

Accidentes cardiovasculares y dinámica no lineal(NOTA 1)

Dr. Jorge Humberto Arce Rincón
(NOTA 2)

Agradecemos a los doctores Enrique Ruelas Barajas, Ricardo Mansilla, Javier Rosado, coordinadores del libro, así como al autor del artículo la autorización para su publicación.

El estudio del corazón y, de manera más general, del sistema cardiovascular, nos permite acercarnos a un sistema lleno de fuerza y flexibilidad, capaz de ajustarse a las demandas y eventos más inesperados, el cual funciona ininterrumpidamente desde antes de nuestro nacimiento hasta el último instante de nuestra vida. Durante ese lapso se contraerá aproximadamente tres mil millones de veces y moverá alrededor de doscientos millones de litros de sangre. Además, se acomodará a la trepidante demanda que provoca el amor, al latir desbocadamente, y durante las horas de sueño reducirá su trabajo al mínimo. Soportará la sobrecarga que provocan la obesidad o el tabaquismo, e inclusive realizará milagros como en el caso del famoso futbolista argentino Diego Maradona quien, después de un infarto masivo que redujo su tejido cardiaco sano al 38%, fue capaz de recuperarse y pasar de estrella del fútbol a estrella de la televisión en su país.

Si los datos sobre el corazón nos causan asombro, el acercamiento a su estudio desde la perspectiva de las áreas fisicomatemáticas resulta intrigante y desafiante, pues se percibe que muestra muchas de las características de los sistemas no lineales, los cuales muchas veces se ubican entre la regularidad de los sistemas deterministas y la irregularidad de los sistemas azarosos. Sin embargo, la razón que lleva a los especialistas de muy diversas disciplinas a analizar el sistema cardiovascular, es que, desde hace una decena de años, sus trastornos se han convertido en la principal causa de fallecimientos. En la figura 1 se reproduce la estadística de las principales causas de muerte en México durante el año 2003. Cada una de las columnas representa el porcentaje sobre el total de fallecimientos en ese año. Como puede verse ocupa el primer lugar la diabetes mellitus con 12.6% del total, y el segundo las enfermedades isquémicas del corazón. Sin embargo si se toma en cuenta que entre el 60 y 85% de las personas con diabetes fallecen a consecuencia de un accidente cardiovascular,(NOTA 3) tenemos que los problemas de esta índole pasan a ocupar el primer lugar como causa directa de los decesos en nuestro país.

Figura 1. Principales causas de mortalidad en México durante el año 2003. Las columnas representan porcentajes. (1) Diabetes mellitus, (2) enfermedades isquémicas del corazón, (3)

cardiovasculares, (4) crónicas del hígado, (5) pulmonares, (6) perinatales, (7) accidentes de tránsito, (8) infecciones respiratorias. Cabe destacar que entre el 65% y el 85% de los diabéticos fallecen por un accidente cardiaco. Datos tomados de la Secretaría de Salud, México 2004 [www.salud.gob.mx].

Dado que esta problemática afecta a muchos países, se decidió realizar un gran esfuerzo por entenderla y controlarla. Algunas iniciativas que se han emprendido comprenden la instalación de unidades de coronarias en los hospitales, es decir, de módulos que cuentan con equipo y fármacos especiales para atender emergencias cardiacas. Se han desarrollado técnicas basadas en el cateterismo, que permiten introducir por los grandes vasos de la pierna o el cuello, catéteres especiales para taladrar o minimizar placas ateroscleróticas que reducen la luz de los vasos coronarios, o bien puntas para cauterizar vías que propagan de manera patológica señales eléctricas; esta última técnica se conoce como ablación cardiaca.(NOTA 4) Probablemente el desarrollo más espectacular es el defibrilador implantable, un pequeño dispositivo, del tamaño aproximado de una caja de cerillos, que se inserta en el pecho, debajo de la piel, y del cual salen unos cables que llegan hasta el corazón para detectar in situ el surgimiento de arritmias malignas, y eliminarlas por medio de descargas de cientos de voltios. Además de esta función, este tipo de aparatos también pueden liberar descargas rítmicas de baja intensidad para controlar bradicardias o taquicardias.(NOTA 5)

