijos serán los valores de  $v$  y  $w$  para los cuales  $dv/dt=0$  y  $dw/dt=0$ , es decir ocurren en los puntos de intersección de las dos isoclinas.

Las isoclinas en el espacio fase  $(v,w)$  se muestran en la figura 1.5. Para determinar la isocлина de  $v$ , no se toma en consideración la aplicación del estímulo  $I$ . Podemos entonces decir que las isoclinas están determinadas por  $f(v,w)=0$  y  $g(v,w)=0$ .

Para determinar la dinámica fuera de las isoclinas, se analiza el flujo impuesto por las ecuaciones diferenciales: en un intervalo de tiempo  $\Delta$  habrá un desplazamiento en la dirección  $v$  de aproximadamente  $v=f(v,w) \Delta$  y en la dirección  $w$  de aproximadamente  $w=g(v,w) \Delta$ . La trayectoria local se determina sumando los vectores de desplazamiento anteriores.

La estabilidad de los puntos se determina con precisión de manera cuantitativa, pero de manera cualitativa se puede determinar por el flujo de las trayectorias en una vecindad alrededor de ellos. Un punto será estable si las trayectorias se acercan a él y será inestable si se alejan de él.

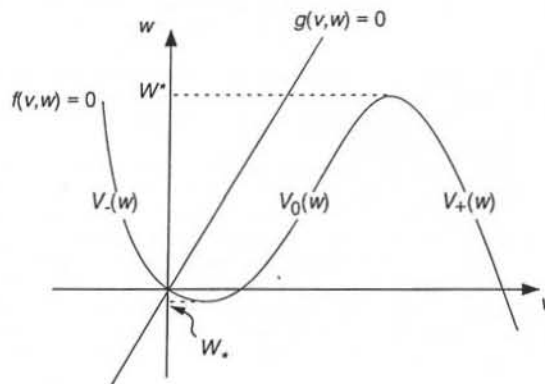


figura 1.5 Espacio fase  $(v,w)$  y la isoclinas.

Como se puede observar en la figura 1.5, la isocлина para  $v$  es una función cúbica y tiene tres ramas. El valor mínimo de  $w$  para el cual la rama izquierda existe es  $W_*$  y el valor máximo de  $w$  para el cual la rama derecha existe es  $W^*$ . De acuerdo al análisis de

trayectorias, las ramas izquierda y derecha son estables y la rama central es inestable. Entonces, si los parámetros de las ecuaciones determinan que el punto fijo se encuentra en la rama izquierda o derecha, será estable, pero si se encuentra en la rama central, será inestable.

Vemos un ejemplo para el cual los parámetros son tales que el punto fijo se encuentra en la rama izquierda, figura 1.6 a). Las ecuaciones son las siguientes:

$$f(v,w) = v(v-0.1)(1-v) - w,$$

$$g(v,w) = v - 0.5w,$$

$$\varepsilon = 0.01$$

Podemos observar el flujo de una de las trayectorias en el espacio fase y también la solución de las trayectorias en el tiempo. Si la intensidad del estímulo aplicado a una célula que se rigiera por este sistema de ecuaciones fuera tal que el nuevo estado se encontrara en la región por debajo de la rama central de  $f(v,w)=0$ , entonces el flujo de su trayectoria en el espacio fase estaría dado como se muestra en la figura 1.6 b). Dado que  $v$  es una variable rápida, la trayectoria se rige principalmente por la ecuación diferencial en  $v$  y es horizontal, ya que  $w$  varía de manera más lenta. En el momento en que la trayectoria encuentra la isocline de  $v$ , el sistema evoluciona conforme a la ecuación diferencial de  $w$  y la trayectoria tiene un flujo lento sobre la isocline de  $v$ .

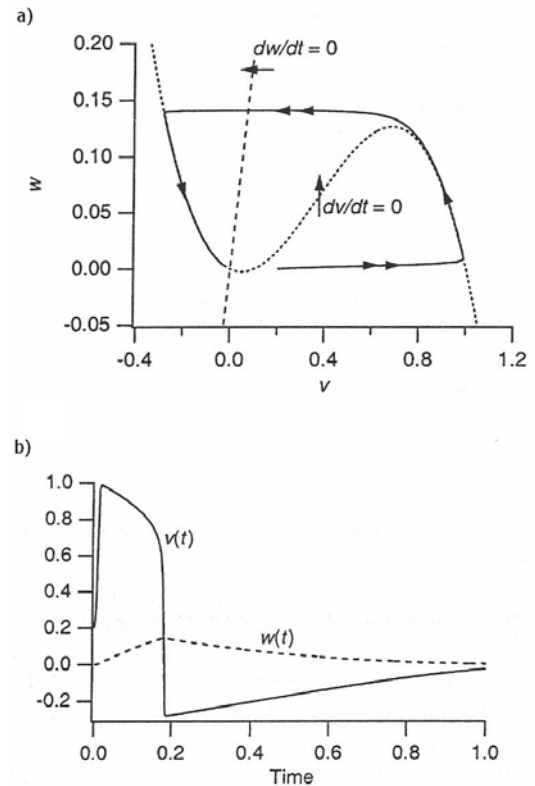


Figura 1.6 a) Trayectoria en el espacio fase  $(v,w)$ . b) Trayectoria en el tiempo.

Cuando vuelve a acercarse a la rama central de  $f(v,w)=0$ , la trayectoria se aleja de la isoclina y vuelve a ser casi horizontal acercándose a la rama izquierda hasta que la toca y nuevamente tiene un flujo lento sobre la isoclina de  $f(v,w)=0$  hasta llegar al punto fijo. En este caso, el sistema necesita de una nueva perturbación para volver a tener una excitación.

Se puede observar de este ejemplo, que la trayectoria en el tiempo es similar al perfil del potencial de acción de la figura 1.3 lo cual nos permite obtener una descripción cuantitativa del fenómeno del potencial de acción en células cardiacas que responden a estímulos.

Más aún, si ahora se toma el ejemplo en el que el punto fijo se encuentra en la rama central, inestable (figura 1.7), haciendo un análisis análogo al del ejemplo anterior, podemos observar que el resultado es una oscilación periódica de excitación-relajación de la membrana celular. Tal oscilación periódica representa una descripción cualitativa de la dinámica de activación espontánea que presentan células marcapasos.

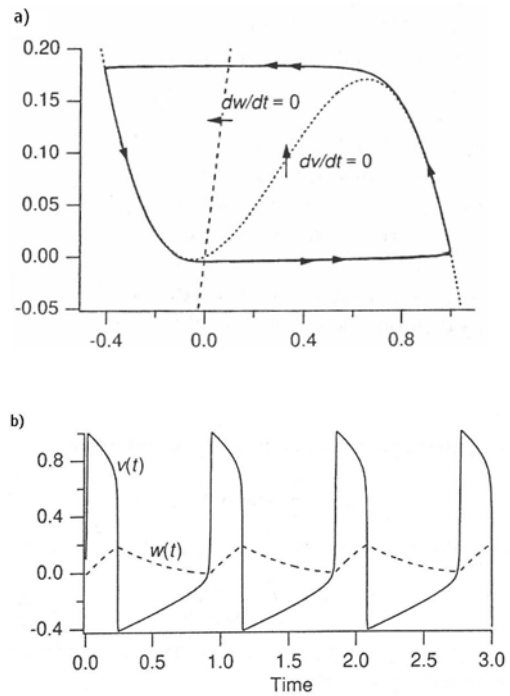


Figura 1.7 a) Trayectoria en el espacio fase  $(v,w)$ . b) Trayectoria en el tiempo.

Lo anterior nos permite ver que aún cuando el modelo de FHN está basado en una simplificación del modelo de membrana de Hodgkin-Huxley [Ho 52], de manera que inicialmente sus parámetros se establecieron para simular la respuesta de membranas nerviosas y la conducción del impulso a través de tejido neuronal, mediante la modificación de tales parámetros, ha sido posible que este modelo sea empleado para simular cualitativamente a células de tejido cardiaco nodal [Gl 95] [No 96] [Na 00] [Fr 04], básicamente el periodo refractario de las células, el cual es mayor para las cardiacas respecto de aquél para las nerviosas, y a su vez se comporta de manera diferente para

células marcapasos respecto de las células que solamente son de conducción, y se ve reflejado en la duración de la espiga de potencial de acción.

La mayor ventaja del modelo de FHN es su simplicidad lo cual implica que los efectos observados con este tipo de modelos están relacionados con las propiedades básicas de un medio excitable. La selección del método iónico —que describe más detalladamente la dinámica de canales iónicos empleando un mayor número de variables—, o simplificado, depende del problema a resolver y de los métodos numéricos disponibles. Existen por ejemplo problemas que requieren de modelos iónicos detallados, pero existen problemas básicos, como el que pretendemos tratar, que pueden ser resueltos de manera razonable empleando un modelo simplificado. Sin embargo, estimando la efectividad numérica, se demuestra que es prácticamente difícil modelar al corazón entero, tridimensional, empleando modelos detallados, ya que requieren intervalos pequeños de espacio y tiempo para ser integrados [Pa 97].

FHN es un modelo simple, pues reduce la dinámica de los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^+$  a través de la membrana a un sistema de dos variables:  $v$  que representa una variable de excitación cuya variación es rápida y  $w$  una variable de recuperación cuya variación es lenta. Esto permite la fácil interpretación del sistema de ecuaciones, a diferencia de otros modelos como el mismo de Hodgking-Huxley o Lou-Rudy [Lo 91], entre otros, que son de tipo iónico.

## **2. Experimentales**

### **A) Cultivos de Células Cardiacas**

Los antecedentes experimentales se describen con detalle en las referencias [Ko 80] [Bu 98]. Aquéllos sobre los cuales se basa este trabajo son los referidos a [Na 00] y [Go 03].

En [Na 00] se presenta el desarrollo de un sistema experimental a partir de células ventriculares de embriones de pollo, con 7 días de incubación in ovo, cultivadas de manera que representan una anatomía con geometría anular. Se observó que tales células presentan actividad espontánea en ciertas regiones del anillo y esas regiones se identificaron como sitios de marcapasos. Se encontraron ritmos tipo marcapasos, reentrantes estables y reentrantes paroxísticos (que inician o terminan de manera espontánea), proponen un modelo matemático de este fenómeno basado en una modificación de las ecuaciones de FHN. Concluyen que puede esperarse una dinámica compleja cuando se tienen dos sitios de marcapasos localizados.

En [Go 03] se muestran preparaciones experimentales que permitieron observar fenómenos como bloqueo unidireccional y, por tanto, reentrada, generando a su vez ritmos complejos. Dichos resultados condujeron a la hipótesis de que estos ritmos son debidos a interacciones entre la actividad espontánea de múltiples marcapasos y ondas que se propagan.



## Capítulo II

### Métodos

#### 1. El modelo teórico

Por lo que ya hemos visto, el modelo de FitzHug–Nagumo (FHN) ha sido empleado para simular la respuesta a estímulos de la membrana celular cardiaca en diferentes condiciones.

La adaptación al modelo FHN en el cual se basa el presente proyecto de investigación fue presentado por Nagai et al. en [Na 00] y es el siguiente:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial v}{\partial t} &= (v + 0.1)(0.9 - v)(v - 0.039) - w + D \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + I, \\
 \frac{\partial w}{\partial t} &= (0.005v - 0.01w + 0.005)R(z, v), \\
 \frac{dz}{dt} &= -\gamma_a z + (\Delta z)\delta(t - t_{AP})
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

Consiste en un sistema de tres ecuaciones diferenciales no lineales, acopladas, y permite simular ondas eléctricas que se propagan en el tejido cardiaco, de manera unidimensional. En este sistema de ecuaciones,  $v$  es la variable que representa la despolarización rápida de la membrana celular,  $w$  es una variable asociada con la recuperación lenta del potencial intermembranal. El término que involucra la segunda derivada simula la propagación de las ondas en el medio (apéndice 1), cuya velocidad es gobernada por el coeficiente de difusión constante  $D$ .  $I$  es la corriente que se le inyecta a un elemento para simular actividad de marcapasos, por lo que  $I=0$  para las células que no son marcapasos.  $R$  es una función en el modelo que determina si una célula es marcapasos o no, y controla el periodo refractario si se trata de un marcapasos. Su expresión matemática es la siguiente:

$$R(\zeta, v) = \begin{cases} \frac{1-\zeta}{1+10e^{-10(v-0.1)}} + \zeta & \text{células marcapasos} \\ 1 & \text{no marcapasos} \end{cases} \quad (2.2)$$

donde,

$$\zeta(z) = \frac{f}{z+1.0} \quad (2.3)$$

$f$  es la variable que determina la frecuencia intrínseca de un marcapasos, y esta variable mantiene un valor constante en [Na 00]. Por último,  $z$  es la variable que representa la acumulación de un ión positivo en el interior de las células marcapasos,  $\gamma_\alpha$  es una constante de decaimiento del marcapasos y  $\Delta z$  es el incremento de  $z$  que se tiene cuando se dispara un potencial de acción. Así, la cinética de acumulación del ión positivo se describe por la tercera ecuación del sistema de ecuaciones (2.1) que involucra  $dz/dt$ . La relevancia de esta ecuación es que cuando un marcapasos es activado por estimulación rápida, existe un incremento de  $z$  que produce un decremento de la función (2.3) lo cual, a su vez, genera el fenómeno de supresión por sobreactivación (overdrive supresion) [Ar 95] [Na 00], es decir, la célula marcapasos aumenta su periodo de activación intrínseco, por lo que deprime su actividad.

Dado que se mantiene íntegro el modelo básico de FHN, para las células *no* marcapasos las corrientes iónicas se describen mediante la segunda ecuación y los dos primeros términos de la primera ecuación del sistema de ecuaciones (2.1). Todos los parámetros, las demás constantes y funciones fueron adaptados para modelar los resultados experimentales obtenidos, previos a este trabajo.

## 2. Métodos Numéricos

Se escribió un programa de cómputo en el lenguaje Matlab v. 6.5 para analizar la dinámica desarrollada en un anillo unidimensional de tejido cardíaco, que incluye dos

regiones marcapasos con diferentes propiedades cada una. El algoritmo del programa considera que el anillo está conformado por 200 células perfectamente acopladas (no se considera resistencia de acoplamiento) a lo largo de cuyas membranas se propagan las ondas de excitación. Cada célula en el anillo tiene asociado el sistema de ecuaciones (2.1) y dos de las doscientas células representan las dos regiones marcapasos. Dado que las ecuaciones (2.1) son adimensionales, los resultados de las simulaciones se presentan en magnitudes adimensionales de espacio y tiempo. El programa establece que la velocidad de propagación (o conducción) de una onda es constante a lo largo de todo el anillo. En todo momento, el valor adimensional de dicha velocidad de propagación se considera equivalente al valor en unidades físicas:  $v_c = 1 \text{ cm/s}$  que es el reportado en el modelo experimental sobre el cual se basa el presente trabajo.

El conjunto de ecuaciones se integra numéricamente empleando el método de Euler y considerando los pasos fijos de integración en el tiempo y espacio como  $\Delta t = 0.463 \text{ ms}$  y  $\Delta x = 0.0185 \text{ cm}$ , dada las restricciones en la velocidad de conducción y en la duración de periodo refractario de las células de conducción cardíaca (tomado como 140 ms [Kr 05]). El valor del coeficiente de difusión es:  $D = 1.18 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{s}$ . Se verificó que estos parámetros cumplieran con el criterio de convergencia lineal para el método de Euler, dado por la siguiente ecuación [Xu 98]:

$$\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} > 4D \quad (2.4)$$

lo cual garantiza la estabilidad numérica.

Para realizar la integración numérica de las tres ecuaciones (2.1) se empleó una aproximación del Laplaciano [Lo 03] que se describe en el apéndice 2. Con esta aproximación se obtiene la expresión para calcular el voltaje como función del tiempo en cada célula del anillo:

$$v_j(t + \Delta t) = v_j(t) + \Delta t \left[ \begin{aligned} & \left[ (v_j(t) + 0.1)(0.9 - v_j(t))(v_j(t) - 0.039) - w_j(t) \right] \\ & + \frac{D}{(\Delta x)^2} (v_{j+1}(t) + v_{j-1}(t) - 2v_j(t)) + I \end{aligned} \right] \quad (2.5)$$

El subíndice  $j$  indica la dependencia con la posición. Nos interesa conocer la evolución del voltaje en el tiempo porque describe la dinámica de interacción entre marcapasos desarrollada por la propagación eléctrica de las ondas de excitación. Sin embargo, para el cálculo se requiere conocer el voltaje y el valor de  $w$  en un instante de tiempo anterior, por lo que son necesarias condiciones iniciales del sistema a partir de las cuales se inicia el cálculo. El cálculo de  $w_j(t+\Delta t)$  y de las demás integraciones numéricas también se describen en el apéndice 2.

### A) Condiciones iniciales

Para  $t=0$ , los valores de  $v$  y  $w$  son tales que todo el sistema está en estado de reposo, incluyendo los sitios de marcapasos. De acuerdo al análisis de isoclinas, tales valores corresponden al punto fijo estable del sistema.

### B) Condiciones de frontera

Ya que el sistema es un anillo, se tienen condiciones de frontera cíclicas tales que, para el cálculo del voltaje de la primera célula,  $v_{j-1}(t)=v_{200}(t)$  y para la última célula,  $v_{j+1}(t)=v_1(t)$ .

## 3. Protocolos de simulación

Al inicio de la investigación, el método empleado para visualizar la solución de las ecuaciones consistió en presentarla por medio de una animación de gráficas sucesivas en las que se muestra la despolarización que se tiene en las membranas de todas las células. Para efectos de minimizar el tiempo de las animaciones, cada cuadro de éstas muestra la evolución del sistema después de 20 unidades de tiempo máquina o pasos de integración  $\Delta t$  en el programa, es decir el primer cuadro muestra el voltaje de todas las células en la iteración 20, el siguiente cuadro en la iteración 40, y así sucesivamente. En la figura 2.1 se muestra un cuadro de animación y cómo se visualiza la solución de las ecuaciones. Cada

espiga representa la onda de excitación propagada a lo largo de las células. Los puntos muestran la localización de ambos marcapasos.

Primeramente, se exploraron los resultados que proporciona el programa considerando que la dinámica de acumulación del ión positivo no es la misma para ambos marcapasos, sino que es más rápida en uno que en otro, de manera que sus frecuencias intrínsecas de activación son diferentes entre sí. De las observaciones que se hicieron, el primer resultado llamativo fue que el punto de colisión de las ondas emergentes de ambos marcapasos sufría una “deriva”, es decir, no siempre era el mismo sino que cambiaba en el tiempo, se desplazaba. El segundo resultado fue que al acercar los marcapasos, dada la deriva mencionada, uno de los marcapasos se imponía sobre el otro. Estos dos resultados dieron la motivación para estudiar la dinámica en el anillo considerando los casos que a continuación se mencionan.

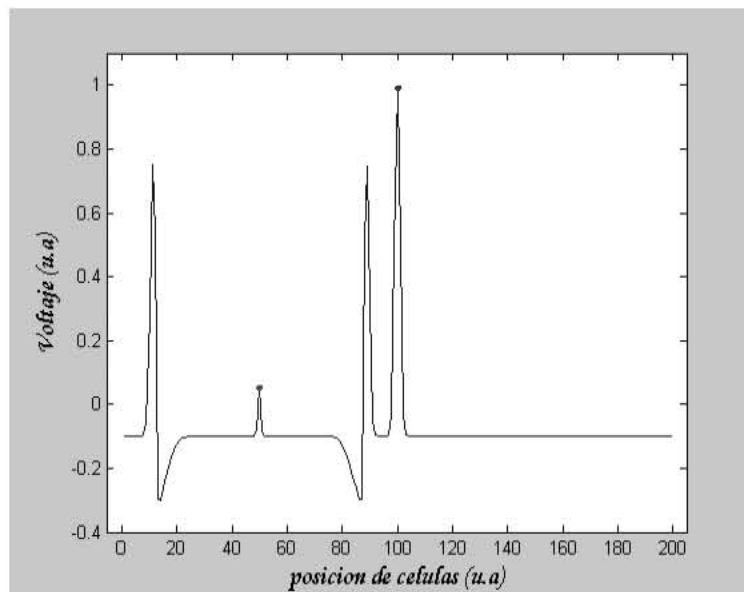


Figura 2.1. Cuadro de animación en la que se visualiza la evolución de la dinámica en un anillo unidimensional compuesto por 200 células. Los puntos en las posiciones 50 y 100 indican la localización de las células marcapasos. El anillo se forma conectando la primera célula con la última.

