



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICO MATEMÁTICAS

POSGRADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

**CONSIDERACIONES DESDE UN ENFOQUE
MATEMÁTICO SOBRE EL SÍNDROME DE
BRUGADA Y LA HIPÓTESIS DE
ANTZELEVITCH**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS

PRESENTA:
SELENE ANAHÍ SALAZAR VILLALBA

DIRECTORES DE TESIS:
DR. MOISÉS SOTO BAJO
DRA. BEATRIZ BONILLA CAPILLA

PUEBLA, PUEBLA.

11 DE JUNIO DE 2019

Dedicatoria

A mis padres Victor Salazar Ramírez y Ana Rosa Villalba Gastélum.
Todo lo que he logrado se los debo a ustedes. Gracias por motivarme y ser mi ejemplo a seguir.

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas las personas e instituciones que han colaborado en la realización de este trabajo.

En primer lugar quisiera agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado, sin el cuál no habría podido realizar mis estudios de posgrado.

También agradezco al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados.

Doy gracias a mis directores de tesis el Dr. Moisés Soto Bajo y la Dra. Beatriz Bonilla Capilla, por su colaboración en la realización de la presente tesis, además de su paciencia y apoyo. Gracias por el conocimiento compartido y por su guía a lo largo de estos últimos años.

Agradezco a mis sinodales por el tiempo invertido, por sus comentarios y consejos. Especialmente quiero agradecer al Dr. Andrés Fraguela Collar por permitirme ser parte del Centro Multidisciplinario de Modelación Matemática y Computacional (CEMMAC).

Quiero agradecer a mi novio Jorge Antonio Gil Mota, quien a ha estado a mi lado y me ha brindado su apoyo y sabiduría durante toda esta etapa, gracias por ser parte de mi vida. A mi amigo Juan José García Juárez, quien siempre tiene las palabras para levantarme los ánimos, sacarme una sonrisa y motivarme para seguir adelante.

Finalmente quiero dar un especial agradecimiento a mi familia, por creer en mí, por apoyarme en todas las etapas de mi vida y por su amor incondicional.

Introducción

El Síndrome de Brugada es una cardiopatía que está asociada a muerte súbita y arritmias ventriculares en corazones estructuralmente sanos [29]. Este síndrome es catalogado como una canalopatía, es decir, se produce por alteraciones de los canales iónicos que participan en el potencial de acción [15].

Se han formulado algunas hipótesis acerca de los factores responsables de este síndrome, entre ellas está la Hipótesis de Antzelevitch, que sugiere que el Síndrome de Brugada se origina debido a un desequilibrio de las corrientes de entrada y salida que intervienen en la fase 1 del potencial de acción [114].

Con el fin de poder corroborar la Hipótesis de Antzelevitch desde un enfoque matemático, nos centramos en ocho tipos de potenciales de acción (provenientes de células de diferentes sitios del ventrículo derecho, en situación sana y con Síndrome de Brugada), a los cuales nos referimos como casos de interés.

Para poder representar los potenciales de acción de los ocho casos de interés, es necesario elegir un modelo iónico apropiado.

El modelo de Rogers-McCulloch [92] es un modelo iónico fenomenológico simple que consta de dos ecuaciones diferenciales con dos variables y seis parámetros. Sin embargo, los parámetros de este modelo no tienen sentido fisiológico y no es claro el papel que juega cada uno de estos parámetros en el potencial de acción.

Esto dificulta la elección de un conjunto de parámetros que nos ayuden a asemejar la solución del potencial transmembrana de este modelo a un potencial de acción real.

Entonces se decide buscar un modelo más realista. Un buen candidato podría ser el modelo de Bernus *et al.* [20], ya que este modelo posee ecuaciones que atienden el comportamiento de las corrientes que intervienen en el potencial de acción.

De esta forma, con el modelo de Bernus *et al.* sería sencillo asemejar su solución para el potencial transmembrana a los potenciales de acción de los casos de interés, manipulando las ecuaciones relacionadas con las corrientes iónicas necesarias en base a la información médica tomada de la literatura especializada.

Sin embargo, a pesar que el modelo de Bernus *et al.* consta de pocas ecuaciones, en comparación con otros modelos, la complejidad de este modelo dificulta los cálculos, tanto analíticos como computacionales.

Por tanto, uno de los objetivos de este trabajo es estimar los parámetros del modelo de Bernus *et al.* para poder simular los potenciales de acción de los ocho casos de interés. Para esto, se desarrolló una metodología para el análisis de la morfología de los potenciales de acción. Las conclusiones se pueden encontrar en la sección 4.7.

El otro objetivo es hacer una estimación de los parámetros del modelo de Rogers-McCulloch, para que la solución de este se asemeje, dentro de lo posible, a las soluciones obtenidas a partir del modelo de Bernus *et al.*

El problema de aproximar la solución del potencial transmembrana del modelo de Rogers-McCulloch a la del modelo de Bernus (o de cualquier otro modelo iónico), se abordará desde el marco teórico de la optimización [73].

Se planteará con un problema de aproximación y se usará el teorema de los multiplicadores de Lagrange [73] para su resolución. Después se empleará el método Forward-Backward Sweep [70] para su implementación computacional.

Por último, para ofrecer una estimación específica de los parámetros, se usaron las funciones de MATLAB *fminsearch* [76] y *fmincon* [75]. Las conclusiones se pueden encontrar en la sección 5.7.4.

En el apéndice A se dan algunas notaciones y conceptos de análisis funcional. En el apéndice B se demuestran algunos resultados del capítulo 5. Por último, en el apéndice C se reproducen los códigos fuente de

algunos programas que se han utilizado para este trabajo.

Para la facilitación de la lectura, se elaboró un glosario con los términos relacionados con el área de la medicina, y se encuentra al final de este trabajo.

Debido a su simplicidad, se utiliza el modelo de Rogers-McCulloch para hacer simulaciones de la actividad eléctrica del corazón. De ahí la importancia de poder estimar los parámetros de este modelo para simular el Síndrome de Brugada.

Este trabajo se enmarca en una línea de investigación del CEMMAC (Centro Multidisciplinario de Modelación Matemática y Computacional). En concreto, uno de los objetivos de esta línea es tratar de estudiar el Síndrome de Brugada y en particular, tratar de corroborar o refutar la Hipótesis de Antzelevitch, desde un punto de vista de la modelación matemática y computacional.

Índice

Dedicatoria	III
Agradecimientos	V
Introducción	VII
1. Actividad eléctrica del corazón	1
1.1. Electrofisiología del corazón	1
1.1.1. Importancia de las cardiopatías	1
1.1.2. Actividad eléctrica a nivel celular	2
1.1.3. Actividad eléctrica a nivel órgano	6
1.2. El electrocardiograma	7
2. El Síndrome de Brugada	13
2.1. Descripción del síndrome	13
2.2. Historia	14
2.3. Características clínicas y genéticas	15
2.3.1. Patrón ECG de Brugada	17
2.3.2. Diagnóstico	18
2.3.3. Tratamiento	20
2.4. Estadísticas	20
2.5. Hipótesis	21
2.5.1. Hipótesis de Antzelevitch	22
3. Modelos matemáticos	25
3.1. Modelos para el tejido cardíaco	26
3.1.1. Modelo bidominio	26
3.1.2. Modelo monodominio	26
3.2. Modelo iónico de Rogers-McCulloch	27
3.2.1. Un primer análisis de los parámetros	28
3.2.2. Notación para el modelo de Rogers-McCulloch	32

3.2.3.	Análisis de sensibilidad	33
3.2.4.	Normalización del modelo de Rogers-McCulloch	38
3.3.	Modelo iónico de Bernus <i>et al.</i>	39
3.4.	Otros modelos iónicos	44
4.	Calibración del modelo Bernus et al.	45
4.1.	Metodología para el análisis de la morfología de potenciales de acción cardíacos	47
4.2.	Elección del dato inicial	54
4.3.	Ventrículo derecho sano	56
4.4.	Tracto de salida del ventrículo derecho sano	62
4.5.	Tracto de salida del ventrículo derecho con el Síndrome de Brugada	73
4.6.	Ventrículo derecho con el Síndrome de Brugada	79
4.7.	Resumen y conclusiones	81
5.	Calibración del modelo iónico de Rogers-McCulloch	85
5.1.	Potencial de acción de referencia	86
5.2.	Condiciones iniciales para el modelo de Rogers-McCulloch	87
5.3.	Problema de calibración	91
5.4.	Método de los multiplicadores de Lagrange	92
5.5.	Método Forward-Backward Sweep	98
5.5.1.	Algoritmo	99
5.6.	Problema de calibración normalizado	102
5.6.1.	Condiciones iniciales para el modelo normalizado	102
5.6.2.	Método de los multiplicadores de Lagrange para el modelo normalizado	103
5.6.3.	Método Forward-Backward Sweep para el modelo normalizado	109
5.7.	Calibración usando MATLAB	110
5.7.1.	Discretización del problema de calibración	110
5.7.2.	Calibración con <i>fminsearch</i>	111
5.7.3.	Calibración con <i>fmincon</i>	113
5.7.4.	Análisis de los resultados y conclusiones	116
	Apéndices	123
	A. Conceptos de Análisis funcional	125
	B. Demostraciones	127
B.1.	Proposición 5.4.1	127
B.2.	Teorema 5.4.2	130