Se han logrado muchos avances y prosiguen los esfuerzos para resolver las patologías cardiovasculares, sin embargo aún estamos lejos de poder controlarlas de manera satisfactoria. Sin duda alguna el tratamiento más ampliamente utilizado es la administración de fármacos, pero se debe usar con extremado cuidado y hacer un seguimiento muy puntual, pues estas sustancias pueden tener una acción benéfica en una región del músculo cardiaco, pero desajustar el funcionamiento de otra.(NOTA 6) Por ejemplo, la ablación cardiaca básicamente se realiza en las aurículas, ya que los trastornos patológicos en los ventrículos suelen tener un desarrollo muy rápido. Más aún, el grosor de la pared ventricular hace que en algunos casos sea poco eficaz este tratamiento.(NOTA 7) El defibrilador implantable resulta efectivo cuando se detecta a tiempo que un paciente se encuentra en riesgo de sufrir accidente, pero muchos de los problemas fatales afectan a personas que no habían mostrado ningún signo de dificultades cardiacas. Por todo lo anterior es muy importante comprender de manera profunda cómo funciona el corazón y los orígenes y dinámicas de los accidentes cardiovasculares.

Figura 2. Registro electrocardiográfico de un caso de muerte súbita. Se puede apreciar en la parte inicial el registro de diecisiete latidos de apariencia normal, seguidos de una deflexión ajena al ritmo. A continuación hay unos minutos de actividad de alta frecuencia correspondiente a una taquicardia, la cual degenera rápidamente en actividad irregular en amplitud y frecuencia que concuerda con fibrilación cardiaca; después sobreviene la muerte.

En la figura 2 se muestra el registro electrocardiográfico de una persona que portaba un holter en el momento de su fallecimiento. Estos dispositivos monitorean la actividad eléctrica cardiaca y son lo suficientemente pequeños para que los pacientes los puedan llevar consigo durante largos periodos, lo que hace posible grabar la actividad cardiaca durante esos lapsos, por esta razón resultan adecuados para elaborar ciertos diagnósticos. En el caso que se ilustra en la figura, el paciente portaba en su casa uno de esos aparatos cuando sufrió un accidente fatal. Como puede verse en la esquina superior izquierda del registro, el accidente comenzó cincuenta y nueve minutos después de medianoche. Se observan dieciséis latidos de apariencia normal, antes de una deflexión extraña en amplitud y fuera del ritmo. En unos pocos segundos se desarrolla una actividad de gran amplitud y alta frecuencia, que, sin embargo,

muestra cierta regularidad. Esta parte del registro corresponde al momento en que ocurrió la taquicardia; pocos minutos después el registro se vuelve muy desordenado, la amplitud y la frecuencia se hacen erráticas, este periodo concuerda con la fibrilación, etapa durante la cual las fibras cardíacas se contraen de manera descoordinada y el corazón no consigue bombear sangre al resto del cuerpo; momentos después sobreviene la muerte. Hay muchas preguntas que cabe hacer al estudiar este tipo de registros: ¿qué tipo de actividad del músculo cardíaco corresponde a la taquicardia y la fibrilación?, ¿cómo se pasó de una a otra si el corazón latía normalmente?, ¿qué tipo de fenómeno lo sacó de su ritmo? o ¿ya existían signos que indicaran que ocurriría un accidente? Para formular las respuestas que se hacen a estas interrogantes desde la perspectiva de las fisicomatemáticas debemos repasar brevemente el funcionamiento normal del corazón de acuerdo a un punto de vista eléctrico.

El latido cardíaco es un fenómeno muy ordenado, que comienza en una región situada en la esquina superior de la aurícula derecha, llamada nodo sinoauricular (ver figura 3). Dicha región, con la apariencia de una plaquita alargada, tiene la propiedad de oscilar eléctricamente de manera espontánea, no requiere innervación alguna para ello. Este marcapaso natural efectúa descargas de señales eléctricas de manera rítmica, las cuales se propagan por las aurículas.

Figura 3. Representación esquemática del sistema de conducción eléctrica del corazón. Cada latido normal sigue una secuencia precisa. La actividad se inicia en el nodo sinoauricular y se propaga por las aurículas. Debido a que el tabique que separa aurículas y ventrículos funciona como aislante, la señal atraviesa, por una vía de conducción lenta, el nodo atrioventricular, al final del cual hay fibras de conducción muy rápida: el Haz de His y las fibras de Purkinje, que transmiten el pulso cardíaco a los ventrículos haciendo que éstos se contraigan e impulsen la sangre hacia el cuerpo y los pulmones.