### A) Simetría Total

Empezamos desde el caso más básico: “el simétrico”, el cual se ha definido como aquel caso en el que los dos marcapasos se encuentran en posiciones diametralmente

opuestas dentro del anillo –situación que divide al anillo en dos brazos o ramas, de igual longitud, que se unen-, y *activándose a la misma frecuencia*, es decir, no se considera acumulación del ión positivo por lo que la variación de la variable  $z$  es cero ( $dz/dt=0$ ). Uno de los marcapasos, que llamamos  $m_1$ , se encuentra en la célula 50 y el otro, que llamamos  $m_2$ , en la célula 150. Se escogieron estas posiciones para efectos de una mejor visualización de la dinámica desarrollada, dada la forma en cómo se presenta ésta. Además de lo anterior, y con el objetivo de tener la situación de máxima sencillez, se determina que los marcapasos se activen al mismo tiempo.

Luego, se rompió la simetría total como se describe en los siguientes casos, pero *manteniendo la misma frecuencia en ambos marcapasos*.

### **B) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con simetría en frecuencia sin variación en $z$**

En seguida se obtuvieron los resultados producidos al variar la posición relativa de los marcapasos. Manteniendo fijo a  $m_1$  en la posición 50, la variación consistió en acercar  $m_2$  a  $m_1$  cada 10 unidades espaciales arbitrarias (u.a): células, hasta que  $m_2$  estuviera en la posición de máximo acercamiento: 60. Escalado a unidades de centímetros, este intervalo de 10 u.a equivale a 0.185 *cm*.

### **C) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfaseamiento de activación y simetría en frecuencia sin variación en $z$**

Posteriormente, el interés residió en visualizar el efecto que se tiene cuando, además de variar la posición relativa, los marcapasos no se activan al mismo tiempo, es decir, cuando están desfasados, dado que esta situación de activación no simultánea se ha observado en resultados de modelos experimentales [Go 03]. El procedimiento a seguir fue aquel en el que el marcapasos  $m_1$ , fijo en la posición 50, se activa desde el inicio de la animación y el otro marcapasos móvil,  $m_2$ , se activa desfasado con respecto a  $m_1$ , es decir un tiempo después. Se prosiguió a hacer esto para varios valores de desfaseamiento, cada

valor separado 400 pasos de integración (o iteraciones), es decir, primeramente  $m_2$  se activa 400 iteraciones después que  $m_1$ , luego 800 iteraciones después, luego 1200 y así sucesivamente hasta llegar al máximo desfase de 4000 iteraciones. Dicho intervalo de desfase corresponde a 176 ms. Dado que la forma de presentar los resultados es cada 20 iteraciones, los casos de desfase serán: 20, 40, 60, etc, hasta llegar al desfase 200, los cuales corresponden a 400, 800, ..., 4000 iteraciones respectivamente. Así, para cada valor de desfase, se realizó la variación en distancia relativa con el procedimiento descrito en el protocolo B).

Una vez obtenidos los resultados de estos casos, lo siguiente fue romper la simetría en frecuencia, lo cual implica tomar en cuenta la variación en  $z$ , es decir, la dinámica de acumulación intracelular del ión positivo en las células marcapasos cuando se inicia un potencial de acción, por lo que para estas células ahora se considera la contribución de la tercera ecuación del sistema (2.1). Los cambios respectivos se realizaron en el programa.

Cabe mencionar que para cada uno de los casos estudiados en los tres protocolos anteriores, los resultados se obtuvieron por medio de la visualización de las animaciones. Después de analizar estos resultados, por la experiencia adquirida, se determinó un nuevo método de visualización de los resultados. El procedimiento para obtener los resultados referentes a la dinámica en el anillo al romper la simetría en frecuencia se puede describir en el siguiente caso:

#### **D) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfase de activación y variación en frecuencia con variación en $z$**

El procedimiento consistió primeramente en variar la frecuencia de  $m_2$  respecto a la de  $m_1$ , considerándose esta última siempre fija con un valor  $f_1 = 1\text{Hz}$ . Las frecuencias consideradas para  $m_2$  fueron  $f_2 = 0.4, 0.6, 1, 2$  y  $4\text{ Hz}$ . Se establecieron estos valores de frecuencia dado que fueron observados en los resultados experimentales de [Go 03]. Nótese que  $f_2 = 1\text{ Hz}$  corresponde al caso de simetría en frecuencia, pero ahora respecto del valor fijo  $f_1$ . Es necesario considerar este caso para poder evaluar si existe variación en la

dinámica desarrollada para los demás casos de variación en frecuencia. Para cada valor de  $f_2$  se procedió a variar la distancia relativa y el desfase de activación, tal como se describe en los protocolos B y C, recordando que el marcapasos de referencia,  $m_1$ , se mantiene fijo en la posición 50.

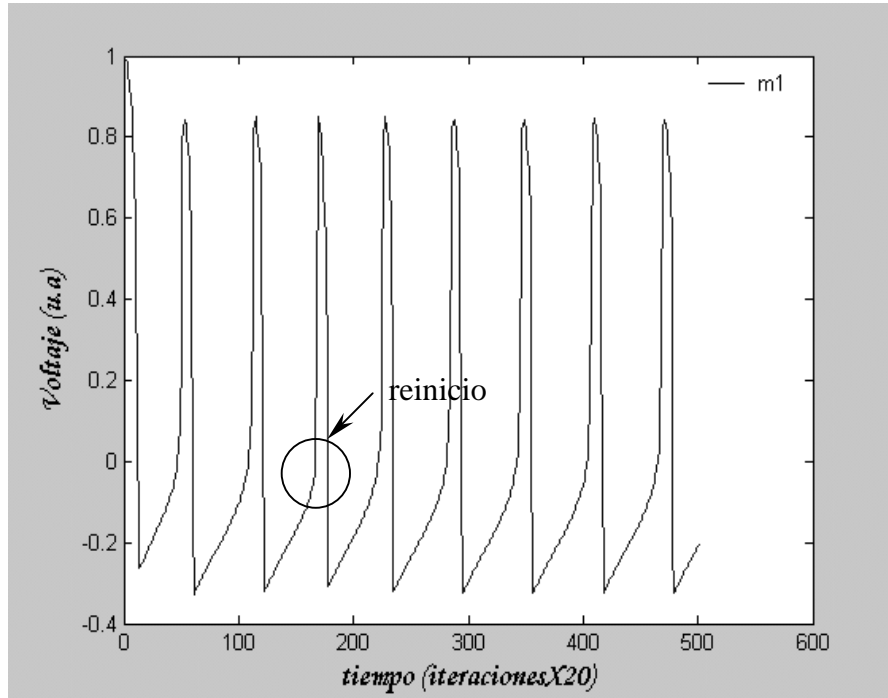


Figura 2.2. Registro temporal de la actividad periódica del marcapasos  $m_1$ .

El círculo muestra el reinicio del marcapasos.

Para este último protocolo, los resultados se determinaron también por la información visual que proporcionan las animaciones, pero principalmente por los registros en el tiempo de los potenciales de acción de cada marcapasos, pues encontramos que estos registros muestran la información de interés sobre la actividad en los sitios de marcapasos, el cual es el objetivo principal de este trabajo, y el análisis se puede realizar en menor tiempo. La figura 2.2 muestra uno de estos registros. Aquí, las espigas representan el potencial de acción de cada marcapasos y en esta figura se muestra cómo se identifica un reinicio de marcapasos, notando que la subida del potencial de acción se da antes del periodo normal. Dichos registros de potenciales de acción se guardan en un archivo de imagen y a la par se guarda un archivo de texto que contiene sólo la información de los



puntos de colisión o aniquilamiento de las ondas que se propagan en el anillo pues tal información es complementaria sobre la dinámica en todo el anillo.

#### **4. Métodos de análisis de datos**

El método de análisis de los resultados obtenidos en los protocolos A, B y C fue mediante la exploración visual (en las animaciones) de la dinámica desarrollada para cada caso y mediante la determinación de los puntos de colisión o aniquilamiento entre las ondas de excitación provenientes de los marcapasos. Los sitios de colisión son aquellos puntos donde se encuentran de frente dos ondas provenientes de diferentes marcapasos. Los sitios de aniquilamiento se definen como aquellos donde se encuentran de frente dos ondas provenientes del mismo marcapasos. Ambos sitios pueden identificarse como aquellos puntos donde se alcanza un valor de voltaje mayor que el normal, pero es con la información visual de las animaciones que se puede determinar cuál de los dos fenómenos ocurre, pues éstas presentan la evolución de las ondas de excitación en todo el anillo. De esta manera, la información obtenida en las animaciones es análoga a aquella obtenida en los videos de fluorescencia presentados en [Go 03] y también es análoga a la que se obtendría si se tuvieran electrodos ampliamente distribuidos a lo largo de las células que conforman el anillo en el modelo experimental, incluyendo a los sitios de marcapasos. La determinación de cada uno de los puntos de aniquilamiento o colisión permite un análisis más detallado de los fenómenos que se presentan. Así, este método de análisis provee una descripción detallada y completa de las dinámicas desarrolladas en el anillo, pero la desventaja es que requiere de tiempo suficiente para analizar cada animación.

Por otro lado, los objetivos de nuestro proyecto consisten en observar la interacción entre marcapasos y lo que sucede en estos sitios por lo que, al considerar los casos con variación en frecuencia, descritos en el protocolo D, el análisis se redujo a observar los patrones generales de las dinámicas en las animaciones y dada la información visual, se relacionó ésta con los resultados de los registros temporales en cada uno de los dos marcapasos. Estos registros proveen una descripción de lo que sucede con los

potenciales de acción en cada marcapasos y el momento en que se activan, sin embargo, esta información por sí sola no es suficiente para determinar qué tipo de fenómeno ocurre en el sitio de marcapasos (latido propio, reinicio o bloqueo). Por eso no se pudo prescindir de la información de las animaciones. Este método de análisis consume menor tiempo que el anterior, aunque el ahorro no es muy significativo.

Por este motivo, se buscó y encontró la forma de poder presentar de manera reunida toda la información anterior que proporciona la descripción completa de las dinámicas, para cada caso de posición relativa, desfase y frecuencia de  $m_2$  considerados. Esta forma de presentar los datos se obtiene guardando en un archivo de texto la evolución en el tiempo del voltaje de cada célula, y se visualiza en una sola imagen, como se muestra en la figura 2.3, lo cual permite un análisis de todo en mucho menor tiempo que los métodos anteriores. En nuestro caso, que encontramos este método cuando ya habíamos obtenido resultados junto con su análisis, estas gráficas permitieron reafirmar tal análisis previamente realizado. Sin embargo, cabe mencionar que aún cuando esta forma de presentar los resultados de manera reunida es más completa, tampoco es suficiente tenerla por sí sola pues sin la experiencia de saber identificar qué tipo de fenómeno se está presentando, no se puede determinar la dinámica que se está desarrollando. Tal experiencia (o “agudeza visual”) se obtiene después de haber empleado los métodos de análisis de las animaciones y los registros temporales de potencial. Es decir, a fin de cuentas, ninguno de estos métodos es autosuficiente e independiente de los demás para describir detalladamente, sin requerir mucho tiempo, la dinámica compleja que se tiene en el anillo con dos regiones marcapasos.

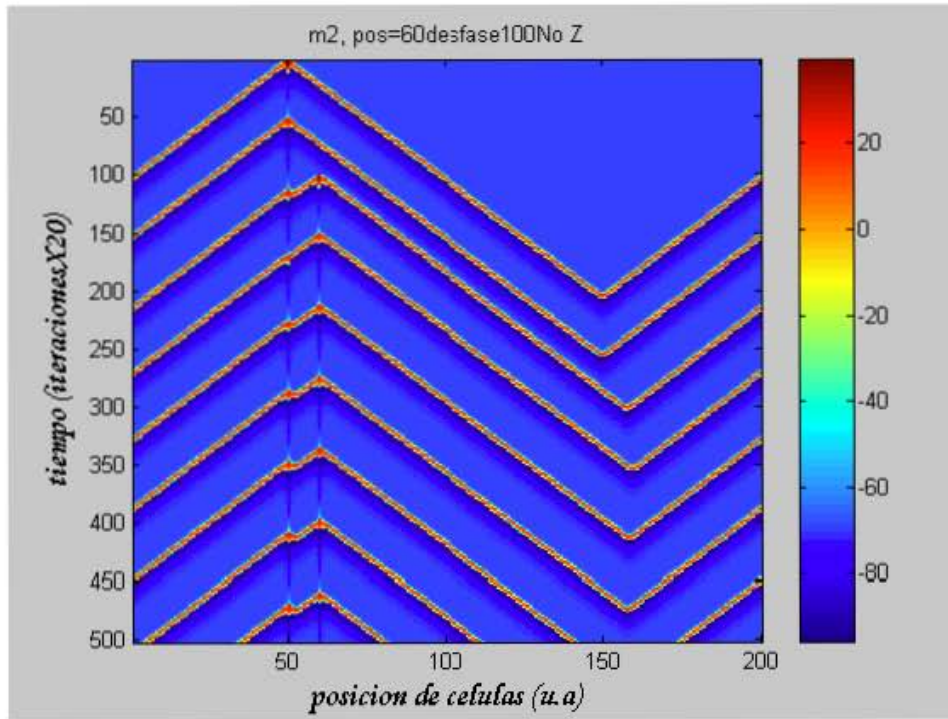


Figura 2.3. Vista panorámica de toda la dinámica en el anillo para un caso de distancia relativa y desfaseamiento entre marcapasos.

## Capítulo III

### Resultados y análisis

#### 1. Presentación de los resultados

Dado que las ecuaciones (2.1) son adimensionales, los resultados de las simulaciones en las gráficas se presentan en unidades adimensionales de espacio y tiempo. Sin embargo, recordemos que los pasos de integración en unidades físicas son:  $\Delta t = 0.463 \text{ ms}$  y  $\Delta x = 0.0185 \text{ cm}$ . Esto dio por resultado que la longitud total del anillo modelado sea  $l = 3.7 \text{ cm}$ , de manera que la distancia máxima posible entre los marcapasos en el anillo es de  $1.85 \text{ cm}$ , justamente la mitad de la longitud total del anillo. El máximo desfase corresponde a  $1.76 \text{ s}$ .

Se mostrarán imágenes de los resultados más significativos de todos los casos considerados, descritos en los protocolos de simulación. Algunos resultados de los protocolos A) y B) se muestran en tablas. En la última sección de este capítulo se presentan todos los resultados de manera resumida en diagramas de fase. En éstos, las unidades de espacio y tiempo son  $\text{cm}$  y  $\text{s}$ , respectivamente.

#### 2. Sobre los protocolos de simulación

##### A) Simetría Total

Recordando que los puntos de colisión son aquellos donde se encuentran de frente dos ondas provenientes de marcapasos diferentes, suprimiéndose entre sí por propiedades refractarias, presentamos los resultados para la situación de máxima sencillez:

- ♦ La frecuencia de activación de ambos marcapasos fue de  $1.75 \text{ Hz}$ .
- ♦ Cada marcapasos emite dos ondas, una hacia su respectiva rama derecha y la otra hacia su rama izquierda.

- ♦ Se tienen siempre dos puntos de colisión.
- ♦ El par de puntos de colisión se tiene siempre en los mismos sitios: a una distancia igual a la mitad entre los dos marcapasos, para ambos pares de ondas, por ambos brazos del anillo.

Es un resultado esperado dada la simetría y las condiciones ideales de velocidad de propagación constante. En la figura 3.1 se pueden observar las ondas de excitación que se propagan a lo largo de las células. Los puntos grandes muestran la localización de ambos marcapasos. Los sitios de colisión en este caso se tienen en las células con posiciones 100 y 200.

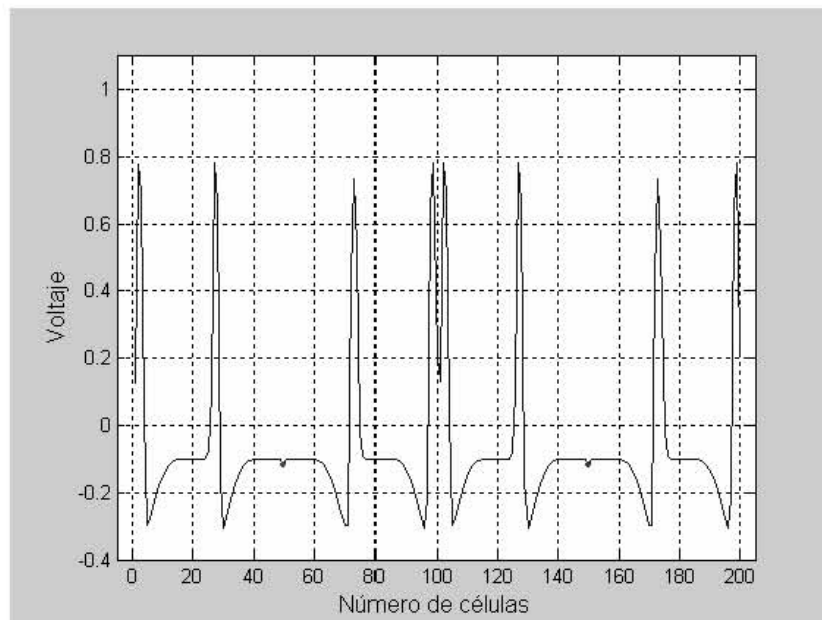


Figura 3.1. Posiciones de colisión en las células 200 y 100 para el caso de simetría total:  $m_1$  en 50 y  $m_2$  en 150 que se resaltan con puntos grandes.

### B) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con simetría en frecuencia sin variación en z

Los resultados se muestran en la tabla 3.1, en la cual se incluye el resultado anterior de simetría total.

Se puede observar que el par de puntos de colisión se desplazan hacia la izquierda conforme  $m_2$  se acerca a  $m_1$ , como lo muestra también la figura 3.2 en la cual tales puntos se ven como los mínimos de gaussianas invertidas, localizados en las posiciones 90 y 190 cuando  $m_2$  se encuentra en la posición 130. Sin embargo, estos puntos de colisión se mantienen fijos en el tiempo para cada posición de  $m_2$ , es decir, una vez definidos no sufren deriva, lo cual es de esperarse pues no se perturba la actividad intrínseca de los marcapasos, ni existe interacción entre ellos.

<i>Posición de <math>m_2</math></i>	<i>Posición de Colisión</i>	
<b>150</b>	200	100
<b>140</b>	95	195
<b>130</b>	90	190
<b>120</b>	85	185
<b>110</b>	80	180
<b>100</b>	75	175
<b>90</b>	70	170
<b>80</b>	65	165
<b>70</b>	60	160
<b>60</b>	55	155

Tabla 3.1. Cambio en la posición de colisión conforme  $m_2$  se acerca a  $m_1$ , fijo en la posición 50.

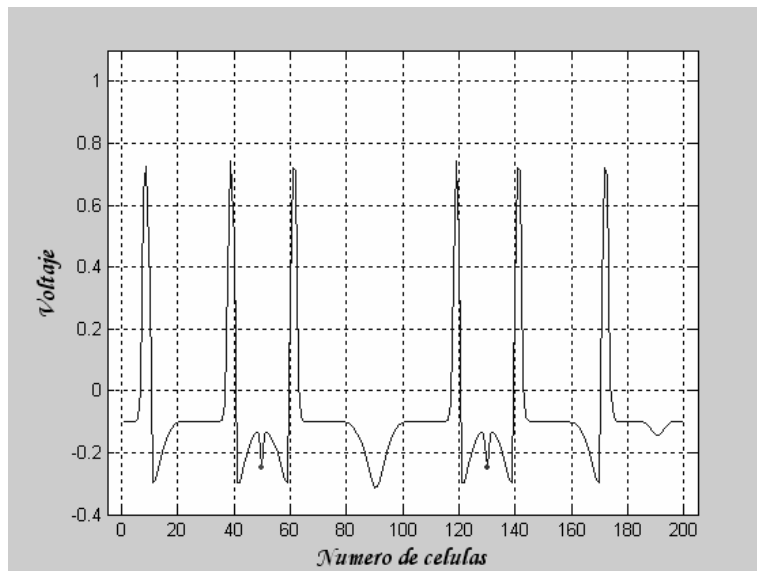


Figura 3.2. Puntos de colisión en los sitios 90 y 190 para la posición de  $m_2$  en 130.  $m_1$  mantiene siempre su posición fija en 50.

**C) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfase de activación y simetría en frecuencia sin variación en z**

Los resultados de los casos más significativos considerados en este protocolo se muestran con unidades arbitrarias en la tabla 3.2, la cual presenta los sitios donde ocurren los diferentes eventos: colisión, aniquilamiento o bloqueo unidireccional (BU) de las ondas que se propagan a lo largo del anillo. Los números en formato cursivo representan puntos de colisión los cuales una vez establecidos permanecieron fijos en el tiempo, marcando así la dinámica estabilizada, que en este caso fue aquella en que cada marcapasos permanece latiendo a su propio ritmo sin sufrir perturbación por el otro. Esta dinámica estabilizada así, se tiene para todos los casos de distancia relativa entre marcapasos y desfase de activación considerados en este protocolo. Los números en formato normal indican dinámicas transitorias que se presentan antes de tener una dinámica estabilizada. Por último, los superíndices indican el número de veces que ocurrieron las posiciones de aniquilamiento. Recordemos que se tiene un aniquilamiento cuando se encuentran de frente dos ondas provenientes del mismo marcapasos, suprimiéndose entre sí por propiedades refractarias. Es importante hacer notar que *los puntos de aniquilamiento se tienen siempre en la posición antípoda al marcapasos que emitió las ondas que se aniquilan*. Sin embargo, se pueden tener en una vecindad muy pequeña alrededor del punto antípoda si existe una interacción notoria de alguna onda con el otro marcapasos, como se puede observar en algunos casos mostrados en la tabla.

