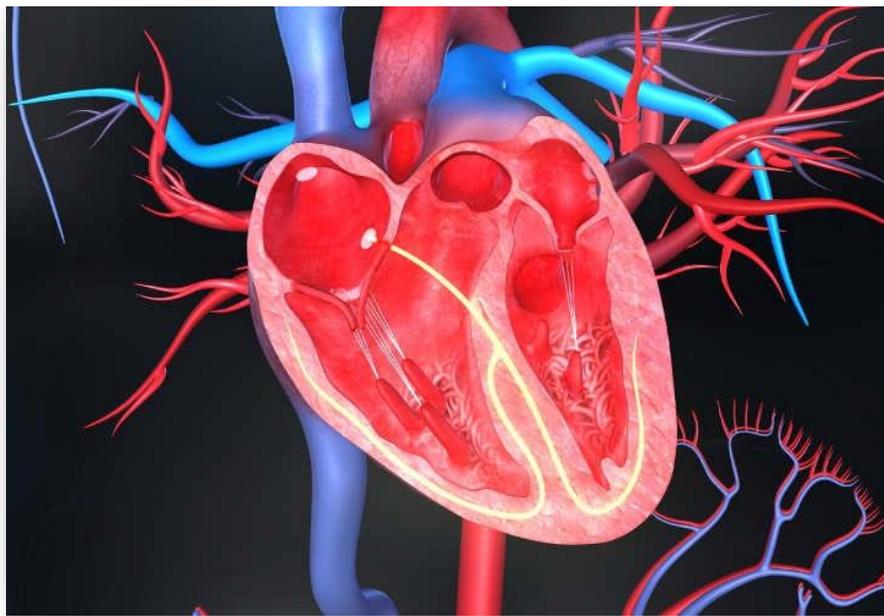




Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Trabajo Fin de Grado

*MODELIZACIÓN MATEMÁTICA
DE LA FISIOLÓGÍA CARDIACA*



GABRIELA MESA GORRÍN

Tutora: María Isabel Marrero Rodríguez

Departamento de Análisis Matemático

Curso académico 2018-2019

Abstract

This study aims to explain, through a mathematical model, the physiology of the heart. To this end, the model proposed by Zeeman in 1972 has been chosen. It highlights three characteristics of the heartbeat cycle: it exhibits a state of equilibrium corresponding to diastole; it incorporates a triggering threshold of the electrochemical wave that emanates from the pacemaker and causes the heart to contract in systole; and, finally, it reflects the rapid return to the state of equilibrium.

First, a local linearized model is obtained that explains the diastolic state through an autonomous system of differential equations. Next, in order to include the state of systolic equilibrium, some modifications are made to this system. To conclude the final form of the model, the phase plane diagram associated with the resulting system is analyzed.

Zeeman's model is not the only one possible but, in addition to reflecting reasonably well the basic features of the heartbeat cycle, it has been quite successful in distinguishing some extreme forms of heartbeat behavior, such as the effects of high blood pressure or an excess of adrenalin in the bloodstream.

The study concludes with a tentative modeling of the cardiac pacemaker firing mechanism.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo explicar, mediante un modelo matemático, la fisiología del corazón. Se ha elegido el modelo propuesto por Zeeman en 1972, el cual destaca tres características del ciclo cardiaco: exhibir un estado de equilibrio correspondiente a la diástole; incorporar un umbral desencadenante de la onda electroquímica que emana del marcapasos y que hace que el corazón se contraiga en sístole; y, por último, reflejar el rápido retorno al estado de equilibrio.

En primer lugar, se obtiene un modelo linealizado local que explica el estado diastólico a través de un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales. Seguidamente, a fin de contemplar el estado de equilibrio sistólico, se introducen algunas modificaciones en este sistema. Para concluir la forma definitiva del modelo se analiza el diagrama del plano de fase asociado al sistema resultante.

El modelo de Zeeman no es el único posible pero, además de reflejar razonablemente bien las características básicas del ciclo cardiaco, es capaz de distinguir algunas formas extremas del comportamiento del latido, como los efectos de la hipertensión o de un exceso de adrenalina en el torrente sanguíneo.

El estudio concluye con una modelización tentativa del mecanismo disparador del marcapasos cardiaco.

Índice

Abstract.....	3
Resumen.....	3
Índice	5
Modelización matemática de la fisiología cardiaca.....	7
1. Introducción.....	7
2. El latido cardiaco.....	7
3. Las matemáticas de la fisiología cardiaca	10
3.1. El modelo local.....	10
3.2. El efecto umbral.....	13
3.3. El análisis del plano de fase y el modelo cardiaco.....	15
3.4. Consideraciones fisiológicas sobre el ciclo cardiaco.....	19
3.5. Un modelo del marcapasos cardiaco	21
Bibliografía.....	23

Modelización matemática de la fisiología cardiaca

1. Introducción

La modelización matemática de los fenómenos físicos se basa en leyes físicas conforme a nuestro conocimiento científico más actual. Así, para describir la dinámica de un cuerpo rígido bajo la influencia de fuerzas externas disponemos de las leyes del movimiento de Newton; el comportamiento de materiales elásticos que se deforman está regido por las ecuaciones de la mecánica del continuo; y los postulados fundamentales que gobiernan las ondas electromagnéticas son las ecuaciones de Maxwell. Estas leyes básicas son producto de siglos de experimentación, observación e inspiración de científicos y matemáticos de la talla de los citados.

En biología y en las ciencias de la vida en general, la interacción entre el fenómeno observado y su descripción matemática se encuentra todavía en estadios de desarrollo muy tempranos y, aparte de la ley de Hardy-Weinberg asociada a la teoría de la genética mendeliana, existen muy pocos postulados seguros que nos sirvan de guía. De ahí que la filosofía sea desarrollar modelos matemáticos que, en primera instancia, describan sólo cualitativamente el proceso biológico observado. Como en todas las ciencias, la prueba real del modelo es que éste no sólo coincida cualitativamente con el proceso biológico, sino que tenga la capacidad de sugerir nuevos experimentos y explorar más profundamente la situación biológica. Si se gana suficiente experiencia con esa filosofía entonces cabe esperar que, junto con un mayor conocimiento de las ciencias de la vida, surgirán postulados seguros que permitan desarrollar una teoría matemática. Esta filosofía de descripción cualitativa será explotada en el tema objeto de este trabajo.