La señal no puede pasar directamente de las aurículas a los ventrículos, porque entre unas y otros se encuentra una región no conductora: el tabique atrioventricular. No obstante, lo cruza a través del nodo auriculoventricular, tejido de conducción muy lenta, el cual a su vez se conecta con fibras de conducción rápida llamadas Haz de His y fibras de Purkinje. Estas últimas llevan la señal de la cara interna de los ventrículos hacia la externa y de la punta de éstos hacia su región más ancha, lo que facilita el bombeo de sangre hacia los pulmones y hacia el cuerpo. Cabe mencionar que la señal eléctrica que se propaga rítmicamente corresponde a la combinación, exquisitamente organizada, de oscilaciones en el voltaje de las membranas de las células que forman el corazón, en las cuales se manifiestan en forma impresionante sus propiedades no lineales. Para entender este fenómeno es necesario destacar que entre el interior y exterior de las células cardíacas en reposo hay una diferencia de potencial eléctrico de entre -60 a -90 milivoltios, lo cual se debe a que la membrana que separa a las células del medio externo funciona como un aislante eléctrico. Dado que entre un lado y otro de dicha membrana hay distintas concentraciones iónicas se establece una diferencia de potencial o voltaje. Uno de los aspectos más interesantes de este fenómeno consiste en que reacciona de manera muy específica a las perturbaciones de voltaje que ocurren a su alrededor. En la figura 4 hemos graficado la respuesta típica de la diferencia de potencial transmembrana de las células ventriculares de un cobayo a estímulos eléctricos; respuesta que representa muy bien la que tienen las células ventriculares de mamíferos. En esta figura hemos superpuesto dos tipos de respuestas de las membranas celulares de los cardiomiocitos; si la estimulación es fuerte la diferencia de voltaje cambia bruscamente desde -90 milivoltios a cerca de 30 milivoltios, a partir de ese momento el voltaje se mantiene estable aproximadamente durante 200 milisegundos, en lo que se denomina meseta del potencial de acción, para regresar poco

después al voltaje de reposo. La oscilación del voltaje de la membrana induce procesos en el interior de la célula que ocasiona su contracción, y se denomina Potencial de Acción. No obstante, si la estimulación es pequeña ocurre una deflexión en el potencial transmembrana de unos pocos milivoltios, que se disipa de manera muy rápida, y que aquí se ha representado como una línea punteada; en este caso no hay contracción de la célula. El valor de la intensidad de la estimulación que separa un caso de otro se denomina umbral.

Figura 4. Potencial de acción cardiaco. Las células musculares del corazón presentan una diferencia de voltaje entre su interior y el medio externo; también presentan el fenómeno de umbral de activación. Si la célula es perturbada con un estímulo de intensidad mayor que el umbral, el voltaje sufre una fuerte oscilación, lo que en la figura se indica mediante una línea continua, que se denomina Potencial de Acción; bajo estas condiciones la célula se contrae. Si la estimulación tiene una intensidad menor al umbral el efecto se disipa suavemente, como se indica con la línea punteada.

El umbral es característico de los sistemas no lineales también llamados sistemas excitables. Así mismo los singulariza, de manera muy importante, la existencia de un periodo refractario, término que designa la propiedad por la cual no se produce otro potencial de acción cuando se aplica un estímulo durante la meseta de un potencial de acción. Esto hace que un frente de onda cardiaco (es decir, la propagación de potenciales de acción que viajan en alguna dirección en una zona extensa de tejido) no pueda pasar a una región que justo antes fue estimulada. Además si dos ondas de excitación chocan se aniquilan mutuamente, a diferencia de lo que sucede con otras ondas, como las del agua, que pasan unas encima de otras. Todas estas propiedades son esenciales para el adecuado funcionamiento de nuestro corazón. Por ejemplo la imposibilidad de disparar potenciales de acción en una región recién estimulada, impide que los frentes de onda cardiacos “regresen” por el camino que ya han recorrido; irónicamente, esas propiedades no lineales que mantienen el funcionamiento adecuado de nuestro corazón durante largos años, se encuentran en la raíz de algunos de los comportamientos mostrados en la figura 2.

Figura 5. Modelo de inicio de taquicardia. Los cuatro paneles de la figura muestran cuatro momentos del surgimiento de una taquicardia, el curso temporal va de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo. Ver explicación en el texto.