Desfas.	100			120				
	Colisión		B.U	Aniq.	Colisión		B.U	Aniq.
150	<i>125</i>	<i>176</i>			<i>130</i>	<i>176</i>		
140	<i>120</i>	<i>171</i>			<i>125</i>	<i>171</i>		
130	<i>115</i>	<i>166</i>			<i>120</i>	<i>166</i>		
120	<i>110</i>	<i>161</i>			<i>115</i>	<i>161</i>		
110	<i>105</i>	<i>156</i>			108,107	153,154		150 <sup>1</sup> ,151
100	98, 97	153, 154		150 <sup>1</sup> ,151	92, 90	146	104	150 <sup>1</sup>
90	82, 80	146	93	150 <sup>1</sup>	87, 85	154,157		150 <sup>1</sup>
80	77, 74	154,157		150 <sup>1</sup>	79,78,77	153, 154	79, 81	150 <sup>2</sup> ,151
70	68, 67	153, 154	69, 71	150 <sup>2</sup> , 151	62, 59	159,162		150 <sup>2</sup>
60	52, 53	159, 158		150 <sup>2</sup> ,160	57, 54	154,157		150 <sup>2</sup>

<i>Desfas.</i>	140				160			
<i>Pos m<sub>2</sub></i>	Colisión		B.U	Aniq.	Colisión		B.U	Aniq.
150	<i>135</i>	<i>166</i>			<i>140</i>	<i>161</i>		
140	<i>130</i>	<i>161</i>			<i>135</i>	<i>156</i>		
130	<i>125</i>	<i>156</i>			128, 127	153, 154		150 <sup>1</sup> , 151
120	118, 117	153, 154		150 <sup>1</sup> , 151	112, 110	146	124	150 <sup>1</sup>
110	102, 100	146	114	150 <sup>1</sup>	107, 105	154, 157		150 <sup>1</sup>
100	97, 95	154, 157		150 <sup>1</sup>	99, 98, 97	153, 154	99, 101	150 <sup>2</sup> , 151
90	89, 88, 87	153, 154	89, 91	150 <sup>2</sup> , 151	82, 79	159, 162		150 <sup>2</sup>
80	72, 69	159, 162		150 <sup>2</sup>	77, 74	154, 157		150 <sup>2</sup>
70	67, 64	154, 157		150 <sup>2</sup>	68, 67	153, 154	69, 71	150 <sup>3</sup> , 151
60	58, 57	153, 154	59, 61	150 <sup>3</sup> , 151	52, 53	159, 158		150 <sup>3</sup> , 160
<i>Desfase</i>	180				200			
<i>Pos m<sub>2</sub></i>	Colisión		B.U	Aniq.	Colisión		B.U	Aniq.
150	<i>145</i>	<i>156</i>			148, 147	153, 154		150 <sup>1</sup> , 151
140	138, 137	153, 154		150 <sup>1</sup> , 151	132, 130	157, 161		150 <sup>1</sup>
130	122, 120	146	135	150 <sup>1</sup>	127, 125	154, 157		150 <sup>1</sup>
120	117, 115	154, 157		150 <sup>1</sup>	119, 118, 117	153, 154	119, 121	150 <sup>2</sup> , 151
110	109, 108, 107	153, 154	109, 111	150 <sup>2</sup> , 151	102, 99	159, 162		150 <sup>2</sup>
100	92, 89	159, 162		150 <sup>2</sup>	97, 94	154, 157		150 <sup>2</sup>
90	87, 84	154, 157		150 <sup>2</sup>	88, 87	153, 154	89, 91	150 <sup>3</sup> , 151
80	78, 77	153, 154	79, 81	150 <sup>3</sup> , 151	71, 69	159, 162		150 <sup>3</sup>
70	61, 59	159, 162		150 <sup>3</sup>	67, 64	154, 157		150 <sup>3</sup>
60	56, 54	154, 157		150 <sup>3</sup>	58, 57	153, 154	59, 61	150 <sup>4</sup> , 151
<i>Desfase</i>	220				280			
<i>Pos m<sub>2</sub></i>	Colisión		B.U	Aniq.	Colisión		B.U	Aniq.
150	143, 140	159, 161		150 <sup>1</sup>	142, 140	159, 161		150 <sup>2</sup>
140	137, 135	154, 157		150 <sup>1</sup>	137, 134	154, 157		150 <sup>2</sup>
130	128, 127	153, 154	129, 131	150 <sup>2</sup> , 151	129, 128, 127	153, 154	129, 131	150 <sup>3</sup> , 151
120	112, 109	159, 162		150 <sup>2</sup>	112, 109	159, 162		150 <sup>3</sup>
110	107, 104	154, 157		150 <sup>2</sup>	107, 104	154, 157		150 <sup>3</sup>
100	98, 97	153, 154	99, 101	150 <sup>3</sup> , 151	98, 97	153, 154	99, 101	150 <sup>4</sup> , 151
90	82, 79	159, 162		150 <sup>3</sup>	82, 79	159, 162		150 <sup>4</sup>
80	77, 74	154, 157		150 <sup>3</sup>	77, 74	154, 157		150 <sup>4</sup>
70	68, 67	153, 154	69, 71	150 <sup>4</sup> , 151	68, 67	153, 154	69, 71	150 <sup>5</sup> , 151
60	52, 53	159, 158		150 <sup>4</sup> , 160	52, 53	159, 158		150 <sup>5</sup> , 160

Tabla 3.2. Dinámicas de interacción entre marcapasos desarrolladas para la variación en la distancia entre marcapasos con diferentes desfasamientos de activación. El marcapasos referencia,  $m_1$ , tiene la posición 50. Los números con formato cursivo representan puntos de colisión que permanecen fijos en el tiempo. Los números en formato normal indican dinámicas transitorias que se presentan antes de tener una dinámica estabilizada. Los superíndices indican el número de veces que ocurrieron tales posiciones de aniquilamiento. Las magnitudes temporales y espaciales son adimensionales.



### *Capítulo III. Resultados y análisis*

Esta tabla pudo generarse empleando solamente la visualización de las animaciones de cada caso considerado, y por lo tanto es necesario mencionar que la fácil interpretación de la información mostrada en ella requiere una previa visualización de las animaciones. Sin embargo, de manera general, se puede realizar el análisis de las dinámicas en el anillo al observar cómo varían los sitios de colisión o bloqueo unidireccional, pues tal variación puede indicar cuándo existe una interacción entre la actividad de un marcapasos y las ondas propagadas provenientes del otro marcapasos. Dicha interacción a su vez puede sugerir perturbación de la actividad intrínseca de los marcapasos. Asimismo, se indica la existencia de bloqueo unidireccional de las ondas provenientes de un marcapasos para ciertos casos de distancia relativa y desfase de activación de los marcapasos. Este bloqueo unidireccional sucede sólo una vez, al inicio de la dinámica. Para los casos en que se muestran dos sitios de BU, significa que se dieron los dos, por ambas ramas, al mismo tiempo.

De manera global, la información de la tabla sugiere cinco dinámicas transitorias: tres de ellas se muestran en la región sombreada de negro en la tabla. La primera de estas tres dinámicas es la que se tiene para el caso de desfase 100 y posición de  $m_2$  igual a 100 y revela el fenómeno de reinicio de  $m_2$  debido a que coincide el paso de la onda por este sitio de marcapasos cuando inicia su actividad desde reposo infinito así que por eso se tiene variación en los puntos de colisión; la segunda (desfase 100, posición 90) revela el bloqueo unidireccional anteriormente mencionado, lo cual también genera cambio en los sitios de colisión; y la tercera dinámica (desfase 100, posición 80) no presenta interacción entre marcapasos, sin embargo el cambio en puntos de colisión se presenta por efectos del desfase de activación de  $m_2$  respecto de  $m_1$ . La cuarta dinámica (sombreada en gris oscuro: desfase 100, posición 70) presenta bloqueo unidireccional de ambas ondas de  $m_2$  cuando éste inicia actividad desde reposo infinito, de manera que sólo él experimenta despolarización, pero no es propagada a ninguna de sus células vecinas, ni a las más próximas. Este doble bloqueo es debido a que el inicio de actividad se da casi inmediatamente después del paso de una onda de excitación por el sitio de marcapasos y por tanto, las células se encuentran aún en periodo refractario. Por último, la quinta dinámica (sombreada en gris claro: desfase 100, posición 60) se

desarrolla por perturbación mutua en las actividades intrínsecas de  $m_1$  y  $m_2$  cuando están separados por la mínima distancia: 10 unidades espaciales, y presenta reinicio de  $m_1$ . Este reinicio se identifica porque existe un punto de aniquilamiento en la posición antípoda de  $m_2$ , i.e 160, lo cual implica que una de las ondas provenientes de  $m_2$  llegó a perturbar la actividad de  $m_1$  al pasar excitándolo antes de que éste naturalmente comenzara a latir, y luego esta onda siguió su curso hasta aniquilarse con su compañera. Este análisis se confirma al ver la animación correspondiente y es notorio que por sí solo no es totalmente claro.

Se puede apreciar que las cuatro primeras actividades mencionadas se repiten y van iniciando cada vez más cercanas a la situación de posiciones antípodas de  $m_1$  y  $m_2$  (50 y 150) para los siguientes casos de desfase, y que también se repiten para las diferentes posiciones de  $m_2$ . Por lo anterior, se llega a un momento en que los sitios de colisión en todos los casos de distancia relativa, para un caso de desfase, se tienen idénticos (con ligeras variaciones) después de tres intervalos de desfase como se muestra en los casos de desfase 220 y 280. En estos casos también se muestra que la quinta dinámica de interacción mutua ente marcapasos se repite, pero igualmente, sólo al variar el desfase, no la posición.

Para continuar con la presentación de resultados de este protocolo, se mostrará el otro método de análisis dado por los registros temporales de los potenciales de acción en cada sitio de marcapasos.

La figura 3.3 muestra los registros en el tiempo de la actividad de  $m_1$  (línea continua) y  $m_2$  (línea punteada), para el caso en que la posición de  $m_2$  es 60 y comienza actividad después de 2000 iteraciones. Se observa que antes de iniciar su actividad  $m_2$ , es excitado dos veces por ondas provenientes de  $m_1$ . La figura 3.4 muestra la actividad de los marcapasos compensando el desfase. Esta segunda gráfica muestra de manera clara el reinicio de  $m_1$  debido al paso de una onda de excitación proveniente de  $m_2$ , por encima de  $m_1$  antes de que éste inicie actividad con su ritmo intrínseco.

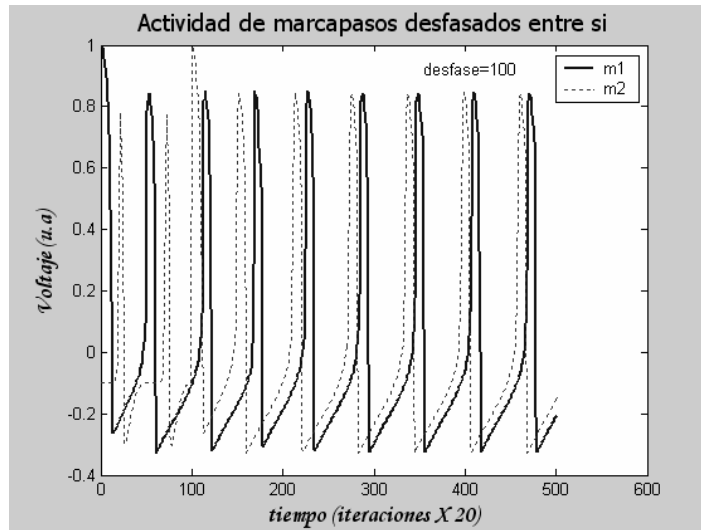


Figura 3.3. Actividad de marcapasos desfasados 2000 iteraciones.

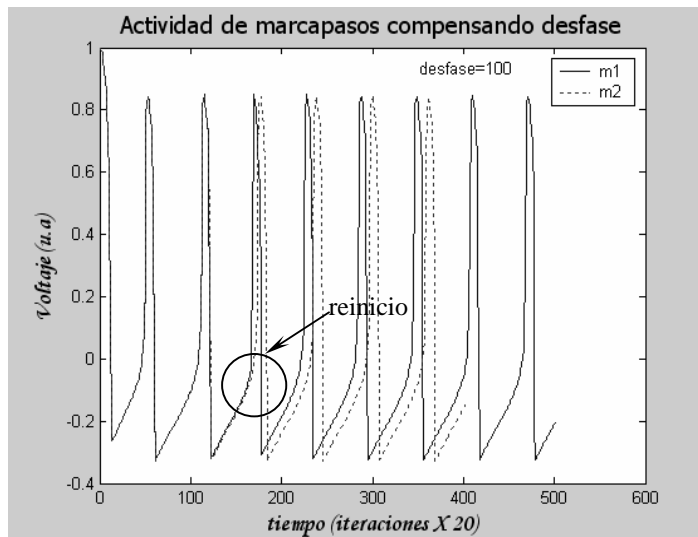


Figura 3.4. Actividad de marcapasos compensando el desfase de 2000 iteraciones. En esta figura se aprecia el inicio de actividad de  $m_1$  antes del periodo normal.

Es evidente el reinicio en la figura 3.4 pues antes de que éste suceda, los potenciales de acción de los dos marcapasos están superpuestos, dado que tienen la misma frecuencia de latido. Si no hubiera perturbación de tal frecuencia intrínseca en los marcapasos, las espigas permanecerían superpuestas todo el tiempo. Sin embargo, la cuarta espiga de  $m_1$  está corrida a la izquierda, respecto de la cuarta espiga de  $m_2$ , lo cual indica el inicio de actividad de  $m_1$  antes del periodo normal, es decir, el fenómeno de reinicio.

Se puede notar que esta forma de presentar los resultados permite ver, de manera clara y rápida, cualquier perturbación en la actividad intrínseca de los marcapasos al notar si existe cambio en la forma de los potenciales de acción. Sin embargo, aún así, se requiere de agudeza visual y además se pierde la información de los puntos de colisión o aniquilamiento, los cuales dan información más detallada y “fina” sobre las pequeñas perturbaciones que se puedan causar en las actividades intrínsecas de los marcapasos y que no sean fácilmente visibles en los registros de potenciales de acción.

Por último, presentaremos el tercer método de análisis de resultados encontrado, para mostrar que resulta ser reafirmante de los otros métodos, pero a la vez es un método que resume a los anteriores y presenta su información (evolución del voltaje en el tiempo, perturbación de las actividades intrínsecas de marcapasos y puntos de colisión) de manera conjunta, clara y concisa en una sola imagen.

Las figuras 3.5 a 3.9 muestran los resultados de las dinámicas desarrolladas para los cinco casos sombreados en la tabla 3.2. El máximo punto de los picos “hacia arriba” representa un sitio de marcapasos. El mínimo punto de los picos “hacia abajo” representa un punto de choque entre ondas, el cual puede ser de colisión o aniquilamiento. Dado que el eje de las abscisas representa el tiempo, se puede ver claramente el desfase de activación entre marcapasos. La escala de colores representa el voltaje, en unidades de  $mV$ .

La figura 3.5 muestra el caso de la región sombreada en gris claro en la tabla 3.2. Se puede observar cómo la segunda propagación, que parte hacia la izquierda de la gráfica desde el sitio de marcapasos  $m_2$  (posición 60), pasa por encima del sitio de marcapasos  $m_1$  no permitiéndole expresar su ritmo de latido pues no existe un pico definido en tal sitio, en ese momento. Por la experiencia de lo observado en la figura 3.4, podemos reconocer que el fenómeno producido por tal interacción entre la onda propagada con  $m_1$  es un reinicio.

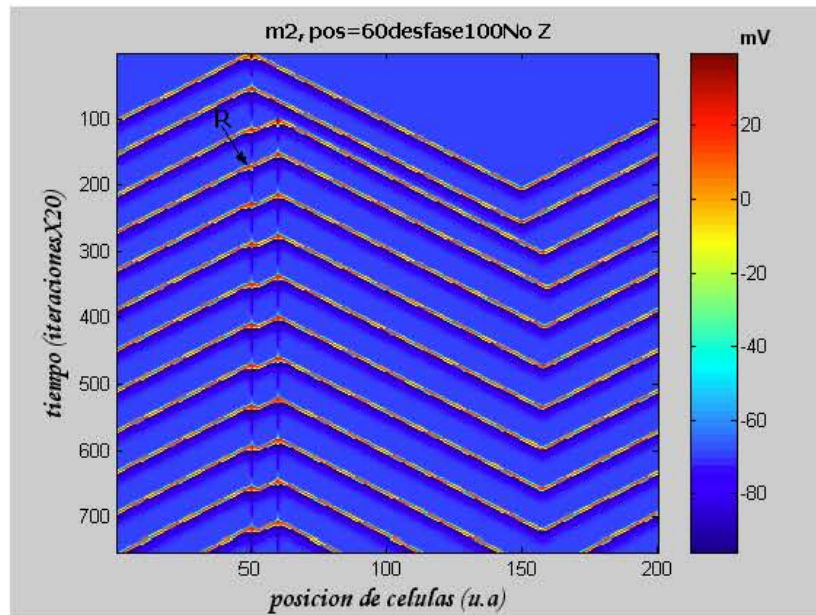


Figura 3.5. Vista panorámica de la dinámica desarrollada en el anillo. El punto máximo de un pico representa la posición de un marcapasos, el mínimo representa punto de colisión. En esta figura,  $m_2$  se encuentra en la posición 60 con desfase 100, en unidades arbitrarias, sin variación en  $z$ . Se muestra el reinicio (R) de  $m_1$ , observado previamente en la figura 3.4.

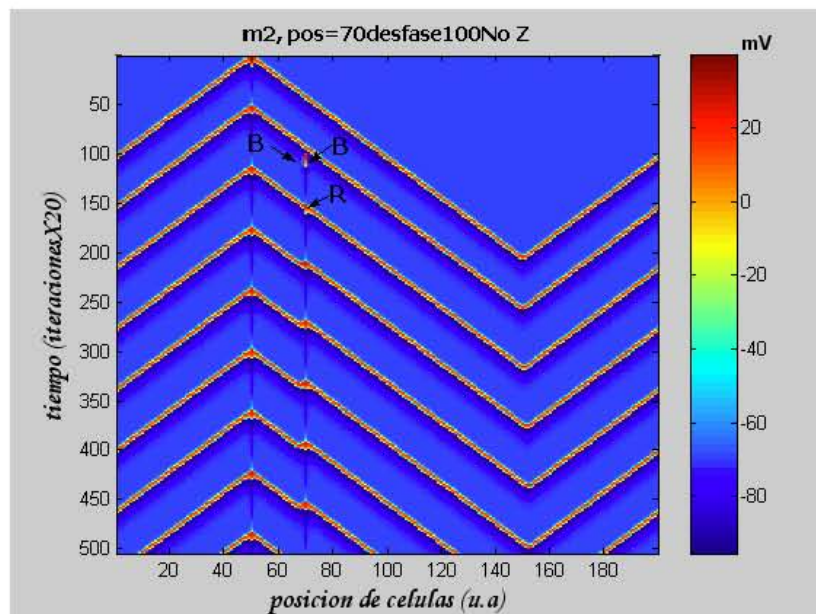


Figura 3.6. Vista panorámica de la dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 70 con desfase 100, en unidades arbitrarias, sin variación en  $z$ . Los puntos de colisión izquierdos son muy cercanos a  $m_2$ . Se observa doble bloqueo unidireccional(B) y reinicio de  $m_2$ .

En la figura 3.6 se puede notar que al iniciar actividad  $m_2$ , estando en la posición 70, sólo él experimenta cambio de voltaje, pero no existe propagación de tal excitación en ninguna de las dos direcciones pues puede verse que unos instantes antes de que  $m_2$  se “encendiera” había pasado una onda de excitación por esa región y, por propiedades refractarias no es posible que las células vecinas al marcapasos propaguen una nueva excitación.  $m_2$  experimenta despolarización pues al iniciar de reposo infinito, el efecto es como si se le aplicara un estímulo con intensidad suficiente para que la célula responda, pero se observó que esto sucede si es que el momento de la aplicación de tal estímulo esta cercano a la terminación del periodo refractario de la célula. Este caso es de la región sombreada en gris oscuro, en la tabla 3.2.

En la figura 3.7 se observa una dinámica en la que no existe interacción entre ondas propagadas y marcapasos; y en la figura 3.8 se observa bloqueo de la onda derecha que surge de  $m_2$ , lo cual va de acuerdo con lo observado en las animaciones.