2. El latido cardiaco

El corazón es una bomba compleja, pero robusta (Figura 1). Consta de cuatro cámaras, cuatro válvulas y, esencialmente, dos circuitos para la sangre, uno que la transporta hasta los pulmones donde recoge oxígeno y otro que la distribuye por todo el cuerpo una vez oxigenada. El primer circuito es un circuito de baja presión para no dañar la delicada membrana pulmonar, mientras que el segundo es un circuito de alta presión capaz de llevar la sangre hasta los pies y traerla de vuelta. La Figura 1 muestra que la bomba de baja presión es el lado derecho del corazón, mientras que la bomba de alta presión es el lado izquierdo del órgano.

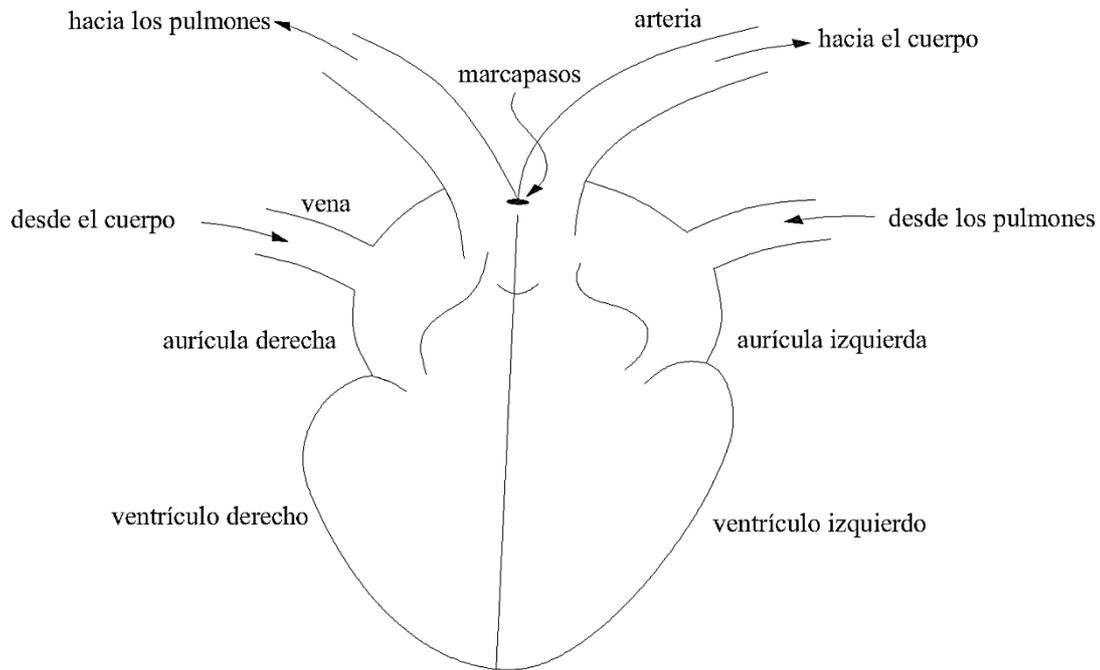


Figura 1. Descripción esquemática del corazón visto desde la parte frontal del cuerpo.

Cada bomba tiene una cámara de bombeado principal, el **ventrículo**, con una válvula de entrada y otra de salida. El propósito de la válvula de entrada es evitar el reflujo hacia las venas durante el proceso de bombeado, mientras que la válvula de salida impide el reflujo de las arterias durante el llenado. Puesto que el corazón está hecho de tejido no rígido, sólo tiene la capacidad de expulsar, pero no de aspirar. Por tanto, para bombear satisfactoriamente la sangre es necesario dejar que el ventrículo se llene en su totalidad. A tal fin, existe una pequeña cámara, llamada **atrio** o **aurícula**, cuya función es bombear suave y previamente lo justo para llenar el ventrículo sin causar un retorno del flujo.

Durante el ciclo cardiaco hay dos estados extremos de equilibrio: **diástole**, que es el estado relajado, y **sístole**, que es el estado contraído. Lo que hace latir el corazón es la presencia de un **marcapasos** situado en la parte superior de las aurículas. El marcapasos desencadena una onda electroquímica que se extiende lentamente sobre ellas, haciendo que las fibras musculares se contraigan e impulsen la sangre hacia los ventrículos. A

continuación, la onda se extiende velozmente sobre los ventrículos, lo que ocasiona que todo el ventrículo se contraiga en sístole y bombee una gran cantidad de sangre por las arterias. Por último, las fibras musculares se relajan rápidamente y devuelven el corazón a diástole. El proceso se repite.

Para desarrollar un modelo matemático que refleje el comportamiento descrito anteriormente, elegimos destacar las siguientes características:

- (a) el modelo debe exhibir un estado de equilibrio correspondiente a la diástole;
- (b) ha de incorporar un umbral desencadenante de la onda electroquímica que emana del marcapasos y que hace que el corazón se contraiga en sístole; y
- (c) debe reflejar el rápido retorno al estado de equilibrio.

Comenzamos haciendo un poco de experimentación matemática. Supongamos que x denota la longitud de la fibra muscular referida a algún origen conveniente, digamos $x = 0$, que corresponde al estado de equilibrio. Sea b una variable de control eléctrico que gobierna la onda electroquímica. En relación con la fibra muscular, buscamos una ecuación diferencial que tenga a $x = 0$ como un estado de equilibrio y que, al menos para intervalos de tiempo pequeños, posea una solución que decrezca rápidamente. Una ecuación apropiada con estas características es

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = -x, \quad (1)$$

donde ε denota un parámetro positivo pequeño. Cuando dx/dt , la velocidad de la fibra, es nula, estamos en el estado de equilibrio $x = 0$. Además, se sabe [1 cap1] que (1) tiene como solución general

$$x = A \exp\left(-\frac{t}{\varepsilon}\right), \quad (2)$$

la cual decrece rápidamente en el tiempo. Así pues, (1) parece ser una buena candidata para representar el comportamiento inicial de las fibras musculares que causan la contracción en sístole.

