



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS

Dinámica de bifurcaciones en tiras de células  
cardíacas isquémicas descritas por un sistema  
de ecuaciones diferenciales

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MATEMÁTICO

P R E S E N T A :

ENRIQUE PALACIOS BONETA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JORGE HUMBERTO ARCE RINCÓN

2010



FACULTAD DE CIENCIAS  
UNAM





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS  
Secretaría General  
División de Estudios Profesionales

Votos Aprobatorios

ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ  
Jefe de la División de Estudios Profesionales  
Facultad de Ciencias  
Presente

Por este medio hacemos de su conocimiento que hemos revisado el trabajo escrito titulado:

**Dinámica de bifurcaciones en tiras de células cardíacas isquémicas descritas por un sistema de ecuaciones diferenciales**

realizado por **Palacios Boneta Enrique** con número de cuenta **0-9758599-8** quien ha decidido titularse mediante la opción de tesis en la licenciatura en **Matemáticas**. Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Propietario Dra. Gertrudis Hortensia González Gómez

Propietario Dra. Catherine García Reimbert

Propietario Tutor Dr. Jorge Humberto Arce Rincón

Suplente Dra. Susana Castillo Rojas

Suplente M. en C. María Lourdes Velasco Arreguí

Atentamente,

"POR MI RAZA HABLARÁ EL E

Ciudad Universitaria, D. F., a 28 de febrero de 2010

EL COORDINADOR DEL COMITÉ ACADÉMICO DE LA LICENCIATURA EN MATEMÁTICAS



FACULTAD DE CIENCIAS  
CONSEJO DEPARTAMENTAL  
MATEMÁTICAS

M. EN C. FRANCISCO DE JESÚS STRUCK CHÉVEZ

Señor sinodal: antes de firmar este documento, solicite al estudiante que le muestre la versión digital de su trabajo y verifique que la misma incluya todas las observaciones y correcciones que usted hizo sobre el mismo.

MAG/CZS/cigs



## **Agradecimientos**

Quiero agradecer al Dr. Humberto Arce Rincón por la confianza depositada en mí y sobre todo su infinita paciencia para realizar este trabajo.

Agradezco también al jurado: Dra. Susana Castillo Rojas, Dra. Catherine García Reimbert, Dra. Gertrudis Hortensia González Gómez, M. en C. María Lourdes Velasco Arreguá; por su exhaustiva dedicación, comentarios que enriquecieron este trabajo y por todos los conocimientos que adquirí gracias a ellos.

A las Q.F.B. María Alicia Falcón Neri, Ana María Rocha T. y Araceli Torres Pérez por el soporte técnico.

Al Instituto de Ciencias Nucleares y su consejo interno por las recomendaciones y facilidades para realizar este trabajo, así como al Fis. Antonio Ramírez Fernández de la unidad de computo por el apoyo brindado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por la formación que me dió.

Y para terminar, a mis padres y a todos mis amigos que directa e indirectamente contribuyeron para lograr este trabajo.

# Índice general

|   |            |
|---|------------|
| <b>Resumen</b>  | <b>VII</b> |
| <b>Índice de contenido</b>                            | <b>IX</b>  |
| <b>Lista de figuras</b>                               | <b>XI</b>  |
| <b>1. Introducción</b>                                | <b>1</b>   |
| 1.1. Antecedentes . . . . .                           | 1          |
| 1.2. Fibrilación Isquémica . . . . .                  | 6          |
| 1.3. Potencial de acción . . . . .                    | 9          |
| 1.4. Ritmos en preparaciones experimentales . . . . . | 12         |
| 1.5. Simulaciones de tejido isquémico . . . . .       | 19         |
| 1.6. Objetivos . . . . .                              | 23         |
| <b>2. Modelos y métodos</b>                           | <b>25</b>  |
| 2.1. Modelos electrofisiológicos . . . . .            | 25         |
| 2.2. Modelo de Hodgkin-Huxley . . . . .               | 27         |

---

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3. Modelo de Noble: <i>Fibras de Purkinje</i> . . . . . | 30        |
| 2.4. Modelo de Beeler-Reuter (B-R) . . . . .              | 32        |
| 2.5. Modelo de Luo-Rudy 1991 (LR-91) . . . . .            | 33        |
| 2.6. Modelo de Cable . . . . .                            | 35        |
| 2.7. Ecuación de cable . . . . .                          | 36        |
| 2.8. Integración Numérica . . . . .                       | 38        |
| <b>3. Simulaciones</b>                                    | <b>41</b> |
| 3.1. Resultados para una célula . . . . .                 | 42        |
| 3.2. Resultados para la tira de 2 cm . . . . .            | 48        |
| 3.2.1. Presentación por paneles . . . . .                 | 48        |
| 3.2.2. Presentación en 3D . . . . .                       | 55        |
| 3.2.3. Perfiles de voltaje máximo . . . . .               | 64        |
| <b>4. Diagramas de Bifurcación</b>                        | <b>69</b> |
| <b>5. Discusión de los resultados</b>                     | <b>77</b> |
| <b>6. Conclusiones</b>                                    | <b>81</b> |
| <b>Bibliografía</b>                                       | <b>83</b> |
| <b>Índice alfabético</b>                                  | <b>85</b> |

# Índice de figuras

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1.1.  | Principales causas de mortalidad en México durante 2008. . . . .   | 2  |
| 1.2.  | Esquema del sistema de conducción eléctrica del corazón . . . . .  | 4  |
| 1.3.  | Tipos de electrocardiograma. . . . .   | 5  |
| 1.4.  | Electrocardiograma de Muerte Súbita . . . . .  | 8  |
| 1.5.  | Potenciales de acción en diferentes regiones del corazón . . . . .   | 10 |
| 1.6.  | Electrocardiogram y la señal del potencial de acción monofásico (MAP) de un corazón . . .                                      | 13 |
| 1.7.  | Bifurcaciones por duplicación de periodo y comportamiento irregular experimental . . . .                                       | 14 |
| 1.8.  | Un ejemplo de bifurcaciones de un periodo doble . . . . .  | 15 |
| 1.9.  | Ejemplos de 16:16 y dinámica irregular en fibras de Purkinje de un canino . . . . .  | 16 |
| 1.10. | Se presenta simultáneamente diferentes patrones de oscilaciones . . . . .  | 17 |
| 1.11. | Bifurcaciones por duplicación y cuadruplicación del periodo experimental . . . . .   | 18 |
| 1.12. | Propagación de los frentes de onda cardíacos para tres concentraciones de potasio externo .                                    | 20 |
| 1.13. | Diagrama global de bifurcaciones . . . . .   | 22 |
|       |  |    |
| 2.1.  | Circuito eléctrico equivalente propuesto por Hodgkin y Huxley . . . . .  | 29 |
| 2.2.  | Potencial de acción obtenido con el modelo de Beeler-Reuter. . . . .   | 33 |
|       |  |    |
| 3.1.  | Fases de un potencial de acción simulado . . . . .   | 43 |
| 3.2.  | Diferentes potenciales de acción dependiendo de la concentración de potasio en una célula                                      | 44 |
| 3.3.  | Ritmos en una célula. . . . .  | 46 |
| 3.4.  | Propagación de una Tira sana $[K^+]_o = 5.4 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos. . . . .                               | 49 |
| 3.5.  | Tira con 2 cm (a) $[K^+]_o = 5.4 \text{ mM}$ y (b) $[K^+]_o = 13.100 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos               | 50 |
| 3.6.  | Tira con 2 cm (a) $[K^+]_o = 13.17 \text{ mM}$ y (b) $[K^+]_o = 13.3 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos               | 51 |
| 3.7.  | Tira con 2 cm (a) $[K^+]_o = 13.388 \text{ mM}$ y (b) $[K^+]_o = 13.454 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .  | 52 |
| 3.8.  | Tira con 2 cm (a) $[K^+]_o = 13.458 \text{ mM}$ y (b) $[K^+]_o = 13.4735 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . . | 53 |
| 3.9.  | Tira con 2 cm (a) $[K^+]_o = 13.4750 \text{ mM}$ y (b) $[K^+]_o = 13.49 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .  | 54 |
| 3.10. | Ritmo 1:0 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.6 \text{ mM}$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .                               | 54 |
| 3.11. | Ritmo 1:1 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 5.4$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .   | 58 |
| 3.12. | Ritmo 1:1 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.1$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .  | 59 |
| 3.13. | Ritmo 2:2 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.15$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .   | 59 |

|  |    |
|--|----|
| 3.14. Ritmo 2:1 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.25$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .   | 60 |
| 3.15. Ritmo 4:2 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.4$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .    | 60 |
| 3.16. Ritmo 4:1 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.452$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .  | 61 |
| 3.17. Ritmo 8:2 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.4566$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . . | 61 |
| 3.18. Ritmo 4:1 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.4735$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . . | 62 |
| 3.19. Ritmo 4:0 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.477$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .  | 62 |
| 3.20. Ritmo 2:0 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.49$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .   | 63 |
| 3.21. Ritmo 1:0 Tira con 2 cm de $[K^+]_o = 13.6$ con estímulos cada 0.4 segundos . . . . .    | 63 |
| 3.22. Perfiles Máximos con concentraciones de $[K^+]_o$ diferentes . . . . .                   | 65 |
| 3.23. Ritmos con perfiles Máximos variando la concentración de $[K^+]_o$ . . . . .             | 67 |
| 4.1. Diagrama de Bifurcación 2cm . . . . .   | 70 |
| 4.2. Diagrama de Bifurcación 3cm . . . . .   | 71 |
| 4.3. Diagrama de Bifurcación 4cm . . . . .   | 72 |
| 4.4. Diagrama de Bifurcación 5cm . . . . .   | 73 |
| 4.5. Diagrama de Bifurcación 6cm . . . . .   | 74 |

## Resumen

El desarrollo de la computación unido al uso de modelos matemáticos, ha favorecido el avance de investigaciones a partir de realizar simulaciones de procesos fisiológicos. En el caso del tejido cardíaco, se han logrado analizar los mecanismos que intervienen al desencadenar potenciales de acción bajo diversas condiciones de trabajo de las células. Las simulaciones basadas en modelos de reacción-difusión permiten estudiar, en condiciones controladas, los cambios físico-químicos que ocurren en las membranas celulares, ya sean éstas excitables o autooscilantes. Sin embargo, hasta el momento no se han llegado a explicar completamente las causas que originan fenómenos como las taquicardias y las arritmias. Las arritmias cardíacas son alteraciones del funcionamiento eléctrico normal del corazón y constituyen una de las principales causas de mortalidad en el mundo.

Hoy en día, el estudio de los mecanismos de las arritmias provocadas por condiciones isquémicas se sitúa sobre dos ámbitos de investigación: por un lado, el análisis de señales cardíacas registradas mediante sistemas de registro con electrodos en estudios clínicos y/o experimentales, tales como los electrocardiograma; por otro lado, el análisis de la dinámica de las células cardíacas a partir de estudios experimentales *in-vitro*.

Se ha documentado clínica, experimental y teóricamente la existencia de ritmos en los tejidos cardíacos, relacionados con el buen o mal funcionamiento del corazón. En particular se ha observado, en trabajos anteriores [13], integrando numéricamente el modelo de una hoja de tejido parcialmente isquémico, la ocurrencia de la secuencia de ritmos “ $1 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \rightarrow 8 \rightarrow$  bloqueo completo”, a medida que avanza la condición isquémica. En un sistema unidimensional con tres secciones, la primera y tercera constituidas por tejido sano, mientras que la central por 0.5 centímetros de tejido isquémico, se observó la secuencia de ritmos “ $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow$  bloqueo” al incrementarse la isquemia. Si la región isquémica tiene un centímetro de longitud, la secuencia de ritmos pasa a ser “ $1 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \rightarrow 6 \rightarrow 8 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ ”. En el mismo trabajo se indica que si la sección isquémica pasa a dos centímetros, la secuencia anterior se transforma en “ $1 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \rightarrow 8 \rightarrow 4 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ ”. Estos cambios en las secuencias, cuando aumenta el tamaño de la zona isquémica hacen preguntarse: ¿las secuencias cambian permanentemente con el incremento del tamaño de la zona isquémica? y, de no hacerlo así, ¿hacia cual secuencia convergen?

El objetivo de esta tesis es responder las anteriores interrogantes, para lo que se integraron numéricamente las ecuaciones diferenciales que en 1991, propusieron Ching Hsing Luo y Yoran Rudy para tejido cardíaco, usando como parámetro del grado de isquemia la concentración de potasio externo de la célula. Se consideraron sistemas con dos, tres, cuatro, cinco y seis centímetros de longitud en la zona isquémica central.

Los resultados de las simulaciones, fueron analizados desplegando los potenciales de acción a lo largo del sistema unidimensional de tres maneras; páneles, en tres dimensiones y como perfiles de máximo voltaje. Además, se construyeron diagramas de bifurcaciones, integrando los voltajes a lo largo de toda la tira de tejido cardíaco y de la duración de la onda que atraviesa el sistema.

Se concluye que la secuencia de ritmos, no cambia a partir de los tres centímetros de longitud de la zona isquémica. Además, se considera que la secuencia se estabiliza, porque la propagación en la zona isquémica es definida en la parte inicial de esta zona; sin embargo, la confirmación de esta consideración requiere mayor investigación.

Palabras clave: Corazón, isquemia, fisiológicos, ritmos cardíaco, simulaciones

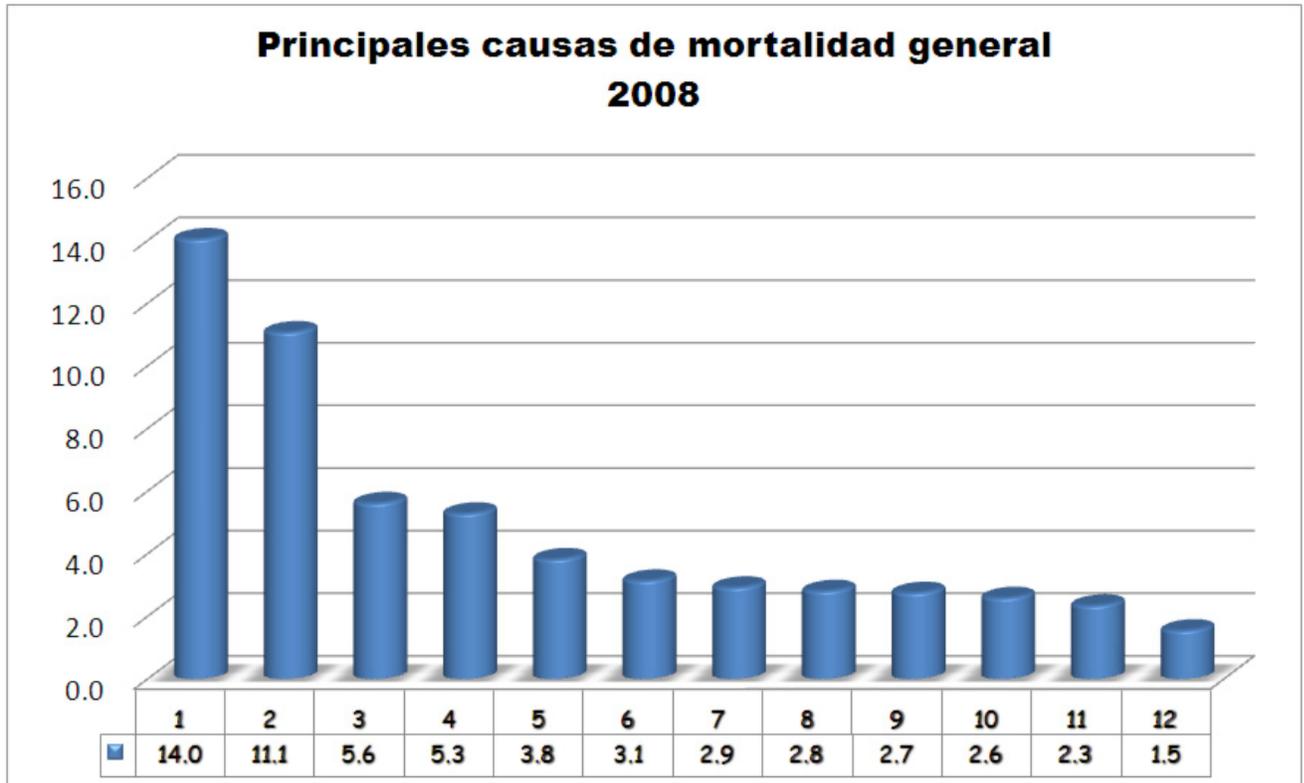
# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Antecedentes

El estudio del corazón nos permite acercarnos a un sistema flexible y dinámico, capaz de ajustarse a la demanda y a eventos inesperados, funcionando continuamente desde antes de nacer y hasta el último día de nuestra vida. El corazón late aproximadamente de cuatro a cinco millones de veces, haciendo circular un promedio de doscientos millones de litros de sangre en el transcurso de toda una vida, soportando cambios bruscos al latir desenfrenadamente en actividades físico demandantes, reduciendo al mínimo su actividad en un sueño profundo e incrementando la carga de trabajo en casos de obesidad y tabaquismo. Si la información sobre el corazón y casos de personas viviendo con sólo 38 % de tejido cardíaco sano, nos causan asombro, el estudio desde la perspectiva de las áreas físico-matemáticas resulta enigmático y desafiante ya que muestra muchas de las características de los sistemas no lineales. Sin embargo, la razón que nos lleva a analizar el sistema cardiovascular es que, desde hace varios años, sus trastornos se han convertido en una de las 3 principales causas de fallecimiento. La Secretaría de Salud reportó que

los accidentes cardiovasculares son el segundo motivo de muerte con un porcentaje del 11.1%, como se muestra en la figura: 1.1<sup>1</sup>.



**Figura 1.1** Las columnas representan el porcentaje de mortalidad en relación tasa y total de las siguientes enfermedades. (1) Diabetes mellitus, (2) Enfermedades isquémicas del corazón, (3) Enfermedad cerebrovascular, (4) Cirrosis, (5) Enfermedad pulmonar, (6) Accidentes de vehículo, (7) Enfermedades hipertensivas, (8) Infecciones respiratorias, (9) Afecciones originadas en el periodo perinatal, (10) Homicidios, (11) Nefritis, (12) Desnutrición calórico protéica

Cabe destacar que entre 65 y 85% de los pacientes de diabetes, fallecen por un problema cardíaco. Dentro de las distintas causas de estos accidentes, se destaca por su frecuencia, la ocurrencia de isquemias cardíacas, que consisten en la disminución transitoria o permanente del riego sanguíneo y consecuente disminución del aporte de oxígeno, de nutrientes y la eliminación de productos del metabolismo del tejido

<sup>1</sup>Sistema Nacional de Información en Salud <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>

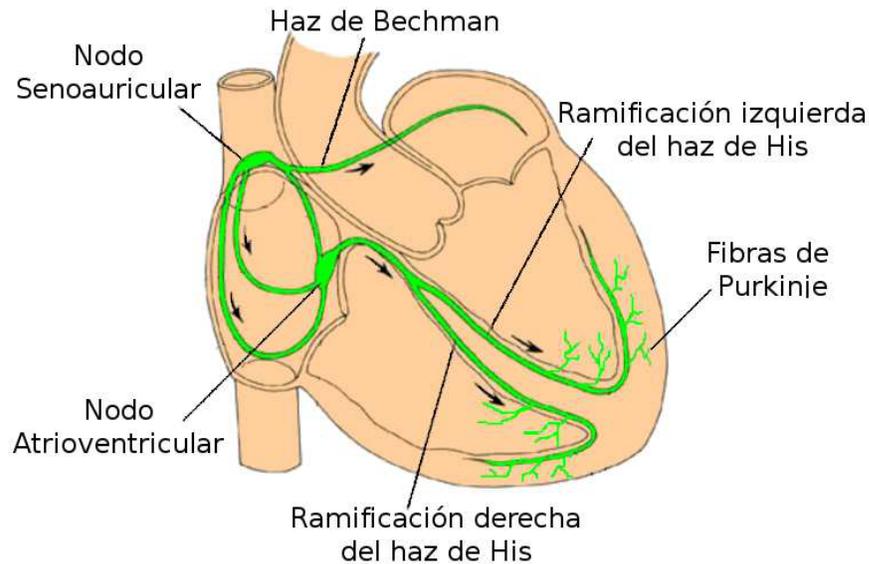
en ciertas zonas, generando cambios en las propiedades de conducción de las ondas cardíacas.

Las primeras manifestaciones de la existencia de una isquemia, consisten en distorsiones de los ritmos o patrones de conducción, ocurriendo inicialmente un fenómeno denominado alternancia, en que se turnan respuestas fuertes y débiles, en algunas zonas del corazón.

El corazón es una bomba muscular doble, que impulsa la sangre por medio de contracciones rítmicas a través de todo el aparato circulatorio, y pesa de 250 a 350 gramos teniendo una dimensión aproximada al puño de una persona adulta [15]. La eficiencia del corazón depende de la contracción sincrónica de ambos lados de éste y de que las etapas consecutivas del ciclo cardíaco, sigan un orden apropiado. Tal coordinación depende de que la onda de excitación, se disemine por el corazón mediante el sistema de conducción de impulsos, como se muestra en la figura 1.2.

El músculo cardíaco de mamífero es capaz de contraerse rítmicamente sin influencia externa; esta capacidad reside en las fibras del nodo senoauricular, que determinan la frecuencia de contracción de todo el miocardio, ya que es conocido como marcapaso cardíaco. Este nodo genera contracciones, con una frecuencia aproximada de 70 depolarizaciones por minuto. Estos impulsos se propagan por todo el corazón, de tal forma que originan la contracción de sus partes en el orden necesario.

Sin embargo, la frecuencia de la despolarización depende de los impulsos nerviosos, provenientes del sistema nervioso autónomo. Debido a que el nodo senoauricular está ampliamente innervado por fibras simpáticas y parasimpáticas, la estimulación simpática aumenta la frecuencia cardíaca y también la fuerza de contracción cardíaca, mientras que la estimulación parasimpática (nervio vago) disminuye la frecuencia. Como resultado, la frecuencia cardíaca suele disminuir durante el sueño, mientras que durante el ejercicio físico intenso, se incrementa el número de latidos.



**Figura 1.2** Esquema del sistema de conducción eléctrica del corazón

Desde su origen en el nodo senoauricular, la onda de despolarización se moviliza a lo largo de las vías auriculares internodales, hasta un segundo nodo de células especializadas: el nodo auriculoventricular.

Éste nodo constituye el único camino para conectar la musculatura auricular y la ventricular. Cuando la onda de despolarización llega a éste nodo, después de extenderse por la mayor parte de la musculatura auricular, las células de dicho nodo la retrasan momentáneamente, antes de dirigirla a los ventrículos.

A partir del nodo atrioventricular, la onda de despolarización se desplaza por un haz de fibras miocárdicas especializadas en la conducción: el *haz de His*. En estas fibras la onda de despolarización sólo circula en un sólo sentido y se sitúa por delante del nodo auriculoventricular, penetra en la división fibrosa que separa la musculatura auricular de la ventricular y entra en el tabique interventricular, en donde se divide en dos ramas, que pasan a los ventrículos izquierdo y derecho respectivamente. Finalmente se separan en numerosas ramas, propagándose hacia todas las partes del ventrículo y se dispersan en una red de fibras

en el tejido subendocárdico, desde donde numerosas ramificaciones pasan al miocardio. Las células del haz de His, conducen el impulso más rápidamente que las células musculares cardíacas comunes. Debido a esto, podemos darnos cuenta que son fundamentales las propiedades eléctricas de las células, ya que de ellas se derivan las condiciones necesarias para llevar a cabo el perfecto funcionamiento del corazón.

Las células del corazón se pueden clasificar en dos tipos: las **células marcapasos**; que laten a un ritmo independiente sincronizándose con sus adyacentes y las **células excitables**; que requieren un estímulo externo para poder latir y generalmente dicho estímulo, proviene de las células marcapaso. Las arritmias ocurren cuando el corazón late en forma inadecuada, resultado de la generación de uno o varios pulsos incorrectos originados en el nodo senoauricular. También por algún problema en la conducción del estímulo generado en las células marcapaso, ocasionando un ineficiente funcionamiento en el momento del bombeo de la sangre, ya sea por latir demasiado lento (menos de 60 latidos por minuto, bradicardia), no permitiendo bombear grandes cantidades de sangre o por latir demasiado rápido (más de 100 latidos por minuto, Taquicardia), impidiendo que los ventrículos se llenen correctamente de sangre.