B.3. Proposición 5.4.2	132
B.4. Proposición 5.4.3	132
B.5. Lema 5.4.2	133
B.6. Lema 5.4.3	134
B.7. Teorema 5.4.3	135
C. Implementación computacional	139
C.1. Mediciones del potencial de acción	139
C.2. Método Forward-Backward Sweep	141
C.2.1. Fuente	147
C.2.2. Solución de sistemas de EDOs	148
C.2.3. Modelo de referencia	152
C.2.4. Modelo de Bernus <i>et al.</i>	154
C.2.5. Bloque A: Dato inicial	164
C.2.6. Bloque B: Modelo de Rogers-McCulloch	165
C.2.7. Bloque C: Solución de las ecuaciones adjuntas	170
C.2.8. Bloque D: Ecuaciones de optimalidad	173
Bibliografía	177
Glosario	188

Índice de figuras

1.1.	Potencial de acción: Fases y corrientes.	4
1.2.	Gap Junctions	5
1.3.	Anatomía y electrofisiología del corazón	7
1.4.	Triángulo de Einthoven	8
1.5.	Derivaciones Precordiales	9
1.6.	ECG de una derivación	10
1.7.	ECG estándar	11
2.1.	Patrones electrocardiográficos de Brugada	17
2.2.	Tratamiento	21
2.3.	Desequilibrio de las corrientes de entrada y salida	23
2.4.	Relación entre la repolarización temprana y la elevación del segmento ST	24
3.1.	Soluciones del modelo de Rogers-McCulloch	28
3.2.	Variaciones de los parámetros v_{peak} , a y b	30
3.3.	Variaciones de los parámetros c_1 , c_2 y c_3	31
3.4.	Comparación de las variaciones	32
3.5.	Sensibilidad de los parámetros p_1, \dots, p_6	36
3.6.	Sensibilidad relativa de los parámetros p_1, \dots, p_6	36
3.7.	Sensibilidad de los parámetros para u_p	37
3.8.	Solución del modelo de Rogers-McCulloch normalizado	39
3.9.	Solución del modelo de Bernus	42
4.1.	Tipos de morfología del potencial de acción.	48
4.2.	Mediciones para una morfología tipo triángulo.	50
4.3.	Morfología para una morfología tipo muesca-domo.	51
4.4.	Ejemplos de diferentes morfologías del potencial de acción.	52
4.5.	Amplitud de la fuente contra el dato inicial	55
4.6.	Variaciones del dato inicial	55
4.7.	Potenciales de acción de células ventriculares	57

4.8.	Potencial de acción de una célula ventricular humano . . .	57
4.9.	Soluciones del modelo de Bernus <i>et al.</i> con $C_m = 2$	59
4.10.	Soluciones del modelo de Bernus <i>et al.</i>	59
4.11.	Soluciones del modelo de Bernus <i>et al.</i> para $C_m = 0.57, 1$	60
4.12.	Soluciones propuestas para los casos 1 y 2	61
4.13.	Potencial de acción de una célula del TSVD humano . . .	62
4.14.	Curvas de nivel de las mediciones variando p y g_{to}	63
4.15.	Zoom de las curvas de nivel para las variaciones de p y g_{to}	66
4.16.	Propuesta 1 para los casos 2 y 4	68
4.17.	Soluciones de las 4 propuestas con $a = 3.5$ y $b = 4.2$	68
4.18.	Propuesta 2 para los casos 2 y 4	69
4.19.	Soluciones de las 4 propuestas con $a = 3.1$ y $b = 4.2$	69
4.20.	Propuesta 3 para los casos 2 y 4	70
4.21.	Soluciones de las 4 propuestas con $a = 4$ y $b = 3$	70
4.22.	Soluciones propuestas para los casos 3 y 4	72
4.23.	Curvas de nivel de las mediciones variando g_{Na} y g_{Ca} . .	74
4.24.	Curvas de nivel de D_{md} variando g_{Na} y g_{Ca}	75
4.25.	Zoom de las curvas de nivel para las variaciones de g_{Na} y g_{Ca}	75
4.26.	Soluciones del potencial transmembrana fijando g_{Na} y variando g_{Ca}	77
4.27.	Soluciones propuestas para los casos 7 y 8	78
4.28.	Potenciales de acción del ventrículo derecho humano . . .	80
4.29.	Soluciones propuestas para los casos 5 y 6	81
4.30.	Comparación casos sanos	82
4.31.	Comparación casos con Síndrome de Brugada	83
4.32.	Comparación de los casos de cada tipo de célula	83
5.1.	Comparación de las soluciones de los modelo de Bernus y Rogers-McCulloch	86
5.2.	Polinomio cúbico $\tilde{\gamma}$	90
5.3.	Diagrama de flujo	101
5.4.	Comparación de las soluciones usando <i>fminsearch</i>	112
5.5.	Comparación de las soluciones usando <i>fmincon</i>	115
5.6.	Comportamiento de w cuando $t \rightarrow T$	116
5.7.	Soluciones de Rogers-McCulloch usando <i>fminsearch</i>	117
5.8.	Soluciones de Rogers-McCulloch usando <i>fmincon</i>	118
5.9.	Soluciones de casos sanos y con Brugada usando <i>fminsearch</i>	119
5.10.	Soluciones de cada tipo de célula usando <i>fminsearch</i>	119
5.11.	Soluciones de casos sanos y con Brugada usando <i>fmincon</i>	120
5.12.	Soluciones de cada tipo de célula usando <i>fmincon</i>	121

Índice de Tablas

2.1. Genes relacionados con el Síndrome de Brugada	16
3.1. Parámetros para el modelo de Rogers-McCulloch	28
3.2. Conductancia para el modelo de Bernus	41
3.3. Concentración iónica para el modelo de Bernus	41
3.4. Parámetros de células en endo y epi	41
4.1. Información obtenida de los casos de interés	45
4.2. Valores de la amplitud de la fuente y datos iniciales	56
4.3. Mediciones del potencial de acción de un ventrículo canino	58
4.4. Mediciones del potencial de acción de un ventrículo humano	58
4.5. Parámetros propuestos para los casos 1 y 2	61
4.6. Mediciones de los PA para los casos 1 y 2	61
4.7. Mediciones de H_{domo} de las variaciones de p y g_{to}	64
4.8. Mediciones de D_{domo} de las variaciones de p y g_{to}	64
4.9. Mediciones de D_{muesca} de las variaciones de p y g_{to}	64
4.10. Mediciones de H_{domo} , D_{domo} y D_{muesca} para p y g_{to}	65
4.11. Parámetros propuestos para los casos 3 y 4	72
4.12. Mediciones de los PA para los casos 3 y 4	72
4.13. Parámetros propuestos para los casos 7 y 8	78
4.14. Mediciones de los PA para los casos 7 y 8	79
4.15. Parámetros propuestos para los casos 5 y 6	80
4.16. Mediciones de los PA para los casos 5 y 6	81
4.17. Parámetros propuestos para los casos de interés	82
5.1. Parámetros obtenidos usando <i>fminsearch</i>	113
5.2. Parámetros obtenidos usando <i>fmincon</i>	114

Capítulo 1

Actividad eléctrica del corazón

En este capítulo se hablará sobre el comportamiento de las células cuando son activadas eléctricamente y la forma en cómo se propaga esta actividad a través del corazón.

Además se hablará sobre la importancia del uso del electrocardiograma y su relación con la actividad eléctrica del corazón. Para esta sección se usó principalmente como referencias [41, 50, 54, 58, 65, 101].

1.1. Electrofisiología del corazón

El corazón está formado por dos bombas separadas por un tabique. La bomba derecha recibe la sangre desoxigenada del cuerpo y la envía a los pulmones. La bomba izquierda recibe la sangre oxigenada de los pulmones y la envía hacia el resto del cuerpo [41, 50, 58].

Esta actividad mecánica del corazón está relacionada con una actividad eléctrica [101]. Ésta empieza a nivel celular y se propaga a través de todo el tejido cardíaco, activando así al corazón completo [50]. De esta forma, la actividad eléctrica es fundamental para el funcionamiento del corazón [101].

1.1.1. Importancia de las cardiopatías

El 20% de las muertes en la población general son causadas por muerte súbita cardíaca [22], la cual es causada principalmente por arritmias ventriculares [33]. En el 2006 se reportó que la muerte súbita cardíaca es la causa de más de 500,000 muertes al año en los Estados Unidos

[102].

Las enfermedades cardiovasculares se catalogaron como la causa de muerte más común en el 2013, ya que se estima que estas son la causa del 31.5 % de las muertes globales [17]. Del 2013 al 2016, la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares fue del 48 % en adultos mayores de 20 años [18].

Del 74.1 % de las muertes registradas en los Estados Unidos en el año 2016, se enlistaron las 10 principales causas, encabezando esta lista las enfermedades cardíacas [18]. En este mismo año, se estimó que aproximadamente 17.6 millones de muertes se atribuyeron a enfermedades cardiovasculares a nivel mundial [18].

En el 2018 se reportó que la muerte súbita cardíaca aparecía como causa de muerte en el 13.5 % de los certificados de defunción. Esto sugiere que una de cada 7.4 personas en los Estados Unidos morirá de muerte súbita cardíaca [19]. Se proyecta que para el 2035, más de 130 millones de adultos de la población de los Estados Unidos, padecerán alguna enfermedad cardiovascular [19].

Muchas cardiopatías son el resultado o la causa de anomalías en la actividad eléctrica [101]. Es por esto que el estudio de la actividad eléctrica del corazón es de suma importancia.

1.1.2. Actividad eléctrica a nivel celular

El cuerpo es un buen conductor de electricidad debido a que los fluidos del tejido poseen una concentración alta de iones que se mueven creando una corriente, en respuesta a diferencias de potenciales [50].

Las células están rodeadas por una barrera semipermeable llamada membrana celular, que separa a la célula de sus alrededores. Así la membrana celular actúa como un capacitor [101]. Además, la membrana celular está compuesta por canales iónicos, que son proteínas que contienen poros acuosos, los cuales permiten la entrada y salida selectiva de iones [50, 101].