En relación con la onda electroquímica, necesitamos el control b para representar inicialmente la relativamente lenta extensión de esta onda sobre las aurículas. Un modelo simple que hace esto es

$$\frac{db}{dt} = -b. \quad (3)$$

Aquí, $b = 0$ es un estado de equilibrio. La ecuación (3) tiene por solución

$$b = B \exp(-t), \quad (4)$$

la cual, en comparación con (2), representa un tiempo de decaimiento relativamente lento.

Las características no cubiertas por este modelo simple obtenido de (1) y (3) son: (i) el umbral o detonador, y (ii) el regreso rápido al estado de equilibrio. El modelo que incorpora las características deseadas es el sistema no lineal acoplado de primer orden

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt} &= -(x^3 + ax + b), \\ \frac{db}{dt} &= x - x_a, \end{aligned} \quad (5)$$

donde x representa la longitud de la fibra muscular, $-a$ la tensión, b el control químico y x_a la longitud típica de una fibra cuando el corazón está en diástole.

El modelo (5) se debe a Zeeman [4]. No es el único posible, pero refleja razonablemente bien las características básicas del ciclo cardíaco y es capaz de distinguir algunas formas extremas del comportamiento del latido: por ejemplo, los efectos de la hipertensión o de un exceso de adrenalina en el torrente sanguíneo debido a la ira o al ejercicio vigoroso, así como la situación en la que el corazón late débilmente y no se contrae en sístole.

3. Las matemáticas de la fisiología cardíaca

3.1. El modelo local

Sean entonces x la longitud de una fibra muscular típica, que dependerá necesariamente del tiempo t , y b una variable de control eléctrico que gobierna la onda electroquímica y depende asimismo de t . Buscamos un modelo matemático en la familia de sistemas dinámicos autónomos con dos grados de libertad, de la forma

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f(x, b) \\ \frac{db}{dt} &= g(x, b). \end{aligned} \quad (6)$$

Para que este modelo satisfaga la importante condición (a) de la sección 2 pediremos que tenga un único **estado de reposo estable**. Supondremos que esto ocurre en el punto crítico (x_0, b_0) de (6), esto es, que (x_0, b_0) satisface las ecuaciones

$$f(x_0, b_0) = g(x_0, b_0) = 0. \quad (7)$$

Si se linealiza el sistema (6) alrededor del estado de reposo (x_0, b_0) [1 cap5], encontramos que

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x_0, b_0) + (x - x_0) \frac{\partial f(x_0, b_0)}{\partial x} + (b - b_0) \frac{\partial f(x_0, b_0)}{\partial b} + \text{tt. orden superior} \\ \frac{db}{dt} &= g(x_0, b_0) + (x - x_0) \frac{\partial g(x_0, b_0)}{\partial x} + (b - b_0) \frac{\partial g(x_0, b_0)}{\partial b} + \text{tt. orden superior.}\end{aligned}$$

Esto es,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= a_{11}(x - x_0) + a_{12}(b - b_0) + \text{términos de orden superior} \\ \frac{db}{dt} &= a_{21}(x - x_0) + a_{22}(b - b_0) + \text{términos de orden superior,}\end{aligned}\tag{8}$$

donde

$$a_{11} = \frac{df}{dx}, \quad a_{12} = \frac{df}{db}, \quad a_{21} = \frac{dg}{dx}, \quad a_{22} = \frac{dg}{db},\tag{9}$$

cada una de ellas evaluada en $x = x_0, b = b_0$.

Es sabido [1 cap5] que la estabilidad local del sistema (8) en un entorno de (x_0, b_0) está gobernada por las raíces λ_1, λ_2 de la ecuación cuadrática

$$\lambda^2 - \lambda(a_{11} + a_{22}) + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} = 0.\tag{10}$$

Además, también se sabe que (8) es estable cerca de (x_0, b_0) si las partes reales de λ_1, λ_2 son negativas. De hecho, para eliminar cualquier comportamiento oscilatorio no deseado de nuestro modelo matemático supondremos que λ_1, λ_2 son reales y negativos; a tal fin, se requiere que

$$\begin{aligned}a_{11} + a_{22} &< 0, \\ a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21} &> 0.\end{aligned}\tag{11}$$

Las desigualdades (11) proporcionan una infinidad de posibilidades para elegir las constantes $a_{ij}, i, j = 1, 2$. Para seguir progresando hacia un posible modelo hacemos dos hipótesis:

H1: La razón de cambio de la contracción de la fibra muscular depende, en cada instante particular, de la tensión de la fibra y del control químico.

H2: El control químico varía en razón directamente proporcional a la extensión de la fibra muscular.

Por el momento no especificaremos cómo debe entrar la tensión en nuestro modelo bajo la hipótesis H1, sino que nos centraremos en las implicaciones de la hipótesis H2. Matemáticamente, H2 se expresa mediante la ecuación

$$\frac{db}{dt} = x - x_0. \quad (12)$$

En otras palabras, la función $g(x, b)$ es lineal e independiente de b y además $a_{21} = 1$, $a_{22} = 0$. Consecuentemente, las desigualdades (11) se simplifican adoptando la forma

$$a_{11} < 0, \quad a_{12} < 0. \quad (13)$$

La tercera de las características requeridas por nuestro modelo es que debería reflejar el rápido retorno al estado de equilibrio. Esta característica sugiere que a_{11} debe ser grande y negativo. Como, por H2, db/dt es proporcional a $x - x_0$, cabe esperar que a_{12} también sea grande y negativo. Con esta información ensayamos

$$a_{11} = -\frac{a}{\varepsilon}, \quad a_{12} = -\frac{1}{\varepsilon}, \quad (14)$$

donde a y ε son constantes positivas, con ε pequeño.