**Figura 1.3** Tipos de electrocardiograma. Taquicardia Ventricular(VT), Fibrilación Ventricular(VF)

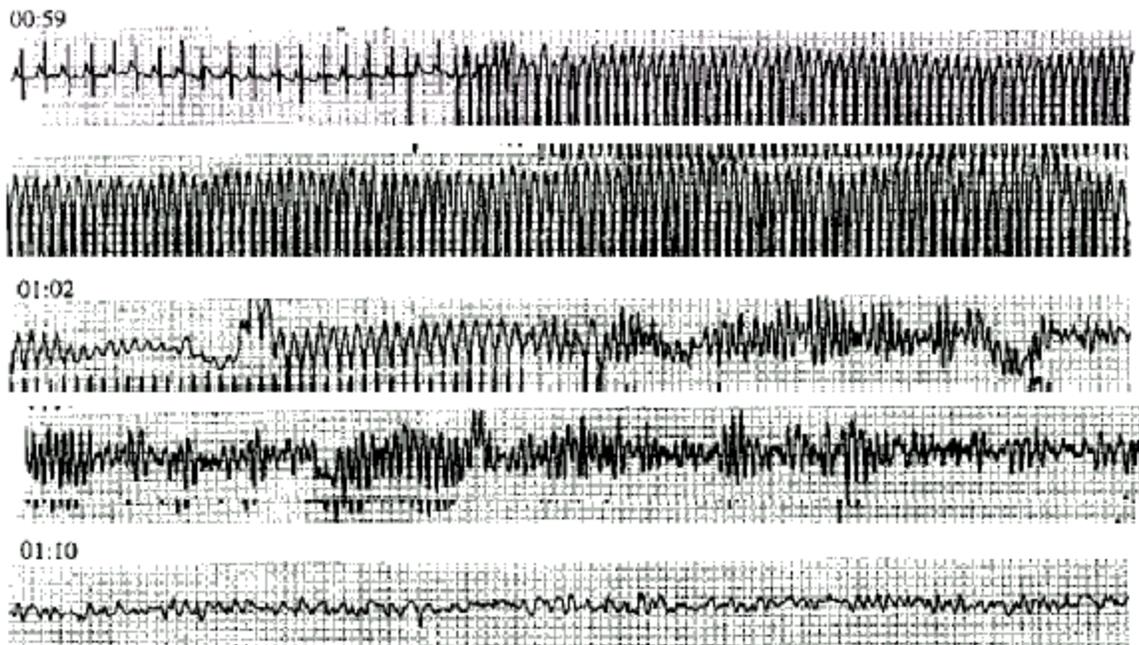
## 1.2. Fibrilación Isquémica

Se han identificado numerosas sustancias en concentraciones elevadas, en el espacio extra celular del tejido isquémico, entre ellas potasio, calcio y catecolaminas, entre otros. Todavía no está claro el papel que desempeñan muchas de estas sustancias en el origen de las arritmias ventriculares isquémicas [3]. Sin embargo, parece ser que el potasio, ejerce un papel fundamental en la electrofisiología celular del tejido isquémico. Aunque la inhibición isquémica de la bomba de sodio potasio ( $Na^+, K^+ - ATPasa$ ), reduce la captación de potasio extra celular por parte de los miocitos, una de las causas más importantes de acumulación de  $K^+$  extra celular es el aumento del flujo de salida de  $K^+$  desde los miocitos isquémicos. La acumulación de  $K^+$  extra celular en la zona isquémica miocárdica, ha quedado perfectamente demostrada, habiéndose establecido una relación temporal entre el aumento de la concentración extra celular del potasio ( $[K^+]_o$ ) y la aparición de arritmias isquémicas. Se ha demostrado mediante electrodos selectivos de iones que el aumento de la  $[K^+]_o$  se produce en dos fases diferentes. Al cabo de algunos segundos de la ligadura coronaria, se produce un rápido aumento de la  $[K^+]_o$  hasta niveles del orden de  $15 \text{ mM}$ . Después de un periodo estable de aproximadamente 15 minutos, se observa un aumento progresivo de la concentración de  $[K^+]_o$  lento, que se ha relacionado con necrosis celular irreversible. La elevación de la  $[K^+]_o$ , a despolarizado el potencial de reposo de la membrana, variando el potencial de equilibrio del potasio. Dicha despolarización de la membrana, reduce la amplitud y velocidad de elevación de la pendiente ascendente, del potencial de acción (fase 0), la cual produce un retraso en la conducción. Además, la presencia de un nivel elevado de potasio es decir, por encima de  $5.5 \text{ mM}$  (hiperpotasemia), aumenta la conducción del potasio, acelera la repolarización y provoca reducción en la duración del potencial de acción.

A pesar de los significativos descensos en la duración del potencial de acción, los periodos refractarios del miocardio, no se reducen de forma uniforme. Este retraso en la recuperación del tejido dependiente del tiempo, se conoce como resistencia posrepolarización y se puede deber a la alteración de la cinética de los canales de sodio (bloqueo por inactivación prolongada). El resultado de estas alteraciones electrofisiológicas es la activación retardada del tejido isquémico combinada con la mayor dispersión de la resistencia, dichas alteraciones son reentrantes y parece que existe acuerdo general, en que la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular inducidas por obstrucción coronaria, se deben a un proceso de reingresos [5]. En 20 a 25% de los pacientes, la primera manifestación de isquemia o infarto puede ser la muerte súbita cardíaca y, además, en un número importante de sujetos que sufrieron muerte súbita cardíaca, la isquemia pasa inadvertida y, de este modo, no se reconoce como su complicación. Aproximadamente entre el 75 y 80% de todos los fallecimientos por muerte súbita cardíaca, son consecuencia de la isquemia miocárdica. Se ha reconocido que la cardiopatía isquémica extensa, es fundamental en este grupo pero, quizá debido a la muerte precoz, no existe tiempo suficiente para que se produzca el infarto al miocardio (IM). Además, los marcadores tradicionales de pronóstico, como la extensión de la necrosis y la disfunción ventricular, no son iguales en pacientes que sobrevivieron a un infarto debido a isquemia y a aquellos que superaron una insuficiencia cardíaca (IM), y no sorprende que la función ventricular sea mejor en los primeros, respecto de los segundos. La estrategia satisfactoria para tratar la fibrilación ventricular (ritmos mayores a 250 latidos por minuto), incluye maniobras para prevenir el inicio de la arritmia y otras para convertirlas en ritmo normal (ritmo con una tasa de entre 60 y 100 latidos por minuto, es decir, ritmo sinusal) después de que se ha producido el trastorno.

El inicio de la isquemia produce disfunción eléctrica, mecánica y bioquímica inmediata, del músculo

cardíaco. El tejido de conducción es más resistente a la isquemia aguda que el miocardio contráctil; por lo tanto, las consecuencias eléctricas y fisiológicas son menos intensas y más tardías. Sin embargo, la isquemia aguda o la insuficiencia cardíaca, en presencia de infarto cicatrizado, son más arritmogénicos que en el tejido previamente normal, debido a que la cicatriz posee alteraciones electrofisiológicas, incluidos los cambios regionales en el potencial de acción de transmembrana y en los períodos refractarios.



**Figura 1.4** Electrocardiograma de Muerte Súbita. Más del 50% de las muertes súbitas se debe a una de las manifestaciones más dramáticas de la cardiopatía isquémica, la fibrilación ventricular.

## 1.3. Potencial de acción

Un potencial de acción ocurre cuando la célula es excitada e invierte rápida y temporalmente la polaridad eléctrica de su membrana, es decir, el interior de la membrana celular antes negativo, se vuelve positivo debido al movimiento de iones de sodio al interior de la célula y llega a tener un valor aproximado de 30 mV. Obedece a la regla de todo o nada<sup>2</sup>: un estímulo debe ser lo suficientemente grande, como para despolarizar a la célula cardíaca por encima de un valor umbral; si no se alcanza el umbral no hay disparo. Si se rebasa el umbral, el potencial de acción se dispara y tiene el mismo tamaño. Las células no pueden excitarse durante la despolarización y son difíciles de excitar durante la repolarización; ambas constituyen los períodos refractario absoluto y relativo, que limitan la velocidad máxima de disparo.

En el corazón podemos observar dos tipos de potenciales de acción. El primero de respuesta rápida, ocurre en las fibras del miocardio, en las aurículas, ventrículos y en las fibras de Purkinje. El otro tipo de potencial de acción, de respuesta lenta, se observa en el nodo senoauricular o senoatrial, que es el marcapasos natural del corazón y en el nodo auriculoventricular o atrioventricular.

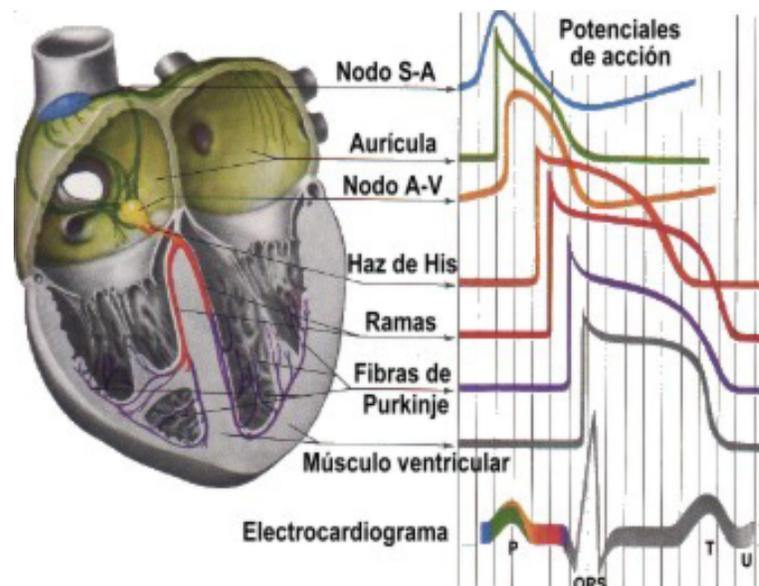
Los potenciales de acción tienen una forma bien definida, en la cual se distinguen distintas zonas que pueden ser explicadas considerando la entrada o salida de iones, a través de la membrana celular.

En las membranas de todas las células del organismo hay diferencia de potencial. Algunas células como las nerviosas y musculares son excitables, capaces de sostener impulsos eléctricos que se propagan a través del tejido. En la mayoría de los casos estos impulsos se pueden utilizar para transmitir señales, a lo largo de las células nerviosas o musculares. En el músculo cardíaco, la contracción sincronizada de todas las células que están acopladas eléctricamente, genera la contracción de cada una de las cámaras

---

<sup>2</sup>[http://es.wikipedia.org/wiki/Excitabilidad\\_neuronal](http://es.wikipedia.org/wiki/Excitabilidad_neuronal)

del corazón. La contracción de cada célula está asociada a una diferencia de potencial, entre el medio intracelular y el extracelular, es decir, entre ambos lados de la membrana iónica. La membrana celular además de separar el medio intracelular del extracelular, contiene canales iónicos y bombas electrogénicas que permiten el intercambio de iones, entre ambos medios. El intercambio de iones se produce, gracias a la diferencia de concentraciones iónicas entre los dos medios y por tanto a las fuerzas de difusión y de campo eléctrico. Así pues, este flujo de iones es el que constituye las corrientes iónicas de sodio ( $Na^+$ ), calcio ( $Ca^{2+}$ ), potasio ( $K^+$ ) y otras sustancias, que son a su vez el mecanismo responsable, de la generación del potencial de acción. Cuando la célula está en equilibrio dinámico, el medio intracelular está a menor potencial que el extracelular y es entonces cuando se dice que la célula, ha alcanzado su potencial de reposo. Sin embargo, hay ciertas células especializadas cuyas membranas excitables, tienen la capacidad de modificar su conductancia significativamente ante la presencia de estímulos despolarizantes y producir así el potencial de acción.



**Figura 1.5** Potenciales de acción en diferentes regiones del corazón

Los avances en los modelos en ecuaciones diferenciales y el progreso en el área de la computación, han permitido estudiar el comportamiento de sistemas complejos por medio de la simulación. Los fenómenos electrofisiológicos y en particular los fenómenos eléctricos que tienen lugar en el corazón, no han sido la excepción. La simulación de la actividad eléctrica mediante los modelos matemáticos, ayuda a entender con mayor profundidad algunos de los mecanismos de las arritmias.

Los modelos que se han desarrollado para entender el funcionamiento del corazón, pueden ser divididos en dos grandes grupos: **electrofisiológicos** y **no electrofisiológicos**. Los modelos no electrofisiológicos, incluyen a los que tratan de explicar el funcionamiento mecánico del corazón, así como los que describen la dinámica del flujo de sangre a través del mismo; estos modelos no serán tratados en éste trabajo.

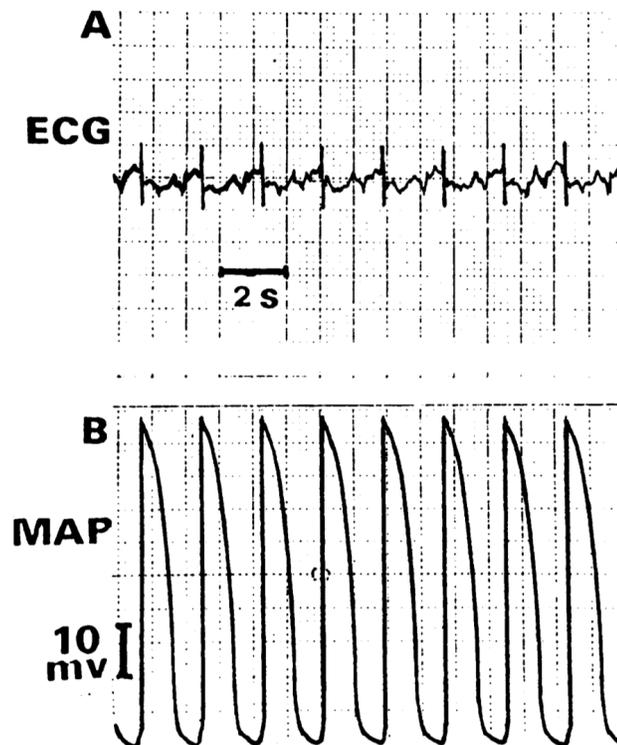
Los modelos matemáticos electrofisiológicos, son los que describen el flujo de iones dentro y fuera de una célula, y proporcionan grandes cantidades de información sobre las interacción entre los canales iónicos y las ondas eléctricas que producen. También pueden utilizarse para predecir la respuesta a los cambios en la tasa de latidos cardíacos (por ejemplo, durante el ejercicio), las concentraciones de iones en la sangre (por ejemplo, para investigar los efectos de niveles bajos de potasio en la sangre), o incluso para estudiar los efectos de enfermedad o isquemia en el corazón. Estas simulaciones también son valiosas en la investigación del efecto de los tratamientos de drogas en el funcionamiento normal del corazón, no sólo para las personas sanas, sino también las personas enfermas. Se pueden clasificar en base al tamaño de la región del corazón que se quiere estudiar ó modelar, Modelo de célula (Single-cell), Modelo de red o cable en 2 dimensiones (cell-Network) y Modelo de corazón completo en 3 dimensiones (Whole-Heart).

En estos modelos, en los que generalmente se considera que el tejido cardíaco es un medio excitable continuo, se ha descrito la propagación del potencial de acción mediante una ecuación de difusión-reacción en la que el primer término hace referencia a la difusión del voltaje a través del tejido y el segundo, al flujo de corriente a través de la membrana celular.

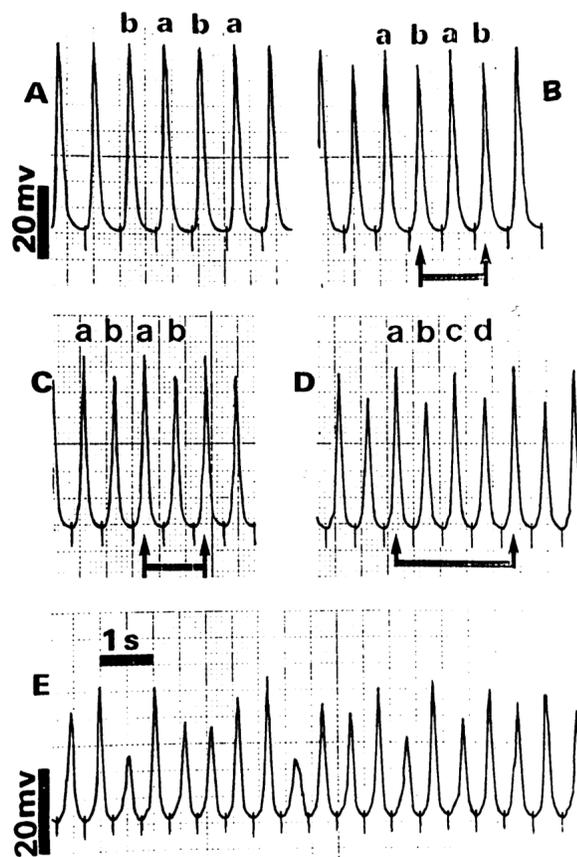
## 1.4. Ritmos en preparaciones experimentales

Se ha mencionado en múltiples reportes clínicos y experimentales, la ocurrencia de ritmos en el corazón o en preparaciones cardíacas. Desde hace mucho tiempo se ha observado que la mortal fibrilación, es precedida por alternancias en la actividad en alguna región del corazón o de la preparación bajo estudio [19]. Recientemente se ha propuesto que la fibrilación cardíaca es un comportamiento caótico, precedido por una serie de ritmos, que ocurren como una cascada de bifurcaciones por duplicación de periodo tipo Feigenbaum [21].

Diversas maniobras pueden dar lugar a distorsión de los ritmos de la actividad cardíaca: Se puede enfriar la preparación, cambiar las propiedades o concentraciones de su entorno químico o variar su frecuencia de trabajo. En las figuras 1.6 y 1.7, se presentan resultados de un experimento realizado por un grupo de investigadores argentinos, que estudiaron en corazones de rana, el efecto de aplicar pulsos con una frecuencia cada vez más alta [18]. En la figura 1.6 se despliega la actividad normal, que corresponde a 33 latidos por minuto. En la figura 1.7, se muestra el efecto de ir aumentando paulatinamente la frecuencia de estimulación, desde 80 hasta un poco más de 250 latidos por minuto, correspondiendo el panel A al de menor frecuencia y el panel E al de mayor frecuencia.



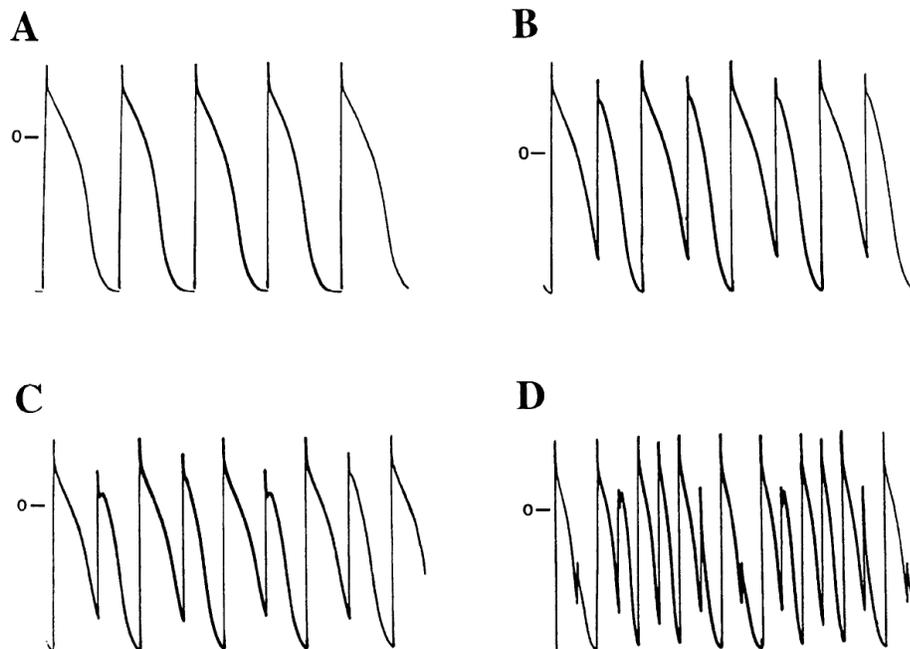
**Figura 1.6** Se muestra el electrocardiograma (A) y la señal del potencial de acción monofásico (B) de un corazón de rana, obtenido al mismo tiempo. En esta situación, los parámetros de amplitud y duración del potencial de acción monofásico, se puede medir fácilmente. En todos los experimentos, la atención se centró en observar diferencias periódicas, en las amplitudes del potencial de acción monofásico, su estabilidad, y repetibilidad. Frecuencia: 33 ppm; Duración del MAP: 1 segundo; Amplitud de potencial de acción monofásico:  $61\text{mV}$



**Figura 1.7** Bifurcaciones por duplicación de periodo y comportamiento caótico de la amplitud de la señal. Aumenta la frecuencia desde el panel A (88 ppm), al E (113 ppm)

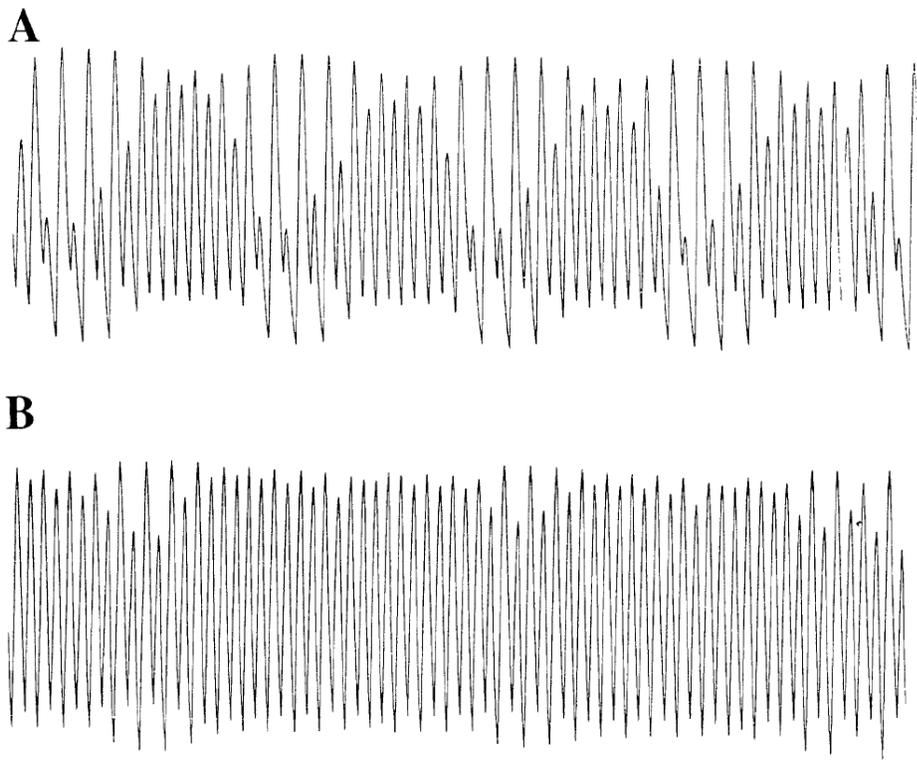
En estos paneles se puede apreciar la huella del estímulo, en la pequeña línea vertical situada al principio de las distintas oscilaciones. En los primeros tres paneles, se aprecia la ocurrencia de patrones que se repiten cada dos estímulos, y a medida que se incrementa la frecuencia, la diferencia entre cada una de las dos oscilaciones va aumentando. En el panel D, se desarrolla un nuevo patrón que se repite cada cuatro pulsos, apareciendo finalmente en el panel E actividad irregular.

Otro grupo de investigadores realizó el mismo protocolo de investigación, pero en fibras de Purkinje de perro [12]. En las figuras 1.8 y 1.9 mostramos algunos de sus resultados. La primera de estas figuras incluye cuatro paneles, en que se muestran sucesivamente los ritmos 1:1, 2:2, 4:4 y 8:8. En la segunda figura, los autores despliegan ritmos que identifican como 16:16 e irregulares.



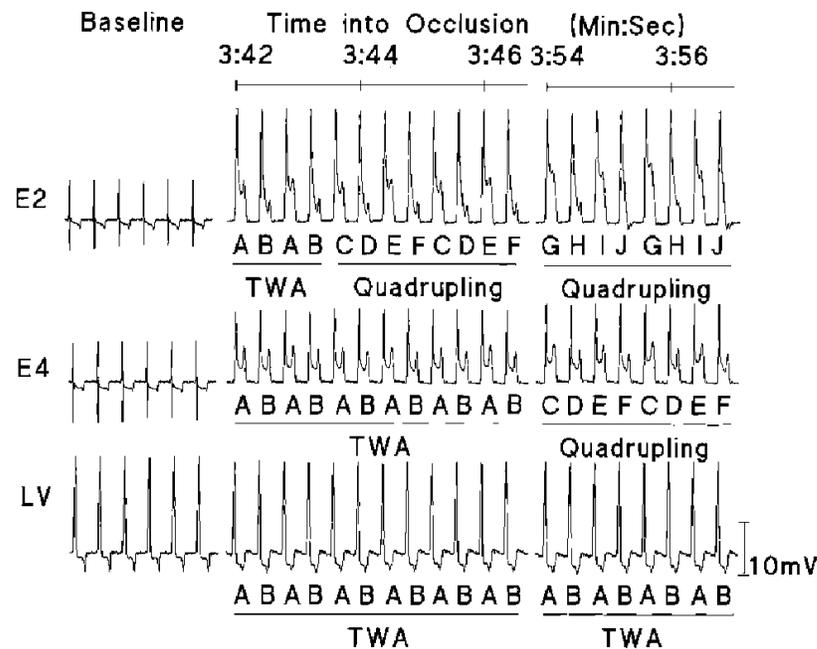
**Figura 1.8** Un ejemplo de bifurcaciones por duplicación de periodo. Durante la reducción progresiva del periodo de perturbación de 200 a 111 milisegundos (en pasos de 1 milisegundo), ocurren duplicaciones sucesivas de la razón del estímulo-respuesta, desde 1:1 a 2:2, 4:4 y 8:08.

En este caso, el periodo de estimulación se movió de 200 a 111 milisegundos, en pasos de 1 milisegundo. Aunque este resultado se consideró suficientemente importante, como para estar incluido en la edición de Zipes y Jalife [22], un comentario que cabría hacer es que los ritmos 8:8 y 16:16, podrían no considerarse adecuadamente caracterizados, pues algunos de los estímulos no disparan potenciales de acción, siendo actividad subumbral por caer en el periodo refractario. Estos experimentos fueron realizados extrayendo fibras de Purkinje del corazón, que fueron montadas en una cámara con un baño adecuado para su sobrevivencia; se estimularon con electrodos bipolares y los potenciales de acción se detectaron con microelectrodos.



**Figura 1.9** Actividad periódica y aperiódica en las fibra de Purkinje de canino. Las respuestas se muestran durante la estimulación constante, en longitudes de ciclo de 120 milisegundos, resultando 16:16 el estímulo-respuesta (A), y con 118 milisegundos se obtiene una dinámica irregular (B).