Los canales iónicos poseen “puertas”, las que pueden abrirse o cerrarse en respuesta a ciertos estímulos. Cuando las puertas de cierto canal iónico están cerradas, la membrana celular es menos permeable, y cuando se abren, la membrana es más permeable a cierto ión [50].

Dos de los canales iónicos más importantes presentes en la membrana celular, son los canales de sodio (Na^+) y potasio (K^+) [50]. Cuando una célula está en estado de reposo, los canales de sodio suelen estar cerrados, sin embargo, ocasionalmente se abren y cierran de manera rápida, permitiendo que algunos iones de sodio se filtren a la célula. Al contrario de los canales de sodio, los canales de potasio siempre están abiertos, por lo que son llamados a menudo *canales de fuga* [50]. Por cada dos iones de potasio que entran a la célula, tres iones de sodio son expulsados al exterior [50]. Esta acción hace que la célula sea más permeable al potasio que al sodio cuando está en estado de reposo [50].

Una célula cardíaca en estado de reposo está cargada negativamente con respecto a su entorno, debido a la carga eléctrica de los iones en el citoplasma [50, 101]. Esto permite que haya un potencial eléctrico dentro de la célula y un potencial eléctrico en el exterior de la célula, llamados potencial intracelular y extracelular respectivamente [101]. Esto posibilita una diferencia de potencial eléctrico llamada potencial transmembrana, que se define como la diferencia entre el potencial intracelular y el potencial extracelular [101]. Esta diferencia de potencial es en gran medida el resultado de las propiedades de permeabilidad de la membrana [50].

El potencial transmembrana que mantiene una célula en estado de reposo, se le conoce como potencial transmembrana de reposo [50]. Este potencial de reposo puede variar entre diferentes tipos de células [50]. Las células cardíacas pueden tener un potencial transmembrana de reposo aproximadamente de -85 a -90 mV [50, 58].

Las células cardíacas son del tipo excitables; esto es, que tienen la habilidad de reproducir una señal eléctrica o de responder a estímulos eléctricos [50, 101]. Cuando un estímulo eléctrico es aplicado a una célula, se abren los canales iónicos dejando entrar así iones con carga positiva, lo cual provoca cambios en el potencial transmembrana y la célula reacciona según la ley de todo o nada: si el estímulo es pequeño, las propiedades de conducción de la célula no se alteran y el potencial transmembrana regresa rápidamente a su estado de reposo cuando el estímulo es removido. Si el estímulo es lo suficientemente fuerte para alcanzar el umbral de excitabilidad, se activa un proceso que hace que el potencial transmembrana cambie bruscamente, llegando a invertirse y regresando después a su estado de reposo. Este proceso es llamado potencial de acción [50, 101].

Las células poseen una variedad de canales iónicos que están involucrados con el potencial de acción. En las células cardíacas, los tipos de canales más importantes son de sodio, calcio y potasio [33, 46, 50, 55,

su estado de reposo. Se debe a la inactivación de las corrientes de entrada de sodio y calcio, provocando un predominio de las corrientes de potasio. Por último, la fase 4 se produce debido a la apertura de los canales rápidos de salida de potasio, permitiendo la salida de potasio por la corriente rectificadora de ingreso de potasio (I_{K1}) [33, 46, 50, 55, 58, 85, 91].

En la parte superior de la figura 1.1 se muestran las 5 fases del potencial de acción y especifican las corrientes iónicas que interactúan en cada fase. En la parte inferior de la figura 1.1 indica en que intervalo de tiempo de tiempo en que intervienen en el potencial de acción.

Existen distintos tipos de células cardíacas y el potencial de acción varía según el tipo de célula [101]. En la parte derecha de la figura 1.3 se muestran los potenciales de acción de diferentes tipos de células cardíacas.

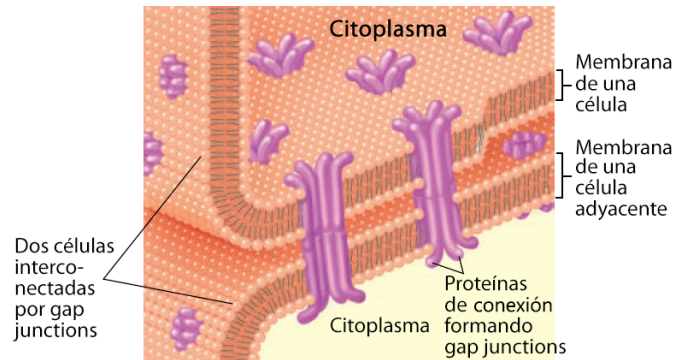


Figura 1.2: Se muestra como dos células adyacentes están unidas por las gap junctions. Fuente: *Human Physiology*, S. Fox.

Las células cardíacas son aproximadamente del mismo tamaño y están acopladas eléctricamente, ya que están unidas por áreas de contacto con poca resistencia eléctrica [50]. Las células que son acopladas eléctricamente están unidas por gap junctions (figura 1.2), que son proteínas que forman canales entre una célula y otra [50, 101].

Así, por medio de las gap junctions, se conducen los impulsos eléctricos de una célula a las células adyacentes [50, 101]. Esto permite que se active una parte del corazón y la señal se propague para activar al corazón completo [101].

1.1.3. Actividad eléctrica a nivel órgano

El músculo cardíaco es un sinticio compuesto por células, por las cuales el potencial de acción se propaga rápidamente de unas células a otras [58]. El corazón está compuesto por dos cámaras superiores que son llamadas aurículas, y dos cámaras inferiores, llamadas ventrículos [41, 50, 58]. Las cuatro cámaras están separadas por los tabiques interauricular, interventricular y auriculoventricular [41]. Las aurículas poseen una pared más delgada que los ventrículos [41]. Esto es debido a que se necesita más fuerza para bombear la sangre a través del cuerpo que a través de los pulmones [41]. El ventrículo derecho posee una pequeña región, llamada *tracto de salida* que conecta al ventrículo derecho con la arteria pulmonar [41].

La actividad eléctrica en el corazón empieza con cada látido y se origina en el nodo sinoauricular [50, 41, 55, 58, 101]. Este se encuentra sobre la aurícula derecha y tiene el ritmo más rápido, tomando el papel de marca pasos [50, 41, 58, 101]. Las células del nodo sinoauricular que son auto-excitadoras, tienen la propiedad de producir un potencial de acción sin necesidad de algún estímulo externo y debido a las gap junctions, se permite el flujo de corriente eléctrica de una célula a otra, sin pasar por el espacio entre las células [41, 50, 58, 101]. De este modo se propaga la actividad eléctrica a lo largo de las aurículas produciendo la contracción del músculo [50, 41, 58, 101].

Como las aurículas están separadas de los ventrículos por el tabique auriculoventricular, compuesto por células no excitables, este sirve de barrera para la conducción de señal eléctrica [41]. Sin embargo, la señal continúa su propagación a través del nodo auriculoventricular, que se localiza en la base de las aurículas, en el interior del tabique interventricular [50, 41, 58, 101]. De esta forma, el nodo auriculoventricular representa una conexión entre las aurículas y los ventrículos, siendo el inicio de un elaborado sistema de tejidos de conducción [41, 50, 58, 101].

La señal eléctrica se propaga por el Haz de His (fascículo auriculoventricular), que consiste en fibras miocárdicas y es una continuación directa del nodo auriculoventricular [50, 101]. El Haz de His se extiende a lo largo del borde inferior del tabique interventricular antes de dividirse en la rama izquierda y rama derecha [41]. Tanto la rama derecha como la rama izquierda continúan por el lado derecho (o izquierdo, según sea el caso) del tabique interventricular hacia el vértice del ventrículo derecho (izquierdo) [41, 101]. En este punto, ambas ramas se ramifican formando la red de Purkinje (fibras de Purkinje), que se localiza en las paredes internas de los ventrículos y es la que se encarga de activar a éstos [41].

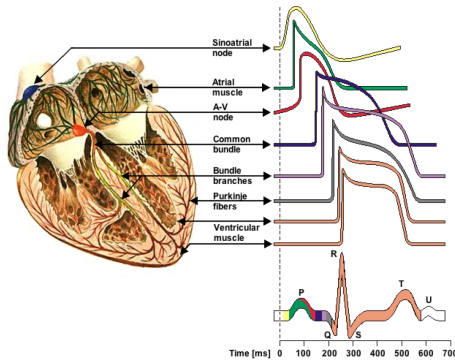


Figura 1.3: Anatomía y electrofisiología del corazón. Se muestran los diferentes potenciales de acción de cada una de las células especializadas en el corazón. Fuente: *Mathematical modeling and spectral simulation of genetic diseases in the human heart*, A. Bueno.

Es aquí donde se llega al final del sistema de conducción cardíaca [41].

La conducción a través del nodo auriculoventricular es bastante lenta, lo que provoca que las aurículas se contraigan (sístole) mientras los ventrículos siguen relajados. Esto permite el llenado de los ventrículos y en consecuencia, el bombeo del corazón [101]. Los ventrículos se llenan durante la diástole y se contraen durante la sístole [58]. El sistema de conducción mencionado permite que se mantenga el ritmo cardíaco y transmite los potenciales de acción por todo el músculo cardíaco [58].

Además, el corazón está cubierto por dos capas: el epicardio, que envuelve la parte externa del corazón, y el endocardio, que es una capa muy fina que recubre las aurículas y ventrículos [41].

Al momento de hacer pruebas para estudiar las diferencias de las características electrofisiológicas entre el endocardio y epicardio ventricular, se descubrió una subpoblación de células en las capas subepicárdicas (región M) con características electrofisiológicas diferentes a las células del endocardio o epicardio [72, 99].