Combinando todas estas observaciones y conclusiones llegamos al “modelo linealizado local”

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt} &= -a(x - x_0) - (b - b_0), \\ \frac{db}{dt} &= x - x_0. \end{aligned} \quad (15)$$

Este modelo se representa en el plano de fase (Figura 2), y se construye como sigue. Sean $b_0 < 0$, $x_0 > 0$; entonces, a lo largo de la recta

$$(x - x_0) + \frac{1}{a}(b - b_0) = 0, \quad (16)$$

se tiene

$$\frac{dx}{dt} = 0.$$

En efecto:

$$(x - x_0) + \frac{1}{a}(b - b_0) > 0, \quad \frac{dx}{dt} < 0,$$

es decir, x es decreciente y $db/dt > 0$ para $x > x_0$, así que b es creciente.

Además, lejos de la recta (16), $|dx/dt|$ es grande debido a la presencia del factor pequeño ε , y consecuentemente las trayectorias son mayormente verticales. Nótese también que a medida que nos aproximamos por debajo a la recta (16) a lo largo de una trayectoria con $b < b_0$, la trayectoria cruza esta recta y es horizontal en el punto de intersección. Un fenómeno similar ocurre cuando $b > b_0$ y nos acercamos a la recta desde arriba. De hecho, (x_0, b_0) es un nodo estable. La Figura 2 resume estas observaciones.

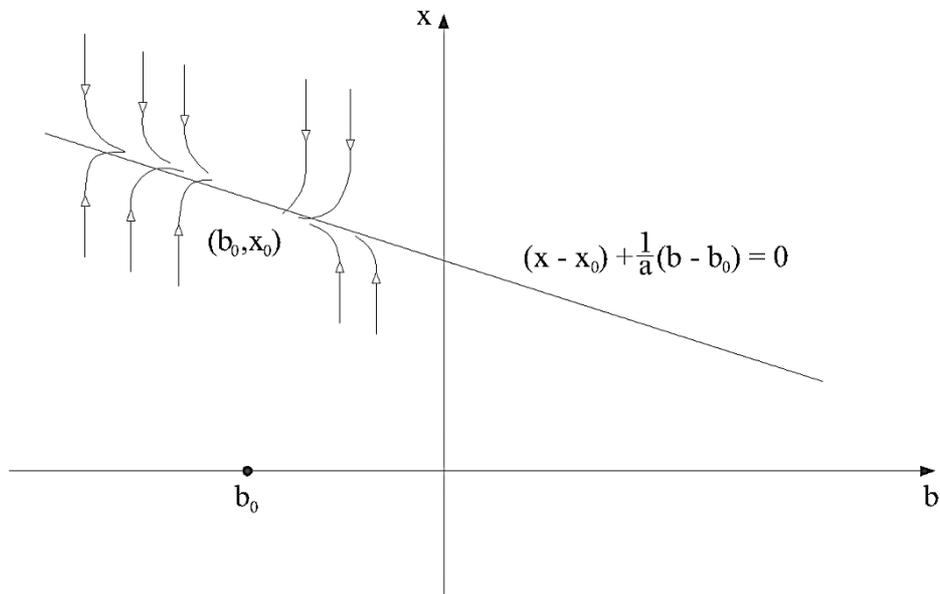


Figura 2. Plano de fase para el modelo local (15).

3.2. El efecto umbral

En esta sección buscamos modificar el modelo matemático local (15) para incorporar la característica (b) de la sección 2, a saber, que el modelo debe contener un umbral para disparar la onda electroquímica. Por supuesto, debemos especificar qué se entiende por **umbral**.

Recordemos que durante el ciclo cardíaco existen dos estados de equilibrio: diástole y sístole. El estado diastólico está incluido en nuestro modelo (15), pero el sistólico no lo está, y se requieren algunas modificaciones para incluirlo. Además, observamos que el marcapasos dispara una onda electroquímica que se extiende lentamente sobre las aurículas, haciendo que las fibras musculares también se contraigan lentamente. En ese momento la onda se extiende con rapidez, provocando la contracción de todo el ventrículo en sístole.

Esta discusión sugiere que, durante la primera parte del ciclo cardíaco, la fibra muscular x se contrae lentamente al principio y luego, llegado un punto, sigue contrayéndose rápidamente hasta que se alcanza el estado de equilibrio sistólico. El punto en el que ocurre la contracción rápida será llamado **umbral**. Mientras se produce esta

contracción, la variable de control químico b se incrementa hasta un valor b_1 correspondiente al sístole. Las observaciones anteriores se resumen en la Figura 3.

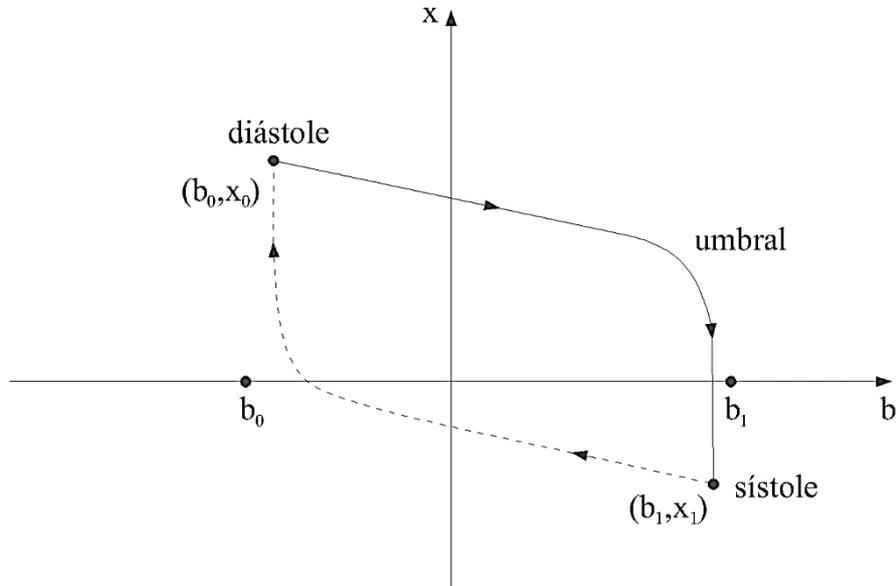


Figura 3. El ciclo cardíaco.