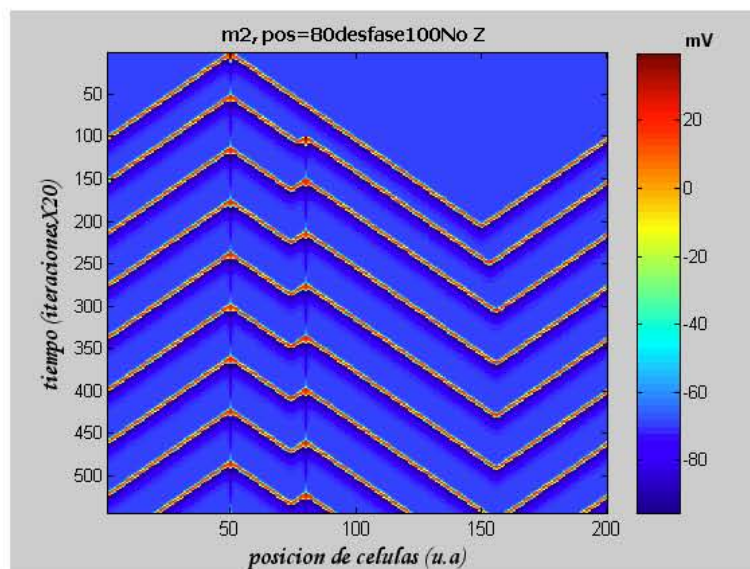


Figura 3.7. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 80 con desfaseamiento 100, en unidades arbitrarias, sin variación en  $z$ . No existe perturbación en los marcapasos.

Por último, en la figura 3.9 se presenta el caso de la primera dinámica de la región sombreada en negro, descrita anteriormente. Se puede observar el reinicio de  $m_2$  al iniciar actividad desde reposo infinito. Esta figura, a la vez, muestra la repetitividad de un patrón

de dinámicas, como se había afirmado anteriormente al realizar el análisis de la tabla 3.2, pues nuevamente los puntos de colisión izquierdos se tienen muy cercanos a  $m_2$ .

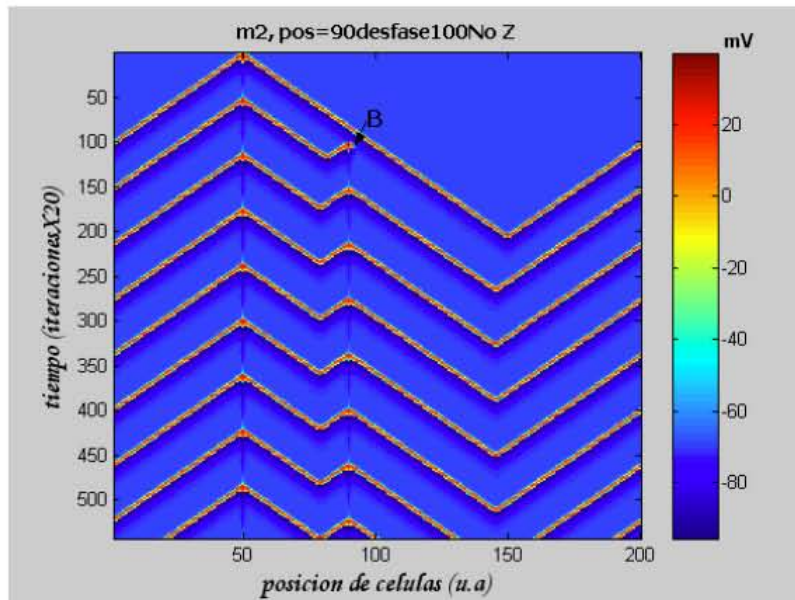


Figura 3.8. Vista panorámica de la dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 90 con desfaseamiento 100, en unidades arbitrarias, sin variación en  $z$ . Se observa bloqueo unidireccional en la posición de  $m_2$ .

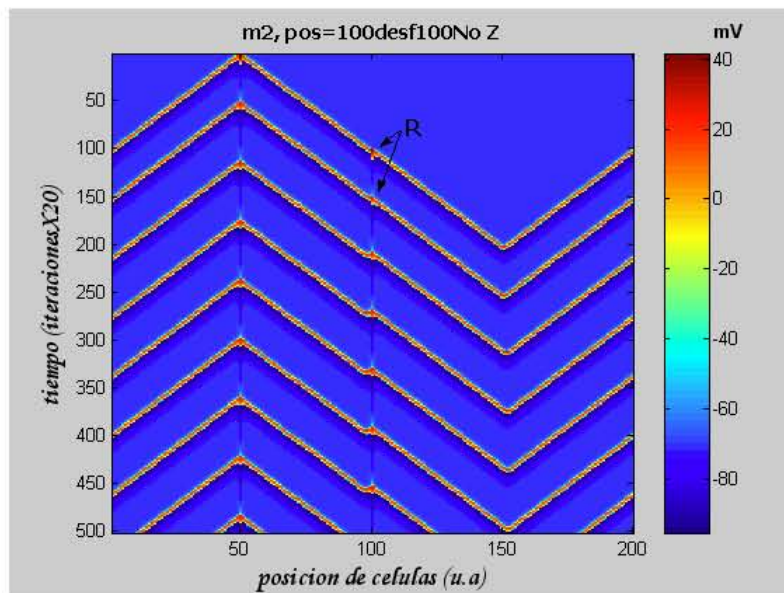


Figura 3.9. Vista panorámica de la dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 100 con desfaseamiento 100, en unidades arbitrarias, sin variación en  $z$ . Nuevamente, los puntos de colisión son muy cercanos a  $m_2$ . También se muestra reinicio de  $m_2$  al iniciar de actividad desde reposo infinito.

Así pues, podemos observar que este último método nos permite confirmar el análisis realizado con los métodos anteriores, pero a la par, no puede prescindirse de la información que se tiene de los otros métodos, haciendo esto que los tres métodos sean complementarios.

#### **D) Variación en la distancia relativa entre marcapasos con desfaseamiento de activación y variación en frecuencia con variación en $z$**

Este apartado se dividirá en 5 secciones, donde cada sección contiene los resultados de la variabilidad de casos de distancia relativa y desfaseamiento de activación entre marcapasos, para cada una de las frecuencias consideradas. Primeramente se presentan los resultados obtenidos cuando los dos marcapasos tienen la misma frecuencia fija de 1 Hz. Recordemos que los resultados de este caso se consideran con el objetivo de que funjan como una base analítica para determinar la variación en las dinámicas desarrolladas para los diferentes valores de frecuencia. Las siguientes secciones presentan aquellos resultados para las demás frecuencias consideradas, empezando de la menor a la mayor. Al igual que en el protocolo anterior, se muestran los resultados de los casos más significativos puesto que también se observaron patrones repetitivos, pero aquí solamente se presentan los resultados por medio de las imágenes panorámicas de la evolución de la dinámica y, en ocasiones también las imágenes de los registros temporales de potenciales de acción de cada marcapasos, cuando se requiera una visión más clara de los fenómenos en los sitios de marcapasos.

##### ***i. Frecuencia 1 Hz***

Para todos los casos de distancia relativa y desfaseamiento de activación de  $m_2$  respecto de  $m_1$ , se obtuvo la misma dinámica estabilizada (DE) en el tiempo: cada marcapasos late sin perturbación en su frecuencia intrínseca y sin interactuar con las ondas de excitación propagadas. Sin embargo existieron casos para los cuales se tuvieron dinámicas de transición (DT) diferentes entre sí, aunque repetitivas. A continuación presentamos un ejemplo de cada una de estas dinámicas.



### Capítulo III. Resultados y análisis

La figura 3.10 muestra el caso representativo en el que no existe dinámica de transición antes de tener la dinámica estabilizada. La figura 3.11 muestra una DT en la que una onda propagada desde  $m_1$  pasa por encima de  $m_2$  justo cuando éste inicia su actividad desde reposo infinito. Nótese que es la misma dinámica presentada en la figura 3.9. Esta dinámica se repite para los casos: posición 60, desfase 20; pos 70, desfase 40; pos 80, desfase 60, y sucesivamente hasta llegar al caso: pos 150, desfase 200. Por último en el caso: pos 60, desfase 140. Las figuras 3.12 muestran los casos: pos 60, desfases 40 60 80 140 y 180; y pos 70, desfases 80 140 y 160, en los cuales se tiene la DT con reinicio del marcapasos fijo  $m_1$ . La figura 3.13 pretende mostrar la dinámica de transición que presenta bloqueo unidireccional en el sitio de marcapasos  $m_1$ , la cual se tiene para los casos: pos 60, desfases 120 y 140.

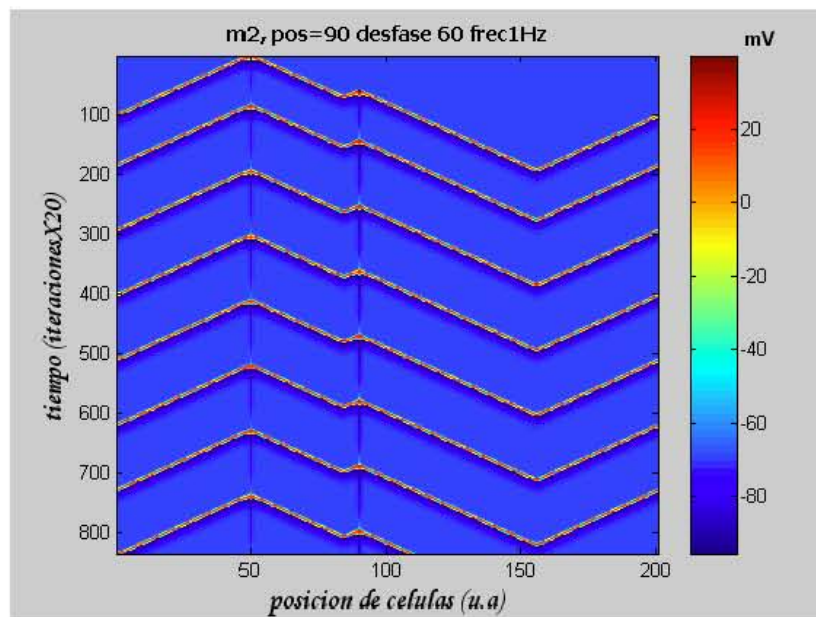


Figura 3.10. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 90 con desfase 60, en unidades arbitrarias, y frecuencia 1 Hz. No existe perturbación en la activación intrínseca de los marcapasos.

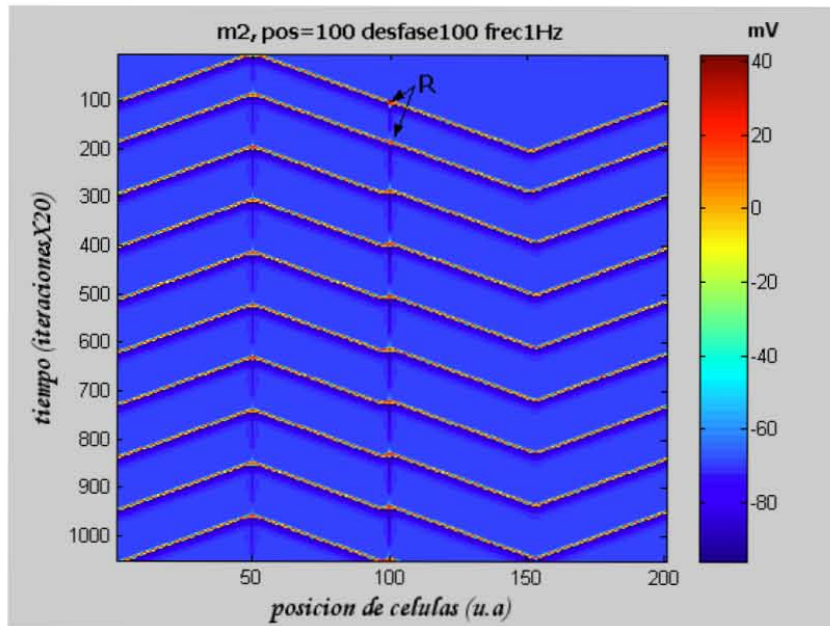
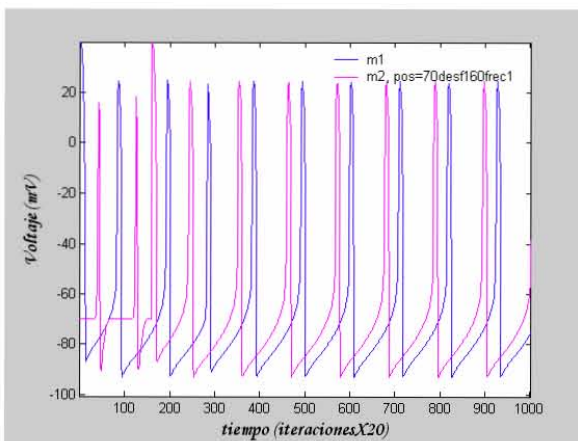
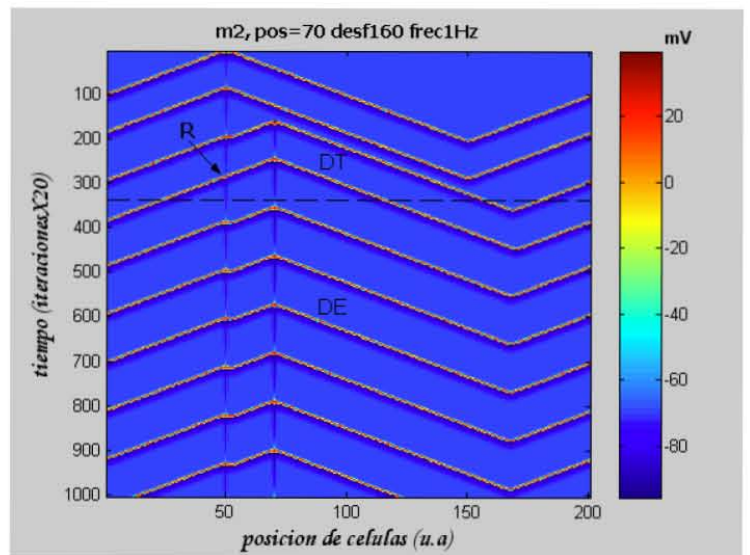


Figura 3.11. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 100 con desfaseamiento 100, en unidades arbitrarias, y frecuencia 1 Hz. Se tiene la misma dinámica que la presentada en la figura 3.9.



a)



b)

Figura 3.12. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 70 con desfaseamiento 160, en unidades arbitrarias, y frecuencia 1 Hz. a) El reinicio de  $m_1$  durante la dinámica de transición (DT) se observa en la cuarta espiga del trazo azul. b) Vista panorámica de la dinámica. También se muestra el reinicio de  $m_1$  y la dinámica estabilizada (DE) sin perturbación en los marcapasos.

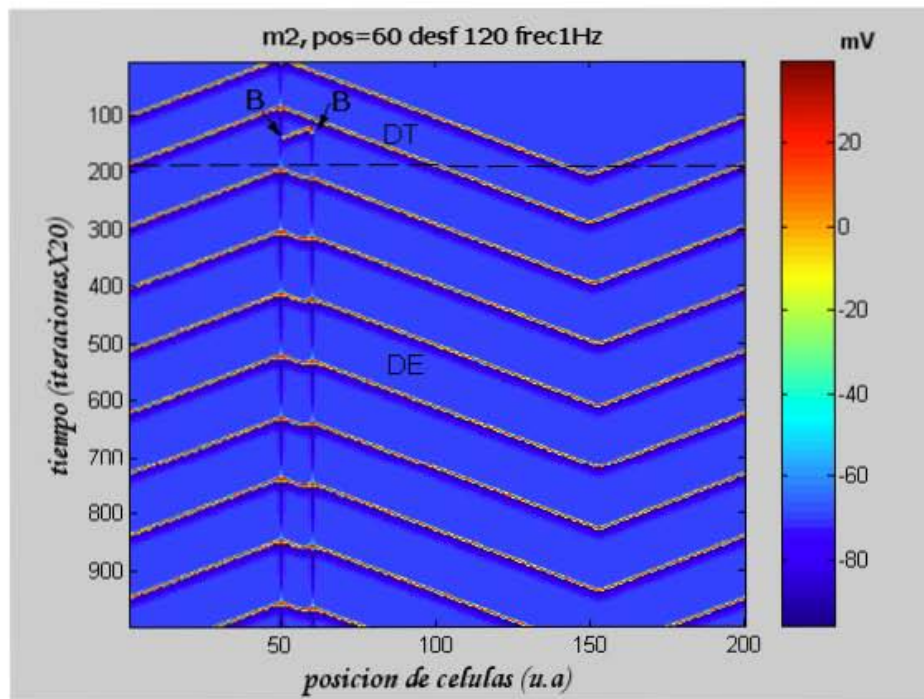


Figura 3.13. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 60 con desfase 120, en unidades arbitrarias, y frecuencia 1 Hz. Se muestra el bloqueo unidireccional en  $m_1$  y en  $m_2$  durante la DT.

Por último, la figura 3.14 muestra el caso representativo de bloqueo unidireccional de la onda derecha al iniciar  $m_2$  su actividad, como parte de la DT. Esta dinámica se repite para los casos: pos 60, desfase 40; pos 70, desfase 60; pos 80, desfase 80; pos 90, desfase 100; y así sucesivamente hasta llegar al caso de pos 140, desfase 200; y luego se repite para los casos: pos 60, desfase 120; pos 70, desfase 140; pos 80, desfase 160; pos 90, desfase 180; y pos 100, desfase 200. Además, esta dinámica transitoria se repite en los mismos casos, para todos los demás valores de frecuencia considerados.

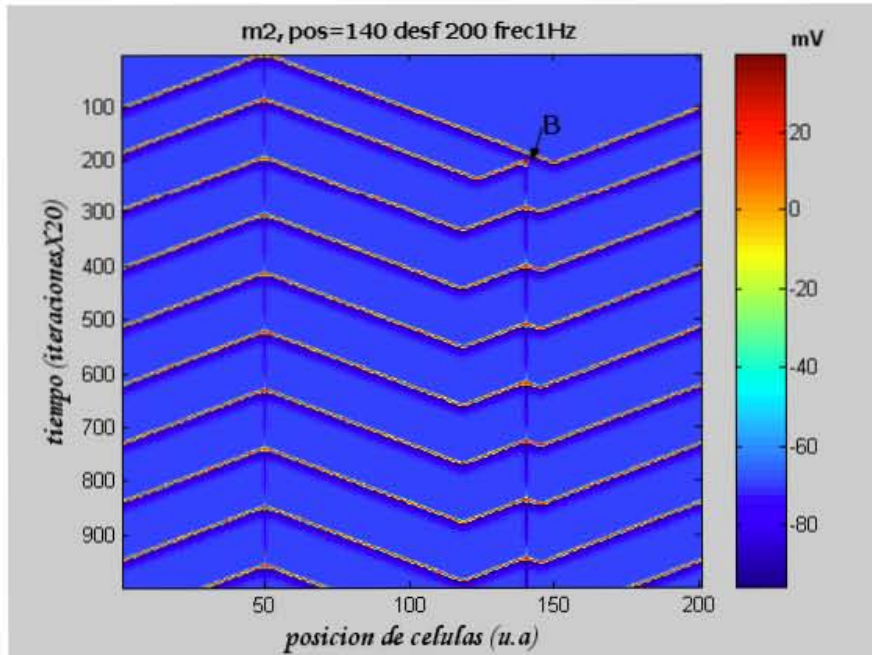


Figura 3.14. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 140 con desfase 200, en unidades arbitrarias, y frecuencia 1 Hz. Se muestra el bloqueo unidireccional al iniciar actividad  $m_2$  desde reposo infinito. No existe dinámica transitoria.

## ii. Frecuencia 0.4 Hz

A partir de esta frecuencia, los resultados obtenidos de las dinámicas estabilizadas tienen un patrón repetitivo de la siguiente manera: para una posición de  $m_2$  se tiene la misma dinámica en todos los valores de desfase, desde 0 hasta 200. Se observó que una dinámica, además, puede repetirse para diferentes posiciones de  $m_2$ , pero es al variar la posición de  $m_2$  que se encuentran diferentes dinámicas estabilizadas. Por su parte, las dinámicas transitorias están presentes en todos los casos, pero los fenómenos que las componen son, en la mayoría de los casos, iguales a los que componen las dinámicas estabilizadas, solo que en diferente secuencia de ocurrencia, y también son repetitivas. Existen además, casos especiales en los que se tienen dinámicas transitorias únicas. Se muestran entonces las imágenes de aquellos casos que contienen las diferentes dinámicas estabilizadas y los casos especiales de dinámicas transitorias únicas.