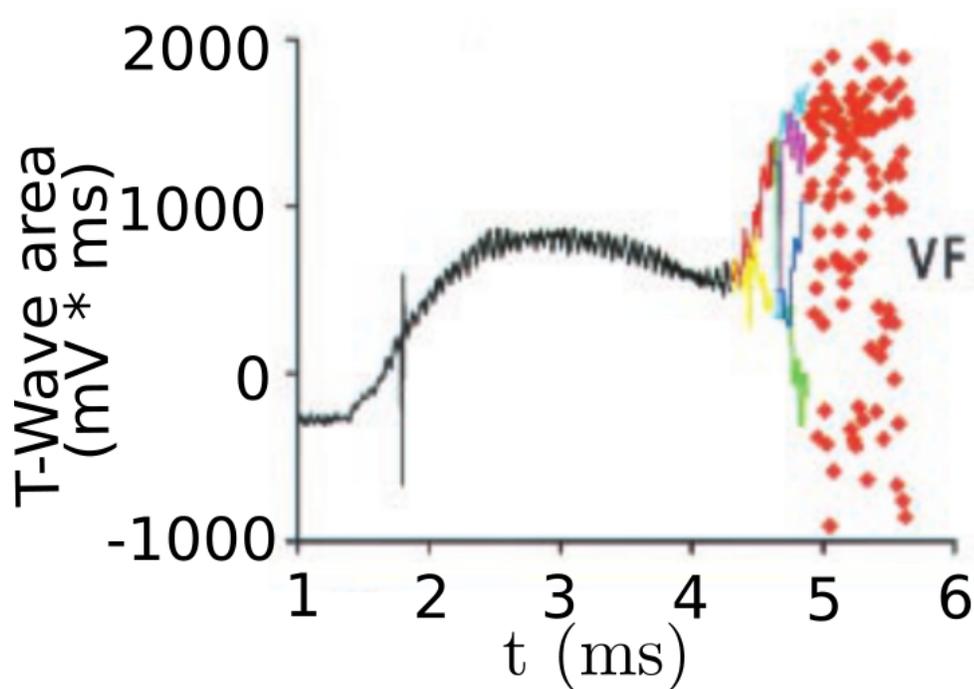
Más interesantes que los anteriores, por provenir de experimentos con mayor dificultad y que corresponden a situaciones de isquemia, son los resultados de Nearing y Verrier, publicados en una de las revistas más prestigiadas del área [16]. En este caso, se coloca un complejo de electrodos en el epicardio, disecciona la coronaria izquierda descendente y después se cierra con una pinza durante ocho minutos, grabándose la evolución de la actividad eléctrica a través de esos ocho minutos, en que se está desarrollando la isquemia regional. Durante esta maniobra se mantiene la estimulación en 150 pulsos por minuto.<sup>3</sup>



**Figura 1.10** Se presenta simultáneamente diferentes patrones de oscilaciones del electrocardiograma (ECG), registrado en diferentes electrodos. A los 3 minutos y 42 segundos después de la oclusión de la arteria coronaria, el electrodo E2 al estar en un patrón ABABAB con respuesta de 4.72 mV, 2 segundos después se genera un patrón cuádruple (CDFCDEF y GHIJGHIJ) y fibrilación ventricular. Al mismo tiempo, el electrodo E4 y LV con una respuesta de 0,72 y 0,45 mV, respectivamente continuaron con un patrón ABABABA. A los 3 minutos 54 segundos, el electrodo E4 registro una mayor respuesta de 2,09 mV desarrollando un patrón cuádruple CDFCDEF, mientras que LV siguió un patrón ABABA.

<sup>3</sup>La onda T representa la repolarización de los ventrículos [http://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma#Onda\\_T](http://es.wikipedia.org/wiki/Electrocardiograma#Onda_T)

En la figura 1.10, se muestra la señal del electrocardiograma (ECG) que se adquiere en tres electrodos colocados en puntos distintos, pero a unos pocos milímetros unos de otros y puede advertirse claramente, que los ritmos se van duplicando a medida que avanza la isquemia. Debe mencionarse que esta maniobra se realizó en 12 perros, donde en 6 de ellos aparece fibrilación, y en cinco se pudo ver comportamiento complejo antes de la actividad fibrilatoria. Esto parece demostrar que el desarrollo de isquemia es un fuerte detonante de la fibrilación, pero dicha isquemia debe ser acompañada de ritmos complejos para provocar la fibrilación. Finalmente hay que llamar la atención del lector sobre la figura 1.11, obtenida por este



**Figura 1.11** El segmento de color negro representa la ausencia de alternancias en el registro del ECG. Durante la alternancia se duplica en color rojo (A) y amarillo (B). Durante la cuadruplicación del periodo el patrón es verde (C), turquesa (D), azul oscuro (E) y magenta (F). Durante los patrones complejos, cada respuesta se representa de forma individual como un cuadrado naranja.

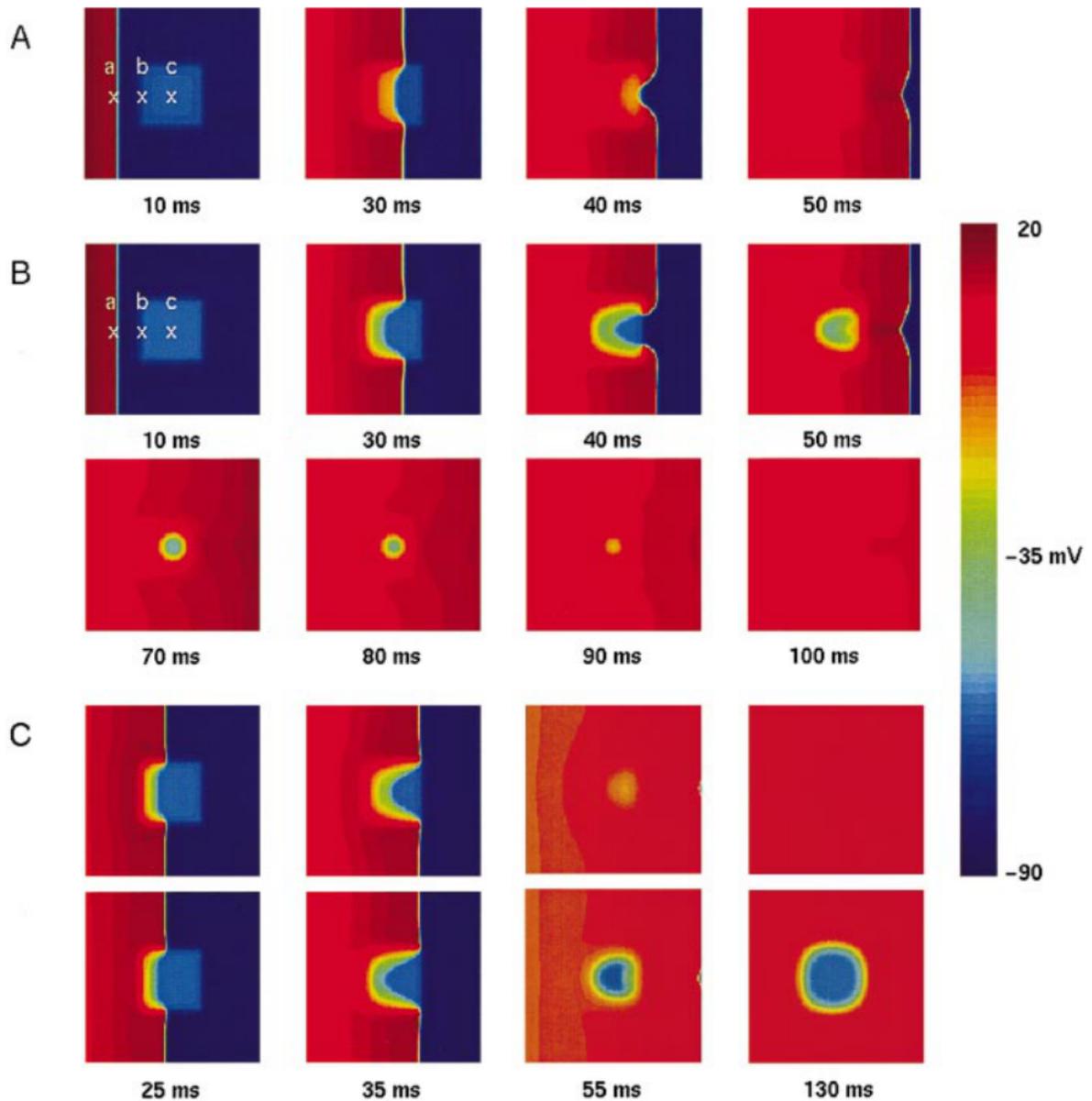
mismo grupo. En ella se muestra el resultado, de calcular el área bajo la curva para el intervalo ST del ECG (intervalo de repolarización que lleva a la onda T) de cada latido, graficando cada área como función

del tiempo de oclusión. Se muestran en distintos colores áreas correspondientes a pulsos consecutivos, cuando describen distintos momentos de un ritmo. Es fácil observar, que ocurre un proceso de bifurcación por duplicación de periodo de 1 a 2, de 2 a 4 y de 4 a irregular. Gráficas muy semejantes se muestran en el capítulo 4 donde aparece una representación concentrada de este trabajo, calculando también el área bajo la curva de la actividad eléctrica.

## 1.5. Simulaciones de tejido isquémico

El desarrollo de la distribución de la concentración alta de potasio en la región exterior a las células cardíacas, debe ser un proceso que no sigue siempre las mismas pautas. Se han realizado experimentos en que se fijan a una región de la pared externa de corazones de cerdo, decenas de electrodos sensibles a potasio, provocando isquemias y cerrando algunos de los vasos coronarios [17]. También se puede ver el desarrollo de zonas concéntricas de potasio alto, con un perfil irregular y rodeadas por tejido sano.

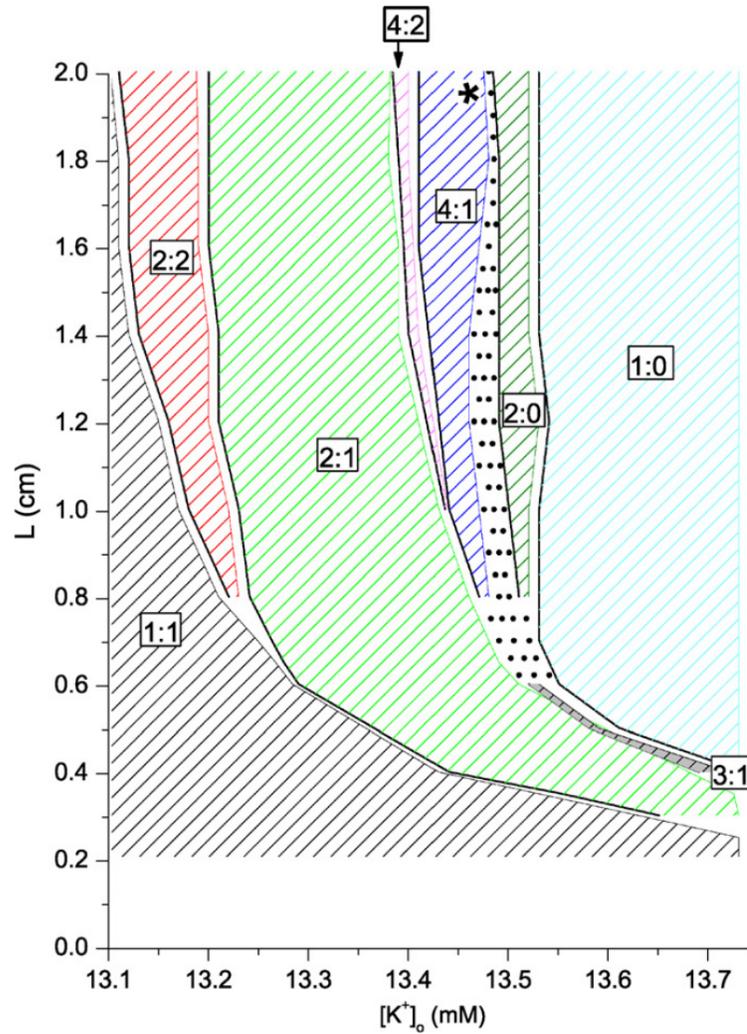
Para comprender el efecto sobre la actividad eléctrica, en condiciones de una zona isquémica rodeada de tejido sano, se han realizado simulaciones utilizando el modelo de Luo y Roudy de 1991. Éste permite introducir fácilmente concentraciones altas de potasio como un parámetro de la simulación. En la figura 1.12 tomada de la referencia [1] se muestra el desarrollo de la propagación de los frentes de onda cardíacos, para tres concentraciones de potasio externo, panel A: 12 *mM*; panel B: 13.39 *mM*; y panel C: 12.45 *mM*. Como puede observarse, el incremento de la concentración de potasio provoca el cambio del ritmo normal en la activación de la zona isquémica y sus bordes. En estas simulaciones, se considera una zona isquémica cuadrada rodeada de tejido sano, que recibe estimulación desde su borde izquierdo cada 400 milisegundos.



**Figura 1.12** Se muestra la propagación con una duración del ciclo básico de 400 milisegundos. En la zona isquémica la velocidad de propagación se reduce (La zona azul claro en los primeros cuadros del panel), produciendo retraso en la activación respecto a la zona normal. (A) Ritmo 1:1 con  $[K^+]_o = 12mM$  en la zona isquémica;(B) Ritmo 1:1 con  $[K^+]_o = 13.39mM$  en la zona isquémica;(C) Ritmo de periodo 2 con  $[K^+]_o = 13.45mM$  en la zona isquémica. Considerando una franja central, se tiene en la zona isquémica un bloqueo, es decir un ritmo 2:1.

En el panel A, tenemos que el frente de onda recorre siempre de la misma manera el cuadrado de tejido, retrasándose ligeramente en la zona isquémica. En el panel B, también se atraviesa de la misma manera el cuadrado de tejido para cada pulso, pero el retraso en la activación de la zona central es tan grande, que da lugar a un intento de actividad retrógrada. Finalmente en el panel C, la hoja ya no se activa igualmente en cada pulso; en un pulso la zona central se activa, mientras que en el segundo no se dispara ningún potencial de acción y entonces ha surgido un ritmo de periodo dos, que es 2:2 en los bordes de la zona isquémica y 2.1 en su centro.

Para explorar más a fondo el desarrollo de los ritmos acoplados, en una investigación subsecuente [13] se hicieron simulaciones de tiras semisquémicas, esto es sistemas unidimensionales que tienen una región isquémica al centro, de tejido sano. Nuevamente, cada 400 milisegundos se estimuló el extremo izquierdo, explorándose el efecto del incremento en la concentración de potasio externo; sólo que, en este caso, por tratarse de un sistema mucho menos costoso en tiempo de cálculo, se investiga mucho más finamente, el efecto de las variaciones de la concentración de potasio externo. Un resumen de los resultados puede verse en la figura 1.13. En el eje  $X$  se indica la concentración de potasio externo y en el  $Y$  el tamaño de la zona isquémica, delimitándose por zonas la región en que aparece cada ritmo, en el plano concentración-tamaño. Lo que puede advertirse en este diagrama es una tendencia general: a medida que aumenta el tamaño de la zona isquémica, los ritmos aparecen para concentraciones más bajas, aunque a partir de 1.5 centímetros parecen estabilizarse. El diagrama es poco afortunado, en cuanto a que no es posible mostrar el desarrollo de varios ritmos “largos”, que aparecen en regiones de concentraciones muy estrechas. Tampoco queda claro a partir de este trabajo, entender si los ritmos tienden a desaparecer con el incremento del tamaño de la zona isquémica, o se mantiene algún patrón de dichos ritmos.



**Figura 1.13** Diagrama global de bifurcaciones. Vistos en una combinación particular de la concentración de potasio externo ( $[K^+]_o$ ) y la longitud del segmento isquémico ( $L$ ). La exploración se hace primero en una malla gruesa (incremento de  $[K^+]_o$  es de 0.05 milímetros y el  $L$  es de 0.2 cm). Los pasos más finos se utilizan para explorar los límites entre las diferentes zonas. Otros ritmos (por ejemplo, 6:2, 6:1, 8:2, 8:1, 5:2, 4:0) se encuentran en el área punteada. El asterisco en la parte superior de la zona de 4:1 indicando una zona muy pequeña 8:2.

## 1.6. **Objetivos**

El objetivo de esta tesis es aclarar varias interrogantes; en primer lugar, y como se menciona en la sección anterior, investigar sobre la secuencia de los ritmos acoplados y los posibles cambios al modificar las condiciones del tejido modelado, ¿cambian permanentemente con el incremento del tamaño de la zona isquémica?, de no hacerlo así ¿hacia cual secuencia convergen?; en segundo lugar, generar las herramientas para analizar de varias formas la tendencia de los ritmos con mayor facilidad y exactitud.

En virtud de estas consideraciones, se definen los siguiente objetivos específicos:

1. **Investigación sobre los mecanismos de acoplamiento de los ritmos cardíacos, a nivel celular, a partir de un modelo detallado de tejido cardíaco semisquémico.** Se emplean simulaciones de la actividad eléctrica de una tira semisquémica, integrando numéricamente las ecuaciones diferenciales que en 1991, propusieron Luo y Rudy para tejido cardíaco, en las que el tamaño de la región isquémica cambia de dos a seis centímetros. Usando como parámetro del grado de isquemia la concentración de potasio externo de la célula.
2. **La exploración de herramientas para el mejor análisis de los ritmos.** Existen actualmente un gran número de presentaciones para caracterizar cuantitativamente los resultados en el tejido cardíaco. No obstante, no todos son claros o completos para el análisis. Por ello se exploraran diversas formas de análisis y presentación de los resultados.



# Capítulo 2

## Modelos y métodos

### 2.1. Modelos electrofisiológicos

Se han realizado en las últimas décadas exhaustivas observaciones experimentales acerca de las propiedades electrofisiológicas de las células cardíacas, dentro de las cuales podemos resaltar entre otras, la creación de técnicas como: fijación de voltaje (voltage clamp) [2], fijación de micro-áreas (patch clamp) [6], etc. Estos resultados permiten la obtención de medidas precisas de las corrientes que atraviesan la membrana, permitiendo aclarar el funcionamiento del músculo cardíaco. Asimismo, la obtención de estas medidas ha propiciado la formulación de modelos matemáticos que describen, el comportamiento de la actividad eléctrica de este tipo de células excitables. El primer modelo desarrollado fue el propuesto por Hodgking y Huxley en 1952 [8] [7] [9] [10]; dicho modelo reprodujo el potencial de acción y las corrientes iónicas, de un axón gigante de calamar. Este modelo estableció un formalismo matemático, útil para describir la cinéticas iónicas de las membranas, que ha prevalecido en el tiempo y ha sido usado como base para el desarrollo de modelos más complejos, de este tipo de tejidos excitables. Específicamente, la actividad

eléctrica de las células cardíacas ha sido descrita cuantitativamente en los comienzos de los años 60 y desde entonces, se han ido profundizando y detallado con mayor exactitud las propiedades de todos los canales iónicos, que intervienen en dicho proceso.

Los modelos del potencial de acción cardíaco han ganado importancia a través del tiempo, gracias a que poseen la habilidad de reproducir de manera precisa el potencial de acción. Los modelos iónicos reproducen con mucha precisión la mayoría de las propiedades básicas del potencial de acción las células; éstas incluyen las fases de depolarización y repolarización del potencial de acción, propiedades de recuperación, cambios dinámicos en la concentración de iones, etc. Tales modelos son capaces de modelar miocitos solitarios y fibras del miocardio, así como un conjunto superior a decenas de miles de células del miocardio. Sin embargo, los modelos iónicos no son muy propios para modelar muchos problemas importantes, como son el de las reentradas de las arritmias cardíacas, debido a que éstas ocurren en una región espacial grande, de tejido cardíaco. La principal dificultad consiste en que se requieren pequeños pasos de tiempo y espacio, para la integración en dichos modelos. Por ejemplo, un valor común de paso de integración espacial en el modelo de *Beeler-Reuter*, es de alrededor de 0.1 mm; esto significa que al menos un millón de puntos de integración, son necesarios para representar cada centímetro cúbico de tejido cardíaco. Para eliminar las dificultades de los cálculos computacionales, se ha recurrido a la utilización de modelos de dos variables, especialmente al modelo de *FitzHugh-Nagumo (FHN)*. Estos modelos permiten hacer estimaciones analíticas y son numéricamente eficientes para estudiar pulsos dinámicos en el corazón, en dos y tres dimensiones. Pero, aunque cualitativamente describen exitosamente los aspectos de la propagación, fallan al simular muchos parámetros cuantitativos del tejido cardíaco tales como la forma del potencial de acción y las propiedades de recuperación.

## 2.2. Modelo de Hodgkin-Huxley

En este modelo se describen los mecanismos iónicos principales de iniciación y propagación del potencial de acción, en el axón gigante de calamar. Considerando que la membrana tiene canales que permiten el paso de iones, en la dirección que determine su potencial electroquímico, este movimiento iónico produce corrientes eléctricas que dan origen al potencial de acción, que se inicia con un aumento en la conductancia ( $g_{Na}$ ) del ión de sodio. Esto le permite al sodio, entrar a la célula haciendo positivo el interior. Simultáneamente, la conductancia de los iones de potasio ( $g_K$ ) también está cambiando, en función del potencial y del tiempo. Estos eventos fueron probados, por medio de experimentos hechos con la técnica de fijación de voltaje. Consisten en cambiar el potencial transmembranal en pasos o incrementos  $\Delta V$ , produciendo un aumento en la conductancia; esto induce movimiento de iones generando corriente eléctrica, pero, para mantener constante el potencial transmembranal, el circuito electrónico proporciona o retira una corriente, que es igual pero de signo contrario, a la que se produce por el movimiento iónico. En el caso del axón de calamar, Hodgkin y Huxley encontraron que las principales corrientes responsables del potencial de acción, eran las debidas a los iones de sodio y potasio, junto con una corriente llamada  $I_L$ , en la cual se consideró la participación de los iones restantes. La corriente de membrana se escribió como:

$$I_m = I_K + I_{Na} + I_L + I_C \quad (2.1)$$

Donde  $I_c$  es la corriente del capacitor de la membrana.

A partir de las componentes individuales de las corrientes y aplicando la ley de Ohm, se calcularon las conductancias individuales. Esto es posible porque los otros parámetros de las ecuaciones son conocidos, ya que el voltaje transmembranal ( $V_m$ ) es determinado por el circuito electrónico y los potenciales de

equilibrio de los iones sodio y potasio ( $E_{Na}$ ,  $E_K$ ) pueden ser medidos. De esta forma las ecuaciones que describen la corriente debida a cada ión tienen la siguiente forma:

$$I_K(V,t) = g_K(V,T)(V_m - E_K) \quad (2.2)$$

$$I_{Na}(V,t) = g_{Na}(V,T)(V_m - E_{Na}) \quad (2.3)$$

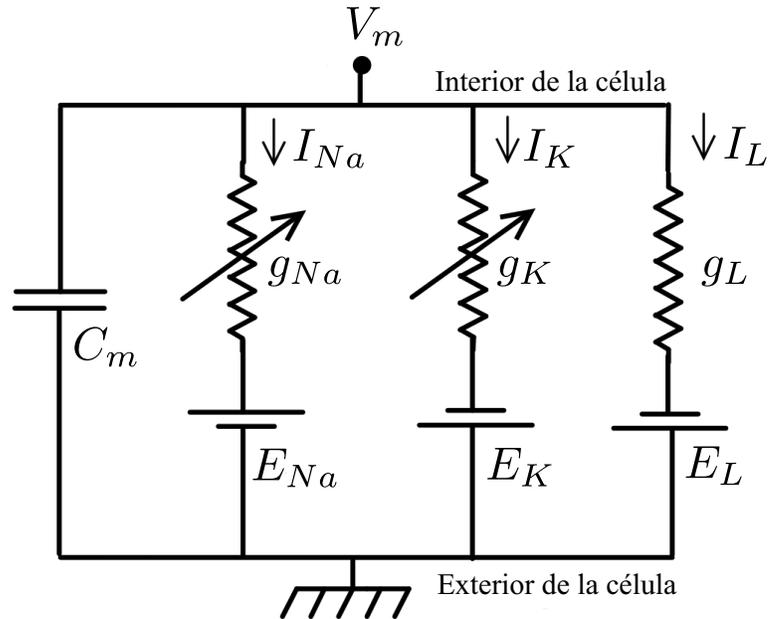
$$I_L = g_L(V_m - E_L) \quad (2.4)$$

$$I_C = -C \frac{\partial V}{\partial t} \quad (2.5)$$

Este es el paso crucial del método, ya que consiste en la medición eléctrica del movimiento iónico y, a partir de éste, el cálculo de las conductancias iónicas.

Finalmente, *Hodgkin y Huxley* propusieron expresiones matemáticas que relacionan la conductancia con el tiempo y el voltaje transmembranal. Entonces, la generación del potencial de acción en el axón gigante de calamar puede ser modelado por tres conductancias en la membrana celular:  $g_{Na}$ ,  $g_K$  y  $g_L$ . Y como se menciona en el capítulo anterior, puede representarse como un circuito eléctrico. [4] Las conductancias están conectadas en serie con baterías cuyo voltaje corresponde a los potenciales  $V_K$ ,  $V_{Na}$  y  $V_L$ , los cuales son descritos por la ecuación de *Nernst*.

Resumiendo, las ecuaciones de Hodgkin y Huxley son expresiones empíricas de los datos obtenidos con experimentos de fijación de voltaje y producen una representación razonable de ellos. Con esas descripciones de las corrientes iónicas de la membrana como función del potencial de la membrana fue posible regresar y observar la fisiología de un axón en condiciones normales. *Hodgkin y Huxley* presentaron como su primer resultado, el potencial de acción obtenido en respuesta a un breve estímulo supraumbra, que compararon muy favorablemente con un registro real. Otro parámetro del potencial de acción real también



**Figura 2.1** Circuito eléctrico equivalente, propuesto por Hodgkin y Huxley en 1952, para un segmento corto del axón gigante del calamar. Las resistencias variables representan conductancias voltaje dependientes.

obtenido, fue la velocidad de propagación. En este modelo se hicieron muchas suposiciones acerca de los canales iónicos. Una fue que éstos tenían sólo dos estados, abierto y cerrado. Otra que tenían selectividad a ciertos iones, por ejemplo, los iones de sodio sólo podían pasar a través de ciertos canales, que se denominaron canales de sodio. Una tercera suposición fue que una vez que el canal estaba abierto, éste se comportaba como una resistencia eléctrica pasiva y la cantidad de corriente que fluía a través de ellos, era proporcional al voltaje transmembranal. Usando la técnica de fijación de voltaje, Hodgkin y Huxley fueron capaces de aislar y medir la corriente iónica, que fluye debido a un cambio en el potencial de la membrana. De esta forma, realizando un gran número de experimentos pudieron realizar una descripción de las corrientes, que dan lugar al potencial de acción.