En la figura 5 se ilustra lo que sería la génesis de un tipo de taquicardia. En cada uno de los cuatro esquemas se representa la misma hoja de tejido cardiaco en cuatro momentos de su evolución. El color claro representa la parte del tejido en la cual el voltaje es alto con valores cercanos a los 20 milivoltios, el oscuro, los voltajes inferiores a éstos. Si bien, sólo se muestran cuatro momentos, se trata de un proceso continuo, en el cual el frente de onda viaja de la esquina inferior izquierda a la esquina superior derecha. En el primer cuadro, el borde curvo claro, que se aprecia en la esquina superior derecha, corresponde al frente de onda que está saliendo del tejido. En ese momento, y debido a una condición patológica local, se disparan potenciales de acción en la zona marcada con un rectángulo y señalada por medio de una flecha. Dicho disparo ocurre en un momento muy especial, de manera que el nuevo pulso no se puede propagar hacia la esquina superior derecha, porque allí acaba de pasar un pulso anterior (el que sale por la esquina superior derecha) y, como vimos en la figura 4, no se puede activar un potencial de acción durante la meseta de otro. Sin embargo la actividad sí se puede propagar hacia “atrás” y hacia los lados porque ahí el tejido ha iniciado su reposo. A medida que se produce la propagación el tiempo transcurre y el tejido delantero se va recuperando, lo cual ocasiona que el nuevo frente de onda avance también hacia adelante y hacia el centro, lo

que hace que se curve su propagación y forme aspas semejantes a las de un rotor o espiral de actividad eléctrica. Estos brazos de actividad invaden todo el tejido y giran cada vez más rápido con lo que anulan la influencia del marcapaso natural del corazón. De esta manera se constituye una taquicardia, cuya actividad frenética se puede constatar al comparar la frecuencia de los primeros 16 latidos de la figura 2, con la de la actividad que ocurre posteriormente. Esta condición se torna peligrosa, porque, como se ha demostrado, las espirales grandes pueden descomponerse en una gran cantidad de pequeñas espirales que invaden todo el tejido y que dan lugar a la fibrilación, condición en la cual las fibras cardiacas se contraen desordenadamente y no bombean sangre. Según las palabras del famoso investigador Arthur Winfree, un corazón en fibrilación “es como un ave que se agita convulsivamente y no consigue levantar el vuelo”. (NOTA 8)

Figura 6. Surgimiento de un rotor unidimensional. La luz de los grandes vasos que desembocan en el corazón o alguna cicatriz debida a un infarto, forman regiones donde no puede propagarse el frente de onda cardiaco, y por ello lo hace por sus bordes o ramas. La manera normal de propagación se muestra en el panel a; en el b se aprecia que por efecto de un bloqueo momentáneo en la rama izquierda, la actividad del frente derecho invade la rama izquierda y genera actividad patológica: la reentrada o rotor que se ilustra en el panel c. Otro fenómeno que puede dar lugar a la aparición de estos rotores o remolinos de actividad eléctrica es el bloqueo unidireccional que ocurre en un anillo de tejido, situación que se da alrededor de una zona no excitable, como puede ser el orificio de alguno de los grandes vasos, que salen o llegan del corazón, o alguna cicatriz dejada por algún infarto.

En la figura 6 se ilustran las formas normal y anormal en que el frente de onda puede propagarse por el anillo de tejido excitable. En el panel a muestra cómo la actividad eléctrica invade el anillo por la parte superior (si éste fuese un reloj, diríamos que la irrupción ocurre en la zona del 12), recorre ambos lados o ramas del anillo y queda aniquilada en la zona del 6. En el panel b se representa el bloqueo instantáneo de una pequeña región en la rama izquierda que durante un momento deja de ser excitable. Si este accidente ocurre cuando los frentes de onda se propagan por ambas ramas, la de la izquierda quedará bloqueada y no avanzará más. Debido a esta circunstancia el frente de actividad que se propaga por la rama derecha podrá desplazarse por la rama izquierda y si la zona antes no excitable se ha recuperado generará actividad giratoria alrededor del anillo, tal como se muestra en el panel c; este patrón de actividad recibe el nombre de reentrada.

Se ha llevado a cabo una gran cantidad de experimentos y simulaciones numéricas para estudiar y entender el fenómeno antes descrito. En 1999, la investigadora Hortensia González, en colaboración con varios colegas de la Universidad de McGill, en Montreal, Canadá, consiguió construir un anillo de tejido excitable cultivando células cardiacas, las cuales fueron depositadas en una pista circular donde crecieron y se conectaron unas con otras. Hicieron muchas réplicas más de este sistema experimental y observaron en ellas distintos tipos de comportamiento (las razones por las que éstos surgen de manera espontánea aún son un problema abierto a la investigación), en los que varios de los anillos mostraron el patrón de reentrada descrito en los párrafos anteriores. Con base en este modelo experimental fue posible buscar la manera de eliminar el comportamiento patológico: para ello se aplicó un solo pulso eléctrico en algún punto del anillo, y se descubrió que debía de darse en un momento muy preciso. En la figura 7 aparece un esquema que ilustra los resultados obtenidos al aplicar un solo pulso de estimulación (estos experimentos fueron filmados; el lector interesado puede ver las películas correspondientes en: www.fciencias.unam.mx/BiofisicaSE/hortensia y en [ww](#)