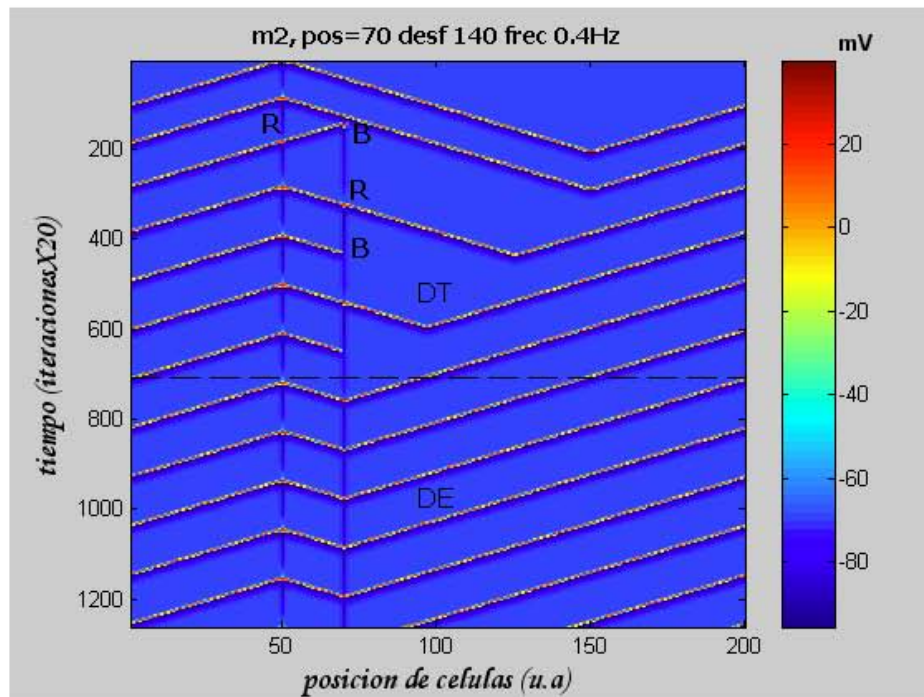


Figura 3.15. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 70 con desfase 140, en unidades arbitrarias, y frecuencia 0.4 Hz. Se observa la DT con bloqueo unidireccional en  $m_2$  seguido por reinicio de  $m_1$  y una secuencia de reinicio y bloqueo en  $m_2$ . La DE con reinicio de  $m_2$ , al aniquilarse en ese sitio las ondas de  $m_1$ .

La figura 3.15 muestra los casos de dinámica estabilizada en reinicio permanente (R) del marcapasos lento ( $f_2 = 0.4$  Hz), producto del aniquilamiento de las ondas de  $m_1$  justamente en el sitio del marcapasos  $m_2$ . Tales casos son aquellos de posición 150, todos desfases y pos 70, todos desfases. Además muestra la dinámica transitoria en la que se tiene reinicio de marcapasos rápido, dinámica que se tiene para este caso: pos 70, desfase 140, y los casos: pos 60, desfases 40 y 60. En la figura 3.16 se muestra la dinámica estabilizada que presenta bloqueo unidireccional (B) y reinicio, ambos en el sitio del marcapasos lento, en la secuencia B-B-R. Tal dinámica se tiene para las posiciones: 60 y de 80 hasta 140, y todos los desfases. Además, la figura muestra el caso especial de dinámica transitoria que presenta bloqueo unidireccional en  $m_1$ , teniéndose en los mismos casos de  $f_2 = 1$  Hz.

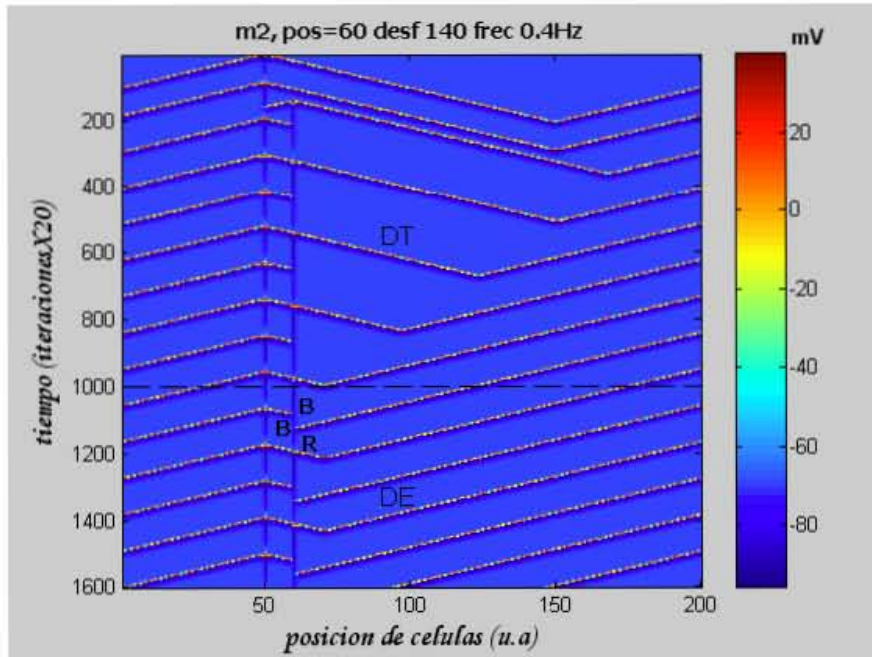


Figura 3.16. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 60 con desfase 140, en unidades arbitrarias, y frecuencia 0.4 Hz. Se observan la DT, y la DE con la secuencia B-B-R a partir del latido 11 de  $m_1$ .

### iii. Frecuencia 0.6 Hz

Para esta frecuencia de  $m_2$ , los resultados de dinámica estabilizada con reinicio en marcapasos lento se tienen en los mismos casos de posición relativa y desfase de activación que se presentaron en la frecuencia anterior. Por lo tanto la figura 3.15 permite mostrar también el comportamiento de la dinámica de estos resultados para este valor de frecuencia.

Las otras dinámicas estabilizadas que se tienen son diferentes a las mostradas anteriormente. Una de ellas, que es la más representativa incluye tanto reinicio, como bloqueo unidireccional y latido normal (L), todos del marcapasos lento  $m_2$ , aunque se tienen tres series de secuencias de tales fenómenos. A dos de ellas las llamamos  $\alpha$  y  $\beta$ :  $\alpha = R-B-R-B-L$  y  $\beta = R-B-B-L$ . En la figura 3.17 se muestra un caso (pos 120, desf 100) en el que se alternan ambas secuencias, empezando por  $\alpha$ . Estos resultados se repiten en los

casos: pos 80 90 100 120 130 y 140, todos los desfases. Las figuras 3.18 a) y b) muestran el caso de pos 60, desfase 140 en el que se tiene la tercera secuencia  $\lambda = B-R-B-L$ . El latido de  $m_2$  se aprecia mejor en la figura b) que en la a), pues el latido se da un instante antes de que llegue la onda de propagación y entonces los puntos de colisión se tienen en la posición 59. Asimismo, éstas figuras representan a la dinámica estabilizada que incluye además reinicio de marcapasos rápido, la cual se tiene para todos los casos de desfase en la posición 60. Más aún, en las figuras se puede observar la dinámica transitoria que incluye un bloqueo unidireccional en el sitio de marcapasos rápido  $m_1$ , el cual se distingue con la espiga pequeña en b). Luego, las figuras 3.19 presentan una dinámica estabilizada conformada por los fenómenos de bloqueo y latido, con la secuencia B-L, y se tiene para todos los casos de desfase en la posición 110.

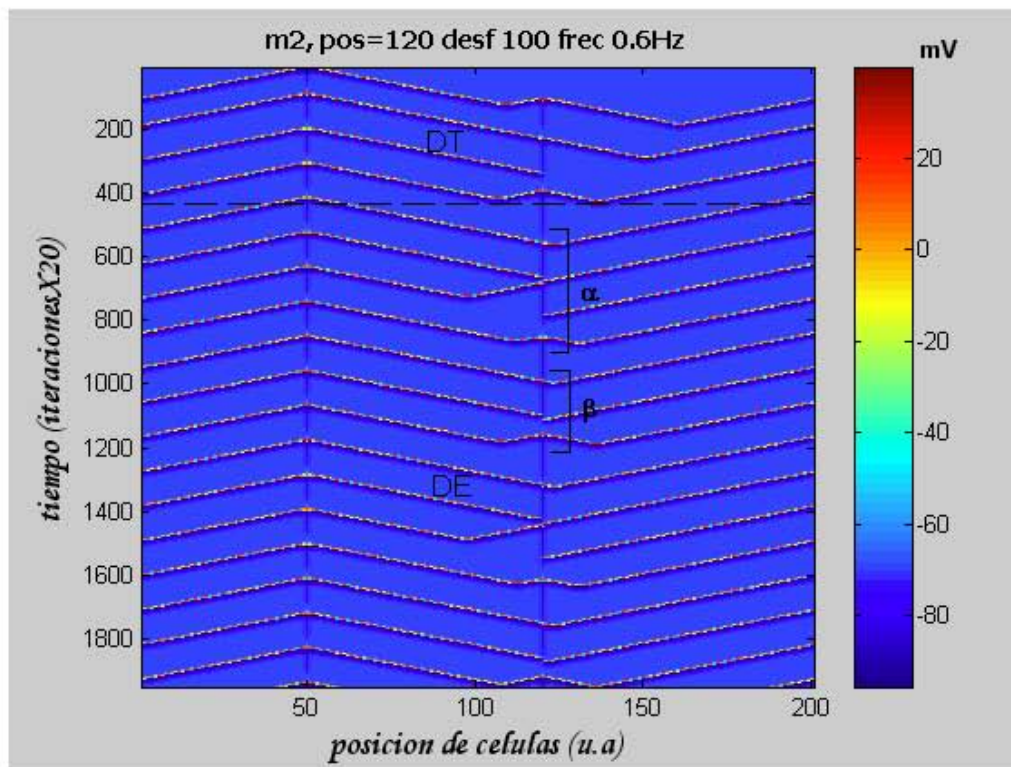
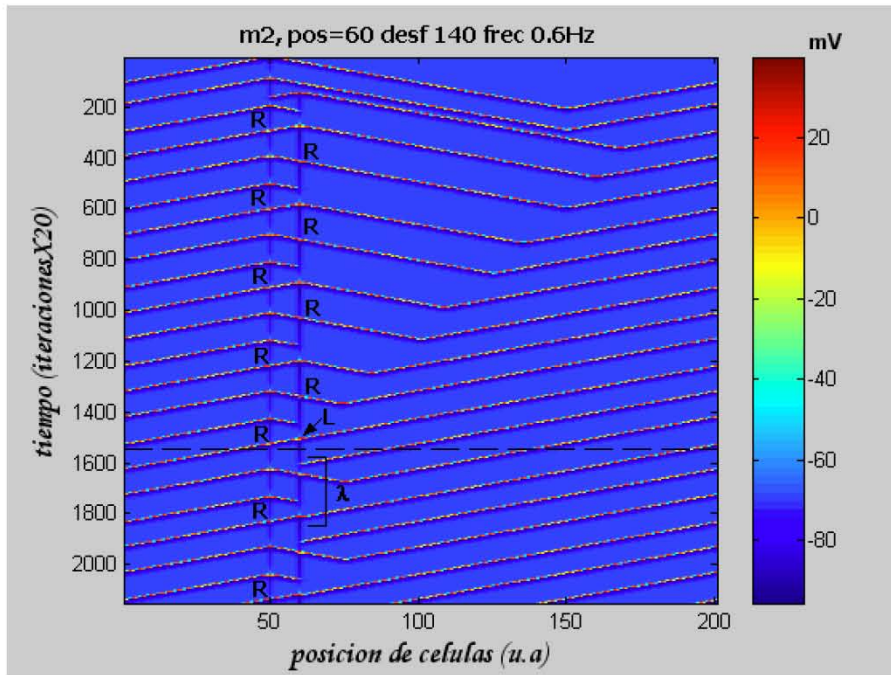
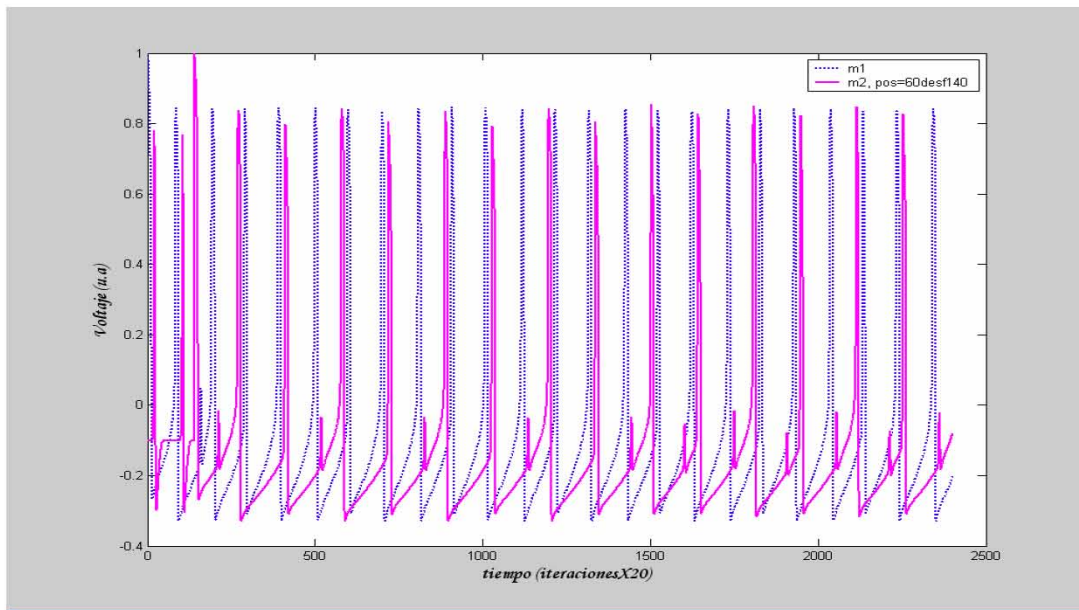


Figura 3.17. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  se encuentra en la posición 120 con desfase 100, en unidades arbitrarias, y frecuencia 0.6 Hz. Se observa la alternancia en las secuencias  $\alpha: R-B-R-B-L$  y  $\beta: R-B-B-L$  de la dinámica estabilizada, iniciando con la secuencia  $\alpha$ , aproximadamente en la iteración 10000 (500 X 20). L representa latido de marcapasos.



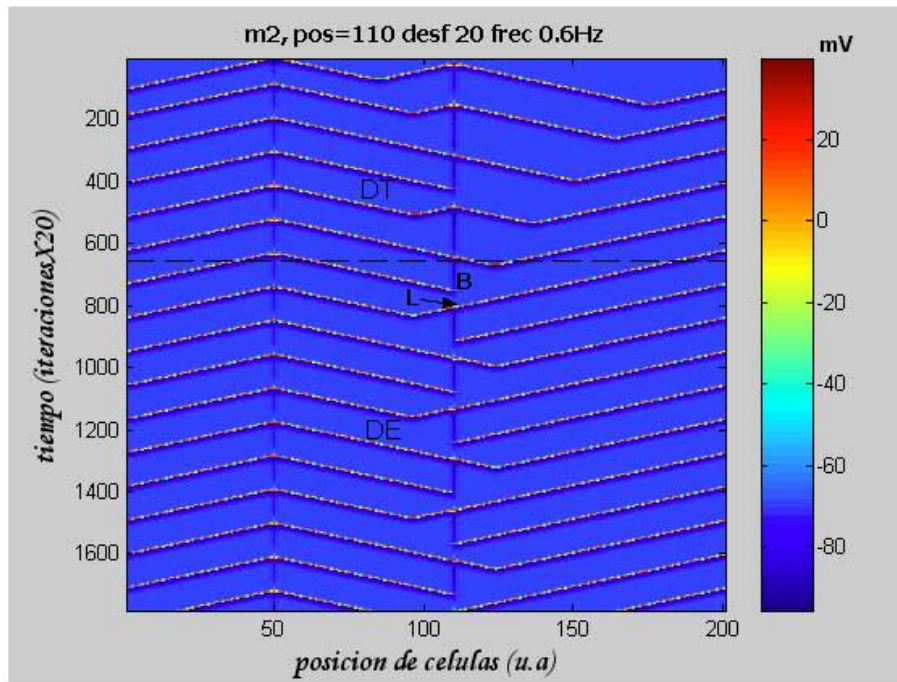
a)



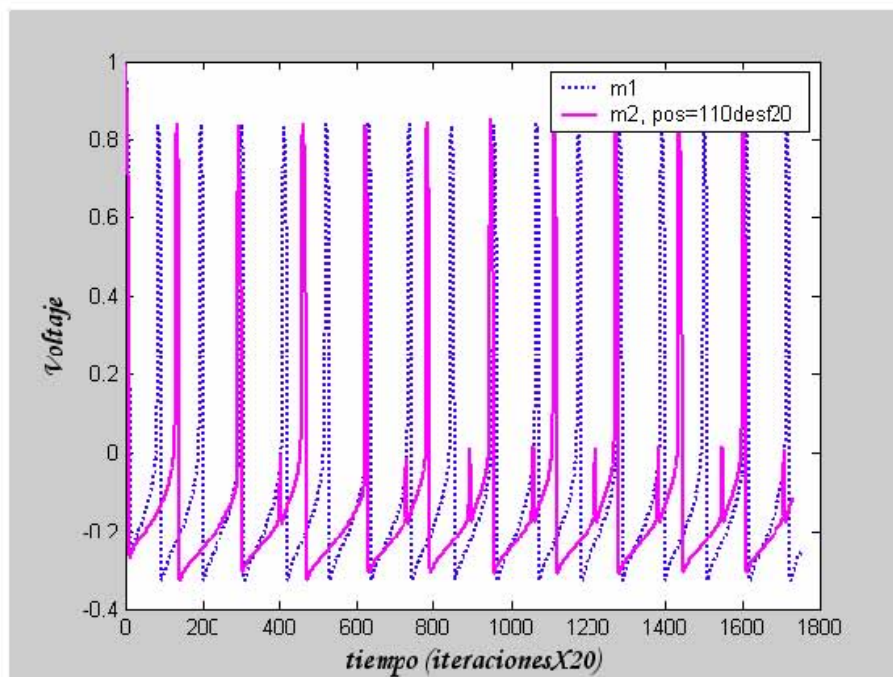
b)

Figura 3.18. a) Vista panorámica que revela el desarrollo de ritmos complejos: reinicio permanente de  $m_1$  presentado desde la DT, en la cual también se tiene una secuencia R-B-L de  $m_2$ . También se muestra la secuencia  $\lambda$ : B-R-B-L de la DE en  $m_2$ . b) Se observa de manera más clara tanto el último latido de  $m_2$  en la DT como los que componen la secuencia  $\lambda$ , la cual inicia aprox. en la iteración 1600 X 20. Las espigas pequeñas representan bloqueo unidireccional.





a)

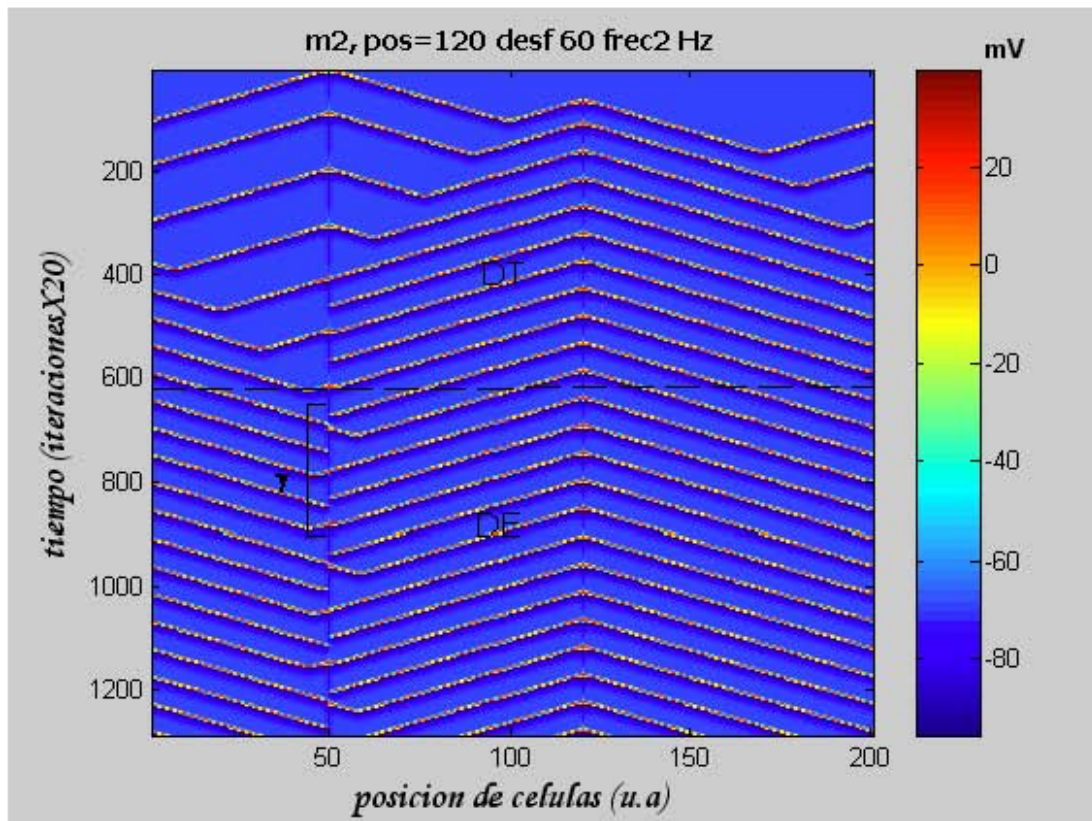


b)

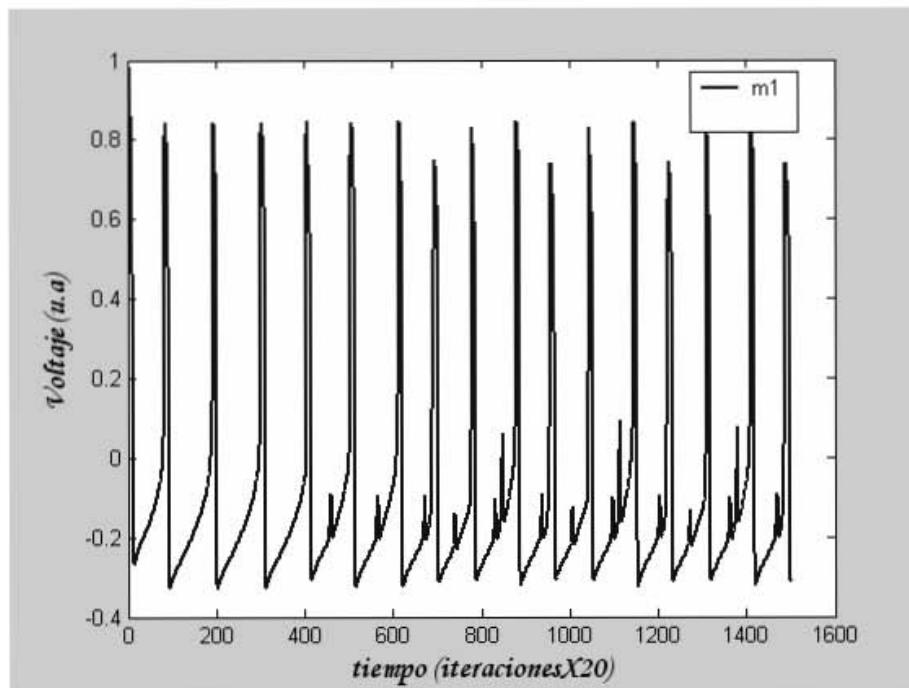
Figura 3.19. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  está en la posición 110 con desfasamiento 20, y frecuencia 0.6 Hz. a) Vista panorámica, b) Registro temporal en el que se observa de manera clara la DE, con la secuencia B-L, que inicia aprox. en la iteración 700 X 20. Las espigas pequeñas representan bloqueo unidireccional.