Tras la contracción en sístole las fibras musculares se relajan rápidamente, devolviendo el corazón a diástole y completando el ciclo. Este retorno se representa esquemáticamente mediante la línea discontinua de la Figura 3.

El problema entonces estriba en modificar las ecuaciones (15) para incorporar las características generales mostradas en la Figura 3. Tal modificación se efectúa fundamentalmente por ensayo. Proponemos que el modelo (15) adopte la forma no lineal

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt} &= -a(x - x_0) - (b - b_0) - (x - x_0)^3 - 3x_0(x - x_0)^2, \\ \frac{db}{dt} &= x - x_0. \end{aligned} \tag{17}$$

Queremos escribir (17) en la forma

$$\begin{aligned}\varepsilon \frac{dx}{dt} &= -(x^3 - Tx + b), & T > 0, \\ \frac{db}{dt} &= x - x_0.\end{aligned}\tag{18}$$

Usando el teorema de Taylor para desarrollar el segundo miembro de la primera ecuación de (18) alrededor del punto (x_0, b_0) , podemos comparar los sistemas (17) y (18). Por (18),

$$\varepsilon \frac{dx}{dt} = -[x_0^3 - Tx_0 + b_0 + (3x_0^2 - T)(x - x_0) + 3x_0(x - x_0)^2 + (x - x_0)^3 + (b - b_0)].$$

Se infiere que

$$x_0^3 - Tx_0 + b_0 = 0$$

y

$$3x_0^2 - T = a,$$

de donde

$$T = 3x_0^2 - a$$

y el control b_0 se expresa en términos de x_0 y a mediante la relación

$$b_0 = 2x_0^3 - ax_0.$$

3.3. El análisis del plano de fase y el modelo cardiaco

Para desarrollar la forma definitiva de nuestro modelo, comenzaremos por describir el diagrama del plano de fase asociado al sistema (18).

Consideremos la curva

$$x^3 - Tx + b = 0\tag{19}$$

representada por el trazo sólido $ABCD$ de la Figura 4. Sobre esta curva, $dx/dt = 0$ y el flujo es paralelo al eje b . Cerca del punto de equilibrio (x_0, b_0) , la configuración es la representada en la Figura 2. Además, la dirección del flujo está determinada por el segundo miembro del sistema (18).

Si nos situamos por encima de la cúbica (19), esto es, si

$$x^3 - Tx + b > 0,$$

vemos por (18) que dx/dt es grande y negativa, de manera que el flujo mayormente decrece verticalmente; mientras que si estamos por debajo de (19), esto es, si

$$x^3 - Tx + b < 0,$$

entonces el flujo crece verticalmente. Así, en general, el diagrama de fase consiste en trayectorias verticales excepto en un entorno de la cúbica.

Advertimos también que las trayectorias siempre fluyen hacia las porciones AB y CD de (19), pero se alejan de la porción BC . Es natural, por tanto, referirse a los arcos AB y CD como **atractores** del flujo, y al segmento BC como **repulsor**. La importancia de los puntos B, C estriba en que pueden ser asociados al fenómeno umbral discutido en la sección 3.2.

Si comparamos las Figuras 3 y 4, vemos que el atractor inferior CD da lugar a trayectorias que siguen un camino de regreso a (x_0, b_0) similar a la línea discontinua de la Figura 3. Por tanto, el estado sistólico puede ser representado por un punto (x_1, b_1) en el atractor CD .

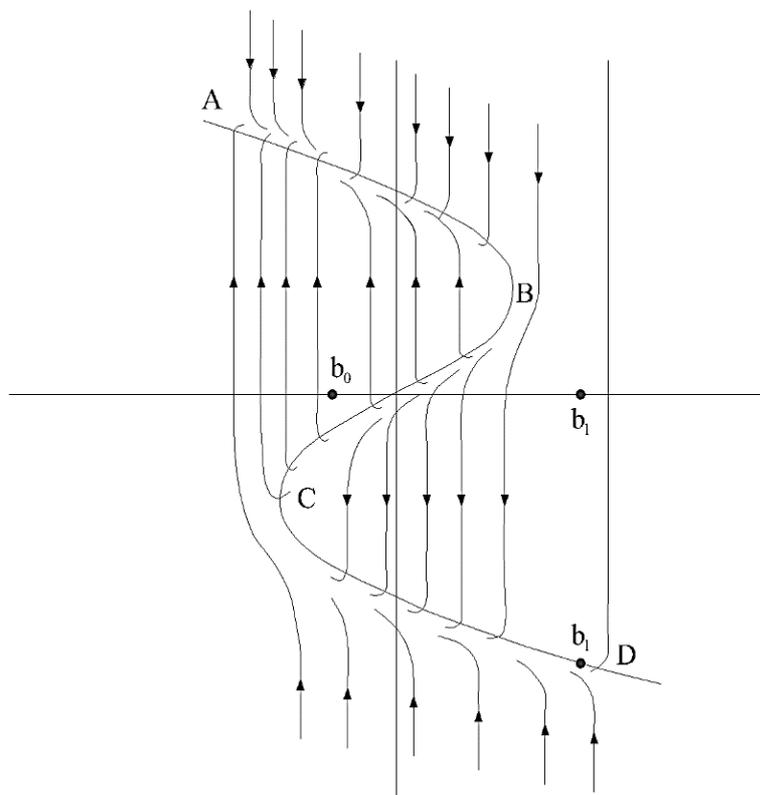


Figura 4. Diagrama de fase para el sistema (18).