w.cnd.mcgill.ca/bios/glass/hortensia/index.htm

). Los esquemas de la parte superior ilustran el efecto que tiene la aplicación de un estímulo en cualquier punto del anillo alejado del frente de onda que da origen a la reentrada. En el diagrama a se indica, por medio de una línea que termina en un pequeño círculo, la posición del electrodo con el que se induce el estímulo. La flecha identificada con el número 1 corresponde al frente de onda de la reentrada, las flechas 2 y 3 son los frentes generados por el estímulo, los cuales viajan en sentidos opuestos. Pasado cierto tiempo (que entre otras cosas depende del tamaño del anillo y de la velocidad de propagación) los frentes de onda 1 y 3 se aniquilan, sin embargo el 2 sobrevive y mantiene la actividad reentrante que nos interesa eliminar (b, c). En el renglón inferior se muestra el efecto que produce la aplicación del pulso de estimulación muy cerca de la zona por donde termina de pasar el frente 1(d). De nuevo la estimulación genera los frentes 2 y 3, pero el primero de ellos muere poco después(e), puesto que no puede propagarse por una región en la que ya está desarrollándose un potencial de acción. De esta manera sólo quedan los frentes 1 y 3, que finalmente se aniquilarán y dejarán el anillo sin actividad reentrante(f).

Figura 7. Efecto de un solo pulso eléctrico sobre una propagación reentrante (esquemas de resultados experimentales obtenidos con células cardíacas cultivadas). Ver explicación en el texto.

Segundos después de que se elimina la actividad reentrante (lapso durante el cual todas las células del anillo se encuentran en reposo) inicia su actividad una zona marcapaso con lo cual se recupera la actividad normal de este diminuto modelo experimental de corazón. Es decir, un solo estímulo aplicado en el momento y en el sitio adecuados fue capaz de hacer que este modelo de un sistema con comportamiento patológico: de reentrada, cambiara a otro con actividad normal: de marcapaso. El diseño y realización de este experimento tienen como antecedente y complemento, los conocimientos y resultados de distintas líneas de trabajo basadas en matemáticas no lineales aplicadas al corazón. En este capítulo desarrollamos con algún detalle dos de ellas que representan el enfoque típico en esta área de investigación: la teoría del reinicio y la dinámica de iteraciones.

La teoría del reinicio es aplicable a sistemas que tienen un comportamiento cíclico no lineal, más específicamente, cabe decir, que resulta adecuada para osciladores no lineales que tienen un ciclo límite estable. Veamos lo que esto significa: a nuestro alrededor hay una gran cantidad de fenómenos cíclicos: las estaciones del año, el curso de las horas del día, la vibración de las cuerdas de una guitarra, el latido de nuestro corazón, el ritmo de nuestros pasos, etc. En cada uno de ellos el sistema pasa por un momento o estado inicial (como la medianoche en el caso de las horas o la primavera en el caso del año) y luego recorre una serie de momentos o estados, al final de los cuales regresa al inicial, que podemos denominar evento marcador, es decir el sistema recorre una y otra vez el mismo ciclo a través de los distintos estados. Si se provocan perturbaciones breves e intensas sobre los sistemas antes mencionados pueden responder de diversas maneras, los osciladores, como las cuerdas de una guitarra, comenzarán a vibrar de otra manera (cambiarán su amplitud, el tono u alguna otra característica), como corresponde al comportamiento típico de los osciladores lineales.

Sin embargo sucede otra cosa cuando la perturbación ocurre en nuestro corazón. Por ejemplo, al dormirnos esta válvula natural reduce su frecuencia de latidos hasta llegar casi a un pulso por segundo. Pero si cerca de medianoche sentimos un beso repentino, nuestro corazón aumentará rápidamente su frecuencia, la cual, no obstante, regresará a su ritmo basal cuando nos percatemos de que esas muestras de afecto provinieron de nuestro perro que se introdujo

subrepticiamente en la recámara. Es decir, después de una perturbación breve el sistema de nuestro corazón, como el de cualquier oscilador no lineal con un ciclo atractor estable, recobra con rapidez su comportamiento basal.

Figura 8. Modelo de oscilador no lineal con ciclo límite estable (a), y (b) modelo de reinicio instantáneo.