**iv. Frecuencia 2 Hz**

Para este valor de frecuencia se presentan tres casos especiales de posición y desfase de  $m_2$  con una dinámica estabilizada que incluye los tres fenómenos B, R y L, pero con una secuencia diferente a  $\alpha$  y  $\beta$ . Tal secuencia la llamamos  $\gamma$  y es:  $\gamma = B-R-B-R-B-B-L$ . Dado que ahora el marcapasos lento es el de la frecuencia fija en 1 Hz, todas las secuencias de fenómenos se presentan en la posición 50 que corresponde al marcapasos fijo  $m_1$ . Las figuras 3.20 a) y b) muestran uno de estos casos especiales que se tienen para la posición de  $m_2$  en 120, desfases 60 80 y 120. El inicio de la dinámica estabilizada, con la secuencia  $\gamma$ , se tiene aproximadamente en la iteración 650 X 20.



a)



b)

Figura 3.20. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  está en la posición 120 con desfase 60, y frecuencia 2 Hz. a) Vista panorámica, b) Registro temporal de  $m_1$  en el que se observa el inicio de la dinámica estabilizada, con la secuencia  $\gamma$ : B-R-B-R-B-B-L, aprox. en la iteración 650 X 20. Las espigas pequeñas representan bloqueo unidireccional.

Sin embargo, ya no se tienen casos especiales de dinámicas transitorias. Las dinámicas estabilizadas restantes son similares a las descritas anteriormente y son:

- 1) con reinicio de marcapasos lento, que en este caso es el de la frecuencia fija en 1Hz y que se presentan en todos los casos de desfase para la posición 150.
- 2) con bloqueo unidireccional y latido normal de  $m_2$ , aunque se presentan con dos secuencias diferentes: B-L para todos los casos de desfase en las posiciones 110 y 140, y B-B-L para todos los desfases en las posiciones 60 70 100, así como en los restantes casos de desfase en la posición 120 que no tienen la dinámica gamma.
- 3) con bloqueo unidireccional y reinicio en el sitio de  $m_2$  presentados con la secuencia B-R para todos los casos de desfase en las posiciones 80 90 y 130.

Las figuras 3.21 a 3.23 muestran un ejemplo de cada una de estas tres últimas dinámicas, respectivamente.

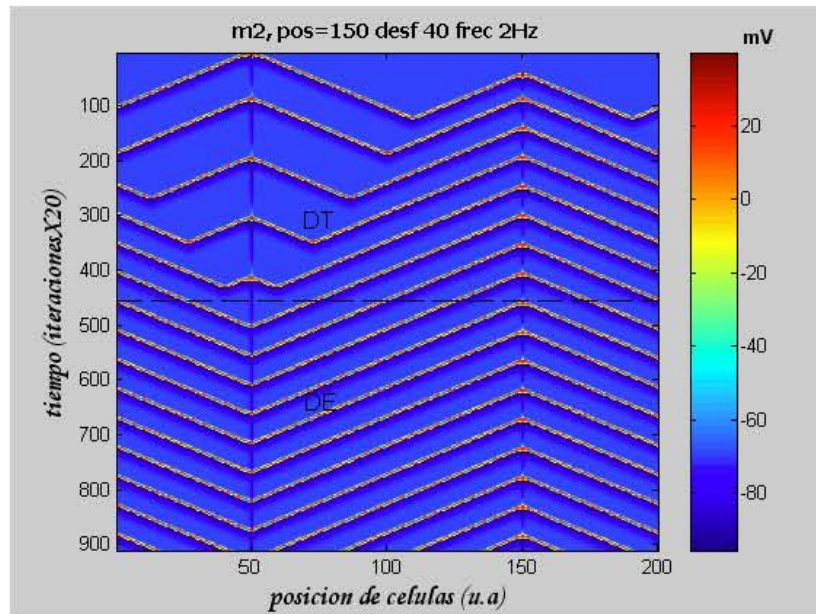


Figura 3.21. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  está en la posición 150 con desfase 40, y frecuencia 2 Hz. El reinicio de  $m_1$ , que ahora es el marcapasos lento, en la DE se tiene cuando se aniquilan en ese sitio las ondas de  $m_2$ .

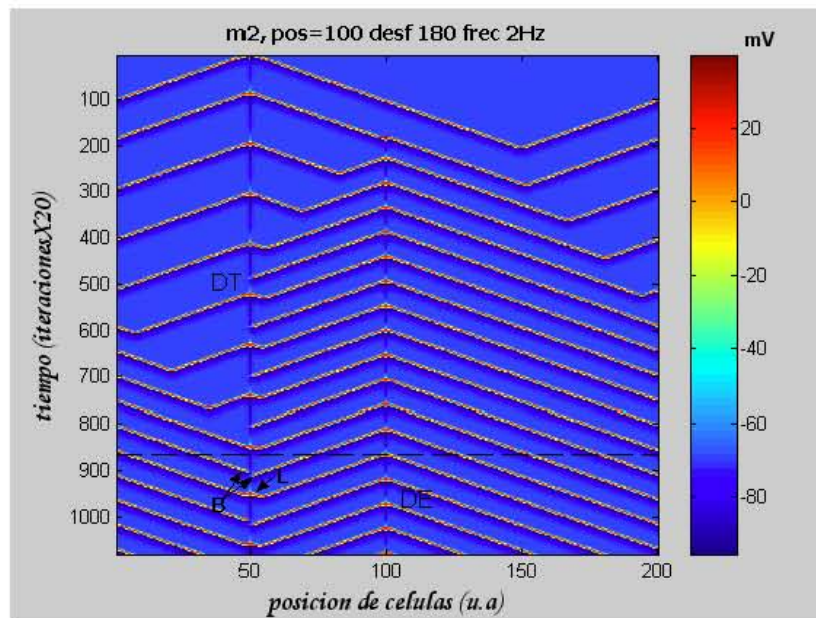


Figura 3.22. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  está en la posición 100 con desfase 180, y frecuencia 2 Hz. Se observa en la DT una secuencia de bloqueo y latido de  $m_1$ . La secuencia de la DE es B-B-L en  $m_1$  también, y empieza aproximadamente en la iteración 900 X 20.

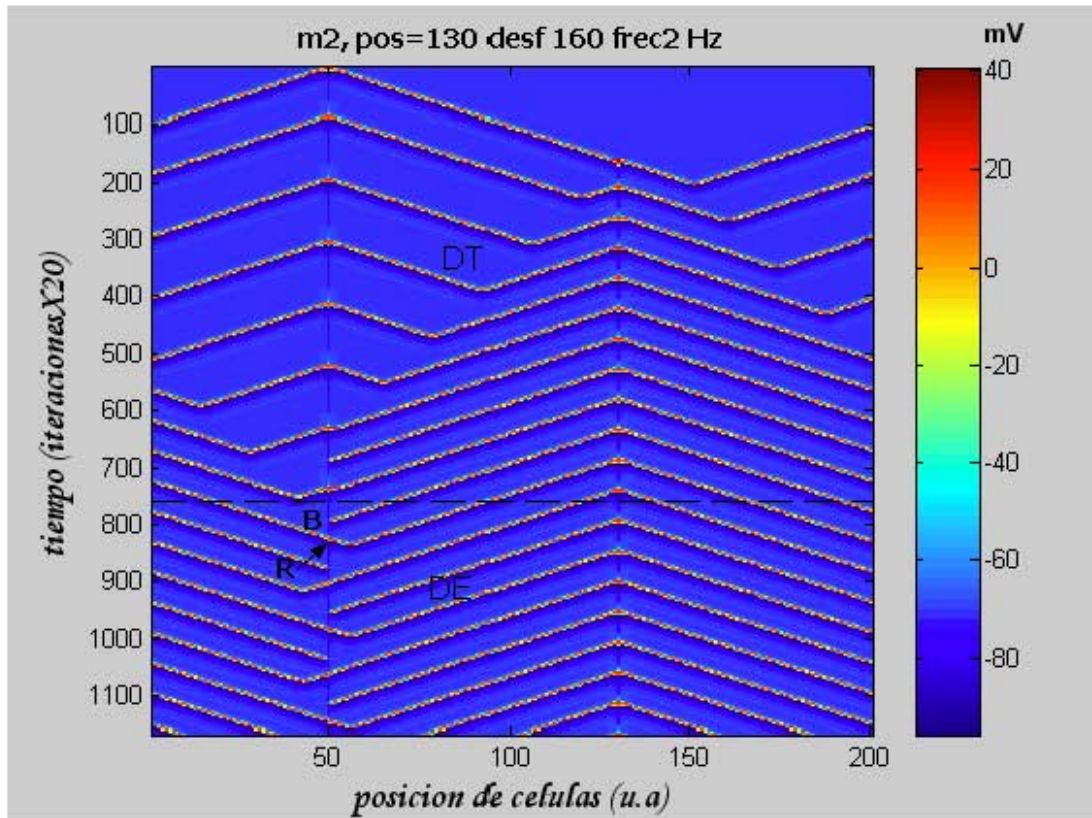


Figura 3.23. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  está en la posición 130 con desfase 160, y frecuencia 2 Hz. La secuencia de la DE es B-R e inicia después del último latido de  $m_1$ , el cual constituye el término de la DT.

#### v. Frecuencia 4 Hz

Por último, para el valor de frecuencia de  $m_2$  igual a 4 Hz, cuatro veces mayor que la frecuencia fija de  $m_1$ , se tiene que la dinámica estabilizada para todos los casos está compuesta solamente por bloqueo y reinicio en el sitio de marcapasos lento, es decir,  $m_1$ . Se tiene una nueva secuencia, diferente de las mostradas con anterioridad en la que ocurren estos fenómenos y se muestra en la figura 3.24 pos 90, desfase 40, aproximadamente inicia en la iteración 700X20. Tal secuencia es  $\delta = B-B-B-B-R$  y se presenta para todos los casos de desfase en las posiciones 60 70 90 110 120 140. Los casos de desfase para las posiciones 80 10 y 150 presentan la secuencia B-R y por último, los casos para la posición 130 muestran la secuencia B-B-R.

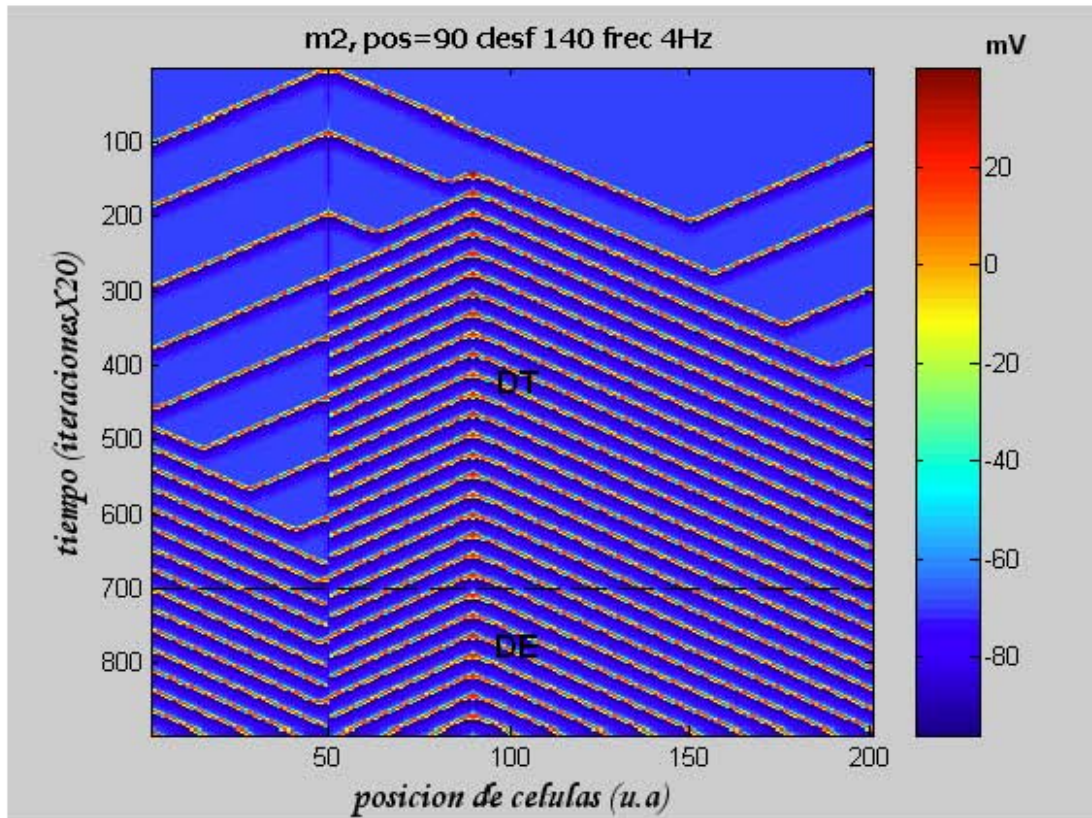


Figura 3.24. Dinámica desarrollada para el caso en que  $m_2$  está en la posición 90 con desfase 140, y frecuencia 4 Hz. Se muestra que en la DT, después de tres latidos de  $m_1$ , se tiene una secuencia de R-B-B. La secuencia de la DE es B-B-B-B-R e inicia aproximadamente en la iteración 700 X 20.

### 3. Presentación resumida de resultados: Diagramas de fase

Los resultados de todos los casos de variación en distancia relativa, desfase de activación y frecuencia del marcapasos  $m_2$  respecto del marcapasos  $m_1$  cuya posición y propiedades intrínsecas se mantuvieron fijas, se muestran de manera conjunta en los diagramas de fase de las figuras 3.25 a 3.30. Son seis en total: el primero para el caso en que no se consideró dinámica de ión positivo y ambos marcapasos tenían la misma frecuencia de 1.7 Hz. Los restantes cinco diagramas son para cada una de las frecuencias consideradas incluyendo el protocolo que también representa simetría en frecuencia, pero con ambos marcapasos latiendo a la frecuencia de referencia: 1 Hz. Se puede notar que los dos diagramas de simetría en frecuencia presentan el mismo comportamiento de

### *Capítulo III. Resultados y análisis*

dinámica estabilizada, pero se observa un cambio en los patrones repetitivos de las dinámicas transitorias para la frecuencia de 1 Hz.

Cada caso particular de distancia relativa y desfase entre  $m_2$  y  $m_1$ , para cada diagrama (cada frecuencia), está representado por un cuadrado delimitado por las líneas punteadas.

En los diagramas de las figuras 3.27 a 3.30 se muestran las secuencias que siguen las dinámicas estabilizadas, en el margen derecho de cada diagrama. Las secuencias  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\lambda$  se muestran explícitamente en la esquina inferior derecha de cada diagrama donde respectivamente aparecen. Para diferenciar la variedad de estas dinámicas se emplea un código de colores, donde cada color representa a un único tipo de dinámica. Las dinámicas cuyo color llenan todo un cuadrado son las que se estabilizan en el tiempo y aquellas representadas por líneas de color son las dinámicas transitorias. Para los casos de variación en frecuencia sólo se indican las dinámicas transitorias que involucran fenómenos de ocurrencia esporádica. En estos diagramas es fácil apreciar los patrones repetitivos de las dinámicas tanto transitorias como estabilizadas, pero también es directamente apreciable el cambio en las dinámicas que se van estableciendo, al ver cómo cambian los colores.

Todas las dinámicas se determinaron por medios visuales de la manera en que se fue mostrando el desarrollo de la sección 2 de este capítulo, empleando los métodos de análisis presentados.

Para esta presentación resumida de los resultados, las distancias relativas y los desfases de activación se muestran en los valores equivalentes con unidades físicas, es decir en centímetros y segundos.

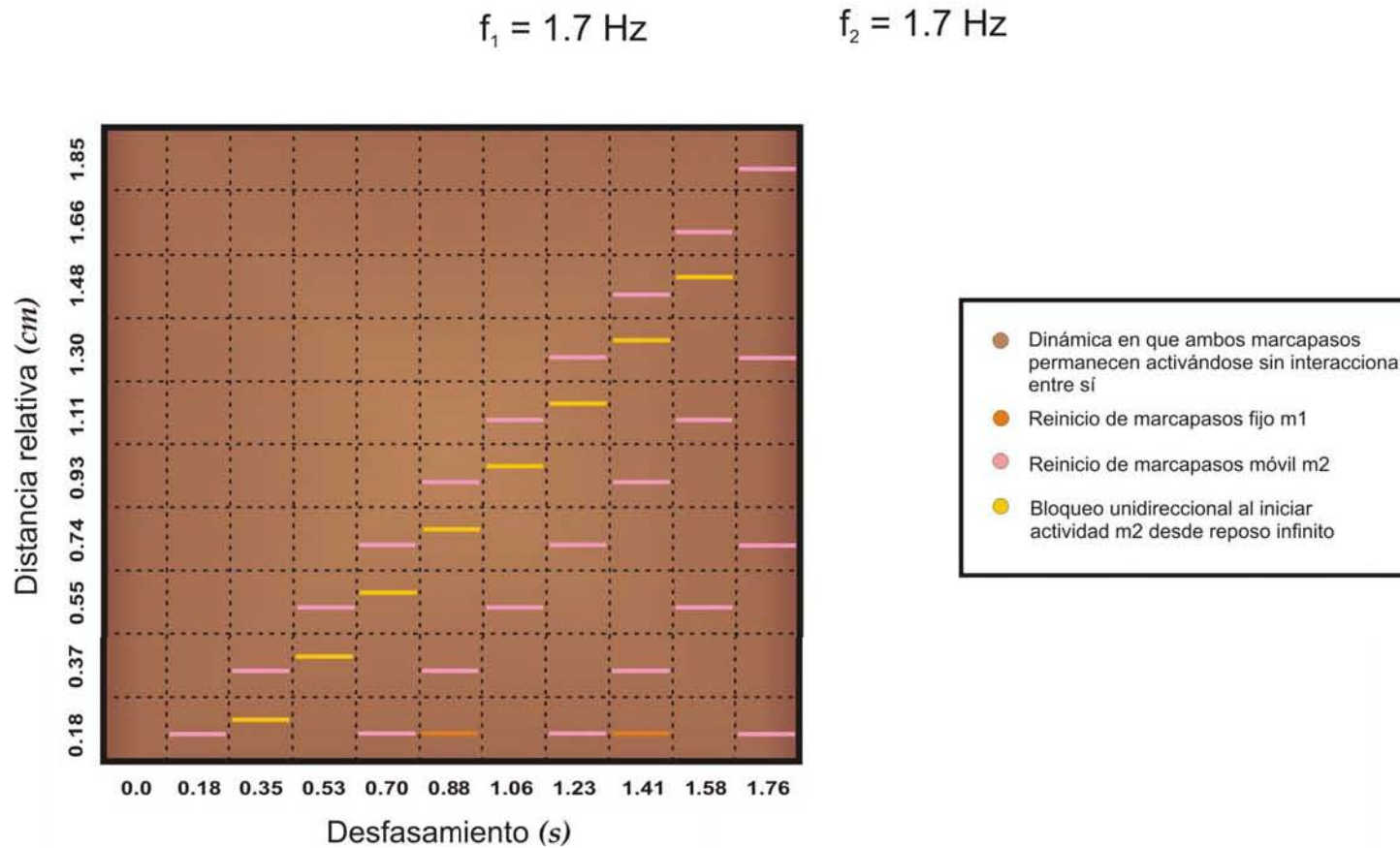


Figura 3.25. Diagrama de fase que muestra el protocolo de simetría en frecuencia cuando no se considera dinámica de ión positivo, de manera que los dos marcapasos tienen frecuencia de activación igual a 1.7 Hz. Cada caso particular de distancia relativa y desfase entre  $m_2$  y  $m_1$  está representado por un cuadro delimitado por las líneas punteadas. Las dinámicas están representadas por colores. Aquéllas cuyo color llenan todo un cuadro son estabilizadas en el tiempo y las representadas por líneas de color son transitorias. Es fácil apreciar los patrones repetitivos de las dinámicas transitorias. El recuadro derecho muestra el código de colores para las dinámicas.