### 2.3. Modelo de Noble: *Fibras de Purkinje*

Noble en 1962, desarrolló el primer modelo para describir el potencial de acción de una célula cardíaca. El propósito principal del modelo, fue mostrar que el potencial de acción de las células de las fibras de Purkinje, el cual es diferente al del axón de calamar, y podía ser descrito por un modelo del tipo de *Hodgkin* y *Huxley*. El modelo de *Noble* está expresado en función de las corrientes iónicas y de las conductancias. En éste modelo se definen tres corrientes; la corriente de sodio ( $I_{Na}$ ) hacia el interior de la célula, la corriente de potasio ( $I_K$ ) hacia el exterior de la célula y una corriente de fuga ( $I_{an}$ ) debida al ión cloruro ( $Cl^-$ ); todas estas corrientes cumplen la ley de Ohm, por lo que la relación corriente-voltaje esta dada por:

$$I = g(V - V_{ion}) \quad (2.6)$$

En el modelo de *Noble* los cambios que se observaron en las conductancias, cuando había ausencia de sodio, se consideró que se debían a las corrientes generadas por el movimiento de iones de potasio, por lo que la corriente debida a los iones cloruro ( $Cl^-$ ) se tomó como cero. Entonces, el balance de las corrientes transmembranales está dada por:

$$C_m \frac{\partial V}{\partial t} + g_{Na}(V - V_{Na}) + (g_{K1} + g_{K2}) + g_{an}(V - V_{an}) = I_{st} \quad (2.7)$$

donde  $V_{Na}=40 \text{ mV}$ ,  $V_K= -100 \text{ mV}$ ,  $g_{an}=0$  y  $V_{an}= -60 \text{ mV}$  son la conductancia y el potencial de equilibrio del  $Cl^-$ , respectivamente.

*Noble* considera que existen dos tipos de canales de potasio: un canal “instantáneo” dependiente del voltaje, y un canal dependiente del tiempo, que es muy similar al canal de potasio del modelo de *Hodgkin* y *Huxley*, excepto que es 100 veces más lento para prolongar la duración de la meseta. La corriente a través de este canal es llamada “corriente rectificadora tardía” (delayed rectifier current). La conductancia

para este canal es  $g_{K2}$ , depende de la variable de activación del potasio dependiente del tiempo, y está dada por:

$$g_{k2} = 1.2n^4 \quad (2.8)$$

Mientras que la conductancia para el canal instantáneo es:

$$g_{k1} = 1.2e^{\frac{V+90}{50}} + 0.015e^{\frac{V+90}{60}} \quad (2.9)$$

y la conductancia para el sodio se expresa como sigue:

$$g_{Na} = 400m^3h + g_i \quad (2.10)$$

donde  $g_i = 0.14$

En este modelo el valor de  $C_m$  se consideró como 12, el cual es mucho más grande que el valor real; sin embargo, este valor se tomó porque da la escala correcta, en el tiempo del ancho del potencial de acción.

Las simulaciones numéricas muestran que el modelo de Noble reproduce las características correctas del potencial de acción. El pico de subida del potencial de acción, se debe a una corriente grande y rápida de sodio que entra a la célula y la meseta está sostenida por la entrada de una continua corriente de sodio con conductividad  $g_i$ , balanceando la salida de corriente debido a iones de potasio. Gradualmente la corriente de salida de potasio, es activada causando la repolarización. Existe otra corriente de sodio hacia el interior de la célula, llamada corriente de marcapaso, que ayuda a la iniciación del siguiente potencial de acción.

## 2.4. Modelo de Beeler-Reuter (B-R)

El modelo de Beeler-Reuter (1977), describe el comportamiento eléctrico de las células miocárdicas del ventrículo. Este modelo está basado en los resultados experimentales, obtenidos con la técnica de fijación de voltaje. Las ecuaciones son menos complicadas que los modelos anteriores, ya que sólo hay cuatro corrientes transmembranales: dos corrientes hacia el interior de la célula, una rápida y otra lenta, y dos corrientes hacia el exterior de la célula, una independiente del tiempo y la otra dependiente del tiempo. La corriente de sodio está dada por la relación:

$$I_{Na} = (4m^3hj + 0.003)(V - 50) \quad (2.11)$$

donde  $m$ ,  $h$  y  $j$  son las variables de las compuertas. Beeler y Reuter encontraron que era necesario introducir la variable de reactivación ( $j$ ), ya que el proceso de reactivación es mucho más lento que el de inactivación y no puede ser modelado con precisión sólo con la variable  $h$ . De esta forma la corriente de sodio es activada por  $m$ , inactivada por  $h$  y reactivada por  $j$ , que es la más lenta de las tres variables. Las funciones  $h_\infty$  y  $j_\infty$  son idénticas, excepto en sus constantes de tiempo.

La principal diferencia entre las células ventriculares y las de Purkinje o las células del nodo sinoauricular, es la presencia de calcio, necesaria para la contracción muscular. En dicho modelo, el flujo de calcio hacia el interior de la célula es modelado por una corriente lenta. A continuación podemos observar en la figura 2.2 la gráfica de un potencial de acción obtenido con el modelo de Beeler-Reuter.

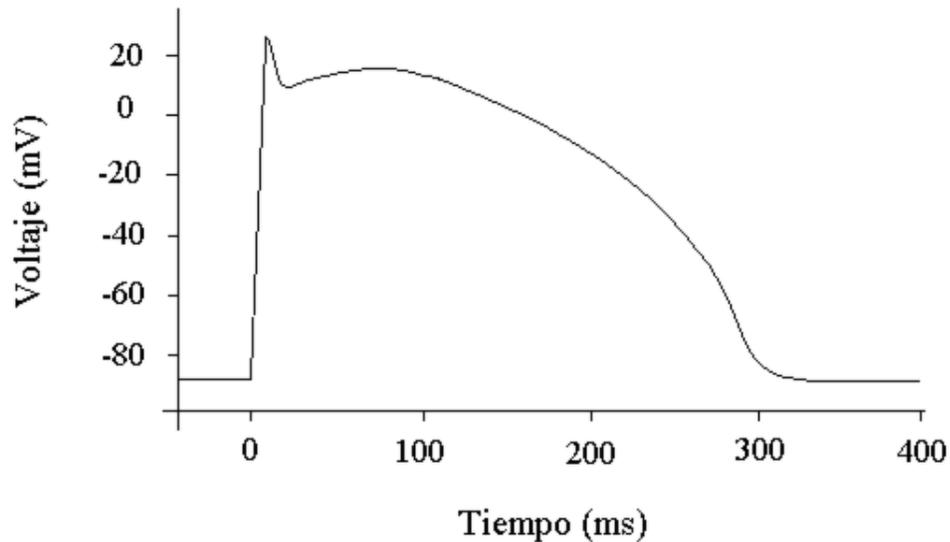


Figura 2.2 Potencial de acción obtenido con el modelo de Beeler-Reuter.

## 2.5. Modelo de Luo-Rudy 1991 (LR-91)

El modelo está basado en el modelo de *Beeler-Reuter (B-R)*, por lo que, aparte de hacer una formulación de las corrientes de sodio (fast inward Na current) y potasio (outward K current), *Luo y Rudy* mantuvieron la formulación del modelo de B-R, de la corriente lenta hacia el interior de la célula (slow inward current), que es la responsable de mantener la meseta del potencial de acción.

Con este modelo realizaron estudios sobre las fases de polarización y depolarización del potencial de acción, además de estudiar otros fenómenos relacionados con estos procesos, entre los que destacan la excitabilidad supernormal, periodicidad Wenckebach (bloqueos atrioventricular de segundo grado), y la respuesta aperiódica de la célula a la estimulación periódica. Estos fenómenos han sido observados en células ventriculares y en fibras de Purkinje.

Luo-Rudy consideraron las concentraciones extracelulares de los iones como fijas; sin embargo, en la

realidad esto no sucede y se observa que los cambios en la concentración de potasio extracelular ( $[K^+]_o$ ), ejercen un fuerte efecto en la repolarización, por lo que en el modelo de *L-R* se introduce la dependencia de las corrientes de potasio con  $[K^+]_o$ . También se incorporó la característica pendiente negativa, de la corriente de potasio independiente del tiempo, además de un nuevo canal de potasio que se activa durante la meseta del potencial de acción. La corriente de sodio está caracterizada por la rápida velocidad de subida (fast upstroke velocity)  $\dot{V}$  y una lenta recuperación de la inactivación, propiedad que influye fuertemente en la respuesta de la célula, a una estimulación prematura. En general el método utilizado por *Luo-Rudy*, está basado en una reconstrucción numérica del potencial de acción ventricular, usando el formalismo de *Hodgkin y Huxley*.

Le ecuación 2.12 muestra la razón de cambio del potencial de membrana (V) en éste modelo:

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m}(I_i + I_{st}) \quad (2.12)$$

donde  $C_m$  es la capacitancia de la membrana,  $I_{st}$  es la corriente de estimulación e  $I_i$  es la suma de seis corrientes iónicas, que se presentan a continuación:

$I_{Na}$  Corriente rápida de sodio. (fast sodium current).

$I_{si}$  Corriente lenta entrante. (slow inward current).

$I_K$  Corriente de potasio dependiente del tiempo.

$I_{K1}$  Corriente de potasio independiente del tiempo.

$I_{Kp}$  Corriente de potasio durante la meseta. (plateau potassium current).

$I_b$  Corriente de fondo independiente del tiempo. (time-independent background current).

El comportamiento de las corrientes iónicas está gobernado por las llamadas compuertas iónicas, cuyas variables de compuerta son obtenidas como la solución a un sistema acoplado, de ocho ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales.

## 2.6. Modelo de Cable

La periodicidad de los latidos del corazón, está estrechamente relacionada con la actividad eléctrica del nodo sinoatrial que al excitar al músculo cardíaco, genera un pulso que se propaga a distintas velocidades. Estas velocidades son aproximadamente de  $0.2 \frac{m}{seg}$  en el nodo atrioventricular,  $0.5 \frac{m}{seg}$  en el miocardio auricular y ventricular y de 2 a  $5 \frac{m}{seg}$  en el sistema His-Purkinje, lo que determina la secuencia y sincronización de la contracción auricular y ventricular.

Los modelos de propagación necesitan combinar modelos de excitación, con un modelo de conducción de la excitación. Generalmente se estudia la propagación de la excitación, considerando al tejido cardíaco como un sistema discreto de células acopladas o como un medio continuo.

El tejido cardíaco tiene una impedancia, que resulta de las conductividades del fluido del sarcoplasma intracelular, del acoplamiento de conductancias célula-célula, así como de la conductancia y capacitancia de la membrana. Esto puede ser representado a través de una ecuación diferencial para el voltaje, que es función del tiempo y de la posición; además, se le pueden incorporar relaciones no lineales, que tienen que ver con la excitabilidad.

## 2.7. Ecuación de cable

Las células cardíacas pueden considerarse como un cilindro cuyo eje mide aproximadamente  $0.1\text{mm}$  y un radio de  $10$  a  $30\ \mu\text{m}$ . Por otro lado, las fibras de Purkinje pueden tener un diámetro de  $100\ \mu\text{m}$  y varios centímetros de longitud; de esta forma tienen la simetría de una fibra delgada, que puede ser modelada por un cilindro recto y uniforme. Weidemann introdujo en tales fibras dos micro electrodos, y demostró que los voltajes decaen con una constante de espacio de alrededor de  $1.5\ \text{mm}$ . Tales estructuras pueden ser modeladas por un cable semi-infinito, con una superficie membranal que tiene propiedades resistivas, capacitivas y una conductividad axial óhmica. Para un cable simple con radio  $a$  y suponiendo que su conductividad axial cumple la ley de Ohm, la corriente axial  $I_a$  que circula a través de él esta dada por:

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -r_i i_a \quad (2.13)$$

donde  $r_i$  es la resistencia del cable por unidad de longitud. La corriente axial sólo puede cambiar por el flujo de corriente a través de la membrana:

$$I_m = -\frac{\partial i_a}{\partial x} \quad (2.14)$$

Como se mencionó anteriormente la membrana tiene propiedades resistivas y capacitivas, pudiendo representarse como un circuito compuesto de una resistencia y un capacitor conectados en paralelo, por lo que  $I_m$  puede escribirse como:

$$I_m = I_R + I_C \quad (2.15)$$

$I_R$  es la corriente que circula a través de la resistencia e  $I_C$  la corriente que circula por el capacitor, expresándose así:

$$I_m = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (2.16)$$

Donde  $r_m$  y  $C_m$  son la resistencia y la capacitancia por unidad de longitud respectivamente. De las ecuaciones 2.13 y 2.14 se obtiene sustituyendo 2.14 en 2.15:

$$-\frac{\partial i_a}{\partial x} = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (2.17)$$

Sustituyendo la ecuación 2.13 en la relación anterior se tiene que:

$$-\frac{\partial}{\partial x} \left( -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V}{\partial x} \right) = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (2.18)$$

y se escribe como sigue:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (2.19)$$

esta última ecuación es conocida como la ecuación de cable.

Para un cable excitable con una relación voltaje-corriente no lineal, para la densidad de corriente iónica (medida en  $\mu Acm^{-2}$ ), en lugar de la ecuación 2.19 se usa:

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = I_{ion} + C_m \frac{\partial V}{\partial t} \quad (2.20)$$

ó

$$G \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \quad (2.21)$$

Donde  $G$  es la conductancia, con unidades de  $S$ . Al dividir entre centímetros, se tiene:

$$D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{I_{ion}}{C_m} \quad (2.22)$$

Donde  $D$  es el coeficiente de difusión en la ecuación de reacción-difusión y tiene unidades de  $cm^{-2}ms^{-1}$ .

Las condiciones de frontera para la ecuación 2.22 pueden ser de Dirichlet, que corresponden a un cable cortado, con  $V = 0$  en sus fronteras; o de Neumann, que pertenecen a un cable que termina con una membrana donde:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = 0 \quad (2.23)$$

en las fronteras. Para esta tesis se consideraron las condición de frontera de Neumann.

## 2.8. Integración Numérica

Como se ha mencionado anteriormente, la propagación eléctrica en una dimensión, en un medio continuo de células cardíacas, esta descrita por la ecuación de cable en una dimensión:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = \frac{1}{D} \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{1}{D C_m} I_{ion} \quad (2.24)$$

Donde  $V$  es el potencial transmembranal ( $mV$ ),  $I_{ion}$  es la corriente iónica total ( $\frac{\mu A}{cm^2}$ ),  $t$  es el tiempo ( $mseg$ ),  $x$  es la coordenada espacial,  $C_m$  es la capacitancia específica de la membrana ( $1 \frac{\mu F}{cm^2}$ ) y  $D$  es el coeficiente de difusión de la ecuación de difusión-reacción, con unidades de  $cm^2 ms^{-1}$ . Este coeficiente de difusión, tiene un valor de alrededor de  $10^{-3} cm^2 ms^{-1}$  para tejido ventricular.

Debido a que la corriente iónica,  $I_{ion}$ , está dada por ecuaciones diferenciales acopladas de segundo orden, la única forma de resolver la ecuación de difusión-reacción, es a través de métodos numéricos.

Las ecuaciones de excitación cardíaca son difíciles de resolver, ya que por ejemplo los procesos rápidos que se desarrollan, pueden ser de órdenes de magnitud más rápidos que los procesos lentos, por la que son necesarios pasos de tiempo  $\Delta t$  más cortos, para integraciones numéricas durante la fase rápida de depolarización del potencial de acción. El paso de tiempo puede ser mucho más largo durante las fases lentas de la meseta y la repolarización.

En la práctica, la mayoría de las investigaciones que usan métodos numéricos, han optado por el método de Euler. En dicho método, se toma un paso de tiempo  $\Delta t$  y un incremento espacial  $\Delta x$  fijos, con la condición de que  $\frac{(\Delta x)^2}{\Delta t} > 4D$ , para garantizar la estabilidad numérica.

En este trabajo se utilizó un esquema en diferencias de Euler para realizar las integraciones numéricas. Para ello se realizó una aproximación del Laplaciano, en la siguiente forma:

- Se toma una aproximación de la derivada parcial de  $V$  respecto a  $x$ :

$$\frac{\partial V}{\partial x} \sim \frac{V_j - V_{j+1}}{\Delta x} \quad (2.25)$$

- Se calcula la aproximación de la segunda derivada parcial de  $V$  respecto a  $x$ :

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \sim \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial V}{\partial x} \sim \frac{\partial}{\partial x} \frac{V_j - V_{j+1}}{\Delta x} \sim \frac{\frac{V_{j+1} - V_j}{\Delta x} - \frac{V_j - V_{j-1}}{\Delta x}}{\Delta x} \quad (2.26)$$

- Reordenando términos la ecuación anterior se transforma en:

$$\frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \sim \frac{V_{j+1} + V_{j-1} - 2V_j}{(\Delta x)^2} \quad (2.27)$$

- De donde se obtiene:

$$V_{j+1} \sim 2V_j - V_{j-1} + (\Delta x)^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (2.28)$$

- Para la derivada de  $V$  con respecto a  $t$ , llego a la siguiente aproximación:

$$\frac{\partial V_i}{\partial t} \sim \frac{V_i(t + \Delta t) - V_i(t)}{\Delta t} \quad (2.29)$$

- De lo que resulta:

$$V_i(t + \Delta t) = V_i + \Delta t \frac{\partial V_i}{\partial t} \quad (2.30)$$

- sustituyendo las ecuaciones 2.28 y 2.29 en la ecuación 2.24 se obtiene:

$$\frac{V_{j+1} + V_{j-1} - 2V_j}{(\Delta x)^2} = \frac{1}{D} \frac{\partial V_j(t + \Delta t) - V_j}{\Delta t} + \frac{1}{D} \frac{I_{ion}}{C_m} \quad (2.31)$$

Durante cada simulación se generan archivos de datos de los distintos parámetros (corrientes, conductancias, etc.); sin embargo, nuestro interés se enfoca en el comportamiento de los potenciales de acción, a través de la zona isquémica de la tira de músculo cardíaco. Debido a esto los archivos que más nos interesan, son los que contienen los valores del potencial de la membrana a lo largo de la tira y en cada instante de tiempo, para después realizar un análisis detallado de los datos obtenidos, que será presentado en el capítulo de resultados.

# Capítulo 3

## Simulaciones

La integración numérica de las ecuaciones diferenciales, que describen el sistema eléctrico de las membranas de células del miocardio o músculo cardíaco, es una herramienta bastante popular para estudiar el comportamiento de estas membranas. Se han realizado simulaciones de células [14], tejidos, y corazones completos, en condiciones normales y patológicas. Estas simulaciones permiten tener una visión global y dinámica, de los procesos de excitación y propagación de los potenciales de acción cardíacos. Uno de sus principales logros ha sido darnos una imagen de la actividad eléctrica del corazón, imagen que es muy difícil de obtener experimentalmente, aunque se ha buscado usando peines de electrodos o detección por fluorescencia.

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos al efectuar simulaciones para células y tiras de tejido cardíaco, sometidas a distintas condiciones de isquemia, y utilizando para ello el modelo de Luo y Rudy de 1991 [11], comentado en el capítulo anterior. En el caso de las células surge el efecto de pulsos aislados y de series de pulsos. Esta última es una situación más realista, en la medida que los sistemas cardíacos están sujetos a estimulación periódica.

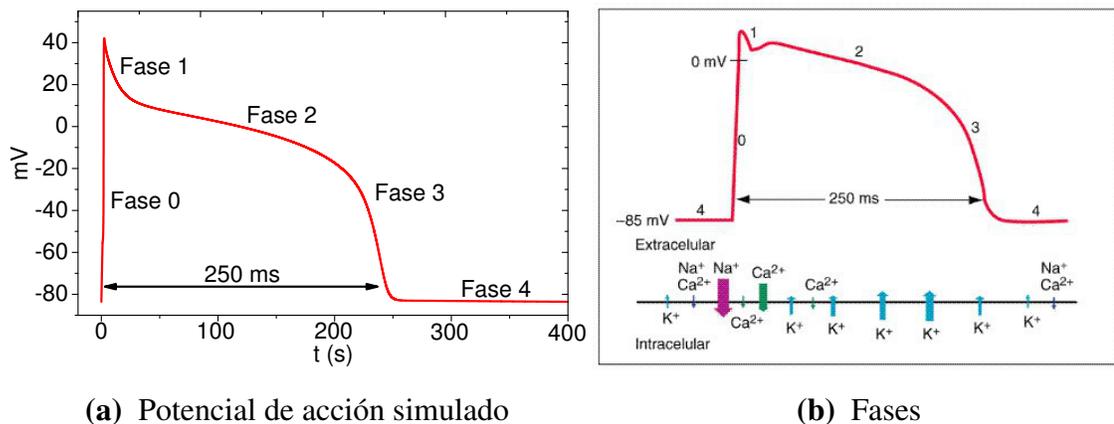
Para las tiras de tejido cardíaco se presenta el efecto de series de pulsos. Las tiras tienen una parte central isquémica y sus extremos tejido sano. Esta parte central puede mostrar distintas longitudes y para cada una, se explora detalladamente el efecto de variaciones en las concentraciones de ion potasio externo, desde una condición normal o sana, hasta que ocurre un bloqueo completo de la propagación.

Como la visualización de estos resultados es difícil, se han explorado varias alternativas para mostrar y/o condensar los resultados; esta exploración se lleva a cabo, con una tira que tiene 2 cm de tejido isquémico. En primer término aparece la propagación como paneles bidimensionales de potenciales de acción. En la sección posterior se aprecia la propagación en tres dimensiones, usando el eje  $X$  para el tiempo, el eje  $Y$  para la distancia a lo largo de la tira, y el eje  $Z$  para el voltaje. En tercer término, se encuentran los perfiles de voltajes máximos, obtenidos por los potenciales de acción al atravesar la tira de tejido cardíaco.

### 3.1. Resultados para una célula

En esta sección se presentan los resultados de integrar numéricamente las ecuaciones que describen al potencial de acción, sin considerar la propagación. En la figura 3.1a, se despliega el comportamiento del voltaje transmembranal cuando se estimula una célula sana, es decir, con concentraciones de  $[K^+]_o = 5.4mM$ . Se aplicó un pulso externo de voltaje de  $30 mV$ , durante un milisegundo. Se indicaron al igual que hacen los fisiólogos, las distintas componentes de esta oscilación. La fase 0 corresponde a la región de máxima tasa de crecimiento del voltaje y está asociada con la entrada de iones sodio a la célula; de la altura de esta fase, dependen la amplitud del potencial y su velocidad de propagación. Dicha fase tiene una duración muy breve. El final de esta fase e inicio de “la meseta del potencial de acción”, se conoce como fase 1, mientras que la propia meseta es llamada fase 2. Durante ésta existe una suerte de equilibrio

dinámico, entre la entrada de iones calcio y la salida iones potasio de la célula. La desaparición de este equilibrio dinámico ocurre cuando hay una mayor salida de potasio, que produce la repolarización de la célula y a esta fase se le conoce como fase 3. Finalmente todos los procesos dinámicos terminan y la célula queda en reposo en la fase 4.

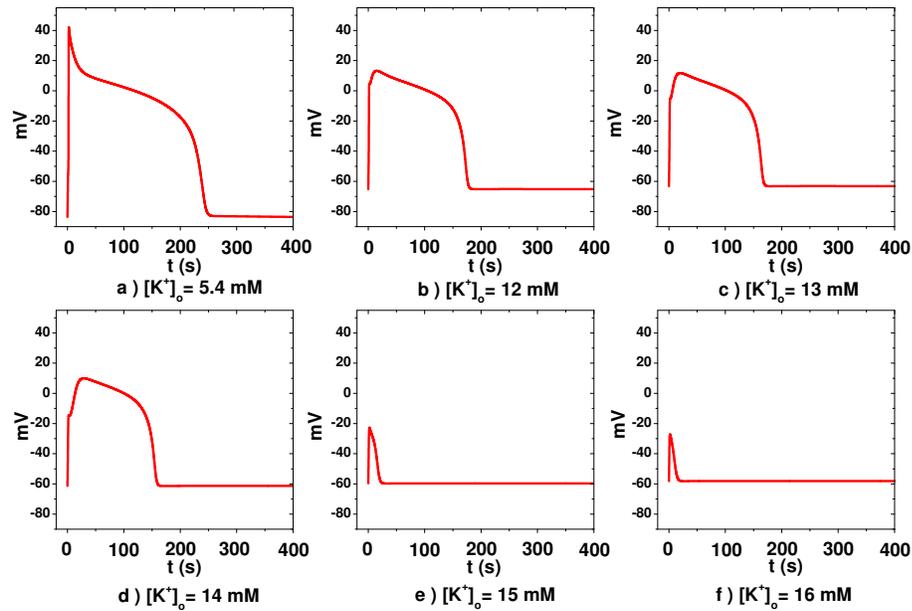


(a) Potencial de acción simulado

(b) Fases

**Figura 3.1** La elevación rápida del voltaje (0) corresponde a la entrada de iones sodio, mientras que los dos descensos (1 y 3, respectivamente), corresponden a la inactivación de los canales para el sodio y a la salida de iones potasio durante la repolarización. La plataforma característica del potencial de acción cardíaco (2), resulta de la apertura de los canales para el calcio sensibles al voltaje.

En la figura 3.2 se han comparado los potenciales de acción que ocurren bajo distintas condiciones de isquemia, esto es, para diferentes concentraciones de potasio externo. En el panel (a) se reproduce el potencial de acción correspondiente a una célula sana ya mostrado en la figura 1, como una referencia. En los paneles (b), (c) y (d) se muestran los potenciales de acción correspondientes a concentraciones externas de potasio de 12, 13 y 14 mM. En los tres casos se disparan potenciales de acción deprimidos, el sobretiro de sodio, esto es, el pico pronunciado de la fase 0 desaparece y la duración del potencial de acción pasa de 250 a 150 milisegundos, aproximadamente.



**Figura 3.2** Diferentes potenciales de acción dependiendo de la concentración de potasio en una célula. El voltaje de membrana en reposo tiende a subir conforme la célula está más isquémica, es decir con mayor concentración de potasio.