La figura 8 consta de dos esquemas que resultan útiles para profundizar en estas ideas. El dibujo a representa por medio de un círculo la trayectoria que sigue el sistema al evolucionar cíclicamente. Hemos señalado el evento marcador, como el punto que corresponde al número 3 en la carátula de un reloj. La punta de flecha dibujada al final de un radio del círculo indica el estado del sistema en un tiempo θ , después de pasar por el evento marcador, a una distancia r del origen. Nótese que en principio la punta de la flecha puede estar a cualquier distancia y formar distintos ángulos con respecto a dicho evento. Sin embargo, dado que el sistema es un oscilador no lineal, con un ciclo límite estable, tiende a moverse hacia el círculo. En la ilustración se representan mediante líneas punteadas las trayectorias que sigue el sistema en su regreso al círculo, cuando dicho retorno se realiza de manera suave.

En el segundo dibujo de la figura 8 se ilustra la respuesta rápida que se da a una perturbación, la cual aparece como una traslación horizontal de tamaño b hacia la derecha del punto que marca el estado inicial del sistema, que a su vez se representa como un círculo de radio 1 y un ángulo θ_s . Si dejamos libre el sistema después de esta traslación y llevamos al extremo la idea de que tras una perturbación regresa instantáneamente a su ciclo límite, podemos considerar que se moverá hacia el punto del ciclo límite más próximo, esto es, se desplazará a lo largo de uno de los radios hasta ocupar una nueva posición en el círculo original que denominaremos θ' . De esta manera el resultado neto de la perturbación será que el oscilador se adelantará a $\theta' - \theta_s$, y ocasionará que se acorte el tiempo que le toma volver a pasar por el evento marcador. Un observador perspicaz de esta propuesta (NOTA 9) notará que la magnitud del acortamiento depende de la posición inicial donde ocurre la perturbación, más aún, para θ_s entre 0 y 180° , el efecto de dicha perturbación será atrasar el oscilador en vez de adelantarlo y el periodo neto resultante será más prolongado. Lo expuesto en este párrafo queda sintetizado en la figura 9, que muestra el efecto del alargamiento y la reducción del periodo de oscilación T . En esta gráfica, el periodo resultante se divide entre el periodo original T_0 , para compararlo con θ_s , que se calcula como el momento en que se da la perturbación T_s dividido entre el periodo T_0 . Este tipo de divisiones, llamadas normalizaciones, permite comparar entre sí osciladores con distintos periodos.

Figura 9. Efecto de una perturbación sobre el periodo de un oscilador con ciclo límite estable, cuando es aplicada en distintos momentos de su oscilación. T , T_0 y T_s corresponden al periodo posterior a la perturbación, al periodo previo a la perturbación y al momento de ésta. La letra b indica la intensidad de la perturbación.

Mediante gráficas como la que aparece en la figura 9 se puede caracterizar un oscilador no lineal con ciclo límite estable, pero lo que resulta más interesante es que la curva desplegada en esta figura permite predecir el efecto de las perturbaciones que se aplican periódicamente al oscilador no lineal, como sucede con un marcapaso electrónico que estimula un corazón con frecuencia constante. Se observó una confirmación muy brillante de la aplicación de esta teoría cuando en 1981 Michael Guevara construyó un modelo de marcapaso cardíaco, para ello agrupó cientos de células inmaduras con propiedades de marcapaso en una pequeña esfera, que latía periódicamente. (NOTA 10) Después acopló a dicha esfera un marcapasos electrónico, en el cual tenía la capacidad de controlar la frecuencia de estimulación. De esta

manera encontró que los acoplamientos entre el marcapasos electrónico y el oscilador celular respondían muy bien a las predicciones teóricas hechas con la curva correspondiente. En la figura 10 se muestran algunos de sus acoplamientos.

Figura 10. Acoplamientos rítmicos entre un marcapasos electrónico y otro natural construido con células cardíacas. Las líneas verticales corresponden a los disparos del marcapasos electrónico, las líneas suaves a los potenciales de acción de las células. En el registro de la izquierda por cada dos disparos ocurre un potencial de acción, en el del centro por cada disparo hay un potencial de acción y todos son iguales entre sí, en el de la derecha a cada disparo corresponde un potencial de acción, pero éstos se alternan entre anchos y delgados. Es posible tener un enfoque considerablemente distinto al que se ha descrito en los párrafos anteriores, al estudiar el comportamiento del tejido cardíaco cuando se le sujeta a cambios en el periodo de estimulación. En la figura 11 aparecen secuencias de potenciales de acción obtenidas cuando se estimula una porción de tejido a 2000, 630, 400, 250 y 200 milisegundos por periodo.