Sin embargo, el flujo en el atractor superior AB discrepa de la característica general representada por la línea continua de la Figura 3 en que no existe ningún mecanismo que proporcione una trayectoria correspondiente a un cambio suave del control químico desde b_0 hasta b_1 . Se podría considerar que este mecanismo se debe al marcapasos y por ello está ausente del modelo (18). Si cambiamos el estado de equilibrio de (x_0, b_0) a (x_1, b_1) , entonces

el flujo sobre el atractor superior AB proporciona trayectorias similares a la línea continua de la Figura 3. Esto se logra con el modelo alternativo

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt} &= -(x^3 - Tx + b), \\ \frac{db}{dt} &= x - x_1, \end{aligned} \quad (20)$$

cuyo diagrama de fase se muestra en la Figura 5. En ella vemos que el flujo a lo largo del atractor superior AB se acomoda al comportamiento general de la línea continua de la Figura 3, y el punto B puede ser identificado con el umbral. Sin embargo, el flujo a lo largo del atractor inferior CD no puede ser identificado ahora con el estado sistólico del ciclo cardiaco.

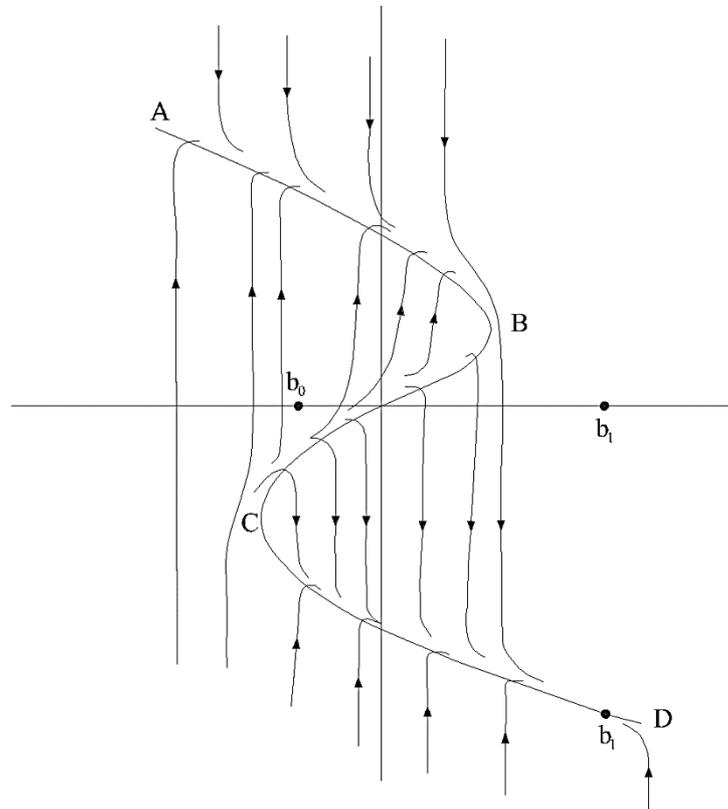


Figura 5. Diagrama de fase para el sistema (20).

Se requiere, pues, una modificación de (18) o (20) que incorpore las dos características deseables de las Figuras 4 y 5, pero que excluya aquellas otras que no sean conformes con el comportamiento fisiológico conocido del ciclo cardiaco. Un modelo que sí satisface los criterios anteriores es

$$\begin{aligned} \varepsilon \frac{dx}{dt} &= -(x^3 - Tx + b), \\ \frac{db}{dt} &= (x - x_0) + (x_0 - x_1)u, \end{aligned} \tag{21}$$

donde u es una variable de control asociada al marcapasos y definida como sigue: $u = 1$ para (a) $b_0 \leq b \leq b_1$ y para aquellos valores de x tales que $x^3 - Tx + b > 0$, y para (b) $b > b_1$ y todos los valores de x ; mientras que $u = 0$ en otro caso.

El sistema (21) será denominado **ecuaciones del latido cardiaco**. El correspondiente diagrama de fase se muestra en la Figura 6, donde la línea de puntos indica el ciclo del latido cardiaco.

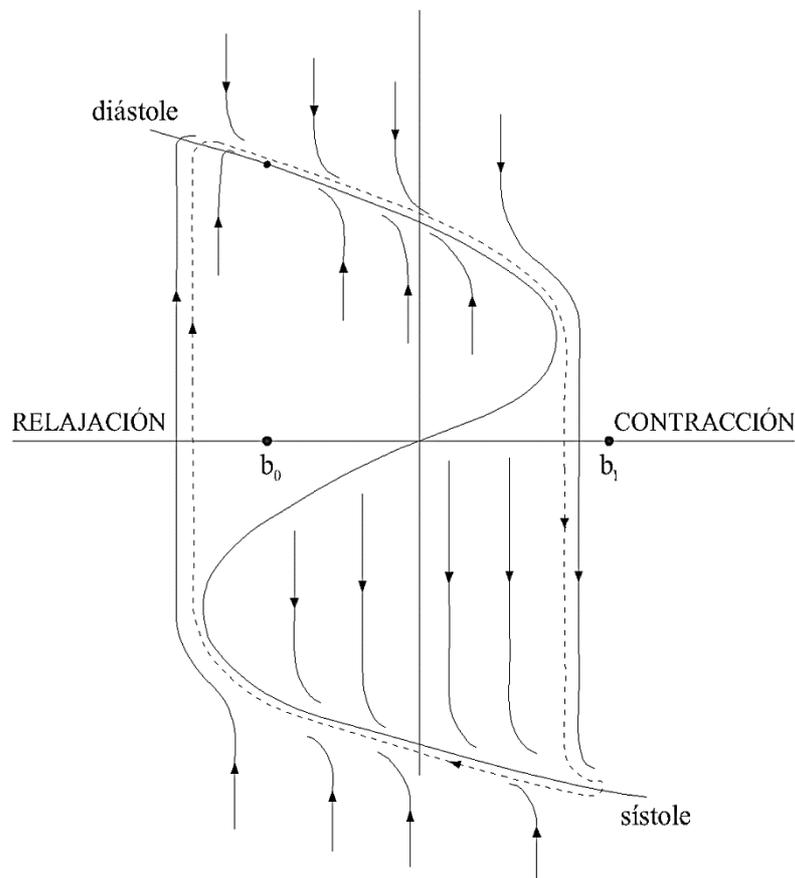


Figura 6. Diagrama de fase para las ecuaciones del latido cardiaco.