En los paneles (e) y (f), se presenta el efecto de concentraciones muy altas de potasio externo: 15 y 16 mM. Para estas concentraciones no se dispara un potencial de acción; a la deflexión que sufre el voltaje se le denomina “respuesta subumbral” y si se comparan cuidadosamente los registros obtenidos en los paneles (d) y (e), podrá advertirse que la diferencia de respuestas se debe al grado de avance de la fase 0. Existe un valor de voltaje para esta fase, encima del cual se dispara un potencial de acción y debajo del que sólo tenemos respuesta subumbral. A esta característica de las membranas biológicas se le conoce como “respuesta de todo o nada”.<sup>1</sup>

En la figura 3.3 se muestra el efecto del tiempo de recuperación, sobre la morfología de potenciales de acción sucesivos esto es, ante una serie de perturbaciones. Como puede verse, aparecen secuencias o

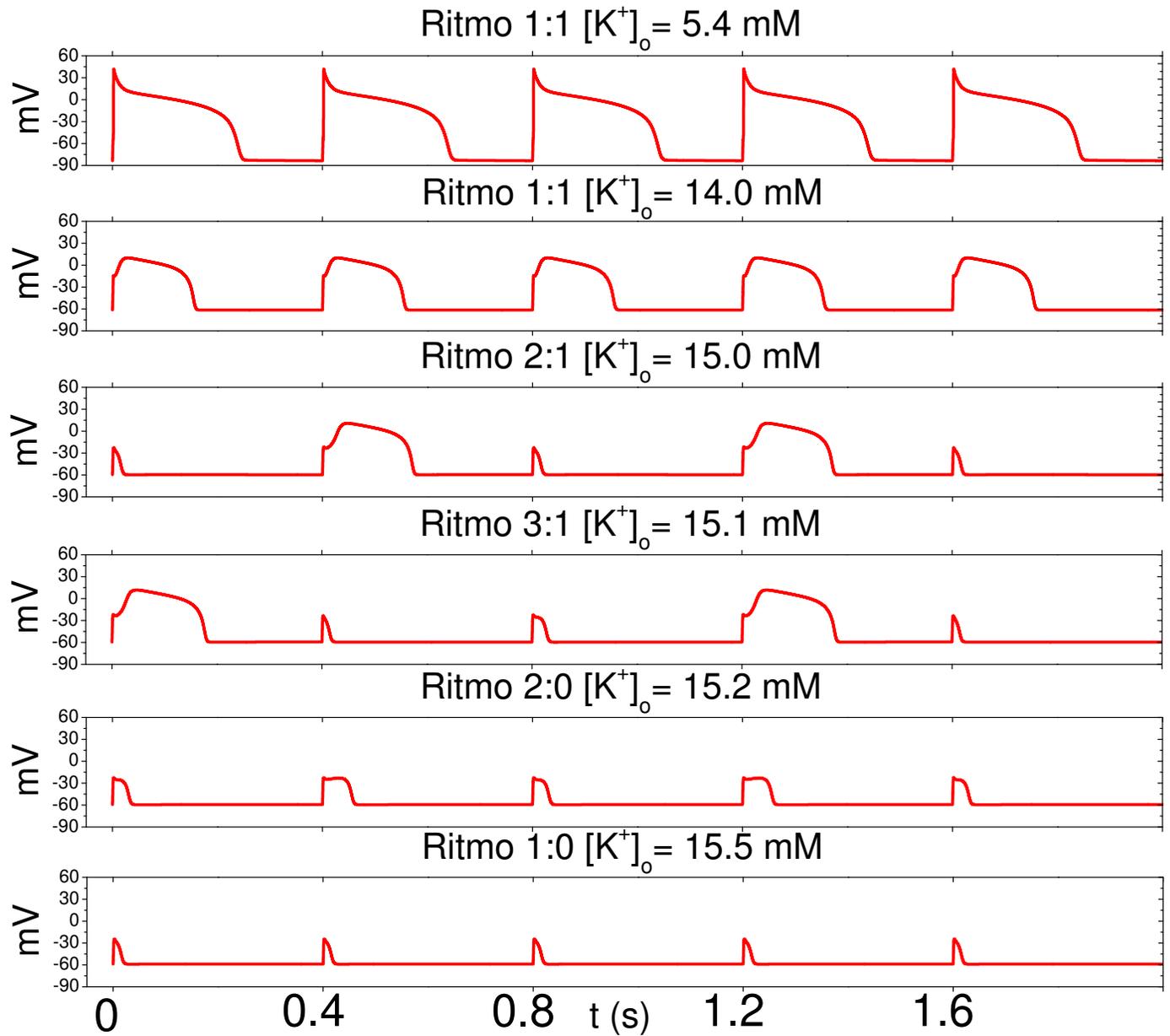
<sup>1</sup>[http://es.wikipedia.org/wiki/Excitabilidad\\_neuronal](http://es.wikipedia.org/wiki/Excitabilidad_neuronal)

ritmos que son el principal objetivo de estudio de esta tesis.

Para este “experimento computacional” se dieron series de 20 pulsos de estimulación con una intensidad de 30  $mV$ , una duración de un milisegundo, y con un periodo entre estímulos de 400  $ms$ . En cada uno de los renglones se muestran las últimas cinco oscilaciones de voltaje de la serie de 20, indicándose el ritmo resultante y la concentración de ion potasio externo que tenía la célula, cuando fue perturbada. Además, aparece en el eje horizontal inferior, el tiempo que comprende una duración de 2000  $ms$  y en el eje vertical el voltaje en  $mV$ . A lo largo de los ejes horizontales, se presenta en pequeñas líneas verticales, el momento en que se dieron los pulsos de estimulación, que como se mencionó líneas arriba, se dan cada 400  $ms$ .

En el primer renglón se puede ver la ocurrencia de un ritmo 1:1; esto quiere decir que tenemos un patrón periódico, que se repite cada vez que estimulamos, y que las respuestas a cada estímulo, son potenciales de acción iguales entre sí. La concentración de ion potasio externo en este caso es de 5.4  $mM$ , de manera que nos encontramos ante tejido sano, que a ese periodo de perturbación responde normalmente. En el segundo renglón, también la respuesta es 1:1, pero en este caso cada una de las respuestas, es un potencial deprimido; desaparece el sobre tiro de sodio y cada uno de los potenciales de acción es más estrecho que en el renglón anterior.

En el tercer renglón se observa por vez primera la ocurrencia de un ritmo distinto al 1:1. En este caso, el patrón se repite cada dos estímulos, pero de los dos estímulos sólo uno consigue disparar un potencial de acción, de manera que tenemos un ritmo 2:1. Este ritmo en la literatura cardíaca se conoce como bloqueo y estadísticamente se ha encontrado que muchas veces lo precede un accidente cardiovascular fatal. Una observación cuidadosa permite advertir un hecho curioso, la duración del potencial de acción que se



**Figura 3.3** En el eje de las Y se tiene el voltaje registrado en el potencial de acción, como respuesta al estímulo. En el eje X se tiene la serie de tiempo. Se muestran los últimos 5 pulsos de 30 mV aplicados cada 400 ms. Cada renglón representa la serie de ritmos, dependiendo de la concentración de ion potasio  $[K^+]_o$ .

dispara es más grande que en el renglón anterior, que se encuentra sometido a una concentración de ion potasio externo menos alta. Esto se debe a que la ocurrencia de una respuesta subumbral en la estimulación anterior, permite a la célula “descansar” un tiempo mayor y después respuestas ligeramente más largas. La concentración de ion potasio externo en este caso es de  $15\text{ mM}$ . Para  $15.1\text{ mM}$ , el patrón de repetición es ligeramente más complicado; en este caso debemos esperar tres estímulos para ver repetición. Como sólo una vez obtenemos un potencial de acción, el ritmo se conoce como 3:1 y nuevamente el potencial de acción “sobreviviente”, es más largo que en los dos casos anteriores. En los dos últimos renglones, para concentraciones  $15.2\text{ mM}$  y  $15.5\text{ mM}$ , se tiene ritmos de bloqueo completo y no se dispara ningún potencial de acción; sin embargo en  $15.2\text{ mM}$ , es posible advertir que las respuestas se repiten cada dos estímulos de manera que se presenta un ritmo 2:0, mientras que el último caso corresponde a un ritmo 1:0. Comparando todos los renglones entre sí, puede advertirse que el aumento del ion potasio externo produce una reducción del “potencial de reposo”, siendo este último el valor del voltaje cuando no hay perturbación. Esta reducción en su magnitud está reportado en la literatura fisiológica y nos da confianza, en el correcto funcionamiento de nuestro método de integración numérica. También habría que mencionar, que esta reducción explica la dificultad para producir potenciales de acción, ya que al disminuir la diferencia de potencial eléctrico entre el interior y exterior celular, disminuye la energía disponible para disparar potenciales de acción.

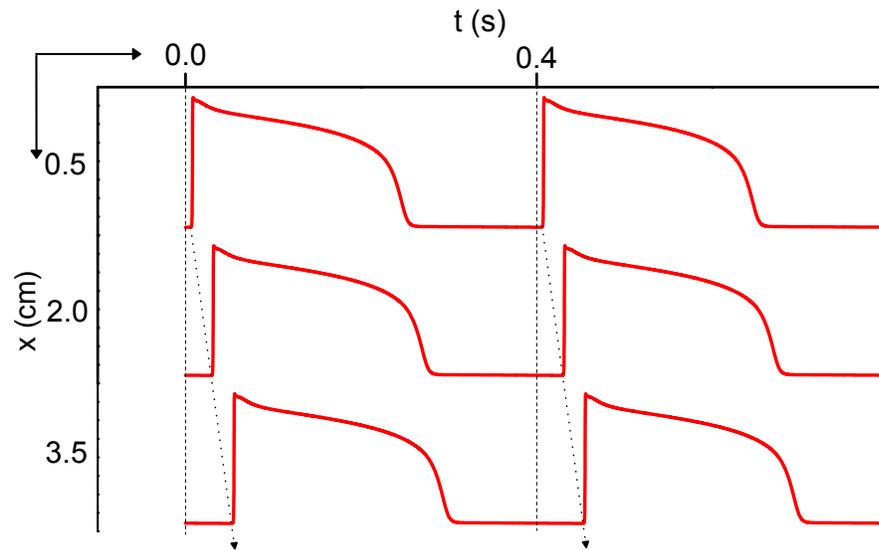
## 3.2. Resultados para la tira de 2 cm

### 3.2.1. Presentación por paneles

En este capítulo se presentan los resultados de la propagación de potenciales de acción en una tira de 4 centímetros, con una región central isquémica de 2 centímetros. En esta presentación los potenciales se organizan como paneles, siguiendo el formato que otros autores han empleado para describir el mismo fenómeno [20]. Debido a que el estilo de presentación es poco usual, en la figura 3.4 se explica brevemente.

En el eje horizontal está la coordenada temporal, mientras en el eje vertical se indica la posición a lo largo de la tira, que comienza desde arriba. En este espacio bidimensional se señalan los potenciales de acción que ocurren en tres posiciones de la tira (0.5 cm, 2 cm y 3.5 cm). Para este ejemplo consideramos que toda la tira está sana, esto es, no hay zona isquémica. La estimulación y el primer potencial de acción ocurren en el instante cero y en la posición cero de la tira, este potencial de acción no se muestra. La primera señal que aparece, es la que ocurre a 0.5 centímetros.

Vemos que durante un pequeño lapso de tiempo, que comienza en el tiempo cero, no ocurre nada; el voltaje es el potencial de reposo de la membrana, que corresponde a  $-84.50\text{ mV}$ . Súbitamente el voltaje crece hasta valores positivos, lo que nos indica el momento en que la señal que viene viajando desde la posición cero, alcanza 0.5 cm; después el voltaje, sigue el curso temporal de cualquier potencial de acción en tejido sano. La misma situación se repite en el siguiente punto de monitoreo (2 cm), con la salvedad de que la señal tarda más en dispararse, le toma más tiempo en llegar a las siguientes posiciones. Sin embargo, debido a que toda la tira está sana, en todos los puntos se dispara de igual manera el potencial de acción.

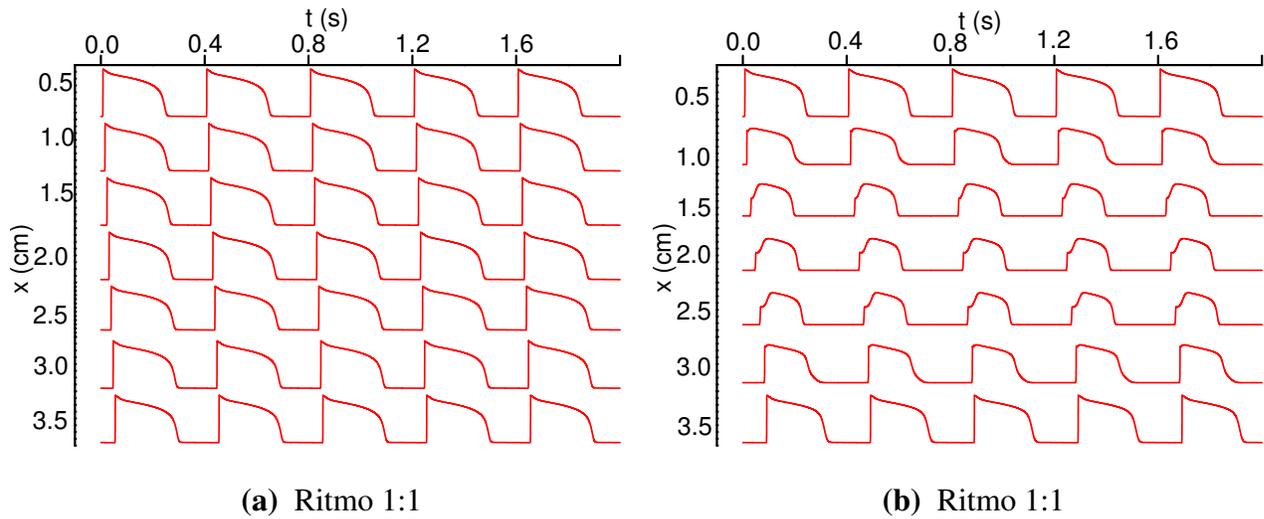


**Figura 3.4** Propagación de una Tira sana  $[K^+]_o = 5.4 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos.

En la figura 3.4 aparece un intervalo temporal de 800 milisegundos, en el cual se estimula dos veces la posición cero de la tira, la primera al tiempo cero y la segunda a los 400 milisegundos. Como puede apreciarse cada estímulo produce un potencial de acción, que viaja a lo largo de la tira de manera idéntica, mostrando que cuando ocurre el segundo estímulo, la tira ya se encuentra completamente recuperada en sus propiedades de excitabilidad.

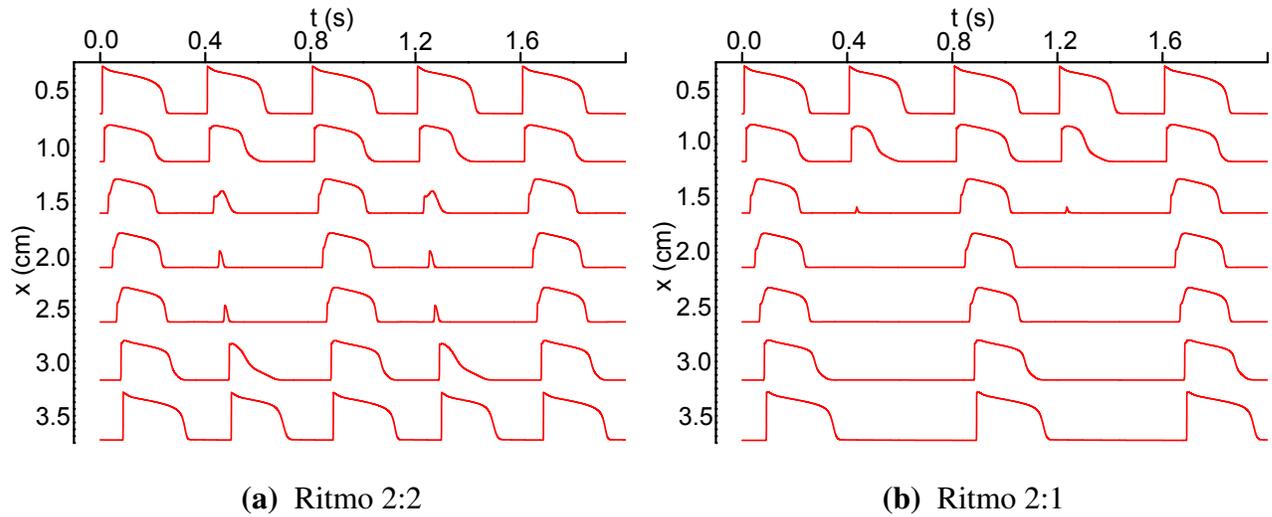
A continuación se muestran los resultados, considerando una zona de 2 centímetros en el centro de la tira, donde la isquemia es cada vez más aguda, lo que se consigue incrementando la concentraciones de ion potasio externo.

En las figuras 3.5a y 3.5b, se muestran dos casos de ritmos 1:1, esto significa que para cada estímulo, la respuesta sigue exactamente el mismo curso. En el caso de la figura 3.5a, la zona central no está isquémica, de manera que la respuesta es la repetición (cinco veces) de la propagación. En la figura 3.5b,



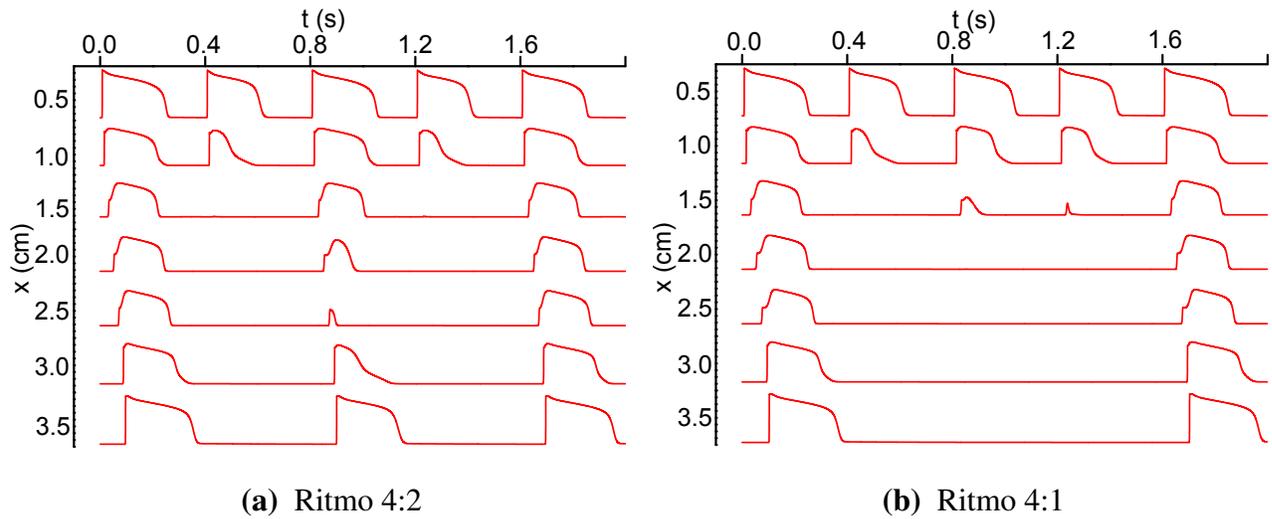
**Figura 3.5** Tira con 2 cm (a)  $[K^+]_o = 5.4 \text{ mM}$  y (b)  $[K^+]_o = 13.100 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos

la zona isquémica tiene una concentración de ion potasio externo de  $13.1 \text{ mM}$ , y aunque la respuesta de la tira ante los estímulos siempre es la misma, la propagación en la zona isquémica ocurre con potenciales de acción deprimidos, que han perdido amplitud y duración. Debe observarse que cuando el pulso alcanza la zona distal sana recupera la amplitud y duración original. Las figuras 3.6a y 3.6b muestran patrones de actividad, en los que se ha perdido la uniformidad temporal; ahora los bloques de respuestas se repiten cada dos estímulos. En la figura 3.6a, los dos estímulos producen señales que consiguen viajar del extremo proximal sano, al extremo distal sano. El primer pulso mostrado en dicha figura, tiene un comportamiento semejante a los pulsos que ocurren para el ritmo 1:1 deprimido; sin embargo, es de notar que la duración de los pulsos impares que atraviesa la zona isquémica, es ligeramente mayor que en la figura 3.6b. En el caso de los pulsos pares, estos sufren una reducción muy drástica de amplitud y duración al llegar a la zona central, lo que puede interpretarse como el efecto de un crecimiento del tiempo de recuperación, necesario para recuperar la excitabilidad, que al no cumplirse da lugar a señales muy deprimidas.



**Figura 3.6** Tira con 2 cm (a)  $[K^+]_o = 13.17 \text{ mM}$  y (b)  $[K^+]_o = 13.3 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos

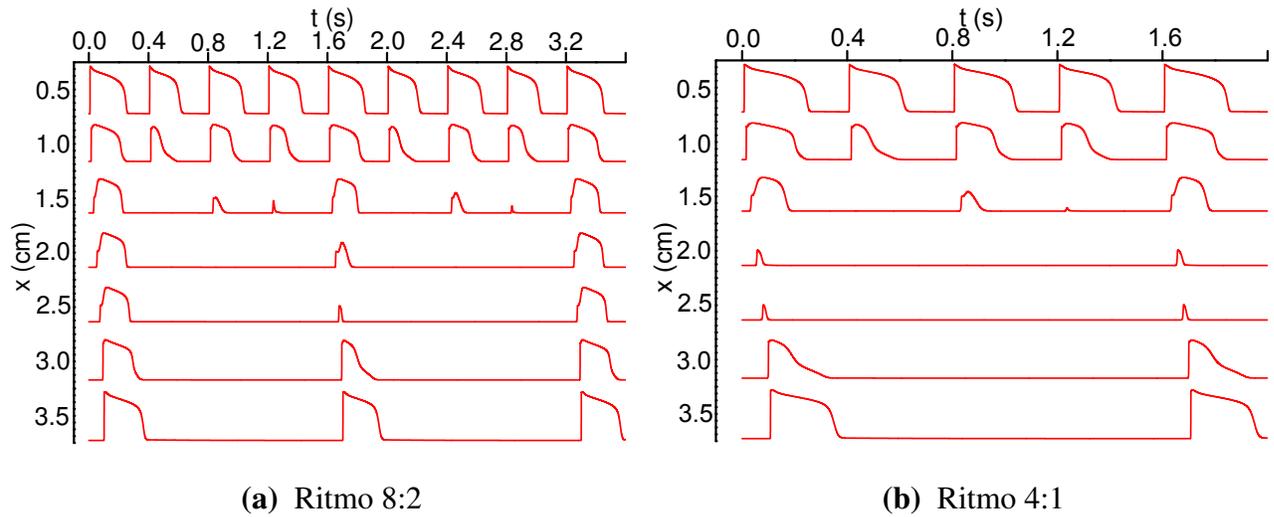
Sin embargo estas señales muy deprimidas, consiguen atravesar la zona isquémica y al acercarse a la zona sana distal se recuperan, de manera que finalmente se tiene un ritmo 2:2; esto es, el patrón de actividad se repite cada dos estímulos y en los dos casos se disparan potenciales de acción, en la zona distal sana. Al aumentar la concentración de ion potasio externo, las señales muy deprimidas no consiguen atravesar la zona isquémica, se mueren un poco después de 1.5 centímetros y el ritmo se convierte en un ritmo 2:1. Las figuras 3.7a y 3.7b, tienen patrones de actividad que se repiten cada cuatro pulsos. Si comparamos las figuras 3.6b y 3.7a, podremos advertir que el tercer pulso de ambas, atraviesa la zona isquémica exitosamente, aunque en la figura 3.7a se aprecia que, con concentración de  $13.388 \text{ mM}$ , se convierte en un pulso muy deprimido. De este modo, en el patrón de cuatro pulsos se tienen dos pulsos que se bloquean en la zona isquémica; un pulso que lo atraviesa de manera muy deprimida y otro que lo cruza perfectamente, teniendo un ritmo 4:2. Al aumentar la concentración de ion potasio externo en unas centésimas aproximadamente, el pulso que cruzaba de manera deprimida no consigue hacerlo. De este



**Figura 3.7** Tira con 2 cm (a)  $[K^+]_o = 13.388 \text{ mM}$  y (b)  $[K^+]_o = 13.454 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos

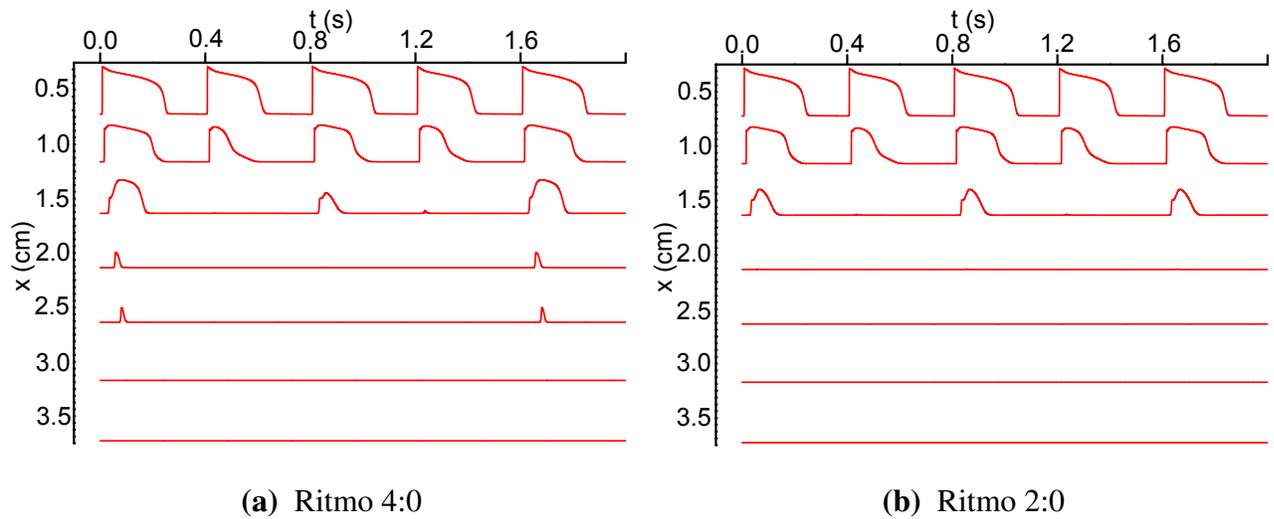
modo, se tiene el patrón de cuatro pulsos, tres pulsos bloqueados en la zona isquémica y uno exitoso, y el patrón de actividad se convierte en un patrón 4:1.

Podría inferirse que el esquema antes mencionado, es decir, el debilitamiento de pulsos alternados con el crecimiento de la isquemia, continua funcionando para concentraciones más altas de ion potasio externo, pero hasta donde las simulaciones muestran, esto no es del todo correcto. En la figura 3.8a puede verse la ocurrencia de un ritmo 8:2, que es provocado por el debilitamiento progresivo de uno de los pulsos alternos cada dos bloques, del anterior 4:1. Este patrón coincide en el esquema descrito en los párrafos anteriores. Sin embargo después de este patrón, no aparece el ritmo 8:1 y en su lugar ocurre un ritmo irregular, que no se muestra, y que podría corresponder a caos. En el presente trabajo, este caso no se analizará. Después de esta fase irregular, se tiene un único patrón en el que todavía se disparan potenciales de acción en la zona distal sana, y corresponden a un ritmo 4:1 (figura 3.8b), pero ahora ocurriendo vía pulsos, que atraviesan de manera muy deprimida la zona isquémica.