Se puede observar que a medida que se reduce el periodo, disminuye el ancho del potencial de acción. Experimentos más cuidadosos han demostrado que, en una primera aproximación, el ancho del potencial de acción depende del tiempo de reposo que tiene el tejido antes de ser activado. La curva que describe la dependencia del ancho del potencial de acción en relación con el tiempo de descanso se denomina Curva de Restitución Eléctrica. Con este tipo de curvas es posible investigar la manera en que los tejidos responden a los cambios de periodo, mediante la Técnica de iteraciones. Algunas sencillas operaciones

Figura 11. Trenes de potenciales de acción producidos en distintos periodos de estimulación. El valor de cada uno de éstos se indica con las letras PE; el ancho del potencial de acción para cada caso se identifica con las letras APA. Puede verse que la reducción del periodo produce una disminución en el ancho del potencial de acción.

matemáticas permiten trasladar la dependencia del ancho del potencial de acción en relación al tiempo de descanso que le antecede, a la dependencia de un ancho de potencial de acción con respecto al ancho del potencial anterior. Para explicar cómo se deduce esta nueva relación funcional nos apoyaremos en la figura 12, en ella las letras PE indican el periodo de tiempo entre un estímulo y el siguiente; utilizamos la abreviatura APA para indicar la duración del potencial de acción, y con la letra griega λ señalamos el tiempo de descanso entre un potencial de acción y otro. Debido a que el tren con anchos de potenciales de acción y de tiempos de descanso es una secuencia consecutiva, puede utilizarse un índice i para numerarlos. En la figura 12 se muestran los elementos $i - 1$, i e $i + 1$ de esta serie. Como se expuso en párrafos atrás, en una primera aproximación podemos suponer que cada ancho del potencial de acción APA_i depende del tiempo de descanso λ_{i-1} que lo antecede; esto se representa en notación matemática como que APA_i es función de λ_{i-1} :

$$APA_i = f(\lambda_{i-1}).$$

Pero, además, en la figura 12 puede verse que para cada valor de i , el ancho del potencial de acción más su tiempo de descanso corresponde precisamente al periodo de estimulación, para el caso $i-1$ tendríamos:

$$APA_{i-1} + \lambda_{i-1} = PE.$$

A partir de esta última expresión es posible despejar λ_{i-1} y sustituirla en la dependencia funcional mostrada líneas atrás para obtener:

$$APA_i = f(P - APA_{i-1}).$$

De manera que si el periodo es constante ocurrirá que cada ancho del potencial de acción

dependerá del ancho del potencial anterior, de lo que cabe deducir la serie de éstos para tiempos muy largos, si conocemos el ancho del potencial de acción inicial.

Figura 12. Esquema para el estudio de trenes de potenciales de acción. La letra λ indica el tiempo de reposo entre un potencial de acción y otro. Los anchos de potenciales de acción y los tiempos de descanso se identifican con un índice i . Para cada valor del índice, la suma del ancho del potencial de acción $APAI_i$ y su tiempo de descanso λ_i corresponde al valor del periodo de estimulación PE.

La teoría del reinicio y la teoría de iteraciones de las curvas de restitución eléctrica son de las más elegantes en matemáticas y tienen aplicación en los sistemas cardiacos por su gran simplicidad, sin embargo no son las más utilizadas, hay otros enfoques que aparecen mucho en libros y revistas especializados en este tema. Debemos mencionar uno de ellos: la simulación de actividad eléctrica cardiaca por medio de recursos de cómputo y supercómputo. Su origen se encuentra en los estudios que hicieron sobre la membrana de los nervios, en la década de 1950, los fisiólogos Hodgkin, Huxley y Katz, y por los cuales los dos primeros recibieron el premio Nobel. Estas membranas, al igual que las de las células cardiacas tienen una enorme cantidad de pequeños poros o canales, de distintas clases, que dejan pasar iones de sodio, potasio y otras sustancias dependiendo del diferencial de voltaje que hay entre el interior y el exterior celular. Por ende es posible describir el potencial de acción mostrado en la figura 4 como la interacción de todos estos canales. Para explicar con precisión el fenómeno, estos fisiólogos hubieron de acudir a las herramientas de una rama de las matemáticas denominada Ecuaciones Diferenciales, la cual relaciona la rapidez de los cambios de distintas variables así como sus relaciones entre sí. Aunque estas ecuaciones son muy difíciles de manejar de manera analítica (con lápiz y papel) se pueden entender parcialmente si se cuenta con máquinas de cálculo; por fortuna, desde hace unos veinte años el desarrollo de las computadoras ha sido cada vez más vertiginoso, lo que hace posible que existan simulaciones de la actividad cardiaca cada vez más impresionantes. El lector interesado en observar este tipo de simulaciones para una porción de tejido que tiene una zona afectada por un trombo, puede leer los trabajos de este autor del presente capítulo en la revista Chaos.(NOTA 11) Así mismo si requiere una revisión general muy completa debe visitar el sitio de Internet de Flavio Fenton: arrhythmia.hofstra.edu. La ventaja de este tipo de simulaciones de la actividad cardiaca, es que se pueden proponer muy diversas situaciones en una, dos o tres dimensiones, para observar, además, el desarrollo de la actividad como en una película. En particular es posible explorar situaciones muy costosas de reproducir experimentalmente, de tal manera que los resultados de las simulaciones dan una indicación de la forma más adecuada de realizar un ensayo. Más aún, se puede tener acceso a variables imposibles de medir en situaciones reales. Quizá uno de los logros más interesantes de este tipo de enfoque es que permitieron predecir los efectos que tendrían las espirales de actividad eléctrica en el tejido cardiaco, antes de que fuera posible provocar alguna en condiciones experimentales.