Debido a las propiedades conductivas del cuerpo, las diferencias de potencial que son generadas en el corazón son conducidas a través del endocardio hacia el epicardio, para ser transmitidas por todo el torso hacia la superficie de este, donde puede ser medida [50, 101].

1.2. El electrocardiograma

Una manera de representar gráficamente la actividad eléctrica del corazón de forma no invasiva y de saber el funcionamiento del corazón

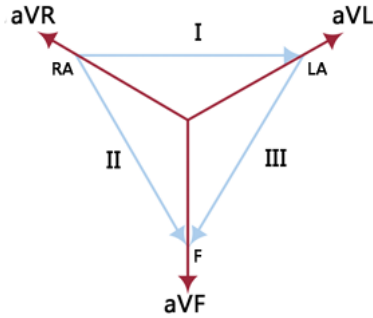


Figura 1.4: Triángulo de Einthoven. Se muestran las derivaciones del plano frontal que consisten en las derivaciones de Einthoven (*I*, *II* y *III*) y las derivaciones aumentadas (*aVR*, *aVL* y *aVF*).

de una forma relativamente fácil, es con el uso de los electrocardiogramas [101, 112]. Un electrocardiograma (ECG) es un registro de las diferencias de potencial generados por el corazón, desde la superficie del cuerpo, durante cada latido cardíaco [58, 101]. Éstos muestran la frecuencia cardíaca, el ritmo y los efectos de conducción [41]. Además muestra la función global de los lados derecho e izquierdo del corazón y los puntos de difusión [41].

Las señales electrocardiográficas son una herramienta principal en la medicina, ya que el análisis del ECG forman parte de cualquier evaluación médica de rutina, debido al papel fundamental que juega el corazón en la salud humana [112].

Las diferencias de potencial no pueden ser medidas en un punto del corazón, solo se pueden medir las diferencias de potencial [101]. Éstas son causadas por fuentes de corriente eléctrica que resultan de la actividad eléctrica en las células del miocardio, que se propagan a través del cuerpo debido a sus propiedades conductivas, y así pueden ser registradas en su superficie [50, 101].

El primer ECG fue publicado por Augustus D. Waller en 1887. Uno de sus dispositivos fue modificado después por Willem Einthoven, creando uno más sensible para registrar las diferencias de potencial. Einthoven usó tres electrodos sujetos a sus brazos y su pierna izquierda, para grabar tres diferencias de potencial entre esos electrodos [101].

Estas diferencias de potencial son llamadas derivaciones (bipolares) *I*, *II* y *III* y están definidas como las diferencias de potencial entre el brazo izquierdo y el brazo derecho, la pierna izquierda y el brazo derecho, y

$$I = \varphi_{LA} - \varphi_{RA}, \quad II = \varphi_{LL} - \varphi_{RA} \quad \text{y} \quad III = \varphi_{LL} - \varphi_{LA}.$$

Estas derivaciones son llamadas derivaciones de Einthoven y forman el

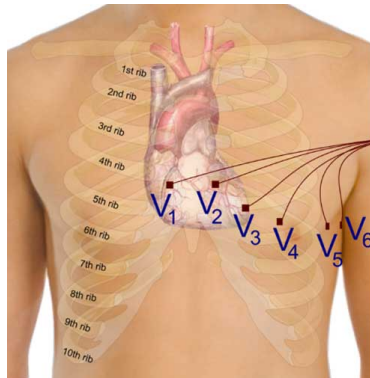


Figura 1.5: Se muestran los seis electrodos precordiales que dan lugar a las derivaciones precordiales V1-V6. Fuente: <https://www.ausmed.com/articles/ecg-lead-placement/>

triángulo de Einthoven (figura 1.4) [101].

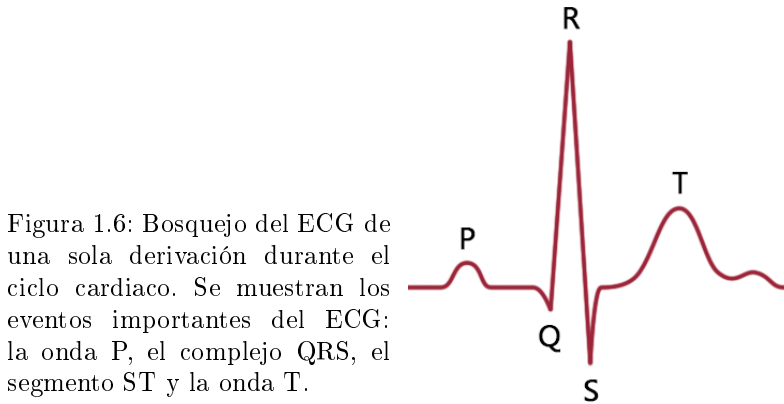
Para poder tener una mejor imagen de las condiciones del corazón, fueron agregadas más derivaciones. En 1938 se agregaron las seis derivaciones precordiales (o del plano horizontal), V1-V6, colocando seis electrodos en la parte frontal del pecho (como se muestra en la figura 1.5) [101].

En 1942, Goldberger introdujo las tres derivaciones (unipolares) aumentadas aVR , aVL y aVF , donde a es de aumentado (augmented), V es de voltaje y R , L y F son por brazo derecho, brazo izquierdo y pie (right arm, left arm y foot). En estas derivaciones aumentadas, el electrodo explorador es comparado con un electrodo de referencia, que está basado en un promedio de los otros dos electrodos. En la derivación aVR , el electrodo explorador está en el brazo derecho, el electrodo explorador de aVL es el situado en el brazo izquierdo y en aVF está situado en la pierna izquierda [50, 101]. Las derivaciones aumentadas cumplen la siguiente relación:

$$aVL = \frac{I - III}{2}, \quad aVR = \frac{-I - II}{2} \quad \text{y} \quad aVF = \frac{II + III}{2}.$$

Las derivaciones de Einthoven y las derivaciones aumentadas forman las derivaciones del plano frontal. Estas 12 derivaciones forman actualmente el ECG estándar (figura 1.7). Debido a que cada derivación representa un punto de vista distinto de un mismo estímulo, no se debe analizar cada derivación por separado, se deben analizar en conjunto [44].

En la figura 1.6 se muestra un bosquejo correspondiente a una sola derivación del ECG durante un ciclo cardíaco. El ECG representa el potencial transmembrana (medido en mV) en un intervalo de tiempo



(medido en ms).

Se pueden observar tres eventos importantes en el ECG. Primero podemos observar la onda P, que es debida a la despolarización de las aurículas. Después tenemos el complejo QRS que se debe a la despolarización de los ventrículos. Por último tenemos la onda T que es el resultado de la repolarización de los ventrículos. La repolarización de las aurículas es demasiado débil para ser registrada en el ECG. Los segmentos de recta equivalen a los lapsos de tiempo del ciclo cardíaco donde no se detectan diferencias de potencial [41, 55, 58, 101].

Los cambios específicos del ECG se relacionan con las áreas que han sido afectadas por un infarto del miocardio [41].

Entre el complejo QRS y la onda T, hay un segmento llamado segmento ST, el cuál es de suma importancia para nuestro trabajo y se hablará de él más adelante.

Aunque el ECG no es un registro de los potenciales de acción, este es el resultado de la producción y conducción de los potenciales de acción del corazón [50].

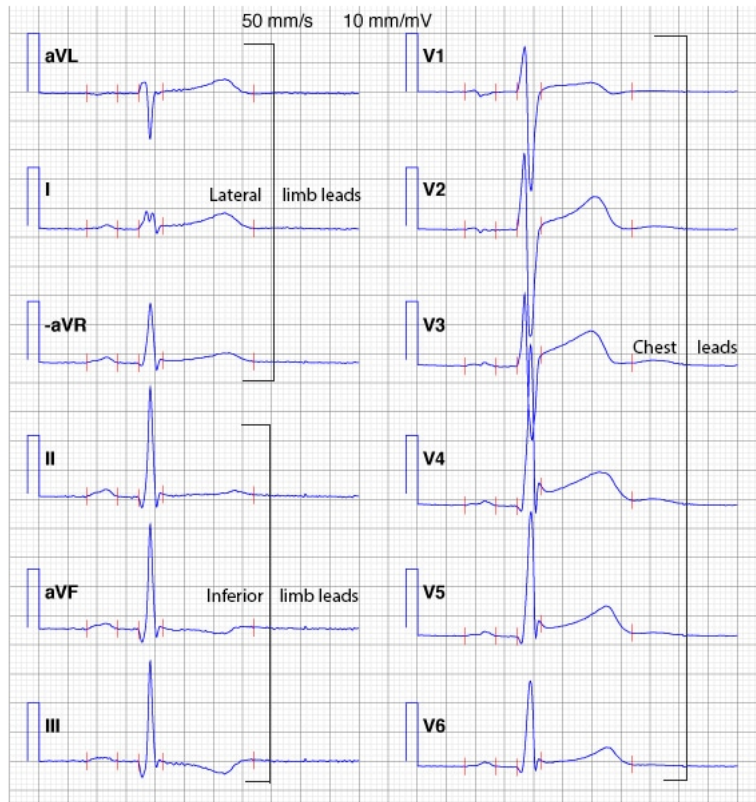


Figura 1.7: Ejemplo de un ciclo de un ECG de 12 derivaciones. Fuente: <https://ecgwaves.com/ekg-ecg-leads-electrodes-systems-limb-chest-precordial/>

Capítulo 2

El Síndrome de Brugada

En este capítulo se hablará sobre el síndrome de Brugada: su historia, características, diagnóstico y posibles causas, enfocándonos en la hipótesis propuesta por el grupo de Antzelevitch, conocida como la Hipótesis de Antzelevitch [29, 114].