Antes de concluir la discusión conducente al modelo (21) es oportuno llamar la atención del lector sobre el problema matemático de probar que existe una trayectoria cerrada, mostrada con trazo discontinuo en la Figura 6, correspondiente a un ciclo cardiaco

completo. Dada su complejidad, este problema excede el alcance del presente trabajo y no será tratado aquí.

Para finalizar, hemos de identificar la contribución de la tensión al modelo. A tal fin, imaginemos que las fibras musculares no están sometidas a tensión alguna, de manera que la contracción a sístole es bastante lenta. En otras palabras, no esperamos las trayectorias marcadamente descendentes de la Figura 6, sino más bien el comportamiento lento reflejado en la Figura 7. Volviendo a nuestro modelo (21), vemos que se obtiene un diagrama correspondiente a la Figura 7 haciendo $T = 0$. Por consiguiente, identificamos T con la tensión. En la siguiente sección 3.4 continuaremos con esta identificación al discutir las predicciones del modelo (21) en comparación con hechos fisiológicos conocidos.

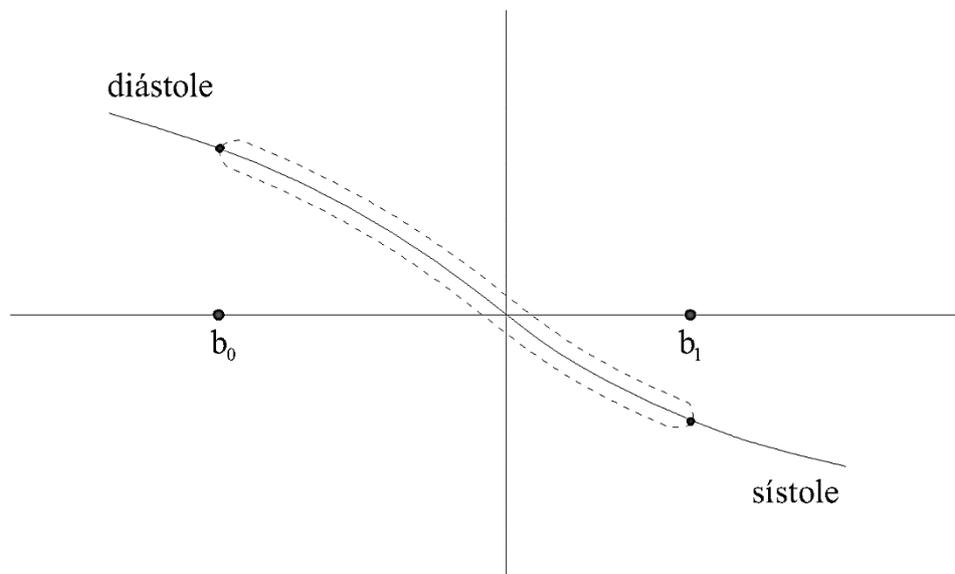


Figura 7. Latido de baja tensión.

3.4. Consideraciones fisiológicas sobre el ciclo cardíaco

En 1957, Rybak (citado en [1 p171]) efectuó el siguiente experimento. Si se extirpa el corazón a una rana entonces éste, como cabe esperar, deja de latir. Sin embargo, si se corta y dispone como una membrana plana sujeta a una ligera tensión, comienza a latir de nuevo y lo sigue haciendo durante algunas horas. Si se le retira el marcapasos, vuelve a dejar

de latir. El experimento de Rybak equivale a hacer $T = 0$ en (21), lo que conduce al ciclo lento mostrado en la Figura 7. A medida que T aumenta ligeramente obtenemos una figura similar a la Figura 6, pero esta vez la onda del marcapasos efectúa la mayor parte del trabajo al mover el control b desde b_0 hasta b_1 y proporcionar la elevada compresión necesaria para contraer el corazón a sístole. De hecho, este latido de baja tensión se corresponde con el pequeño latido auricular descrito en la introducción.

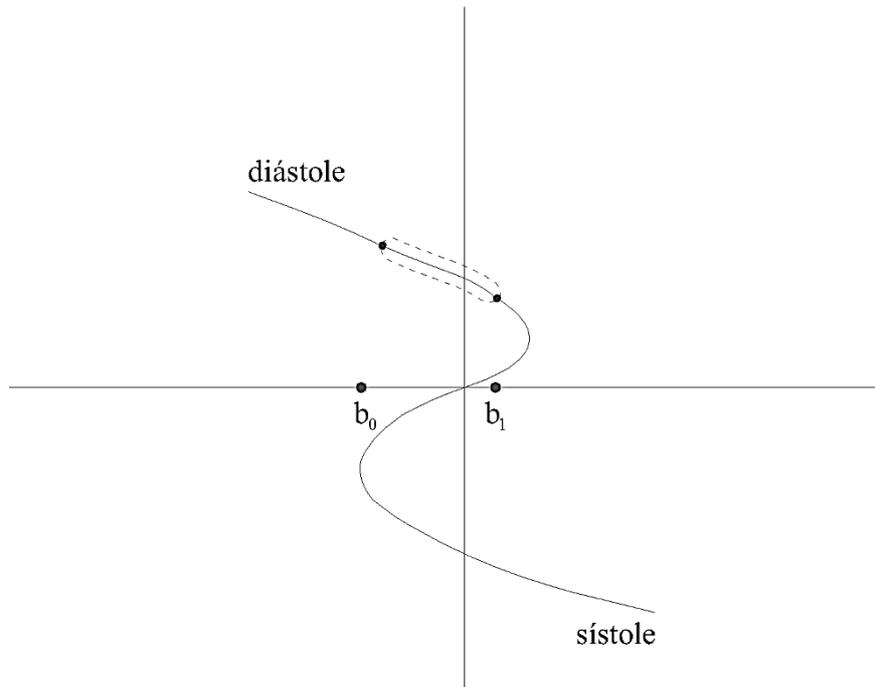


Figura 8. Corazón sobredilatado que conduce a un fallo cardíaco.