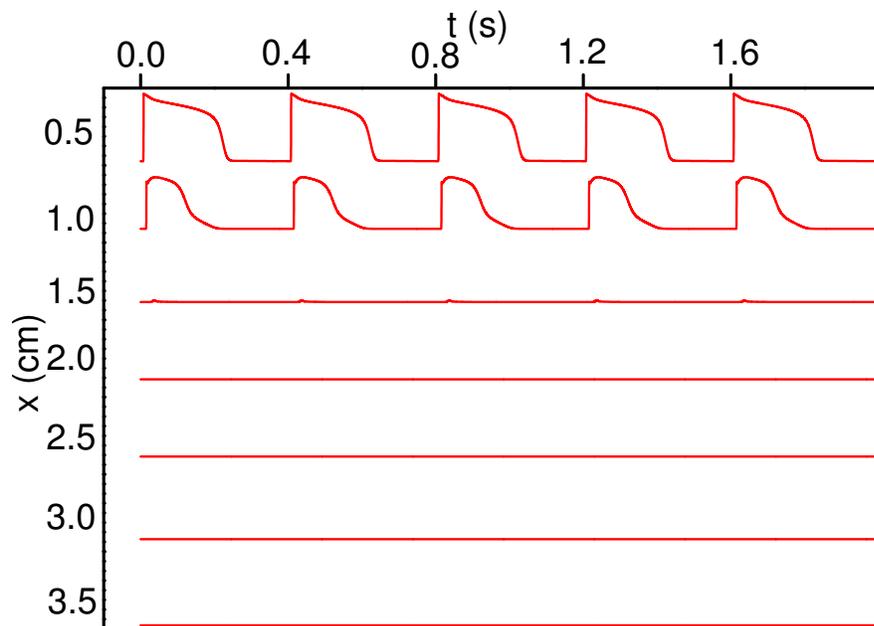


**Figura 3.8** Tira con 2 cm (a)  $[K^+]_o = 13.458 \text{ mM}$  y (b)  $[K^+]_o = 13.4735 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos

Las siguientes figuras muestran la ocurrencia de bloqueo total, es decir, que ningún pulso consigue atravesar la zona isquémica. Sin embargo se advierten ritmos, que a partir de las distancias en las que los pulsos consiguen avanzar en la zona isquémica. En la figura 3.9a, la mayor distancia de avance ocurre cada cuatro pulsos. En la figura 3.9b se presenta cada dos pulsos y finalmente en la figura 3.10, todos los pulsos avanzan exactamente la misma distancia, terminando con un ritmo 1:0.



**Figura 3.9** Tira con 2 cm (a)  $[K^+]_o = 13.4750 \text{ mM}$  y (b)  $[K^+]_o = 13.49 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos



**Figura 3.10** Ritmo 1:0  
Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.6 \text{ mM}$  con estímulos cada 0.4 segundos

### 3.2.2. Presentación en 3D

En esta sección se presentan de manera detallada, las secuencias de potenciales de acción que constituyen la propagación de los pulsos, que se disparan cada 400 milisegundos en la tira semisquémica. Se trazan diagramas en tres dimensiones, con las distintas deflexiones de voltaje que provoca cada estímulo; estos diagramas tridimensionales pueden estudiarse desde distintos ángulos. Después de probar diferentes posibilidades, se presentan con dos “vistas”. En una de ellas se muestra la propagación de las señales, como si ocurrieran de adelante hacia atrás y de izquierda a derecha, de manera que el eje  $X$  representa la posición a lo largo de la tira y el eje  $Y$  el eje temporal, representándose en el eje  $Z$  el voltaje. Esta variable también se representa con un código de colores. Los valores más bajos de voltaje están coloreados de morado y se hace una gradación de colores hasta el amarillo, que representa voltajes positivos de cerca de 20 milivoltios. Se han incluido líneas paralelas al eje  $X$  y al eje  $Y$ . Las líneas paralelas al eje  $X$ , representan el estado del voltaje en todos los puntos de la tira para un cierto instante, mientras que las líneas paralelas al eje  $Y$ , representan la evolución temporal del voltaje en un cierto punto de la tira. La segunda “vista” o panorama de la representación tridimensional de la propagación, es una vista que considera como su punto de observación un punto en la región positiva del eje  $Z$ , y su utilidad es observar la evolución de la duración de los potenciales de acción, con el avance a lo largo de la tira.

En la figura 3.11 se despliega la gráfica tridimensional de una tira en la cual no hay zona isquémica, de manera que los potenciales de acción se disparan y se propagan normalmente. Si en el panel (a) de esta figura, se hace un corte perpendicular al eje  $X$ , se obtendría una gráfica semejante a los elementos de la figura 3.5a, mientras que si se compara la evolución con respecto al eje  $X$ , se observa que los frentes de onda avanzan con velocidad constante. Esto se puede notar más claramente en el panel (b) de dicha figura.

En este caso se tiene un ritmo 1:1. Se debe mencionar que en ésta y en todas las figuras que se presentan en esta sección, al principio y final de las ondas cardíacas aparece un pico muy agudo de voltaje. Este es un “artefacto”; producido por la discontinuidad que introduce el principio y el final de la tira.

En la figura 3.12 se presenta otro caso con el ritmo 1:1. Esta figura es equivalente a la 3.5b de la sección anterior. Lo primero que salta a la vista en esta imagen, es el cambio en el potencial de reposo (esto es el voltaje inicia o base, cuando no existe potencial de acción) para la zona isquémica y se debe a que la elevación del ion potasio externo en la zona isquémica, hace pasar el voltaje de  $-84.50$  a  $-64$   $mV$ , lo que se observa como un cambio en la coloración para estas zonas de la gráfica, que pasa de un color morado a un azul claro. El efecto de este cambio en el potencial de reposo, es la reducción de la amplitud de los potenciales de acción que se disparan en la zona “azul”; unida a esta reducción en la amplitud, se da una reducción en la duración de los potenciales de acción. Este último detalle puede advertirse mas claramente, en el panorama que, de los mismos resultados, se muestra en el panel de la figura 3.12b. Comparando los distintos pulsos que atraviesan la tira, se puede ver que todos lo hacen de la misma manera, por lo que se tiene un ritmo 1:1.

Sin embargo hay un detalle curioso, en el modo en que se desarrollan los potenciales de acción en la zona isquémica, y es que a medida que el pulso avanza en dicha zona, se observa una creciente separación entre la posición del inicio del potencial de acción y el punto en que éste alcanza su máximo voltaje. Como la primera característica corresponde al trabajo de los canales de sodio y la segunda a la forma del potencial, donde están involucrados a los canales de calcio, tal parece que a medida que los potenciales de acción avanzan en la zona isquémica, estos dos tipos de canales se van desacoplando o los últimos tienen menos oportunidad de dispararse. Cabría preguntarse si para esta concentración de ion potasio externo,

una prolongación de la zona isquémica no impediría el avance del frente de onda, hasta el extremo distal sano.

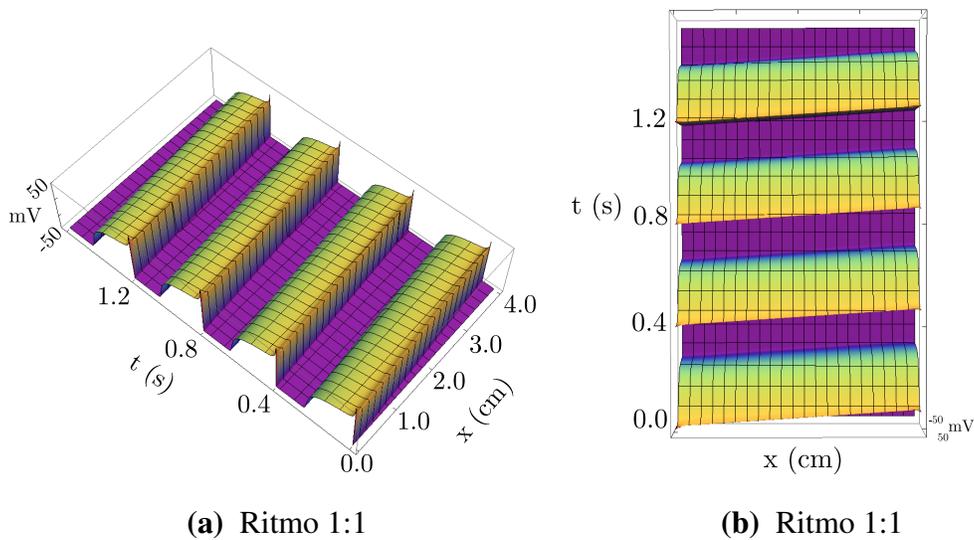
La figura 3.13 está asociada a la figura 3.6a; a las dos corresponde la rotura de la homogeneidad temporal en la propagación. Como el patrón se repite cada dos estímulos y en ambos casos se disparan potenciales de acción en la zona distal sana, se tiene un ritmo 2:2. Es interesante observar en el panel (b), que para los potenciales de acción impares, la duración de los potenciales de acción se reduce rápidamente, a medida que se avanza en la zona isquémica, hasta reducirse a una deflexión de voltaje muy deprimida, que no obstante esta característica, se propaga hasta la zona sana. Al acercarse a la zona distal sana, este potencial sufre un proceso de recuperación.

La existencia de esta señal sugiere preguntas muy interesantes como las siguientes: ¿es una señal estable? o ¿es una señal que decae muy lentamente y alcanza por ello la zona distal?, ¿existe algún registro experimental de alguna señal semejante, que viaje en el tejido cardíaco?

La figura 3.14 es la equivalente a la figura 3.6b. Al aumentar la concentración de ion potasio externo, los pulsos muy deprimidos dejan de atravesar la zona isquémica, de manera que se observa que se dispara la zona distal de manera alternada, obteniendo un ritmo 2:1. Las siguientes tres figuras, muestran el proceso discutido en la sección anterior en el cual, al incrementarse la isquemia, cada uno de dos pulsos que se propagaba bien, sufre una fuerte reducción, que desaparece con otro incremento de ion potasio externo. Por ello, del ritmo 2:1 surge el 4:2, del 4:2 el 4:1 y del 4:1 el 8:2, figuras 3.15, 3.16 y 3.17. No existe ritmo 8:1 y después de aparecer un ritmo, en que los dos pulsos que atraviesan el 8:2 se debilitan para dar un 4:1 desarrollándose los casos de bloqueo completo. Estos son muy semejantes entre sí; la comparación de la figura 3.18 y la 3.19 muestra que, en el primer caso, cada cuatro pulsos aparece un “intento” de un

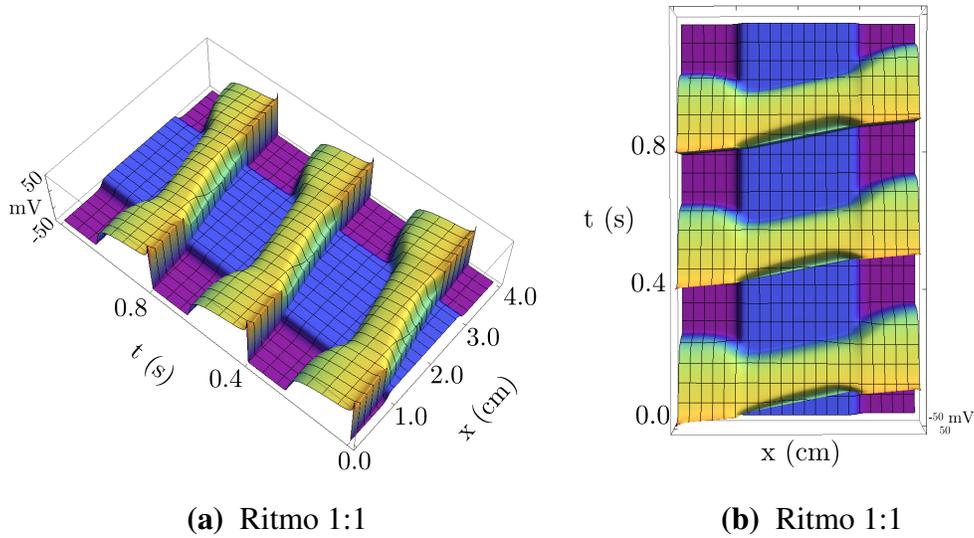
pulso muy deprimido, de atravesar la zona isquémica, pero muere antes de llegar al extremo distal sano, teniendo un ritmo 4:0.

En la figura 3.20 ese intento desaparece y el ritmo se reduce a un ritmo 2:0, mientras que un posterior incremento en el ion potasio externo, deja sólo uno de los dos tipos de activación de la figura anterior, reduciéndose a un ritmo 1:0.

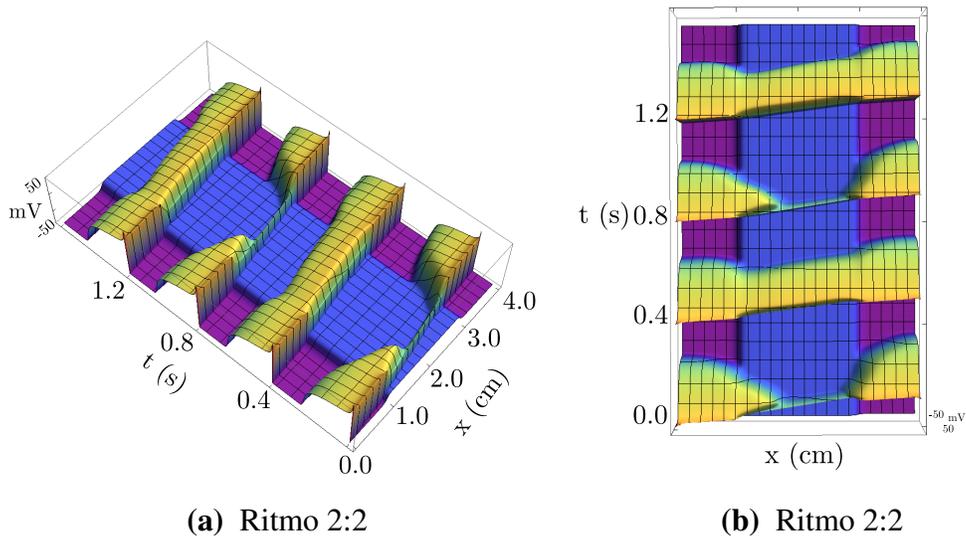


**Figura 3.11** Ritmo 1:1

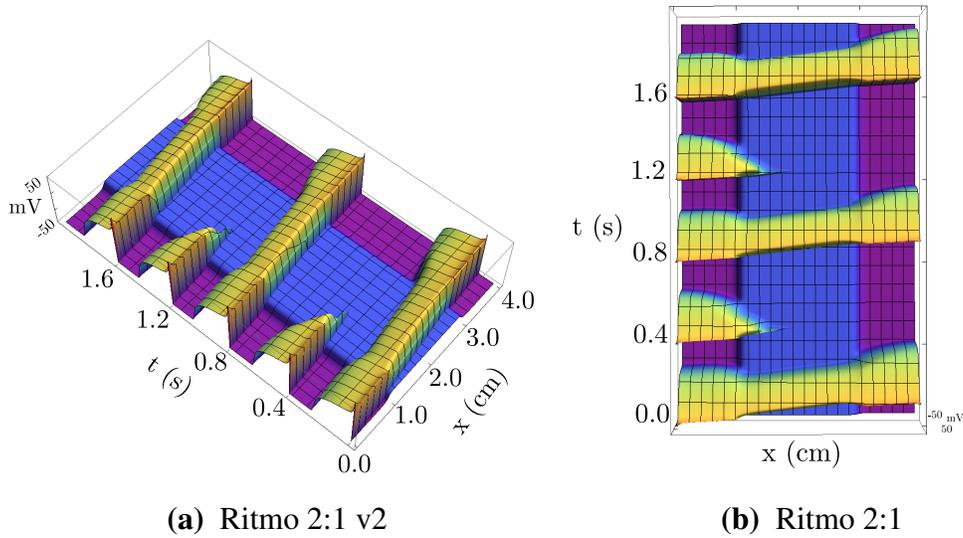
Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 5.4$  con estímulos cada 0.4 segundos



**Figura 3.12 Ritmo 1:1**  
 Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.1$  con estímulos cada 0.4 segundos

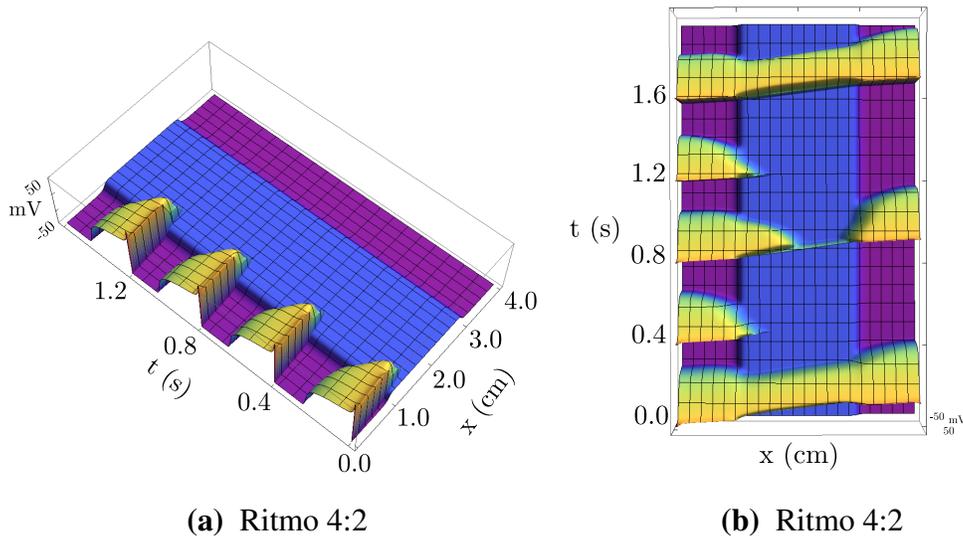


**Figura 3.13 Ritmo 2:2**  
 Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.15$  con estímulos cada 0.4 segundos



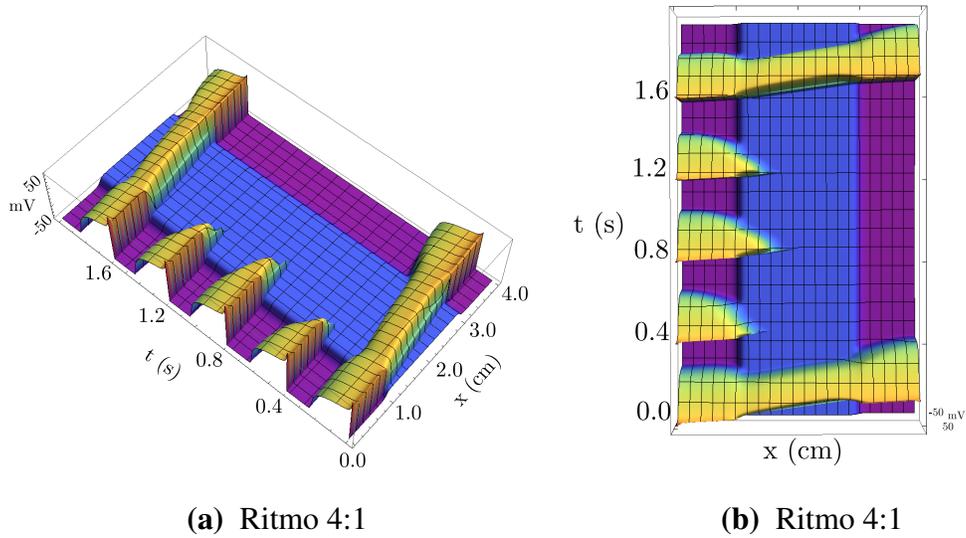
**Figura 3.14** Ritmo 2:1

Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.25$  con estímulos cada 0.4 segundos

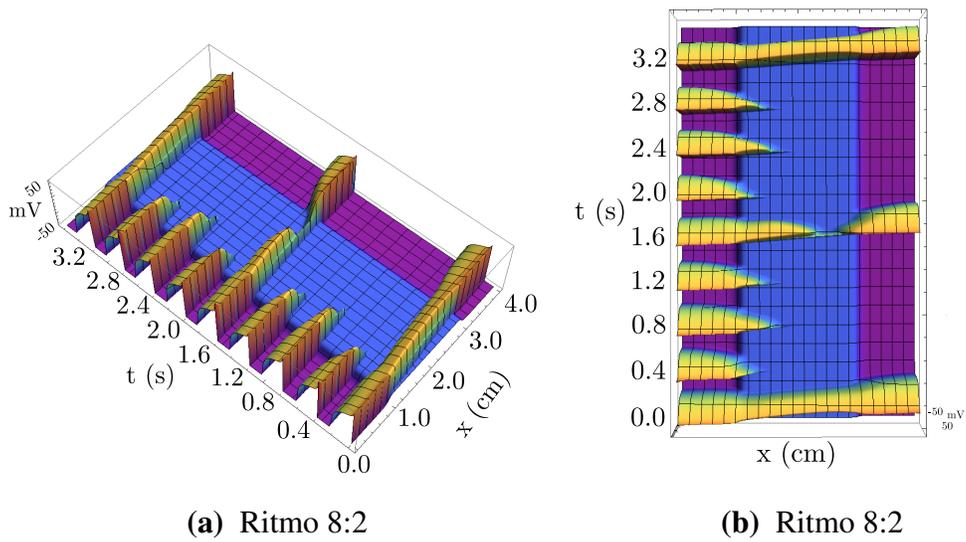


**Figura 3.15** Ritmo 4:2

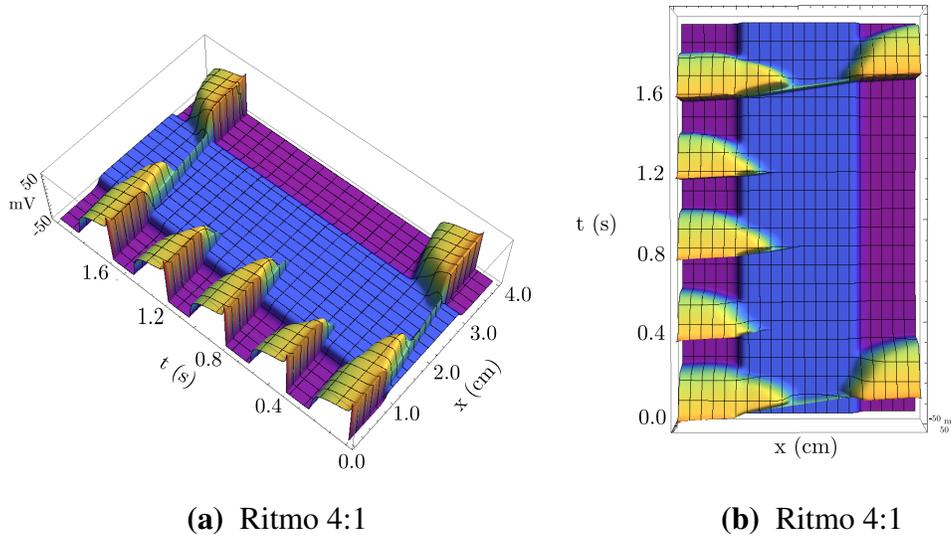
Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.4$  con estímulos cada 0.4 segundos



**Figura 3.16** Ritmo 4:1  
 Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.452$  con estímulos cada 0.4 segundos

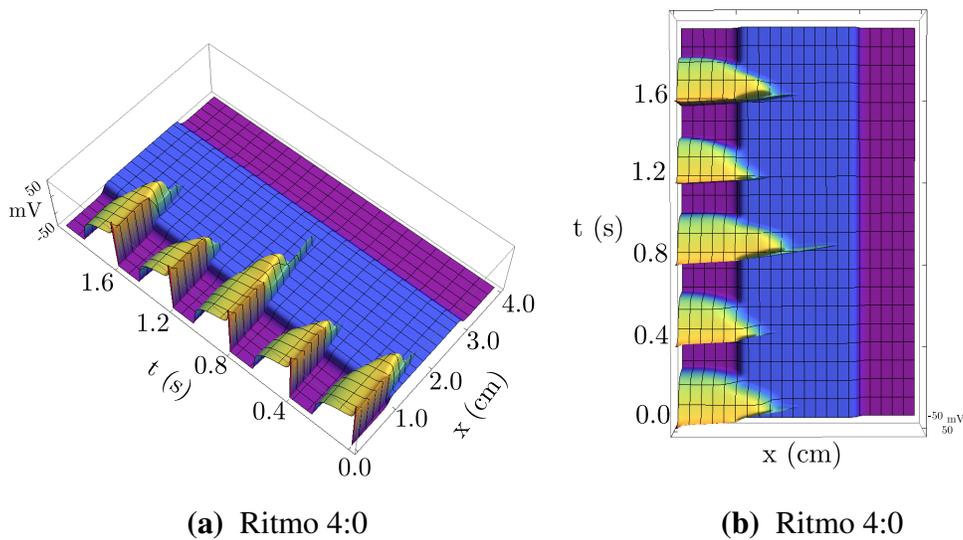


**Figura 3.17** Ritmo 8:2  
 Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.4566$  con estímulos cada 0.4 segundos



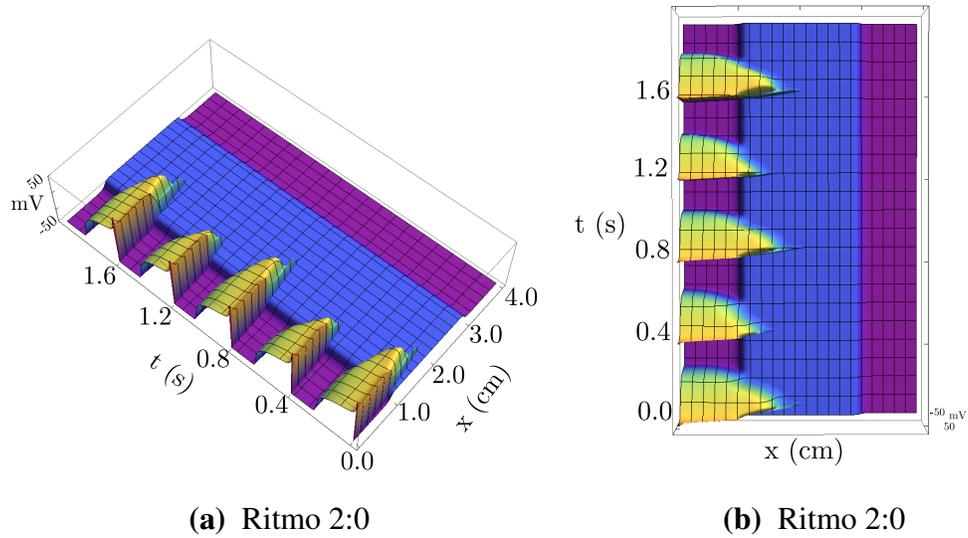
**Figura 3.18** Ritmo 4:1

Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.4735$  con estímulos cada 0.4 segundos



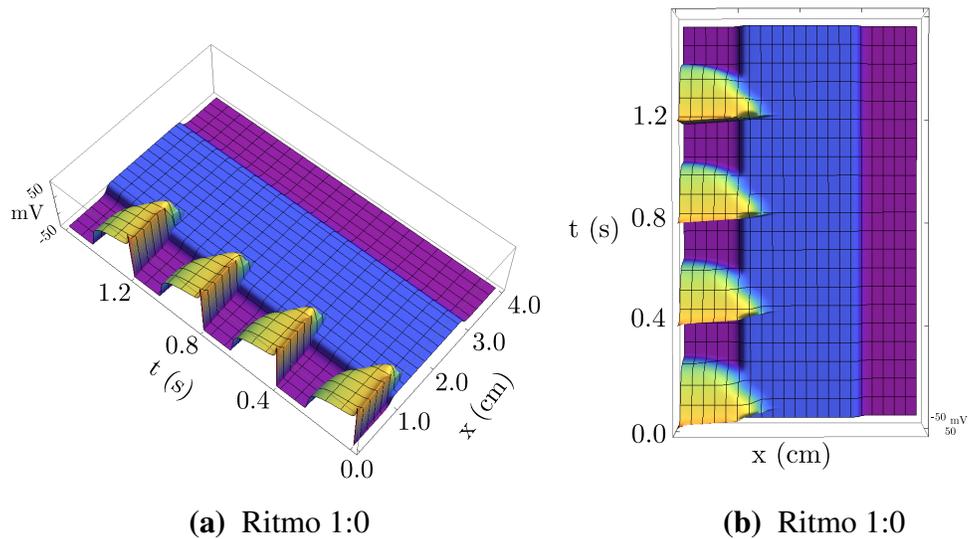
**Figura 3.19** Ritmo 4:0

Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.477$  con estímulos cada 0.4 segundos



**Figura 3.20** Ritmo 2:0

Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.49$  con estímulos cada 0.4 segundos



**Figura 3.21** Ritmo 1:0

Tira con 2 cm de  $[K^+]_o = 13.6$  con estímulos cada 0.4 segundos

### 3.2.3. Perfiles de voltaje máximo

En las dos secciones anteriores se han mostrado los potenciales de acción completos. En la sección 3.2.1 fueron seleccionados algunos puntos en el diagrama distancia-tiempo. En la sección 3.2.2, la descripción del conjunto de los potenciales de acción se hizo mucho más detallada, para observar cómo cambian al entrar en la zona isquémica; estos cambios, como se ha visto, dependen de los pulsos que han ocurrido antes en la tira.