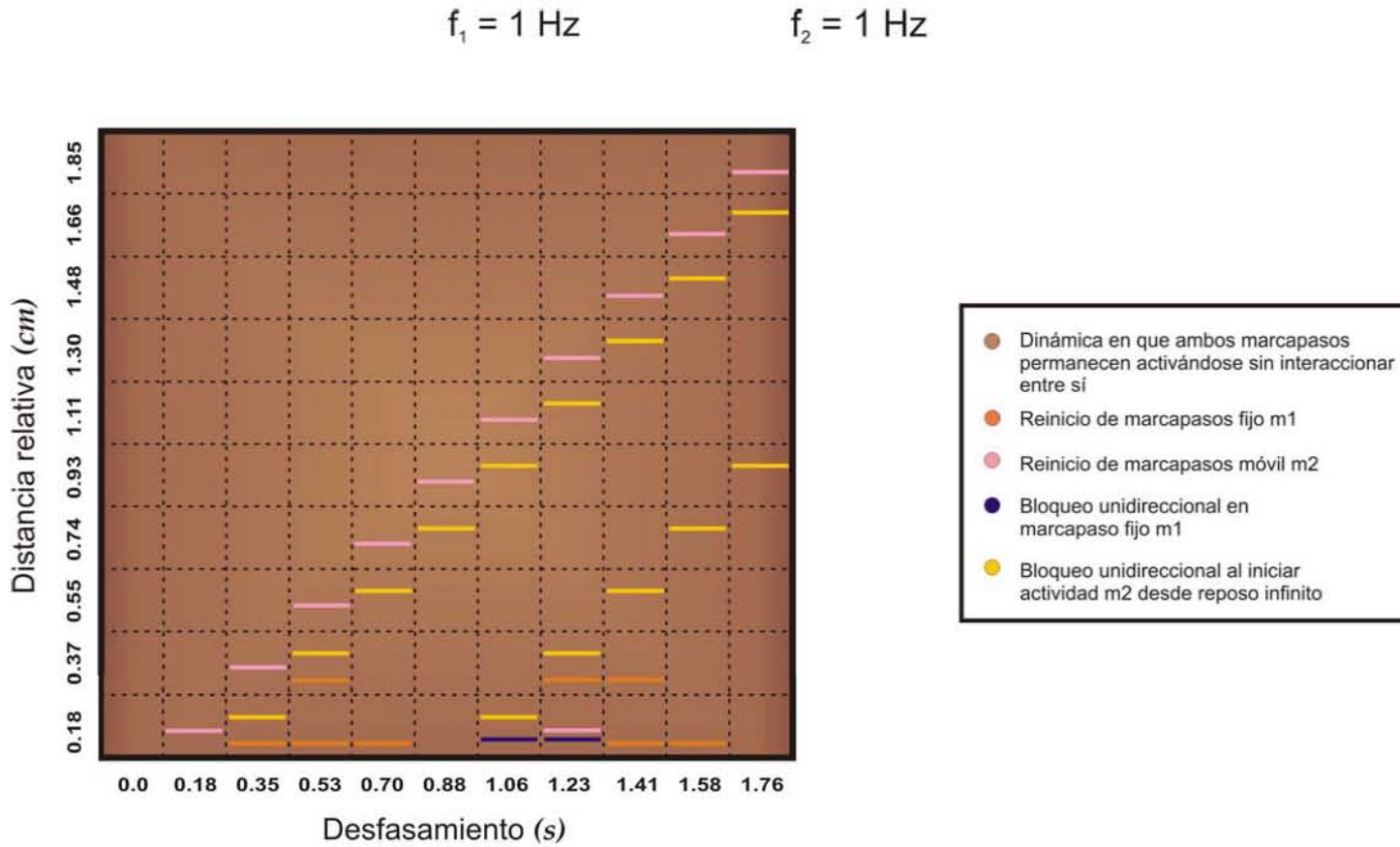


Figura 3.26. Diagrama de fase que muestra el protocolo de simetría en frecuencia para la frecuencia de referencia 1 Hz. Se tiene el mismo comportamiento de dinámica estabilizada respecto del protocolo de simetría anterior, aunque se observa un cambio en los patrones repetitivos de las dinámicas transitorias, así como una nueva variedad de dinámica transitoria, en color azul marino.

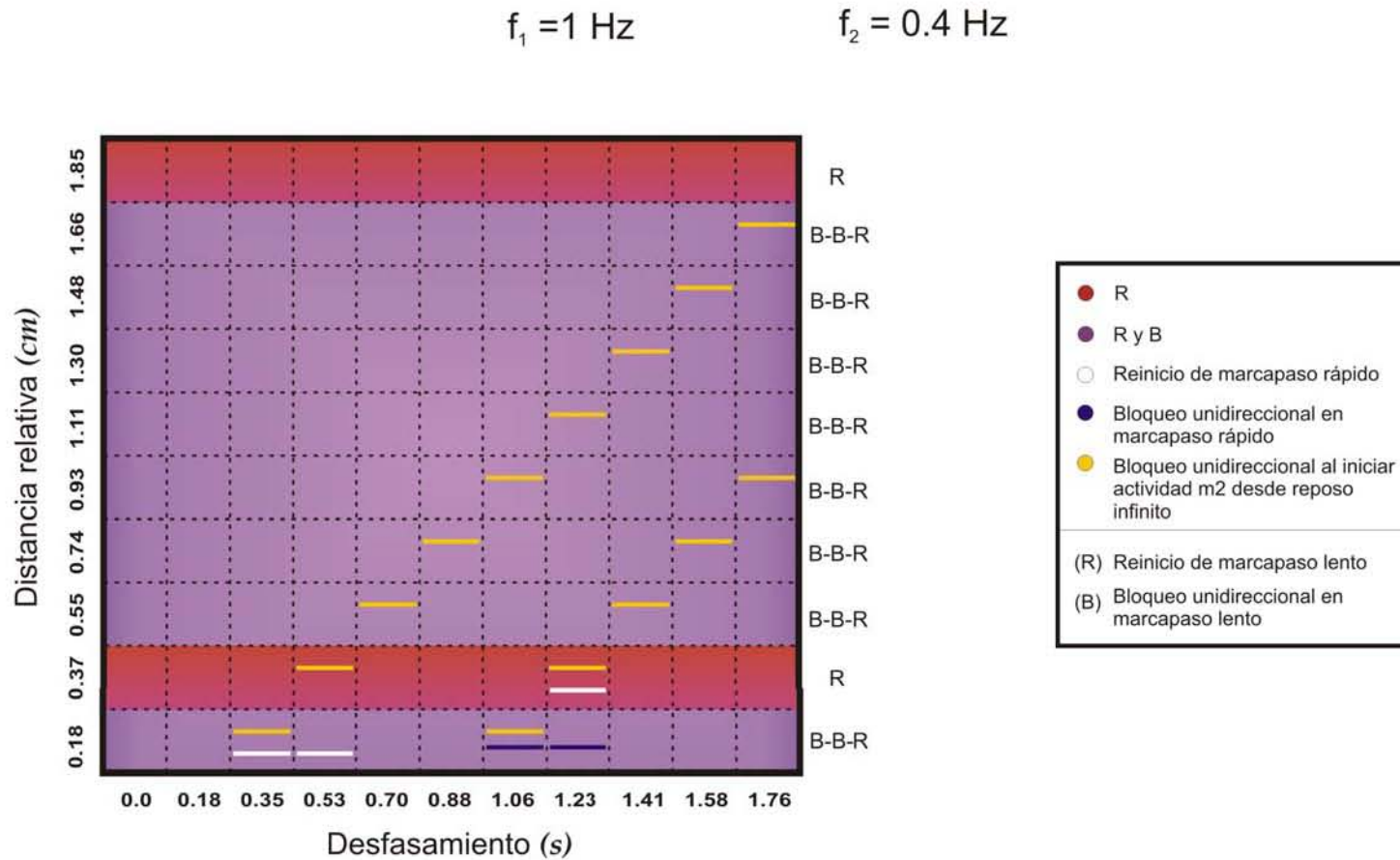


Figura 3.27. Diagrama de fase para el protocolo en que  $m_2$  tiene frecuencia 0.4 Hz. Se aprecia la variación en dinámicas estabilizadas respecto de los protocolos de simetría pues los colores cambiaron, además de que ahora estas dinámicas consisten en secuencias complejas de ritmos. También se tiene otra variedad de dinámicas transitorias, sin embargo aquéllas en amarillo permanecen. En el margen derecho del diagrama se especifica cada una de las secuencias repetidas en todos los casos de desfaseamiento, dada una distancia relativa; pero variantes para diferentes distancias relativas.

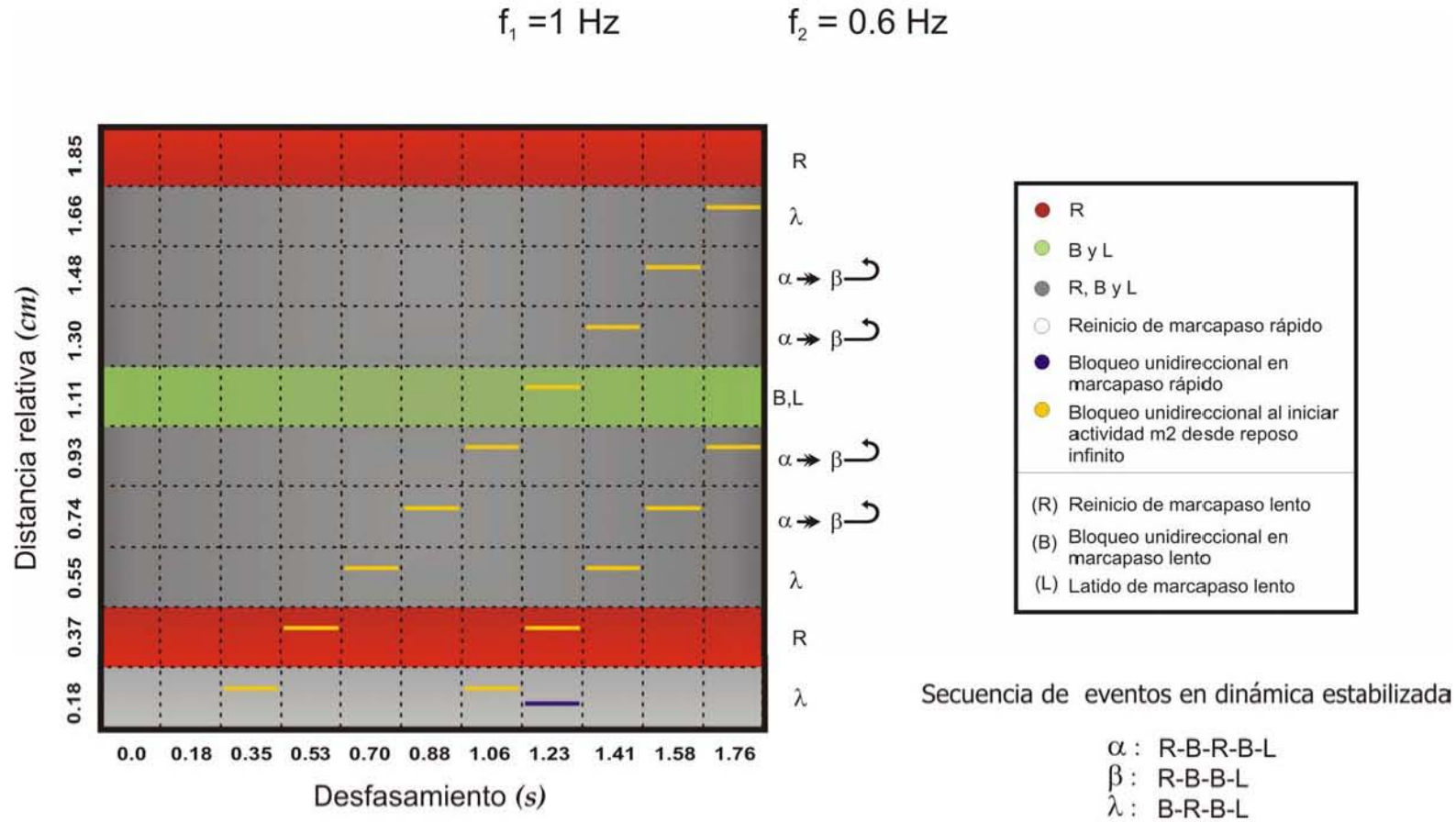


Figura 3.28. Diagrama de fase para el protocolo en que  $m_2$  tiene frecuencia 0.6 Hz. Nuevamente, se aprecia la variación en dinámicas estabilizadas respecto de los protocolos anteriores pues los colores son diferentes, aunque existe repetición de la dinámica estabilizada en R. En los casos de distancia relativa 0.74, 0.93, 1.30 y 1.48 cm el código de secuencias indica que éstas alternan. El color gris claro que se tiene para distancia relativa de 0.18 cm indica mezcla de las dinámicas representadas por los colores gris y blanco. Las dinámicas transitorias en amarillo permanecen.

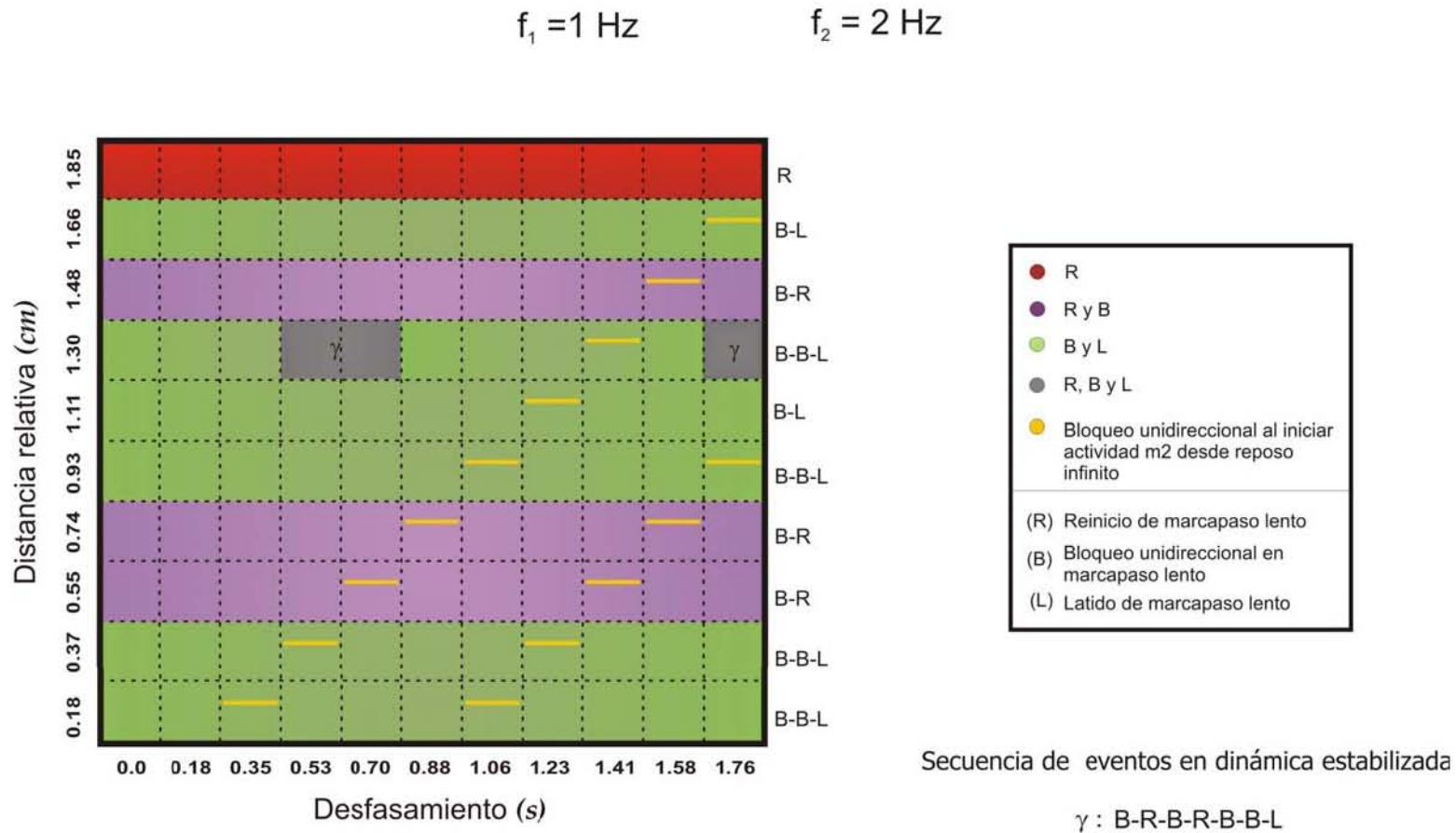


Figura 3.29. Diagrama de fase para el protocolo en que  $m_2$  tiene frecuencia 2 Hz. Nuevamente, se aprecia la variación en dinámicas estabilizadas respecto de los protocolos anteriores. En este diagrama se pueden ver claramente los casos especiales que presentan la secuencia  $\gamma$ , los cuales revelan sensibilidad en las condiciones del sistema. Las dinámicas transitorias en amarillo permanecen. Dado que no existen dinámicas de transición sobre el marcapasos rápido, estos resultados muestran el dominio de dicho marcapasos sobre la dinámica desarrollada.