2.1. Descripción del síndrome

El Síndrome de Brugada enfermedad clínico-electrocardiográfica, que se caracteriza por una elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3, con predisposición al desarrollo de fibrilación y taquicardia ventricular que conducen a la muerte súbita cardíaca. A pesar que en un principio se estableció que se caracterizaba por un bloqueo en la rama derecha, no todos pacientes presentan esta característica [57, 98]).

Está basado en la ocurrencia de múltiples episodios de síncope y/o muerte súbita (resucitada o no) en pacientes con corazón estructuralmente normal y con un patrón electrocardiográfico característico [29].

Se cataloga como una canalopatía, es decir, una enfermedad producida por alteraciones de los canales iónicos que participan en el potencial de acción celular con predisposición a la aparición de arritmias [15].

Se manifiesta generalmente en adultos entre 20 y 40 años de edad, sin embargo también puede afectar a infantes, teniendo dos años el paciente más joven y 84 el paciente más viejo [8, 7, 29, 86].

Debido a que el síndrome es más frecuente en ciertos países, se consi-

dera que es endémico, pero se ha encontrado en prácticamente todos los países del mundo [15, 24].

Además, está determinado genéticamente: aproximadamente el 60 % de los pacientes que sufrieron muerte súbita resucitada que presentaron el electrocardiograma característico, había en su historial familiar o bien algún caso de muerte súbita o algún familiar con el patrón electrocardiográfico, o se presentaba una muerte súbita de algún familiar que no se dejó investigar [25]. Sin embargo también se han encontrado casos aislados, en los que se sospecha que podría ser el primer caso en su familia [25].

2.2. Historia

En 1992, los hermanos Brugada introdujeron una nueva entidad clínica que se caracteriza por un bloqueo de rama derecha y elevación persistente del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3. Estas anomalías no podían ser explicadas por las enfermedades conocidas, hasta ese momento, las cuales tienen características clínicas y electrocardiográficas comunes (bloqueo de rama derecha sin arritmias cardíacas) [29].

Los pacientes reportados presentaban episodios recurrentes de muerte súbita cardíaca abortada sin cardiopatía estructural evidente. La mayoría de los pacientes eran adultos de entre 26 a 53 años, aunque también estaban incluidos niños de 2 y 8 años. Entre estos pacientes había un notable predominio de hombres. En todos los pacientes, la primera manifestación fue un episodio de síncope sin prodromo. La mayoría de los pacientes aparentemente estaban sanos y asintomáticos con ritmo sinusal antes del episodio de síncope, al que le prosiguió un paro cardiocirculatorio, con periodos que variaban de semanas a años en cada paciente. En ninguno de los pacientes se detectó en su historial clínico algún factor desencadenante al momento del primer paro cardíaco. Se sospechó que podría haber un factor hereditario, ya que en algunos pacientes se encontraron familiares que murieron a causa de una muerte súbita por razones desconocidas. Sin embargo, en otros pacientes no se encontraron casos de muerte súbita en su historial familiar. En la mayoría de los pacientes se registraron complejos ventriculares prematuros.

Se documentó que la causa de la muerte súbita fue una taquicardia ventricular polimórfica sostenida, y se dedujo que la explicación más probable para las arritmias es el reingreso funcional que puede ser fácilmente desencadenado por un latido espontáneo o inducido [29].

Cuatro años después, se reportaron más casos similares. Algunos pacientes presentaban al menos un episodio de muerte súbita o síncope desconocido antes de que se identificara el síndrome (pacientes sintomáticos). En otros se detectó un patrón electrocardiográfico (de bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3) por casualidad o debido a la detección de algún familiar que sufrió una muerte súbita (pacientes asintomáticos). Se declaró que los pacientes con ECG anormal consistente en bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 sin enfermedad estructural del corazón demostrable están en riesgo de muerte súbita, y los pacientes asintomáticos con ECG anormal tienen el mismo riesgo de evento arrítmico, así como los pacientes que han tenido un episodio de muerte súbita abortada [28].

Eventualmente, este síndrome fue conocido como el Síndrome de Brugada, y el patrón característico (bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales V1 a V3) fue conocido como el patrón electrocardiográfico de Brugada.

2.3. Características clínicas y genéticas

La mayoría de los pacientes con síndrome de Brugada permanecen asintomáticos, aunque se estima que de un 17 al 42 % presentan síncope o muerte súbita en algún momento de su vida [15, 26]. Los pacientes asintomáticos suelen ser diagnosticados por accidente y podrían permanecer así por el resto de su vida [10].

Los síntomas que presentan los portadores del síndrome de Brugada suelen ser fibrilación ventricular o muerte súbita abortada (mas frecuente durante la noche que en el día [77, 98, 110]), síncope, r respiración agonal nocturna, síncope, palpitaciones y molestias en el pecho [10, 88].

Las mutaciones del gen SCN5A están ligadas al síndrome de Brugada [35], sin embargo, no todos los pacientes con síndrome de Brugada presentaron mutaciones en este gen [114]. Se han encontrado más de 100 mutaciones de este gen que causan el síndrome de Brugada, cuya causa es la reducción de las corrientes de sodio [15, 93, 106].

Hasta el 2015, se han encontrado 19 genes cuyas mutaciones están relacionadas con el Síndrome de Brugada [6, 10, 46, 107]. En la tabla

2.1 se muestran los 19 genes especificando la pérdida o ganancia de la función de la corriente a la que afecta [10, 46, 107].

Subtipo	Canal iónico	Gen/Proteína
BS 1	$\downarrow I_{Na}$	SCN5A, Na _v 1.5
BS 2	$\downarrow I_{Na}$	GPD1L
BS 3	$\downarrow I_{Ca}$	CACNA1C, Ca _v 1.2
BS 4	$\downarrow I_{Ca}$	CACNB2b, Ca _v β2b
BS 5	$\downarrow I_{Na}$	SCN1B, Na _v β1
BS 6	$\uparrow I_{to}$	KCNE3, MiRP2
BS 7	$\downarrow I_{Na}$	SCN3B, Na _v β3
BS 8	$\uparrow I_{K-ATP}$	KCNJ8, kir6.1
BS 9	$\downarrow I_{Ca}$	CACNA2D1, Ca _v α2δ
BS 10	$\uparrow I_{to}$	KCND3, K _v 4.3
BS 11	$\downarrow I_{Na}$	RANGRF, MOG1
BS 12	$\downarrow I_{Na}$	SLMAP
BS 13	$\uparrow I_{K-ATP}$	ABCC9, SUR2A
BS 14	$\downarrow I_{Na}$	SCN2B, Na _v β2
BS 15	$\downarrow I_{Na}$	PKP2, Plakophilin-2
BS 16	$\downarrow I_{Na}$	FGF12, FHAF1
BS 17	$\downarrow I_{Na}$	SCN10A, Na _v 1.8
BS 18	$\downarrow I_{Na}$	HEY2
BS 19	$\uparrow I_{to}$	SEMA3A

Tabla 2.1: Genes relacionados con el Síndrome de Brugada. Información obtenida de *Brugada Syndrome. Clinical, Genetic, Molecular, Cellular and Ionic Aspects*, C. Antzelevitch y B. Patocsikai.

Se han encontrado potenciales de acción tardíos en pacientes con síndrome de Brugada, especialmente en la pared anterior del tracto de salida del ventrículo derecho [51, 53, 109]. Los potenciales anormales pueden ser atribuidos a las anomalías de la repolarización [109, 111]. Diversos reportes han señalado que la taquicardia y fibrilación ventricular en los pacientes con Síndrome de Brugada, podría ser originadas en la zona del tracto de salida del ventrículo derecho [8, 59, 82, 103].

Estudios hechos por Nademanee *et al.* en el 2011 indicaron que el tracto de salida del ventrículo derecho es el sitio de substrato arritmogénico del Síndrome de Brugada [80].

2.3.1. Patrón electrocardiográfico de Brugada

En el 2002, Wilde *et al.* introdujeron tres patrones electrocardiográficos distintos relacionados con el Síndrome de Brugada [110]:

Patrón tipo I (convexo): Se caracteriza por una elevación descendente del segmento ST con una amplitud de mayor o igual a 2 mm en más de una derivación precordial derecha (V1 a V3), seguida de ondas T negativas.

Patrón tipo II (silla de montar): Se caracteriza por una elevación del segmento ST mayor o igual a 1 mm con una amplitud mayor o igual a 2 mm en más de una derivación precordial derecha seguida de ondas T positivas o bifásicas, lo que confiere al ECG un aspecto de silla de montar.

Patrón tipo III: Se caracteriza por una elevación del segmento ST menor a 1 mm con una amplitud mayor o igual a 2 mm en más de una derivación precordial derecha con aspecto de silla de montar, convexo o ambos.

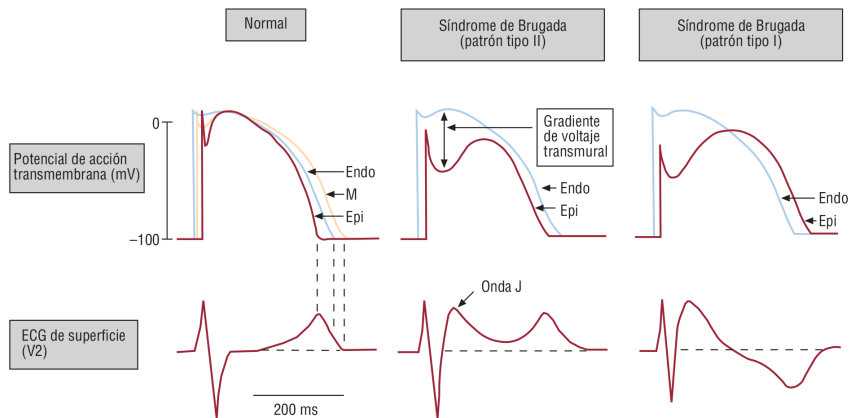


Figura 2.1: Se muestran los patrones electrocardiográficos de Brugada y su relación con el potencial de acción. Fuente: *Síndrome de Brugada*, B. Begoña *et al.*

En la figura 2.1 se observa un bosquejo de un ECG normal y los patrones electrocardiográficos tipo I y II, y la relación que estos tienen con el potencial de acción. En los potenciales de acción correspondientes a los patrones ECG de tipo I y II se puede observar una disminución del pico del potencial de acción y una acentuación en la bajada en la fase

1, lo cual hace que se forme una muesca. Esto provoca la elevación del segmento ST y ondas T positivas o negativas.