Otra característica importante es la conocida como **ley de Starling**: cuanto más se estiren las fibras musculares antes de latir, más energético es el latido. Supongamos, por tanto, que la excitación por cualquier causa hace aumentar la adrenalina en el torrente sanguíneo. La adrenalina provoca que las arterias se contraigan e incrementa el pulso, lo que a su vez ocasiona hipertensión y hace que las aurículas empujen más sangre hacia los ventrículos. La ley de Starling describe cómo los ventrículos dilatados producen un latido mayor, venciendo la elevación de la presión arterial y haciendo que la sangre circule más rápidamente. Esta ley está presente en el modelo (21) si T es grande, pero no demasiado.

Finalmente, si los ventrículos se encuentran sobredilatados más allá de un cierto punto (lo que puede ocurrir, por ejemplo, cuando alguien con hipertensión recibe un shock repentino), entonces el corazón puede dejar de latir o latir débilmente, y se produce un fallo

cardiaco. Este aspecto particular queda contemplado en nuestro modelo matemático si incrementamos la tensión de manera que el umbral traspase el punto de equilibrio sistólico b_1 , esto es, si

$$T > \left(\frac{27b_1^2}{4} \right)^{1/2}. \quad (22)$$

Dicha condición impide que el disparador alcance el umbral, de manera que las fibras musculares permanecen en diástole (Figura 8). En otras palabras, el corazón deja de latir y sobreviene un fallo cardiaco.

3.5. Un modelo del marcapasos cardiaco

El latido cardiaco se origina en el nodo sinoauricular, una región de células que tienen la capacidad de despolarizarse espontáneamente hacia el umbral, disparar y recuperarse. Sin embargo, el mecanismo subyacente a la onda del marcapasos no está bien entendido, aun siendo la base de la electrocardiografía. En esta sección proponemos un modelo matemático tentativo del mecanismo disparador del marcapasos que incorpora la variable de control u introducida en la sección 3.4.

Supongamos que el marcapasos está caracterizado por un estado y , $0 \leq y \leq 1$, que satisfice la ecuación diferencial ordinaria

$$\frac{dy}{dt} = -\gamma y + u, \quad (23)$$

y que cuando $y = 1$, el marcapasos dispara y vuelve a $y = 0$. Consideremos un número positivo $\gamma < 1/4$, intrínseco al marcapasos. Es natural suponer que el movimiento de y es periódico, digamos de periodo T . Así, si $\{t_n\}$ denota el conjunto de los tiempos de disparo, suponemos que $u = 1$ para $t_n < t \leq t_n + T/2$ y $u = 0$ para $t_n + T/2 < t \leq t_n + T$, donde $t_{n+1} - t_n = T$. En otras palabras, los tiempos $\{t_n\}$ corresponden al corazón en diástole, mientras que los tiempos $\{t_n + T/2\}$ corresponden al corazón en sístole.

La ecuación diferencial (23) es lineal (con factor integrante) y tiene por solución

$$y(t) = \int_{t_n}^t e^{-\gamma(t-t')} u(t') dt', \quad (24)$$

donde $y(t_n) = 0$ y $t_n \leq t \leq t_{n+1}$. La ecuación para los tiempos de disparo es entonces

$$1 = \int_{t_n}^{t_{n+1}} e^{-\gamma(t_{n+1}-t')} u(t') dt', \quad (25)$$

la cual, atendiendo a la definición de $u(t)$, puede ser expresada en la forma

$$1 = \int_{t_n}^{t_n+T/2} e^{-\gamma(t_{n+1}-t')} dt', \quad (26)$$

i.e.

$$\gamma = e^{-\gamma(t_{n+1}-t_n-T/2)} - e^{-\gamma(t_{n+1}-t_n)},$$

o bien

$$\gamma = e^{-\gamma T/2} - e^{-\gamma T}. \quad (27)$$

A partir de (27) podemos calcular el periodo T de la siguiente manera: haciendo $z = e^{-\gamma T/2}$ escribimos (27) como la ecuación cuadrática

$$z^2 - z + \gamma = 0,$$

cuyas soluciones son

$$z = \frac{1}{2}(1 \pm \sqrt{1 - 4\gamma}),$$

i.e.

$$2e^{-\gamma T/2} = 1 \pm \sqrt{1 - 4\gamma}. \quad (28)$$

Puesto que esperamos que γT sea pequeño, elegimos la raíz positiva en (28). Despreciando los términos de orden superior a γ^2 resulta

$$2e^{-\gamma T/2} \approx 2 - 2\gamma - 2\gamma^2,$$

que además es una aproximación a

$$2(1 - \gamma T/2) \approx 2 - 2\gamma - 2\gamma^2,$$

o bien

$$T \approx 2 + 2\gamma.$$

Así, conocida T , esta ecuación puede ser usada para estimar el parámetro γ ; y recíprocamente, si se determina γ de manera experimental, entonces es posible estimar T .

Bibliografía

1. Jones DS, Plank MJ, Sleeman BD. *Differential equations and mathematical biology*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.
2. Nagle RK, Saff EB, Snider AD. *Fundamentals of differential equations and boundary value problems*. 8th ed. Boston, MA: Addison-Wesley; 2012.
3. Ricardo HJ. *A modern introduction to differential equations*. 2nd. ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; 2009.
4. Zeeman EC. Differential equations for the heartbeat and nerve impulse. En: Waddington CH, ed. *Towards a theoretical biology*, vol. 4. Chicago: Aldine-Atherton; 1972. p. 8-67.
5. Almlöf MP, Christen TE, Fellows SM, Kamath A. *A mathematical model of heartbeat* [Internet]. University of Minnesota: The Geometry Center; 1995 [consultado 05 sep 2019]. Disponible en: <http://www.geom.uiuc.edu/education/UMTYMP/CalcIII/1994/StudentLabs/Heartbeat/lab.html>.
6. Murray T. *Zeeman heartbeat model* [Internet]. Open Source Physics; 15 may 2014 [consultado 05 sep 2019]. Disponible en: <https://www.compadre.org/osp/items/detail.cfm?ID=13268>.