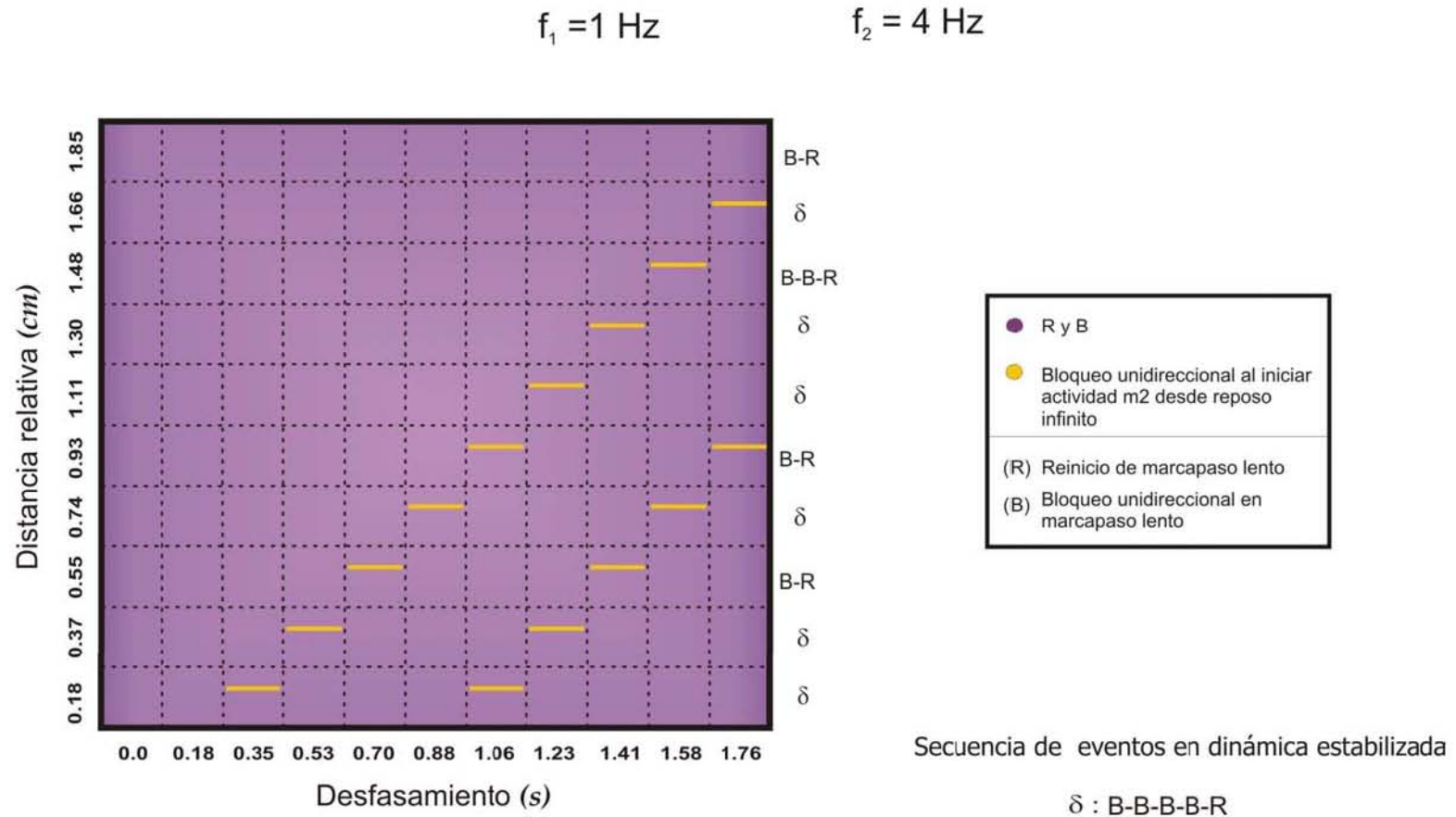


Figura 3.30. Diagrama de fase para el protocolo en que  $m_2$  tiene frecuencia 4 Hz. Se puede ver una homogeneidad en los fenómenos que conforman las dinámicas estabilizadas, aunque presentan secuencias diferentes. De nuevo, no existen dinámicas de transición sobre el marcapasos rápido, por lo que estos resultados también muestran el dominio de tal marcapasos rápido sobre la dinámica desarrollada. Aún así, las dinámicas transitorias en amarillo permanecen.

## Capítulo IV

### Discusión

#### 1. De métodos de análisis

Es necesario recalcar que los tres métodos de análisis empleados: 1) visualización de animaciones con determinación de puntos de colisión, 2) visualización de los registros de potencial en cada marcapasos, y 3) vistas panorámicas de toda la actividad en espacio y tiempo, son complementarios por lo que no debería prescindirse de ninguno de ellos. La necesidad de un análisis conjunto puede verse al analizar resultados parciales en los casos en que ocurren secuencias complejas; como aquéllos obtenidos con el protocolo de frecuencia 0.6 Hz. Además, el hecho de poder contar con métodos de análisis diferentes y metodológicamente independientes, deja un menor margen de dudas ante la interpretación de los resultados, aunado esto al hecho de que tal interpretación es análoga a la expuesta en trabajos experimentales.

#### 2. Sobre el modelo teórico

Como se había mencionado en la introducción de este trabajo, el alcance en propósito del modelo teórico empleado: el sistema de ecuaciones (2.1), está basado en resultados experimentales, los cuales consideran las dimensiones y propiedades de anillos de células ventriculares embrionarias y cultivadas, conteniendo dos regiones cuya actividad es periódica y autónoma, diferentes entre sí, que les permite simular la *coexistencia de actividad* de marcapasos, ya sean naturales, subsidiarios o ectópicos, lo cual puede conducir a la presencia de ritmos anormales en el corazón. Cabe resaltar que es un modelo simple, capaz de reproducir solamente aspectos cualitativos de los procesos involucrados en los mecanismos celulares de intercambio iónico, los cuales, en conjunción constituyen el “verdadero” cambio de voltaje a través de las membranas celulares, que representa la base de nuestro estudio. Así pues, los resultados presentados

proporcionan una descripción cualitativa y aproximada de las dinámicas que se pudieran tener en el corazón. Además, no se olvide que el modelo es unidimensional. Sin embargo, tales resultados permiten acercarnos al entendimiento de las posibles causas que generan los ritmos complejos del corazón, como ocurre en algunas arritmias cardíacas.

Por otro lado, aún cuando el modelo es simplificado, contiene una variabilidad de parámetros cuyos valores se pueden fijar de manera arbitraria, sin perder el objetivo a reproducir. Tales parámetros son representativos de procesos celulares involucrados en la respuesta eléctrica de la membrana celular, como la dinámica de acumulación del ión potasio en el exterior celular, o de sodio en el interior de la membrana. La variación de estas dinámicas en células marcapasos se piensa que ocurre durante el fenómeno de supresión por sobreactivación (overdrive suppression) [Ar 95] [Ar 97], cuando se deprime la actividad debido a la perturbación intensa del sistema. Por lo tanto, el explorar los efectos de la variación en estos parámetros proporcionará una descripción que se acerque más al proceso real de variación de voltaje transmembranal en las células cardíacas, bajo distintas condiciones. En este trabajo se considera que la dinámica de acumulación de un ión en el interior de la membrana ocurre de manera invariante e igual en ambos marcapasos, de modo que los parámetros representativos, aparte de  $z$  e incluidos en la ecuación diferencial de esta variable, se asumieron constantes.

Finalmente, los parámetros que resultan ser de mayor importancia son  $\Delta t$ ,  $\Delta x$  y la constante de difusión  $D$ , pues no pueden variar de manera tan arbitraria, ya que la relación entre ellos determina la estabilidad de la integración numérica y la correspondencia con las dimensiones reales del sistema que se quiere modelar.

### **3. De resultados generales**

Una vez obtenidos los resultados se tienen las siguientes observaciones:

- a. Para el caso en el que no se considera cinética de acumulación de un ión positivo dentro de las células marcapasos, al tener la situación de simetría total (posiciones

antípodas, misma frecuencia y sincronía de activación), la dinámica desarrollada en el anillo es completamente estable, con cada marcapasos activándose a su ritmo normal, al no haber interacción entre las ondas propagadas con los marcapasos de manera que no existe perturbación de sus propiedades intrínsecas.

- b. Cuando se rompe la simetría solamente variando la posición relativa entre los marcapasos, la dinámica sigue siendo estable, sin haber tampoco interacción entre marcapasos, pero es notoria la asimetría pues los sitios de colisión de las ondas propagadas también cambian de posición.
- c. Cuando además se rompe la simetría variando el tiempo relativo de activación entre uno y otro marcapasos, existe entonces interacción entre ambos y se presentan dinámicas que reflejan perturbación en su activación intrínseca, siendo tal perturbación debida al paso de una onda de excitación por encima del marcapasos justo antes del momento de activación.
- d. El efecto de tales perturbaciones se ve mayormente reflejado para los casos en que, además de lo anterior, se varía la frecuencia intrínseca de activación de un marcapasos respecto del otro, considerando para este efecto la acumulación del ión positivo dentro la célula marcapasos, es decir variación de la variable  $z$ , pues pudo observarse cómo se desencadenaron varios ritmos complejos. Además, para estos casos de variación en frecuencia, existen dos tipos de dinámicas: transitorias y estabilizadas en el tiempo. Las transitorias siempre preceden a las estabilizadas, y en los diagramas de fase representan regiones de vulnerabilidad en las cuales si el sistema alcanza tales dinámicas y repentinamente cambiara sus condiciones, las dinámicas estabilizadas resultantes podrían ser diferentes a las que aquí se reportan. Sin embargo, fue posible notar la existencia de patrones repetitivos en los dos tipos de dinámicas desarrolladas, inclusive al variar relativamente la frecuencia de activación. Estos patrones repetitivos van de acuerdo con lo que se ha observado en los modelos experimentales [Go 03], [Hw 05].



- e. Los resultados mostrados para la frecuencia de 2 Hz, en los que se nota la sensibilidad de las dinámicas a las condiciones del sistema, y se muestra una variedad de secuencias complejas repetitivas, se pueden analogar con lo que clínicamente se conoce como *ballet cardiaco*, pues este término es empleado para describir registros electrocardiográficos que despliegan secuencias de patrones repetitivos de contracción ventricular, las cuales pueden representar un repentino riesgo de muerte dado que han ocurrido precediendo a la fibrilación ventricular [Sm 69]. Además, estos resultados de frecuencia 2 Hz, junto con los de 4 Hz revelaron que el marcapasos rápido impone su ritmo sobre el marcapasos lento (1 Hz), tomando así el dominio de la dinámica.
  
- f. Por último, el valor de los parámetros  $\Delta t$ ,  $\Delta x$  y  $D$  en este trabajo, junto con el valor considerado de velocidad de propagación de ondas y de duración de periodo refractario de las células cardiacas, permitieron modelar un anillo unidimensional de 3.7 cm de longitud y los resultados obtenidos no revelaron la presencia de reentrada en el anillo, a diferencia de los obtenidos en [Na 00] donde se simula un anillo de menor longitud. Sin embargo, sí existieron casos cuyos resultados revelaron una tendencia a este fenómeno. Esto implica que, es la combinación de relaciones entre las propiedades biofísicas del sistema y las dimensiones de la trayectoria cerrada por la cual puede circular una onda de excitación la que determina la presencia o ausencia de fenómenos que causan ritmos anormales. De otra manera, la gravedad que puede representar una onda de excitación proveniente de algún foco ectópico, depende de la interacción entre las propiedades biofísicas y las dimensiones del medio donde se propague, la cual es considerablemente dinámica.

#### 4. Perspectivas

De acuerdo a lo planteado en las secciones anteriores, este trabajo puede ampliarse para explorar las dinámicas que se tendrían en cualquier anillo que por sus dimensiones resultara relevante, ya fuese por situaciones de interés clínico, modelando

por ejemplo las dimensiones de anillos anatómicos (vasos), ó circundantes a porciones de tejido inexcitable, como cicatrices en tejido infartado [Be 05]; u otros intereses que también resulten en aplicaciones clínicas [Co 93]. La cicatrices pueden ser muy pequeñas, por lo que también resulta de interés estudiar anillos de pequeñas dimensiones.

Así también, queda por explorar la situación al variar la dinámica de acumulación del ión positivo en un marcapasos respecto al otro, incluyendo el fenómeno de supresión por sobreactivación, pues esto contribuiría a enriquecer la descripción general de la dinámica en cualquier anillo. Además, la sugerencia de ampliar el estudio considerando las situaciones anteriores, tiene justificación en el hecho de que, tanto en el caso clínico como en experimentales [Hw 05], se tienen observaciones y resultados sobre la actividad cardiaca que exhiben ritmos complejos, con patrones multiestables. Estos resultados no han podido ser explicados del todo, dado que dichos patrones de ritmos pueden ser originados por diversas causas, tales como la presencia de un foco anormal de actividad, por ondas de excitación que circulan alrededor de una trayectoria de reentrada, por variaciones en las propiedades electrofisiológicas del tejido ó como ya se dijo por efecto de la combinación de estos mecanismos [Gl 05].

Finalmente, como revelan los resultados de este trabajo, es posible emplear el modelo simplificado aquí presentado, para ponderar los efectos que sobre los ritmos de actividad tienen los mecanismos mencionados, ya sea de manera individual o en diversas combinaciones de ellos, pues hemos mostrado que pueden generar patrones transitorios, estables o multiestables.

## **Capítulo V**

### **Conclusiones**

El desarrollo de este trabajo permitió explorar la generalidad teórica del resultado encontrado con anterioridad: propagación de ondas de despolarización en un anillo unidimensional de tejido cardíaco que contiene dos regiones con actividad periódica y autónoma, las cuales se distinguen como marcapasos, cuando se varían: la posición, el desfase, y la frecuencia intrínseca de activación de una región marcapasos respecto de la otra. Estas regiones con actividad autónoma pueden simular marcapasos naturales o ectópicos.

Se propusieron tres métodos de análisis de las dinámicas desarrolladas para toda la variedad de casos, y los resultados se resumen en diagramas de fase que permiten caracterizar de manera cualitativa la dinámica en el anillo de tejido cardíaco bajo diferentes condiciones. Durante el desarrollo del trabajo, pudo observarse que no puede prescindirse de ninguno de los tres métodos de análisis y permiten una buena interpretación de los resultados ya que, en conjunto, logran describir detalles temporales puntuales y temporo-espaciales globales.

En los diagramas de fase se observa que la variación en la frecuencia relativa es el factor de mayor efecto sobre la dinámica en el anillo. La variación en la distancia relativa fue el segundo factor de mayor efecto, lo cual cobra relevancia al considerar la posibilidad de anillos o trayectorias de diferentes dimensiones, y por último se tiene el efecto de variar el desfase de activación.

Se encontró una variedad de dinámicas desarrolladas en el anillo. Algunas dinámicas implicaron ritmos complejos y otras mostraron el predominio del ritmo de un marcapasos sobre el otro y, por tanto, sobre la dinámica alcanzada. Además, se observó que estas dinámicas surgen por la interacción entre las ondas que se propagan en el anillo

y la actividad de los marcapasos que se encuentran inmersos en él, por lo que sus posiciones relativas cobran mayor interés.

Aún cuando existieron diversos ritmos, se encontraron patrones repetitivos de ellos. Esto va de acuerdo con lo observado en resultados experimentales y en algunos casos clínicos, los cuales exhiben ritmos complejos, con patrones multiestables. Sin embargo, algunos de los resultados experimentales encontrados en la actualidad no han podido ser explicados, dado que pueden ser causados por diversos mecanismos.

Por último, dadas las dimensiones del anillo modelado, no se tuvo presencia del fenómeno de reentrada. Así pues, de acuerdo a estos resultados, la interacción entre las propiedades biofísicas con las dimensiones de la trayectoria cerrada y/o del medio por los cuales se propague una onda de excitación proveniente de algún foco ectópico, representa una causa que determina la presencia o ausencia de fenómenos que causan ritmos anormales, o bien del grado de amenaza que pueden significar.

Así, los resultados encontrados en esta investigación constituyen una vía para ayudar a discernir qué mecanismo es responsable o de mayor contribución a la presencia de algún ritmo anormal o de riesgo.

De manera general, el estudio desarrollado contribuye a entender las interacciones en la actividad eléctrica del tejido cardíaco que causan arritmias reentrantes.

## Apéndice 1

**Modelo de Cable para la propagación de un impulso eléctrico a lo largo de la membrana celular** [Fl 92] [Ke 98]

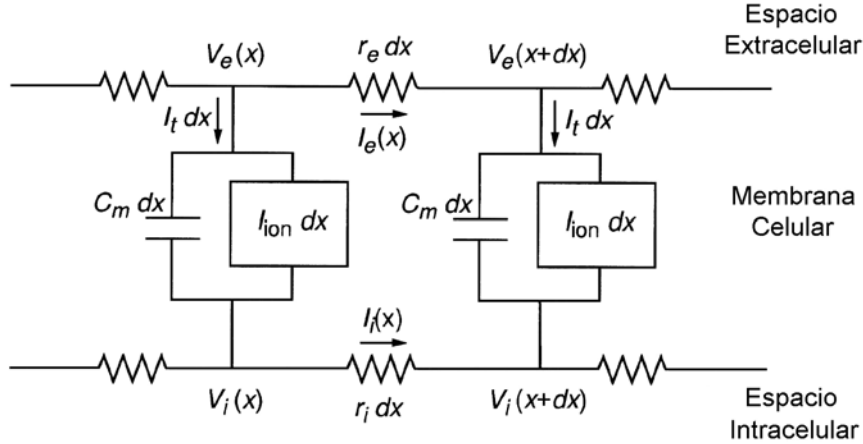


Figura A.1. Esquema del modelo de cable para la membrana celular.

En el modelo de cable se analoga a la membrana celular con un cable de extensión infinita. Además, se supone que la membrana actúa como un capacitor y que la impedancia debida al fluido intercelular actúa como resistencia. Así pues, en el esquema de la figura A.1,  $C_m$  representa la capacitancia por unidad de longitud  $dx$ , e  $I_{ion}$  la densidad de corriente de iones a través de la membrana.  $I_t$  representa la corriente transmembranal, es decir la corriente total, por unidad de longitud, que entra o sale de la membrana debida a la corriente a través del capacitor y la corriente de iones.  $V_i$  y  $V_e$  son las diferencias de voltaje intra y extracelulares respectivamente, de manera que la diferencia de voltaje total es  $V = V_i + V_e$ . Dado que la razón de cambio de la cantidad de carga  $Q$ , separada por el capacitor está dada por  $dQ/dt$ , y la diferencia de voltaje total a través del capacitor dada por  $V = Q/C_m$ , entonces

$$I_t = C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion} \quad (A.1)$$

## Apéndice 1

Por otro lado, la suma de las corrientes  $I_i$  e  $I_e$  determina la corriente total axial  $I_a$ , a lo largo de la membrana, es decir:  $I_a = I_i + I_e$ . Si  $R$  es la resistencia total por unidad de longitud, dada por  $R = r_i + r_e$ , donde  $r_i$  y  $r_e$  son las resistencias por unidad de longitud intra y extracelulares respectivamente, empleando la ley de Ohm se obtiene que

$$\frac{\partial V}{\partial x} = RI_a \quad (\text{A2})$$

Además, si  $I_t$  es la densidad de corriente a través de la membrana, entonces

$$\frac{\partial I_a}{\partial x} = I_t \quad (\text{A3})$$

por lo tanto, empleando A1, A2 y A3 se obtiene

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = RI_t = R \left[ C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right] \quad (\text{A4})$$

que es la forma dimensional de la primera ecuación del sistema (2.1). Para llegar a la forma adimensional empleada en este trabajo, se emplean cambios de variables detallados en [Ke 98].

## Apéndice 2

### Aproximación de Laplaciano para integración numérica de las ecuaciones (2.1)

[Lo 03]

Primeramente, consideramos una aproximación de la derivada parcial de  $v$  con respecto de la variable espacial  $x$ :

$$\frac{\partial v}{\partial x} \approx \frac{v_j - v_{j-1}}{\Delta x} \quad (\text{A5})$$

Luego, partiendo de la ecuación anterior, obtenemos la aproximación de la segunda derivada parcial de  $v$  con respecto de  $x$ :

$$\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \approx \frac{\partial}{\partial x} \left( \frac{\partial v}{\partial x} \right) \approx \frac{\partial}{\partial x} \left[ \frac{v_j - v_{j-1}}{\Delta x} \right] \approx \frac{\frac{v_{j+1} - v_j}{\Delta x} - \frac{v_j - v_{j-1}}{\Delta x}}{\Delta x} \quad (\text{A6})$$

y reordenando términos se obtiene:

$$\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} \approx \frac{v_{j+1} + v_{j-1} - 2v_j}{(\Delta x)^2} \quad (\text{A7})$$

De manera similar, para la derivada parcial de  $v$  con respecto de la variable temporal  $t$ , se tiene la siguiente aproximación:

$$\frac{\partial v_j}{\partial t} \approx \frac{v_j(t + \Delta t) - v_j(t)}{\Delta t} \quad (\text{A8})$$

Así, sustituyendo en la primera ecuación de (2.1), se obtiene:

Apéndice 1

$$\begin{aligned} \frac{v_j(t+\Delta t) - v_j(t)}{\Delta t} &= (v_j(t) + 0.1)(0.9 - v_j(t))(v_j(t) - 0.039) - w_j(t) + \\ &+ \frac{D}{(\Delta x)^2} (v_{j+1}(t) + v_{j-1}(t) - 2v_j(t)) + I \end{aligned} \quad (\text{A9})$$

y despejando  $v_j(t+\Delta t)$  obtenemos:

$$v_j(t+\Delta t) = v_j(t) + \Delta t \left[ \begin{aligned} &(v_j(t) + 0.1)(0.9 - v_j(t))(v_j(t) - 0.039) - w_j(t) \\ &+ \frac{D}{(\Delta x)^2} (v_{j+1}(t) + v_{j-1}(t) - 2v_j(t)) + I \end{aligned} \right] \quad (\text{A10})$$

que es la expresión para calcular el voltaje en el tiempo, en cada posición espacial de las células.

De manera análoga, se tiene una aproximación para la derivada parcial de  $w$  con respecto de la variable temporal  $t$ , y se obtiene la expresión para calcular  $w_j(t+\Delta t)$ :

$$w_j(t+\Delta t) = w_j(t) + \Delta t \left[ 0.005(v_j(t)) - 0.01w_j(t) + 0.005 \right] R(z, v) \quad (\text{A11})$$

y para la derivada temporal de  $z$ :

$$z(t+\Delta t) = z(t) + \Delta t \left[ -\gamma z + (\Delta z) \delta(t - t_{AP}) \right] \quad (\text{A12})$$