En esta sección se profundizará en una característica de los potenciales de acción en tránsito, construyendo diagramas a partir de localizar para cada punto de la tira, el voltaje máximo que alcanza cada uno de los frentes de onda cardíacos en su propagación. Se han organizado los resultados en dos figuras que permiten entender, en una visión rápida, algunas de las características más interesantes de la propagación.

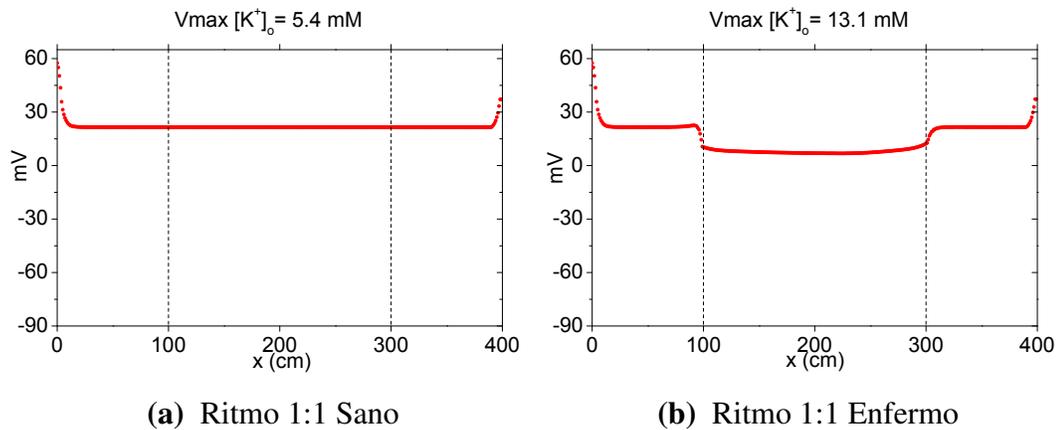
La primera figura tiene dos paneles y la segunda nueve. En cada uno de estos paneles, en el eje  $X$  se indica la distancia a lo largo de la tira, mientras que en el eje  $Y$ , el voltaje máximo alcanzado en cada punto, por cada uno de los pulsos que constituyen el ritmo. Se asigna a cada uno de los pulsos un color y, como el ritmo más largo consta de ocho pulsos, se consideran hasta ocho colores que según el caso aparecerían en la siguiente secuencia:

rojo  $\rightarrow$  verde claro  $\rightarrow$  azul fuerte  $\rightarrow$  turquesa  $\rightarrow$  magenta  $\rightarrow$  naranja  $\rightarrow$  rosa  $\rightarrow$  verde claro.

Se han indicado con líneas verticales punteadas, las fronteras entre las zonas sanas e isquémicas.

En la figura 3.22 aparecen los perfiles que se obtienen para ritmos tipo 1:1. Debido a que en ambos casos, para todos los estímulos ocurre el mismo perfil de propagación, para cada panel se muestra un sólo perfil de voltaje máximo. En el panel (a) la tira no tiene zona isquémica, de manera que el perfil es prácticamente una línea recta, con las deflexiones que en los dos extremos, provoca el carácter finito de la

tira.



**Figura 3.22** Perfiles Máximos con concentraciones de  $[K^+]_o$  diferentes

En el panel (b) se muestra el perfil, cuando la zona isquémica tiene una concentración de ion potasio externo de  $13.0 \text{ mM}$ . Se observa que desde antes de entrar a la zona isquémica, el voltaje máximo decae, pero una vez dentro de dicha zona se mantiene constante, recuperándose poco a poco a partir de 2.5 centímetros y terminando algo después del final de la zona isquémica.

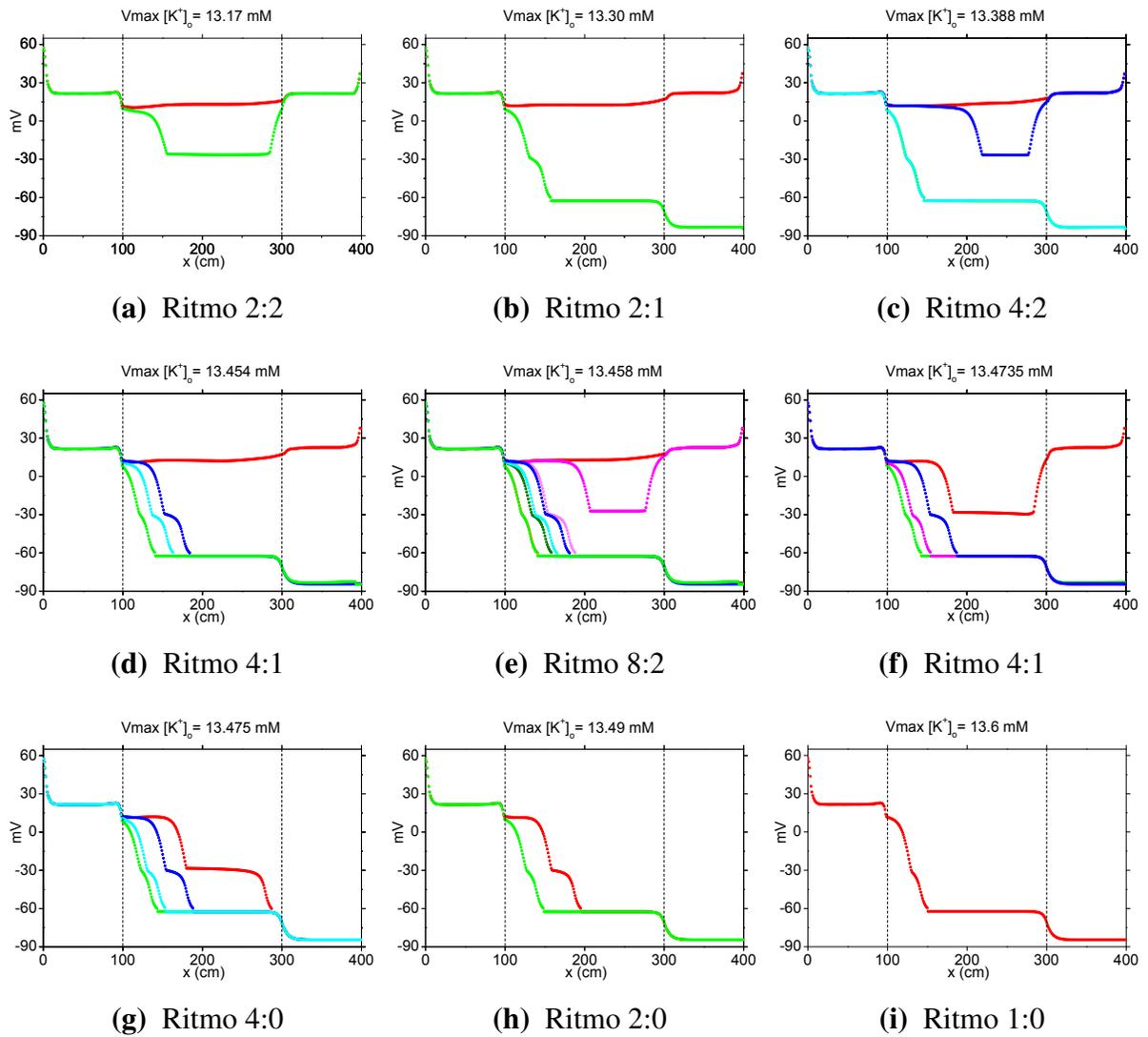
Si se hace referencia a la figura 3.12, para intentar entender esta evolución del perfil de voltaje, se puede notar que en las partes sanas, el máximo del voltaje se alcanza durante la fase cero del potencial, que corresponde al trabajo de los canales de sodio. Por otra parte en la zona isquémica, el máximo se obtiene en la fase 2, que se refiere al trabajo de los canales de calcio.

En la figura 3.23 aparecen los perfiles de voltaje máximo correspondientes a los ritmos en que no hay homogeneidad temporal. El desarrollo de esta secuencia de ritmos, ya se ha comentado en las secciones anteriores; al aumentar la concentración de ion potasio externo, uno de cada dos pulsos, que atraviesa de manera ligeramente deprimida, se deprime hasta dejar de cruzar. Lo que resulta interesante en esta

figura, es la aparición de tres niveles, aproximadamente discretos, en la amplitud máxima de las señales que recorren la tira. Se tiene un nivel cercano a 20 milivoltios, de los pulsos que recorren la parte sana de la tira; existe también un nivel próximo a 6.8 milivoltios, de los pulsos que atraviesan la zona isquémica de manera ligeramente deprimida y, finalmente, los que cruzan la zona isquémica de manera muy deprimida, con un nivel de aproximadamente -28 milivoltios. Nótese que cuando ocurren estos niveles, los perfiles son aproximadamente horizontales y, aunque pueden presentar ligeras variaciones, no existe propagación con niveles intermedios a éstos, esto es, no existe una señal que se propague con un voltaje máximo de 0, -10 o -50 milivoltios.

Otra característica que es constante en estos registros, es la manera en que se pasa de un nivel a otro; si se baja de nivel, el sistema sale de éste lentamente y a medida que cae, lo hace cada vez más rápido; lo opuesto ocurre cuando se sube de nivel.

Respecto a las figuras de la sección anterior, para entender estos resultados, es posible advertir que los pulsos que se mueven con una amplitud de aproximadamente 20 milivoltios, corresponden a los pulsos que moviéndose en las zonas sanas tienen un voltaje máximo, que corresponde al trabajo de los canales de sodio en condiciones normales. En los pulsos con 6.8 de pico de voltaje, éste corresponde a la fase 2 del potencial de acción y está asociado al trabajo de los canales de calcio. Finalmente, los -28 milivoltios, corresponden a señales muy deprimidas que tienen muy poca duración.



**Figura 3.23** Ritmos con perfiles Máximos variando la concentración de  $[K^+]_o$

# Capítulo 4

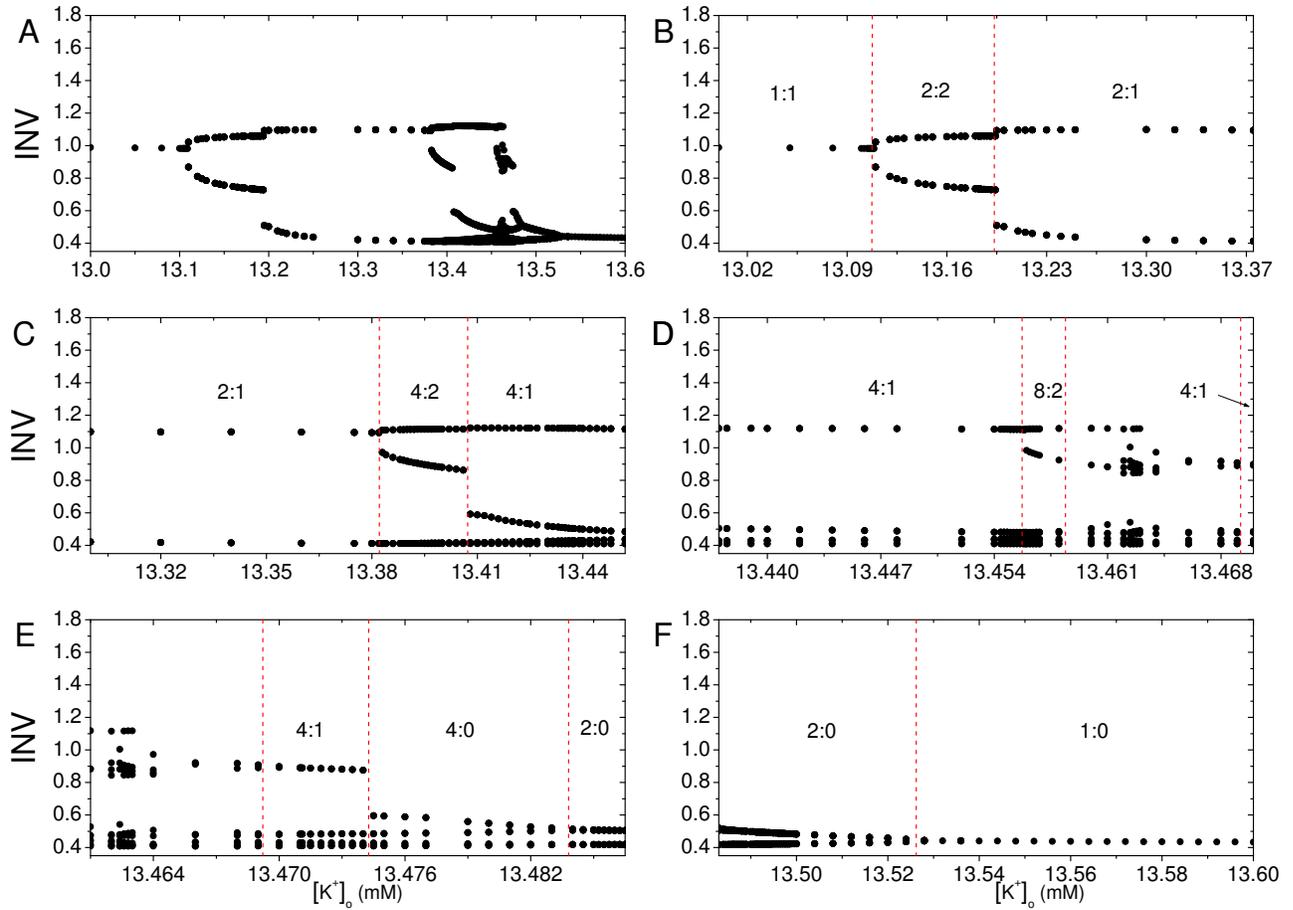
## Diagramas de Bifurcación

Los fenómenos descritos en las páginas anteriores, pueden verse como la ocurrencia de cambios cualitativos en el comportamiento de la actividad eléctrica de la tira de tejido cardíaco, cuando se va aumentando el valor de un parámetro. Los cambios cualitativos son la transformación de un ritmo en otro, y el parámetro es la concentración de ion potasio externo en la parte isquémica. Todo esto inmerso en la exploración de distintos tamaños, de la zona isquémica. Sólo los ritmos como indicadores de los distintos comportamientos de la tira, graficados contra la concentración de ion potasio, pueden dar lugar a un diagrama preciso, pero que ofrece poca información, sobre el paso de un ritmo a otro.

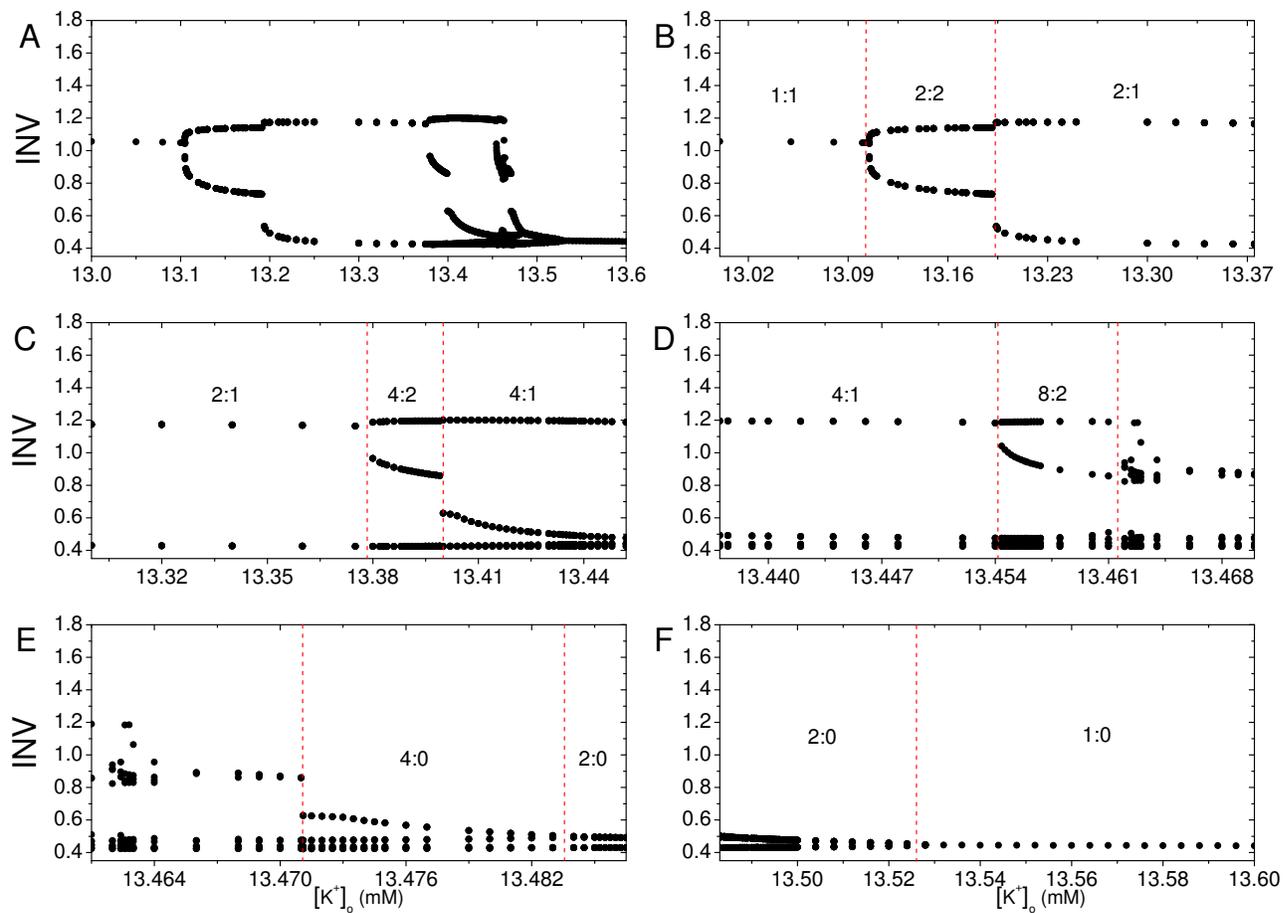
En el transcurso de este trabajo, se consideran otras variables para indicar los cambios de ritmos: amplitud en algunos puntos, velocidad de propagación, distancia de avance en la tira, etc. Sin embargo, la que funcionó de mejor manera es una variable ya utilizada en un par de publicaciones anteriores: la integral normalizada de voltaje [13]. Esta variable se construye sumando todos los voltajes que ocurren en un punto durante un pulso. Con el fin de comparar entre sí, todos los valores que ocurren para todas las concentraciones, las integrales de voltaje se normalizan con respecto a la que se obtiene, cuando en la tira

no hay zona isquémica.

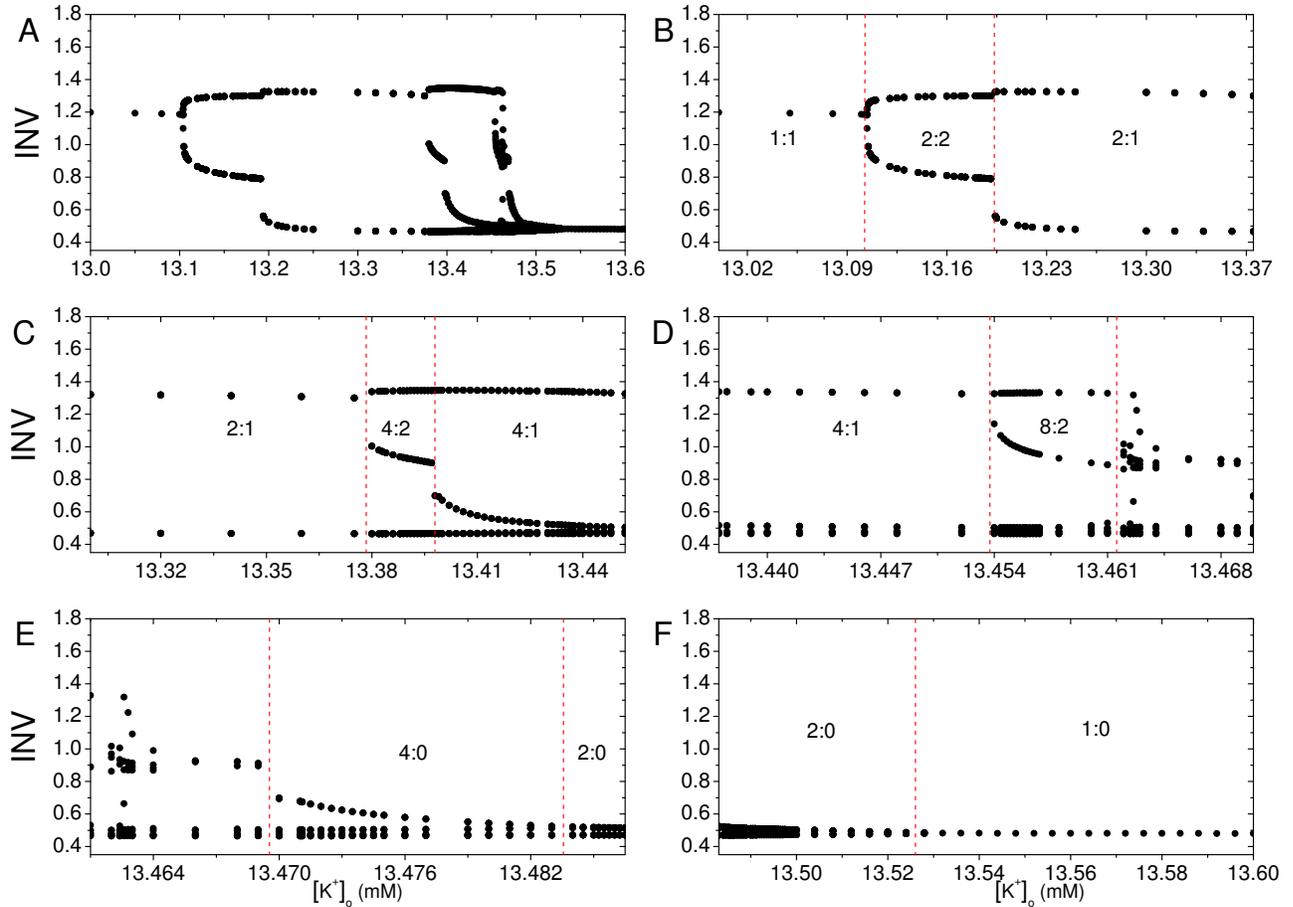
A continuación se muestran los diagramas de bifurcación generales y el detalle de las transición de los ritmos en tiras de células cardíacas variando zona isquémica de 2 cm a 6 cm.