2.3.2. Diagnóstico

El diagnóstico definitivo para el síndrome de Brugada es la detección del patrón electrocardiográfico de tipo I. Sin embargo, en ocasiones el patrón no parece tan obvio y sólo es reconocido por un médico con un gran grado de intuición y conocimiento de este síndrome. Además, elevación del segmento ST no esta relacionada solamente con el síndrome de Brugada, diversas enfermedades (como isquemia) presentan este patrón [57].

Existen pacientes sintomáticos que en un principio presentan un ECG normal, y después de un largo seguimiento, su ECG cambia abruptamente a un ECG claramente anormal. También existen pacientes en los que el síndrome se desenmascara después de la administración de ciertos fármacos [24].

El patrón electrocardiográfico de Brugada se ha detectado en pacientes aparentemente sanos. En ocasiones se encuentra por casualidad (en exámenes rutinarios o por motivos de seguro, licencia o deporte) o debido a que en su historial familiar existen casos de muerte súbita [24]. Estos pacientes (asintomáticos) nunca han presentado síntomas de síncope, arritmia o muerte súbita, sin embargo pueden desarrollar de manera abrupta una muerte súbita como primer manifestación de la enfermedad [24].

El ECG de los pacientes asintomáticos no difiere en nada del de los pacientes sintomáticos y el patrón electrocardiográfico del tipo I es un marcador de la posible ocurrencia de muerte súbita [24].

Una persona que padezca el Síndrome de Brugada puede presentar cualquiera de los tres patrones en diferentes momentos [15, 110].

El patrón ECG de Brugada puede estar “oculto”, sin embargo puede presentarse tras la administración de ciertos fármacos bloqueadores del canal de sodio [32, 110].

En el 2002, Wilde *et al.* propusieron un criterio para el diagnóstico del síndrome de Brugada [110]. Establecieron que el síndrome de Brugada debe ser fuertemente considerado en los siguientes casos:

- 1) Se presenta un patrón tipo I con la presencia o ausencia de un bloqueador de canales de sodio, además de alguno de los siguientes indicadores del Síndrome de Brugada: Fibrilación ventricular documentada, taquicardia ventricular polimórfica con terminación autonómica, historial familiar con casos de muerte súbita cardíaca (de menos de 45 años), familiares con patrón electrocardiográfico del tipo I, inducibilidad electrofisiológica, síncope o respiración agónica nocturna. No deben haber otros factores que puedan explicar la anomalía del ECG.
- 2) Si se presenta un patrón del tipo II y se convierte en un patrón del tipo I después de la aplicación de un bloqueador del canal de sodio, es considerado como el caso 1.
- 3) Se presenta un patrón del tipo III y se convierte en un patrón del tipo I después de la aplicación de un bloqueador de canales de sodio, es considerado como el caso 1.

Cuando se tiene la presencia del patrón tipo I sin las características clínicas mencionadas en el caso 1, se dice que se tiene un patrón electrocardiográfico de Brugada idiopático, pero no el Síndrome de Brugada [9, 110].

La posibilidad de tener Síndrome de Brugada debería aumentar si se presenta una elevación del segmento ST mayor a 2 mm tras la aplicación de fármacos y hay uno o más de los indicadores del Síndrome mencionados en el caso anterior [110].

El diagnóstico diferencial puede dificultarse, particularmente, cuando el grado de la elevación del segmento ST es relativamente pequeño [9]. Si el segmento ST no cambia cuando se administran bloqueadores de los canales de sodio, es poco probable que padezca el síndrome [110].

Tanto la conversión del patrón tipo III en un patrón del tipo II como la elevación del segmento ST menos a 2 mm después de la administración de fármacos, se considera inconclusa (no se pueden dar resultados) [110].

Los pacientes que no cumplen completamente el criterio anterior, pero tienen una o más de las características clínicas mencionadas en el caso 1, deben ser seriamente considerados [110].

2.3.3. Tratamiento

El tratamiento más efectivo para pacientes que presentan muerte súbita abortada o taquicardia o fibrilación ventricular documentada, es un desfibrilador automático implantable [8, 10, 27, 31], ya que los fármacos antiarrítmicos no evitan la muerte súbita recurrente [24].

La eficiencia del desfibrilador es muy alta [10] y han mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con riesgo de presentar arritmias ventriculares [13]. Sin embargo, esto no es recomendable en todos los casos, como en niños o pacientes que no tengan la capacidad económica para costear uno [80]. Además, algunos de los pacientes con el síndrome que recibieron un desfibrilador implantable a menudo experimentaban shocks del desfibrilador [80, 81]. Hasta un 30 % de los pacientes experimentan descargas inapropiadas y un 20 % puede recibir múltiples descargas lo cual afecta a su calidad de vida, puede llevar a hospitalizaciones y aumenta la mortalidad [13].

La administración de quinidina parece ser efectiva como tratamiento, sin embargo, los efectos secundarios son muy severos para los pacientes jóvenes [16, 80].

En la figura 2.2 se muestra el criterio usado para el tratamiento de los pacientes con Síndrome de Brugada.

2.4. Estadísticas

El Síndrome de Brugada es la causa más frecuente de muerte súbita en adultos jóvenes y menos frecuente en niños, teniendo dos años el paciente más joven y 84 años el más grande [9]. Se estima que es la causa de un 4-12 % de todas las muertes súbitas y hasta un 20 % de las muertes súbitas en corazones aparentemente sanos [8, 25].

Aproximadamente el 20 % de los pacientes con el Síndrome de Brugada desarrollan arritmias supraventriculares y se le asocia un 10-20% de los casos de fibrilación auricular [8]. Su prevalencia es alrededor de 5/10,000 habitantes [8], aunque esta cifra puede no ser del todo cierta, ya que muchas personas que mueren a causa de este síndrome, posiblemente no sean reconocidas [15].

Hay un predominio de hombres que padecen este síndrome, con una relación de 8:1 [15]. Arriba del 20% de los pacientes con Síndrome de

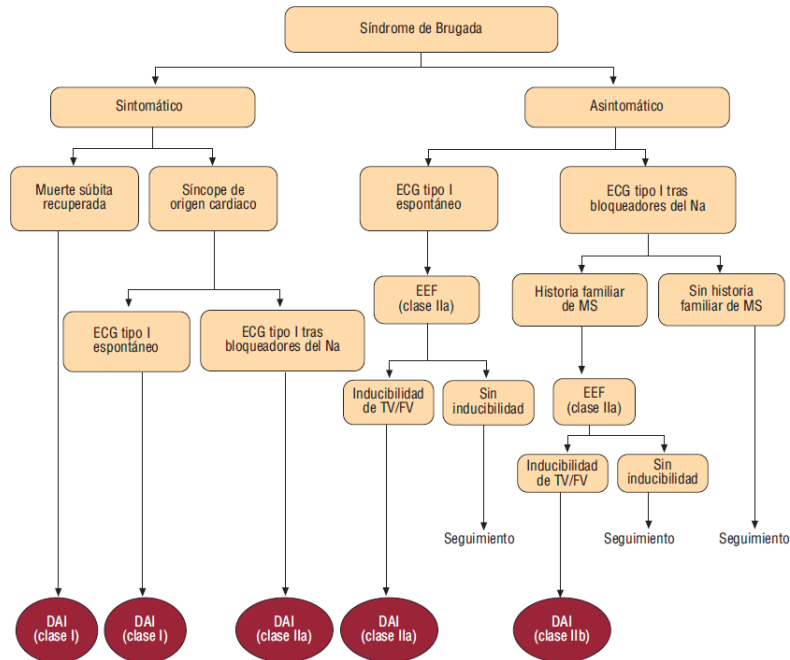


Figura 2.2: Diagrama para el criterio para la implantación del desfibrilador automático implantable en los pacientes con Síndrome de Brugada. MS=Muerte súbita, EEF=Estudio Electrofísico, TV=Taquicardia Ventricular, FV=Fibrilación Ventricular, DAI=Desfibrilador Automático Implantable. Fuente: *Síndrome de Brugada*, Begoña *et al.*

Brugada desarrollan arritmias supraventriculares, incluyendo fibrilación auricular y el síndrome de Wolf-Parkinson-White [9].

Los pacientes con un ECG de tipo 1 tienen una tasa del 7.7% de un evento cardíaco por año en cuando han sufrido una muerte cardíaca abortada, 1.9% cuando han sufrido una síncope y 0.5% en pacientes asintomáticos [10], [89].

2.5. Hipótesis

En las últimas décadas se ha proporcionado mucha información acerca del Síndrome de Brugada, sin embargo, los mecanismos iónicos y celulares subyacentes a este síndrome, siguen en discusión [11, 111].

Dos de las hipótesis principales más debatidas que explican las mani-

festaciones electrocardiográficas del Síndrome de Brugada, son la hipótesis de la despolarización y la hipótesis de la repolarización (o Hipótesis de Antzelevitch) [9]. Estas dos teorías no son mutuamente excluyentes y pueden estar relacionadas, sin embargo, la evaluación correcta de esta enfermedad es importante para una terapia adecuada [10].