En resumen, los trastornos cardiovasculares se han convertido en un importante problema de salud pública en México y en muchos otros países. Los estudiosos de estos problemas han alcanzado notables avances para manejarlos, una tarea de investigación dirigida básicamente por médicos e investigadores clínicos, en la que colaboran especialistas de muy diversas disciplinas: ingenieros, farmacólogos, fisiólogos, biólogos, físicos, matemáticos, bioquímicos, etc. El papel de los especialistas en el área de las fisicomatemáticas ha sido diversa, pero debe resaltarse la construcción de imágenes de los procesos que ocurren a nivel del músculo cardiaco, y la elaboración de modelos sencillos que permiten concentrarse en lo esencial de

estos fenómenos. Las matemáticas no lineales han hecho aportaciones importantes en esta área de estudio. Sin embargo, falta mucho por hacer y probablemente uno de los retos más interesantes es construir un esquema preventivo, en que la adquisición y análisis de las señales cardíacas permitan anticipar con precisión la ocurrencia de un accidente cardiovascular. Esperemos que en pocos años podamos ver que se alcanzó este objetivo.

Referencias bibliográficas

(NOTA 1) Del libro: Las ciencias de la complejidad y la innovación médica, Ensayos y Modelos. Coordinadores: Enrique Ruelas Barajas, Ricardo Mansilla, Javier Rosado. México, Secretaría de Salud e Instituto de Física del Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Universidad Nacional Autónoma de México, Grama Editora, S.A., 2006

(al texto)

(NOTA 2) Dr. Ricardo Mansilla. doctor en matemáticas por la Universidad de la Habana, Cuba, 1997. Maestro en Ciencias Económicas por la Universidad de Carleton, Canadá, 1998.

Estancia posdoctoral en el Instituto de Física de la UNAM entre 1998 y 2000. actualmente se desempeña como coordinador del Programa de Ciencia y Tecnología del Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades de la UNAM. lleva a cabo investigaciones relacionadas con la estructura del ADN, complejidad de las series de tiempo financieras y modelación computacional de fenómenos sociales.

(al texto)

(NOTA 3) Gaxiola Efraín, Eng Luis. Progresos en el tratamiento del diabético con cardiopatía isquémica. Archivos de Cardiología de México 2002, Vol 72, S69-S75.

(al texto)

(NOTA 4) Haines David E. The Biophysics and Pathophysiology of Lesion Formation During Radiofrequency Catéter Ablation. Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside, editado por Zipes y Jalife, 3a ed., W.B. Saunders Company 2000:983-993.

(al texto)

(NOTA 5) Niebaur Mark I, Wilkoff Bruce L. Implantable Cardioverter-Defibrilators: Technical Aspects. Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside editado por Zipes y Jalife, 3a ed., W.B. Saunders Company 2000:949-957.

(al texto)

(NOTA 6) Cárdenas Manuel. Estado actual del tratamiento farmacológico de las arritmias. Archivos de Cardiología de México 2002;72, S35-S38.

(al texto)

(NOTA 7) Cristini David J, Glass Leon. Mapping and control of complex cardiac arrhythmias. Chaos 2002;12: 732-740.

(al texto)

(NOTA 8) Arthur Winfree. When Time Breaks Down. Princeton New Jersey: Princeton University Press, 1987.

(al texto)

(NOTA 9) Glass Leon, Mackey Michael. From Clocks to Chaos. Princeton New Jersey: Princeton University Press, 1988.

(al texto)

(NOTA 10) Guevara MR et al. Science 1981;214:1350-1353.

(al texto)

(NOTA 11) Arce et al. Chaos 2000 y 2002.

(al texto)