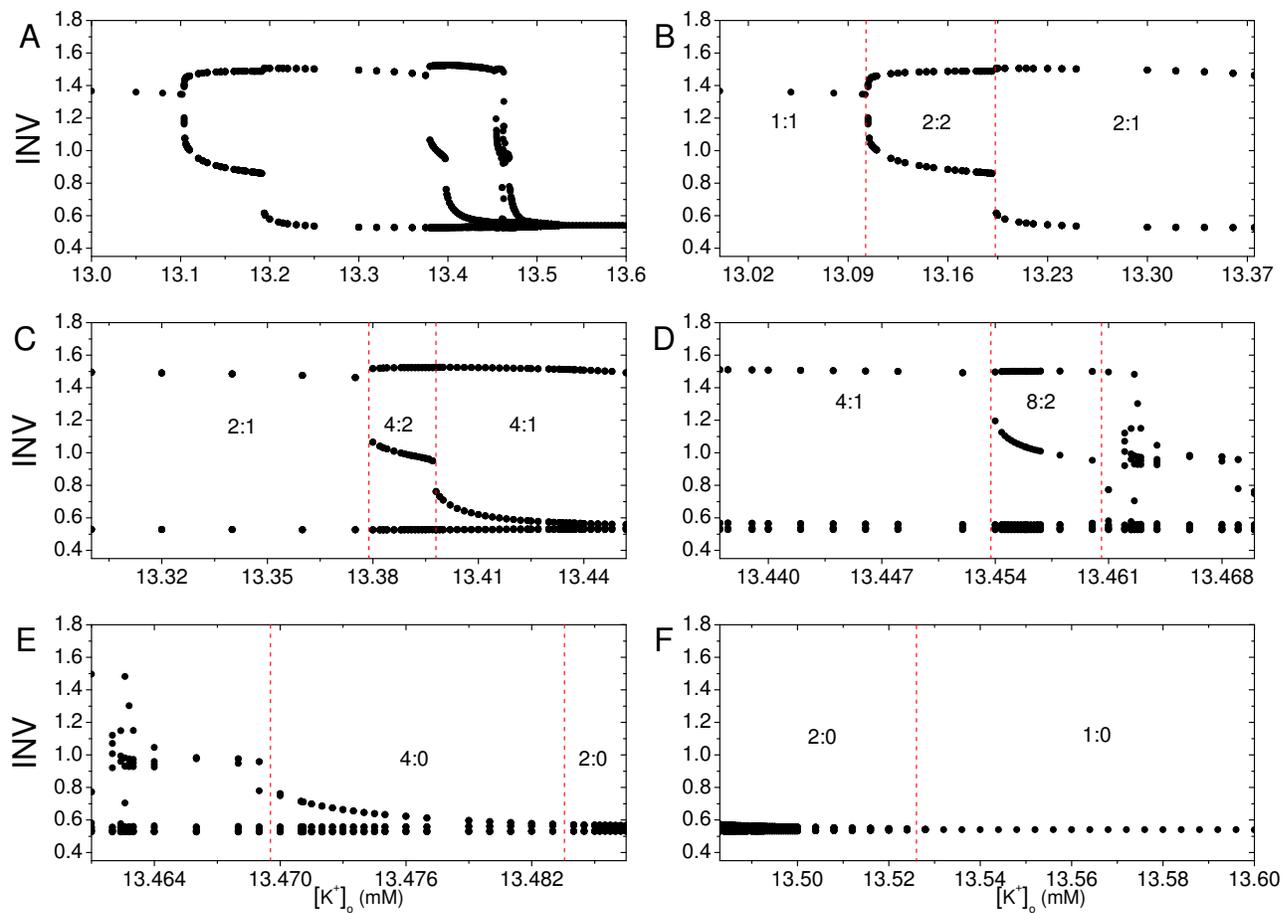
**Figura 4.1** Diagrama de Bifurcación 2cm: la integral normalizada del voltaje (INV) es graficada en función del de  $[K^+]_o$ : (A) Diagrama de Bifurcación en general; (B) Transición 1 : 1  $\rightarrow$  2 : 2  $\rightarrow$  2 : 1; (C) Transición 2 : 1  $\rightarrow$  4 : 2  $\rightarrow$  4 : 1; (D) Transición 4 : 1  $\rightarrow$  8 : 2  $\rightarrow$  4 : 1; (E) Transición 4 : 1  $\rightarrow$  4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0 y (F) Transición 4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0  $\rightarrow$  1 : 0



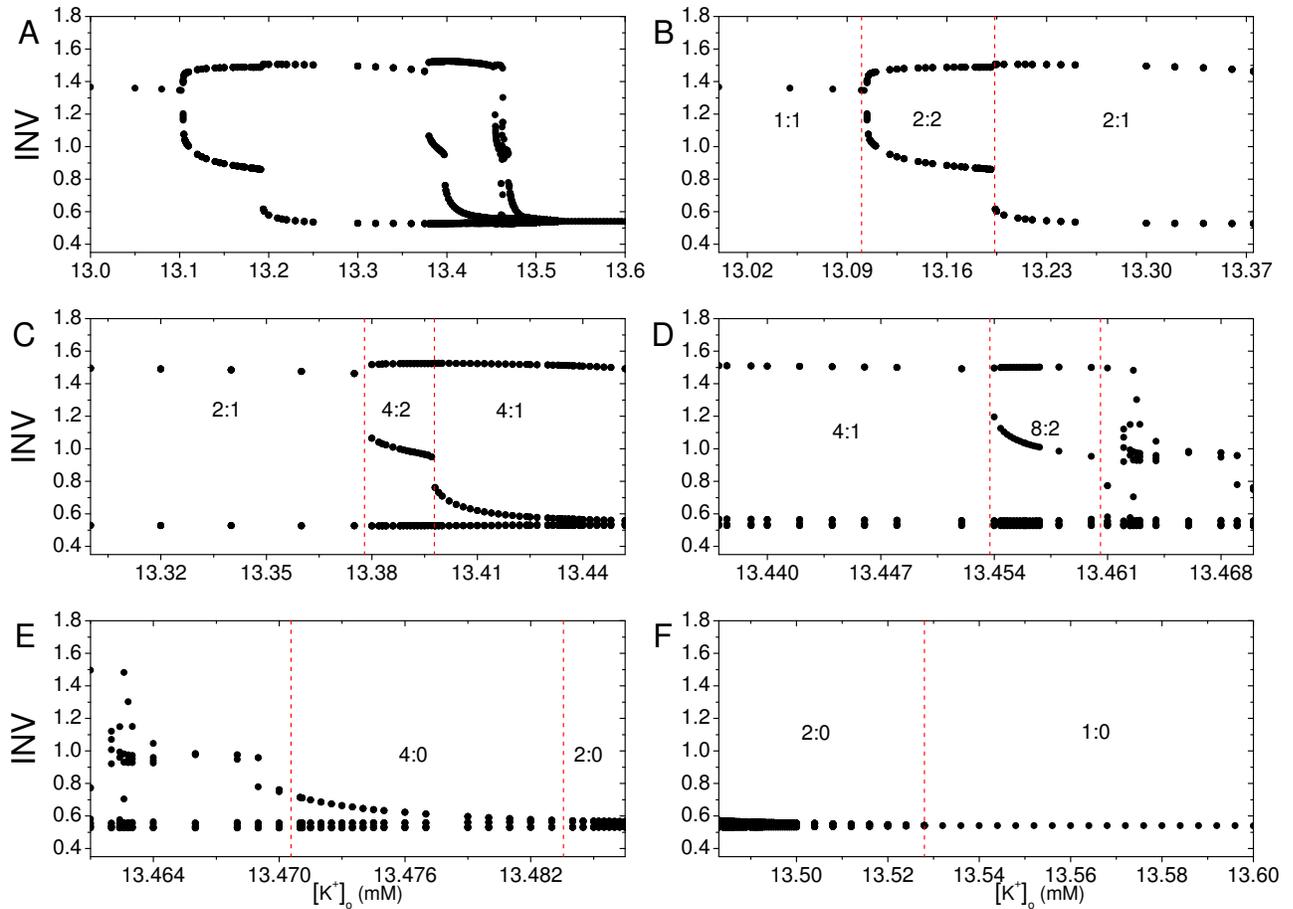
**Figura 4.2** Diagrama de Bifurcación 3cm: la integral normalizada del voltaje (INV) es graficada en función del de  $[K^+]_o$ : (A) Diagrama de Bifurcación en general; (B) Transición 1 : 1  $\rightarrow$  2 : 2  $\rightarrow$  2 : 1; (C) Transición 2 : 1  $\rightarrow$  4 : 2  $\rightarrow$  4 : 1; (D) Transición 4 : 1  $\rightarrow$  8 : 2; (E) Transición 8 : 2  $\rightarrow$  4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0 y (F) Transición 4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0  $\rightarrow$  1 : 0



**Figura 4.3** Diagrama de Bifurcación 4cm: la integral normalizada del voltaje (INV) es graficada en función del de  $[K^+]_o$ : (A) Diagrama de Bifurcación en general; (B) Transición 1 : 1  $\rightarrow$  2 : 2  $\rightarrow$  2 : 1; (C) Transición 2 : 1  $\rightarrow$  4 : 2  $\rightarrow$  4 : 1; (D) Transición 4 : 1  $\rightarrow$  8 : 2; (E) Transición 8 : 2  $\rightarrow$  4 : 0 y (F) Transición 4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0  $\rightarrow$  1 : 0



**Figura 4.4** Diagrama de Bifurcación 5cm: la integral normalizada del voltaje (INV) es graficada en función del de  $[K^+]_o$ : (A) Diagrama de Bifurcación en general; (B) Transición 1 : 1  $\rightarrow$  2 : 2  $\rightarrow$  2 : 1; (C) Transición 2 : 1  $\rightarrow$  4 : 2  $\rightarrow$  4 : 1; (D) Transición 4 : 1  $\rightarrow$  8 : 2; (E) Transición 8 : 2  $\rightarrow$  4 : 0 y (F) Transición 4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0  $\rightarrow$  1 : 0



**Figura 4.5** Diagrama de Bifurcación 6cm: la integral normalizada del voltaje (INV) es graficada en función del de  $[K^+]_o$ : (A) Diagrama de Bifurcación en general; (B) Transición 1 : 1  $\rightarrow$  2 : 2  $\rightarrow$  2 : 1; (C) Transición 2 : 1  $\rightarrow$  4 : 2  $\rightarrow$  4 : 1; (D) Transición 4 : 1  $\rightarrow$  8 : 2; (E) Transición 8 : 2  $\rightarrow$  4 : 0 y (F) Transición 4 : 0  $\rightarrow$  2 : 0  $\rightarrow$  1 : 0

La figura 4.1 muestra el resultado de calcular esta variable, en aproximadamente 200 concentraciones entre 13 *mM* y 13.6 *mM*. En el panel A se muestra el diagrama total con la forma de una burbuja. Inicia a la izquierda con valores altos correspondiendo al ritmo 1:1 y termina a la derecha con el ritmo 1:0. En el panel B se muestra el detalle de la transición entre los ritmos “1:1 → 2 : 2 → 2 : 1”. Puede advertirse que los puntos correspondientes al ritmo 1:1, tienen valores menores a la unidad y que éstos van cayendo, a medida que la concentración de potasio crece. Con respecto a la figura 3.12, que se despliega el citado ritmo 1:1, se observa que en la zona isquémica, los potenciales de acción tienen menor amplitud y duración que en la parte sana; esto reduce su contribución a la integral de voltaje. Para una concentración de 13.11 *mM*, el ritmo 1:1 salta bruscamente a un ritmo 2:2. La transición no es suave, debido a que cuando aparece el potencial muy deprimido, en el extremo distal de la zona isquémica (figura 3.13) su amplitud y duración ya está muy disminuida, sin pasar por amplitudes y duraciones intermedias.

Después de esta bifurcación brusca en la que surgen dos ramas, se presenta una evolución suave durante la cual la rama superior crece ligeramente y la rama inferior decrece un poco más rápido. La rama superior, corresponde a los pulsos que atraviesan la zona isquémica con una ligera depresión, y la rama inferior a los que lo hacen de manera muy deprimida. Estos últimos tienen una amplitud y duración definida, y la reducción en el valor de la integral, a medida que aumenta el valor del parámetro de bifurcación, se debe a que cada vez una porción mayor de la sección isquémica, es recorrida por los pulsos muy deprimidos. Finalmente, el pulso muy deprimido no consigue desplazarse a través de toda la zona isquémica; esto provoca que no se disparen potenciales de acción en la zona distal sana y la contribución a la integral de voltaje, se reduce en una cantidad muy apreciable, lo que puede verse en el salto brusco que sufre la altura de la rama inferior, al comenzar la región de ritmo 2:1.

En el panel *C* se muestran también las bifurcaciones entre tres ritmos: de 2:1 a 4:2 y 4:2 a 4:1. La evolución es notablemente parecida a la del panel *B*. Se observa que la rama superior se “divide” en dos ramas, una de las cuales corresponde los pulsos muy deprimidos, los que van reduciendo su valor, debido a que cada vez ocupan una porción mayor de la sección isquémica. La rama inferior también se desdobra, pero sus valores son tan cercanos que no se distinguen. Después de un corto intervalo de concentraciones, la rama intermedia desaparece dando lugar a un ritmo 4:1.

El panel *D* muestra una evolución diferente. Después del desdoblamiento de la rama superior en 4:1, que ocurre para una concentración de 13.456 *mM*, y que da lugar a un ritmo 8:2, aparecen patrones que no se han podido clasificar como ritmos periódicos. Tal vez se trate de ritmos con periodicidad muy larga y pueden ser ritmos irregulares, pero también ritmos caóticos. Durante un pequeño intervalo de concentraciones, la evolución de los ritmos no es clara. Para aclararlo tendría que estudiarse la evolución del sistema después de una centena de pulsos. Sin embargo, al final emerge nuevamente un ritmo 4:1, pero ahora su rama superior esta constituida por un pulso muy deprimido. El derrumbe de este pulso, da lugar a la serie de ritmos de bloqueo completo, que se muestran en los paneles *E* y *F*. Estos inician con el ritmo 4:0 y después las ramas se van fundiendo por parejas, para dar lugar a los ritmos 2:0 y 1:0.

Las figuras 4.2 hasta 4.5, muestran los diagramas de bifurcaciones correspondientes a tiras que tienen tres, cuatro, cinco y seis centímetros de zona isquémica central. Como podrá observarse, la secuencia y organización de los ritmos es exactamente igual, cambiando las concentraciones en que ocurren algunas de las bifurcaciones. De acuerdo con la comparación de estos tres diagramas, se tiene que el incremento del tamaño de la zona isquémica después de 2 centímetros *no* provoca cambios en la secuencias de ritmos que se observan.

# Capítulo 5

## Discusión de los resultados

En relación a los objetivos planteado en esta tesis se obtuvo lo siguiente:

1. Al simular en una célula sana (aquella que tienen en su exterior una concentración de potasio a  $5.4 \text{ mM}$ ) su reacción a la aplicación de un pulso externo y al incremento del potasio extracelular, se encontró que su respuesta correspondió a una serie de acoplamientos relacionada con la concentración de potasio.

Este comportamiento coincide con lo que indica la literatura respecto a la fisiología de la célula cardíaca [17]. Los resultados obtenidos ratifican el conocimiento que se tiene sobre los mecanismos de los ritmos en una célula y fundamenta la investigación en tiras de células cardíacas [4].

2. Para facilitar la investigación en tiras de células cardíacas, se implementaron herramientas para analizar los resultados de las simulaciones de un sistema unidimensional con dos, tres, cuatro, cinco y seis centímetros de longitud en la zona isquémica central.

Las herramientas implementadas corresponden a tres formas para representar gráficamente el com-

portamiento de las simulaciones: gráficas de paneles, perfiles de máximo voltaje y la representación tridimensional del comportamiento y propagación de la respuesta al estímulo eléctrico.

Los programas implementados que facilitaron el manejo de los datos obtenidos permitieron las siguientes conclusiones:

- La representación en paneles facilitó el análisis sobre la propagación de los pulsos a través de la tira, ya que permite visualizar la morfología del potencial de acción a lo largo de la misma, como si se obtuvieran lecturas de electrodos fijos, a distancias determinadas.
- Los perfiles facilitaron el análisis de ritmos de las simulaciones, ya que al poder registrar los máximos voltajes que alcanza cada uno de los frentes de onda cardíacos en su propagación, permite visualizar rápidamente los ritmos al detectar los pulsos que pasan y los que se bloquean.
- La presentación en 3D permitió el análisis detallado, desde varios ángulos, analizando las 3 variables mas importantes de la simulación: la propagación longitudinal en función del espacio, la propagación en función del tiempo y la magnitud y forma del potencial de acción.

3. Con referencia a los trabajos publicados sobre este tema [13] y, en particular, sobre las secuencias de los diferentes ritmos, obtenida para distintos tamaños de zona isquémica, como son:

0.5 cm 1:1 → 2:1 → 3:1 → 1:0

1 cm 1:1 → 2:2 → 2:1 → 4:2 → 4:1 → 6:2 → 6:1 → 8:2 → 8:1 → 2:0 → 1:0

2 cm 1.1 → 2:2 → 2:1 → 4:2 → 4:1 → 8:2 → 4:1 → 4:0 → 2:0 → 1:0;

surgen las siguientes preguntas: ¿varía la secuencia de ritmos con los cambios de longitud? y, por

último, ¿lleva el comportamiento “asintótico” a una secuencia como la de Feigenbaum?.

Para responder estas cuestiones, se hicieron las integraciones numéricas de las ecuaciones de Luo-Rudy de 1991 [11], en las que se simuló la propagación de pulsos cardíacos. Este modelo fue seleccionado en vista de que incorpora, como uno de sus parámetros, la concentración de potasio externo en las células cardíacas, siendo éste uno de los parámetros importantes cuando existe isquemia.

Las simulaciones realizadas para 2 centímetros de zona isquémica, confirmaron los resultados publicados y mencionados líneas arriba. La exploración para tiras con tres y hasta con seis centímetros de zona isquémica, arrojaron la misma serie de ritmos, excepto el ritmo 4:1 precedido por el ritmo 8:2, ya que el pulso que lograba pasar en el 4:1 es reprimido. Manteniendo la secuencia; “1.1 → 2:2 → 2:1 → 4:2 → 4:1 → 8:2 → 4:0 → 2:0 → 1:0” hasta con seis centímetros, cambiando las concentraciones en que ocurren algunas bifurcaciones. Sin embargo, en este trabajo, explorando diversas formas de analizar y presentar los resultados y, sobre todo, el análisis de las figuras en tres dimensiones, arrojan varias observaciones y las preguntas ya antes mencionadas.

Se debe observar que para las cinco longitudes estudiadas, la transformación de unos ritmos en otros, con el incremento de la concentración de potasio, es notablemente reproducible: (a) se deprimen ligeramente los potenciales de acción, que viajan en la zona isquémica; (b) uno de los pulsos se deprime fuertemente aunque alcanza a cruzar, dando lugar a un ritmo n:2; (c) el pulso fuertemente deprimido no se desplaza y se bloquea, dando lugar a un ritmo n:1; (d) después de repetirse tres veces este proceso, dando lugar a ritmos 1, 2, 4 y 8, ocurren ritmos irregulares y posteriormente ritmos de bloqueo total: 4, 2 y 1.

El actor principal del panorama dinámico antes expuesto, es el pulso muy deprimido que, no obstante

- esta característica, se propaga. Una pregunta importante es ¿existe algún reporte experimental que mencione la existencia de tales señales? Se tienen dos tipos de onda; unas ligeramente deprimidas y otras muy deprimidas ¿Son estas ondas estables o sólo decaen muy lentamente? Una tercera pregunta se refiere a si ¿existen sólo estos dos tipos de propagación en la zona isquémica? y, por último, ¿por qué no existen ondas viajeras en el tejido isquémico, con amplitudes intermedias a estas?
4. Finalmente, extrapolando los resultado de las integraciones numéricas de los modelos matemáticos utilizados, se concluye que las secuencias de ritmos no cambian a partir de los tres centímetros de longitud de la zona isquémica. Consideramos que la secuencia se estabiliza, porque la propagación en la zona isquémica es definida en la parte inicial de esta zona; sin embargo, la confirmación de esta consideración requiere mayor investigación.

# Capítulo 6

## Conclusiones

- La investigación sobre los ritmos en tiras de tejido cardíaco con zonas isquémicas de 2 a 6 centímetros, descritas por un sistema de ecuaciones diferenciales mostrados en los diagramas de bifurcación, resumidos en el siguiente cuadro:

| Longitud de zona isquémica<br>(cm) | [K <sup>+</sup> ] <sub>o</sub> en el intervalo de concentración de: |
|------------------------------------|---|
|                                    | 13.0 mM ←—————→ 13.6 mM   |
| 2                                  | 1:1 2:2 2:1 4:2 4:1 8:2 4:1 4:0 2:0 1:0                             |
| 3                                  | 1:1 2:2 2:1 4:2 4:1 8:2 - 4:0 2:0 1:0                               |
| 4                                  | 1:1 2:2 2:1 4:2 4:1 8:2 - 4:0 2:0 1:0                               |
| 5                                  | 1:1 2:2 2:1 4:2 4:1 8:2 - 4:0 2:0 1:0                               |
| 6                                  | 1:1 2:2 2:1 4:2 4:1 8:2 - 4:0 2:0 1:0                               |

nos muestra que la secuencia de ritmos no cambia a partir de los 3 *cm*. Cabe hacer notar que el ritmo 4:1 (posterior al 8:2) no se observa. Creemos que esto es, debido a que la morfología del potencial de acción que logra pasar la zona enferma se encuentra deprimido, y suponemos que esto se debe a que el pulso que logra cruzar la zona isquémica es inestable.

- 
- La exploración de herramientas para el análisis de los resultados arroja que los mejores diagramas de bifurcación, pues nos dan un panorama amplio para el análisis de los ritmos y su evolución con el incremento de la concentración de ion potasio externo. Sin embargo, considero importante resaltar que las representación de paneles facilitan la visualización de la propagación de los pulsos en la tira, los perfiles de voltaje máximo facilitan la visualización de los ritmos y la presentación en 3D conjunta claramente los tres parámetros mas importantes (tiempo, distancia y potencial de acción).
  - Finalmente, la investigación de los ritmos en modelos cardíacos enriquece el conocimiento sobre las patologías relacionadas a los problemas cardíacos, dando pie a la extrapolación en un futuro de estos resultados para ser aplicados al análisis de experimentos clínicos.

# Bibliografía

- [1] Humberto Arce, Xu Aoxiang, Hortensia González, and Michael Guevara. Alternans and higher-order rhythms in an ionic model of a sheet of ischemic ventricular muscle. *Chaos*, 10:411–426, 2000.
- [2] W. C. Cole, C. D. McPherson, and D. Sontag. Atp-regulated k<sup>+</sup> channels protect the myocardium against ischemia reperfusion damage. *American Heart Association*, 69:517,581, 1991.
- [3] Carmeliet Edward. Cardiac ionic currents and acute ischemia. *Physiol Rev*, 79:917–1017, 1999.
- [4] María Luis Fanjul, Marcia Hiriart, and Francisco Fernández de Miguel. *Biología funcional de los animales*, volume 1. Siglo Veintiuno, 1er edition, 1998.
- [5] Valentín Fuster and Russel Ross Eric J. Topol. *Aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria*. Springer-Verlag Ibérica S.A., second edition, 1996.
- [6] O. P. Hamill, A. Marty, E. Neher, B. Sakmann, and F. J. Sigworth. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch*, 391:85–100, 1981.
- [7] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:473–496, 1952.

- [8] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:449–472, 1952.
- [9] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 117:497–506, 1952.
- [10] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- [11] Ching hsing Luo and Yoram Rudy. A model of the ventricular cardiac action potential - depolarisation, repolarisation and their interaction. *Circulation Research*, 68:1501–1526, 1991.
- [12] Gilmour Jr., Otani, and Watanabe. Memory and complex dynamics in cardiac purkinje fibers. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory*, 272:1826–1832, 1997.
- [13] Alejandro Lopez, Humberto Arce, and Michael R. Guevara. Rhythms of high-grade block in an ionic model of a strand of regionally ischemic ventricular muscle. *Journal of Theoretical Biology*, 249:29–45, 2007.
- [14] CH Luo and Y Rudy. A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. i. simulations of ionic currents and concentration changes. *Circulation Research*, 74:1071–1096, 1994.
- [15] Maton, Anthea, Jean Hopkins, Charles William McLaughlin, and Susan Johnson. *Human Biology and Health*, volume 1. Pearson Prentice Hall, 4th edition, 1993.
- [16] Bruce Nearing and Richard Verrier. Progressive increases in complexity of t-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation Research*, 91:727–732, 2002.

- [17] Coronel R., Fiolet, Wilms-Schopman, Schaapherder, Johnson, Gettes, and Janse. Distribution of extracellular potassium and its relation to electrophysiologic changes during acute myocardial ischemia in the isolated perfused porcine heart. *Circulation Research*, 77:1125–1138, 1988.
- [18] Savino, Romanelli, González, Piro, and Valentinuzzi. Evidence for chaotic behavior in driven ventricles. *Biophysical Journal*, 56:273–280, 1989.
- [19] Hidetada Tachibana, Isao Kubota, Michiyasu Yamaki, Tetsu Watanabe, and Hitonobu Tomoike. Discordant s-t alternans contributes to formation of reentry: a possible mechanism of reperfusion arrhythmia. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory*, 275:116–121, 1998.
- [20] Lewis T.J. and Guevara Michael. Chaotic dynamics in an ionic model of the propagated cardiac action potential. *J. theor. Biol.*, 146:407–432, 1990.
- [21] James N. Weiss, Alan Garfinkel, Hrayr S. Karagueuzian, Zhilin Qu, and Peng-Sheng Chen. Chaos and the transition to ventricular fibrillation : A new approach to antiarrhythmic drug evaluation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory*, 99:2819–2826, 1999.
- [22] Douglas Zipes and Jose Jalife. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, volume 1. W.D. Saunders Company, 3er edition, 2000.

# Índice alfabético

- análisis, 23
- Antecedentes, 1
- arritmia, 7
- arritmias, 5, 6, 11
- arritmias isquémicas, 6
- atrioventricular, 9
- auriculoventricular, 9
  
- Beeler-Reuter, 32
- Bifurcación, 69
- bifurcación, 75
- bifurcaciones, 76, 79
  
- cardiopatía, 8
  
- Diagramas, 69
- Dirichlet, 38
  
- Ecuación de cable, 36
- electrofisiológicos, 11
- Euler, 39
- exploración, 23
  
- Fibrilación Isquémica, 6
  
- herramientas, 23
- Hodgkin, 27
- Huxley, 27–30, 34
  
- Integración Numérica, 38
- isquémica, 6
- isquemia, 3, 7
- isquemias, 2
  
- Luo-Rudy, 33
  
- marcapaso, 5
  
- Modelo de Cable, 35
- Modelo electrofisiológicos, 25
  
- Neumann, 38
- Noble, 30, 31
  
- Ojetivos, 23
  
- Paneles, 48
- Perfiles de voltaje máximo, 64
- potencial de acción, 8–10, 12, 21, 28, 30, 31, 33, 39, 43, 47–49, 56, 66
- potenciales de acción, 64
- Presentación en 3D, 55
  
- Ritmos en preparaciones experimentales, 12
  
- Salud, 1
- semisquémica, 23
- semisquémicas, 21
- semisquémico, 23
- Simulaciones de tejido isquémico, 19
  
- tejido cardíaco, 23
  
- unidimensional, 77
- unidimensionales, 21