La hipótesis de la despolarización establece que una lenta conducción en el tracto de salida y otras regiones del ventrículo derecho, junto con anomalías estructurales provoca el desarrollo de las manifestaciones electrocardiográficas y arritmicas del síndrome [10, 11, 78, 111].

En este trabajo se hará más énfasis en la Hipótesis de Antzelevitch, de la cuál se hablará a continuación.

2.5.1. Hipótesis de Antzelevitch

Estudios hechos en 1999 por Yan, Antzelevitch *et al.* dedujeron que la pérdida del domo del potencial de acción en el epicardio del ventrículo derecho canino crea un gradiente de voltaje que podría ser el responsable de la elevación del segmento ST observado en el Síndrome de Brugada y otros síndromes que presentan manifestaciones electrocardiográficas similares. Sus resultados demostraron que la actividad extrasistólica debida a la reentrada de la fase 2, podría surgir en la pared del ventrículo derecho canino y servir de desencadenante de taquicardia y fibrilación ventricular [114].

En este estudio se hicieron pruebas administrando un bloqueador de la corriente I_{to} y observaron que esto restauraba el domo del potencial de acción del epicardio del ventrículo canino, dando como resultado la normalización del segmento ST.

Concluyeron que la pérdida del domo es debida al desbalance de las corrientes activas durante la fase 1 del potencial de acción, principalmente las corrientes I_{to} , I_{Na} , I_{Ca} (figura 2.3). Además reportaron que cualquier agente capaz de provocar un desbalance en las corrientes activas al final de la fase 1 del potencial de acción del epicardio del ventrículo derecho, pueden contribuir a la pérdida del domo, por ejemplo, el decremento de las corrientes I_{Ca} y I_{Na} o el incremento de las corrientes I_{to} , I_{K-ATP} y/o I_{K-ACh} [3, 4, 114]. Señalaron que bloqueador de la corriente de I_{to} sería un tratamiento farmacológico efectivo.

Se ha establecido que las anomalías del potencial de acción presentes en el Síndrome de Brugada se encuentran exclusivamente en la pared epi-

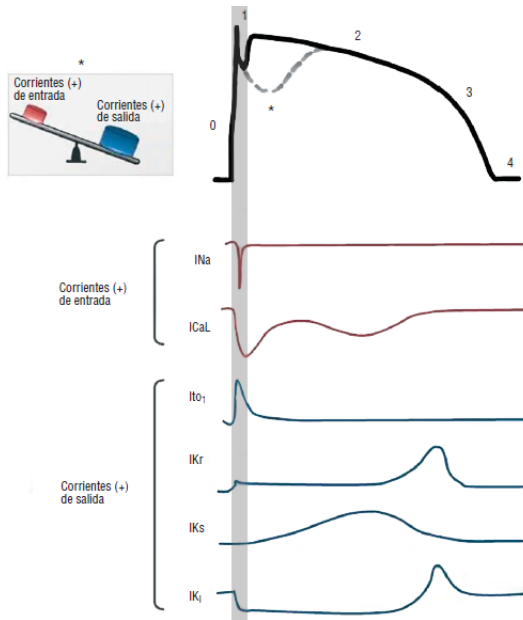


Figura 2.3: Potencial de acción transmembrana y las corrientes iónicas que participan en cada una de sus fases. El área sombreada corresponde a la fase 1, determinada principalmente por el balance entre las corrientes de entrada I_{Na} e I_{Ca} y las corrientes de salida de I_{to} . La muesca (*) es provocada por el desequilibrio de las corrientes. Fuente: *Síndrome de Brugada*, B. Begoña et al.

cárdica del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) [9, 4, 68, 82].

De acuerdo a nuestro criterio en base a la información presentada en esta sección, tomaremos a la Hipótesis de Antzelevitch de la siguiente forma:

Hipótesis de Antzelevitch.

Cualquier mecanismo que produzca un desequilibrio entre las corrientes de entrada y las de salida (ya sea un decremento de I_{Ca} y I_{Na} o un incremento de I_{to} , I_{K-ATP} y/o I_{K-ACH}) al final de la fase 1 del potencial de acción de las células epicárdicas del TSVD, provoca la pronunciación de la muesca característica y la pérdida del domo del potencial de acción, presentes en el Síndrome de Brugada.

Cuando la fase 1 del potencial de acción se repolariza por un voltaje menor al que se necesita para activar los canales de calcio, se reduce la duración del potencial de acción hasta en un 70%, lo que da como resultado la pérdida del domo del potencial de acción en las células subepicárdicas del ventrículo derecho, donde la corriente I_{to} es más prominente. La pérdida del domo en algunos lugares del epicardio crea una dispersión transmural de la repolarización, lo cual causa una gran variedad de

potenciales de acción de distinta duración y periodos refractarios. Las células con potenciales de acción con corta duración pueden ser reexcitadas por células vecinas con potenciales de acción de larga duración por el gradiente eléctrico que se crea en la fase 2, esto lleva al desarrollo de una extrasístole (reentrada de la fase 2) lo cual precipita la fibrilación y taquicardia ventricular [5, 11].

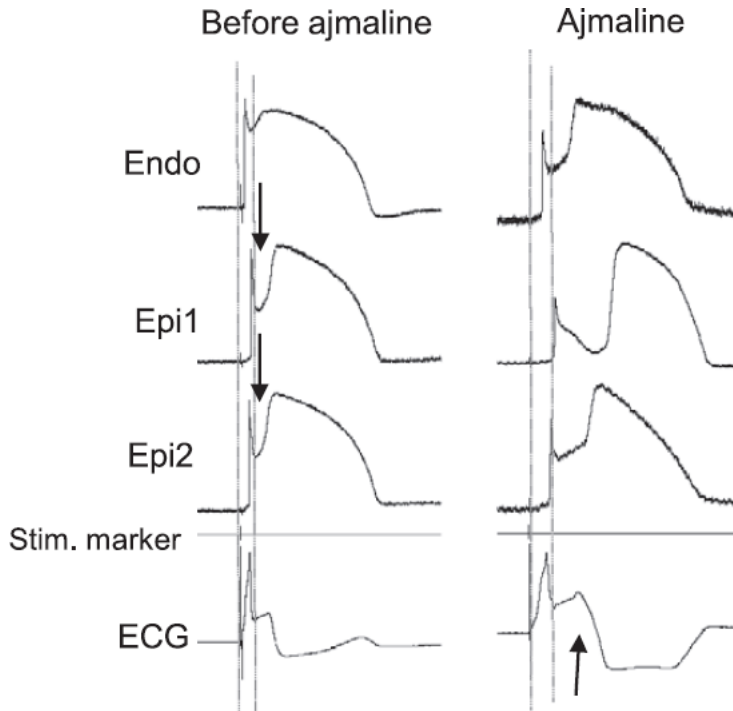


Figura 2.4: Relación entre la repolarización temprana y la elevación del segmento ST. Fuente: *Ajmaline-Induced Slowing of Conduction in the Right Ventricular Outflow Tract Cannot Account for ST Elevation in Patients With Type I Brugada ECG*, C. Antzelevitch y B. Patocskaï.

En la figura 2.4 se muestran potenciales de acción del endocardio y dos sitios del epicardio del tracto de salida de un ventrículo derecho canino junto con las grabaciones del ECG transmural. Se muestran los efectos antes y después de la administración de Ajmaline [11].

Capítulo 3

Modelos matemáticos

Existen modelos matemáticos que nos ayudan a simular la propagación de la actividad eléctrica en el tejido cardíaco. A estos modelos se les acopla algún modelo iónico [101].

Los modelos iónicos describen la actividad eléctrica de una célula. Existe una gran variedad de modelos iónicos, que usualmente se clasifican en tres categorías: los modelos fenomenológicos, los modelos de primera generación y los modelos de segunda generación [101].

Los modelos fenomenológicos son aquellos que reproducen el potencial de acción de las células, pero no atienden las causas que lo provocan, como lo son el intercambio de iones y por tanto, el funcionamiento de los canales iónicos. Los modelos de primera generación reproducen el potencial de acción de las células y describen las corrientes iónicas que son más importantes para el potencial de acción. Los modelos de segunda generación ofrecen una descripción más detallada de la fisiología de las células [101].

En esta sección se describirán algunos modelos para el tejido cardíaco y algunos modelos iónicos, enfocándonos principalmente en los modelos de Rogers-McCulloch (modelo fenomenológico) y Bernus (modelo de primera generación) [20, 92].

3.1. Modelos para el tejido cardíaco

El proceso de propagación eléctrica en el corazón, explicado en el capítulo 1, puede ser descrito por modelos que describen el comportamiento de las corrientes eléctricas en el tejido cardíaco, como lo son los modelos bidominio y monodominio, que se describirán brevemente en esta sección.

3.1.1. Modelo bidominio

El modelo bidominio representa al tejido cardíaco como un solo dominio compuesto por los dominios intracelular y extracelular, donde se asume que ambos dominios se superponen y son continuos, pero separados por la membrana celular [36, 101].

El modelo bidominio está representado por las siguientes ecuaciones:

$$\nabla \cdot M_i(\nabla v + \nabla u_e) = \chi(C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{ion}), \quad (3.1)$$

$$\nabla \cdot ((M_i + M_e)\nabla u_e) = -\nabla \cdot (M_i \nabla v), \quad (3.2)$$

con las condiciones de frontera

$$n \cdot (M_i \nabla v + M_i \nabla u_e) = 0, \quad (3.3)$$

$$n \cdot (M_e \nabla u_e) = 0, \quad (3.4)$$

donde u_i y u_e representan el potencial intracelular y extracelular, respectivamente, $v = u_i - u_e$ representa al potencial transmembrana. Los tensores de conductividad intracelular y extracelular están representados por M_i y M_e , respectivamente y C_m es la capacitancia de la membrana celular. La corriente iónica está representada por I_{ion} y n es el vector normal unitario exterior. Para I_{ion} se tienen varios modelos, los cuales se describirán en la siguiente sección.

Las ecuaciones (3.1)-(3.4) forman un sistema de ecuaciones diferenciales parciales el cual es difícil de resolver y analizar [101]. Es por esto que se hizo una modificación de este modelo con el fin de simplificar los cálculos y el análisis de este.

3.1.2. Modelo monodominio

Suponiendo que existe un escalar $\alpha \in \mathbb{R}$ tal que se cumple que

$$M_e = \alpha M_i \quad (3.5)$$

el sistema (3.1)-(3.4) se reduce de la siguiente forma:

$$\chi C_m \frac{\partial v}{\partial t} = \frac{\lambda}{1 + \lambda} \nabla \cdot (M_i \nabla v) - \chi I_{ion}, \quad (3.6)$$

$$n \cdot (M_i \nabla v) = 0. \quad (3.7)$$

El sistema (3.6)-(3.7) es conocido como el modelo monodominio y es una simplificación del modelo bidominio [101].

Este nuevo modelo es más sencillo tanto matemáticamente como computacionalmente, sin embargo tiene desventajas. Una desventaja es la dificultad para encontrar un valor para λ tal que se aproxime a la relación (3.5) [101]. Además, la relación (3.5) hace que se pierdan ciertos fenómenos electrofisiológicos entre los dominios intracelular y extracelular [101].

3.2. Modelo iónico de Rogers-McCulloch

El modelo de Rogers-McCulloch [92] es un modelo iónico fenomenológico que consta de dos ecuaciones con dos variables, el cual es una modificación del modelo de FitzHugh-Nagumo [63, 90]. El modelo está dado por las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \frac{c_1}{v_{amp}^2} (v - v_{rest})(v - v_{th})(v_{peak} - v) \\ &\quad - \frac{c_2}{v_{amp}} (v - v_{rest})w + I_{app}, & v(0) &= 0, \\ \frac{dw}{dt} &= b(v - v_{rest} - c_3w), & w(0) &= 0, \end{aligned}$$

donde v representa al potencial transmembrana y w es una variable de recuperación que no tiene significado fisiológico. Esta variable de recuperación posibilita la bajada del potencial de acción.

El potencial de reposo está dado por v_{rest} , v_{peak} es el potencial pico, la amplitud del potencial de acción está dada por $v_{amp} = v_{peak} - v_{rest}$, y el potencial umbral está dado por $v_{th} = v_{rest} + av_{amp}$. El término I_{app} es la corriente aplicada, que está definida en el intervalo de tiempo [50, 60].

Los parámetros de este modelo son v_{peak} , a , b , c_1 , c_2 y c_3 . La figura 3.1 muestra la solución del modelo usando los valores de los parámetros que se muestran en la tabla 3.1 y con I_{app} definida como un pulso rectangular.

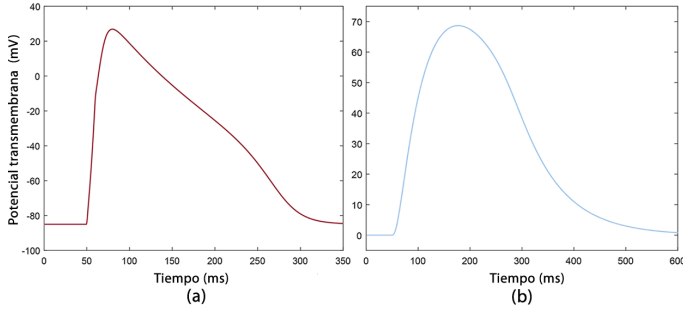


Figura 3.1: Solución del modelo de Rogers-McCulloch. **(a)**: Solución del potencial transmembrana (v). **(b)**: Solución de la variable de recuperación (w).

Parámetro	Valor
v_{rest}	-85
v_{peak}	40
a	0.13
b	0.013
c_1	0.26
c_2	0.1
c_3	1.0

Tabla 3.1: Valores usados en *Computing the electrical activity in the heart*, J. Sundnes, para el modelo de Rogers-McCulloch

Debido a la generalidad y simplicidad de este modelo de solo dos variables, puede ser usado en diversas aplicaciones [101]. Sin embargo, una gran desventaja de este modelo es que no atiende el funcionamiento de los canales iónicos y por tanto el comportamiento de las corrientes iónicas. Otra desventaja es su incapacidad para reproducir la morfología de muesca y domo, representativa del epicardio del ventrículo derecho.

3.2.1. Un primer análisis de los parámetros

De los parámetros v_{peak} , a , b , c_1 , c_2 y c_3 , sabemos que v_{peak} está relacionado con el valor máximo de la solución v del modelo de Rogers-McCulloch y el parámetro a está relacionado con su valor umbral. De los parámetros restantes no se puede decir mucho de su participación en el potencial de acción.

Con el fin de tratar de entender la influencia de estos parámetros en la solución del modelo de Rogers-McCulloch, se hicieron una serie de variaciones de cada uno de los parámetros fijando el resto, tomando una vecindad de los valores de la tabla 3.1.

Nos referiremos a la duración del potencial de acción (DPA) como el tiempo que le toma al potencial transmembrana para producir el potencial de acción.

Tomando $15 \leq v_{peak} \leq 65$ se hicieron variaciones de este parámetro fijando los parámetros restantes, y efectivamente v_{peak} está relacionado con la altura del potencial de acción: cuando v_{peak} aumenta, la altura del potencial de acción aumenta, como se muestra en la figura 3.2a.

Para a , tomamos $0.105 \leq a \leq 0.23$. De la figura 3.2c podemos observar que cuando a aumenta, la DPA disminuye, y cuando a disminuye, la DPA aumenta. Si a disminuye por debajo de un valor menor a 0.11 aproximadamente, v se degenera.

Para b , tomamos $0.008 \leq b \leq 0.028$. De la figura 3.2e podemos observar que cuando b aumenta, la meseta del potencial de acción se comprime y cuando b disminuye, la meseta se acentúa, provocando también que la DPA aumente.

Para c_1 , tomamos $0.16 \leq c_1 \leq 0.285$. De la figura 3.3a observamos que cuando c_1 aumenta, la DPA aumenta, y cuando c_1 disminuye, la DPA disminuye.

Para c_2 , tomamos $0.0875 \leq c_2 \leq 0.125$. De la figura 3.3c observamos que cuando c_2 aumenta, la DPA disminuye, y cuando c_2 disminuye, la DPA aumenta.

Para c_3 , tomamos $0.75 \leq c_3 \leq 1.125$. De la figura 3.3e observamos que cuando c_3 aumenta, la DPA aumenta, y cuando c_3 disminuye, la DPA disminuye.

Nótese que el efecto que se causa en el potencial de acción al variar los parámetros a y c_1 son similares (figura 3.4a y 3.4b), al igual que sucede con los parámetros c_2 y c_3 (figura 3.4c y 3.4d).

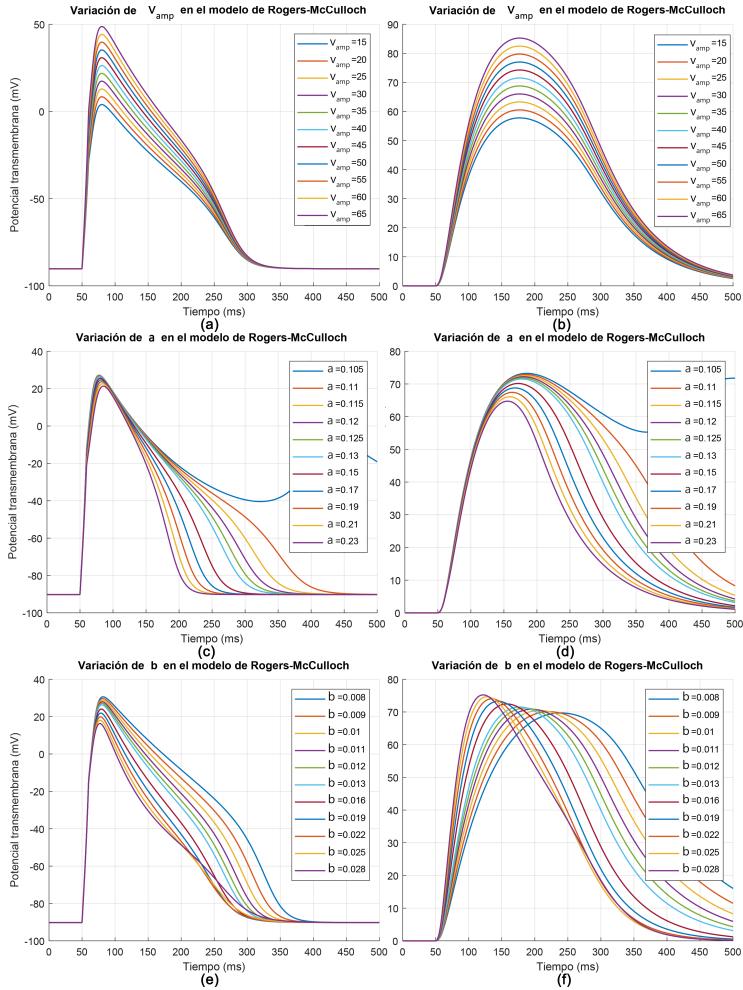


Figura 3.2: Variaciones de los parámetros v_{peak} , a y b . Las gráficas (a), (c) y (e) muestran las soluciones de v cuando se varían los parámetros v_{peak} , a y b , respectivamente. Las gráficas (b), (d) y (f) muestran las soluciones de w cuando se varían los parámetros v_{peak} , a y b , respectivamente.

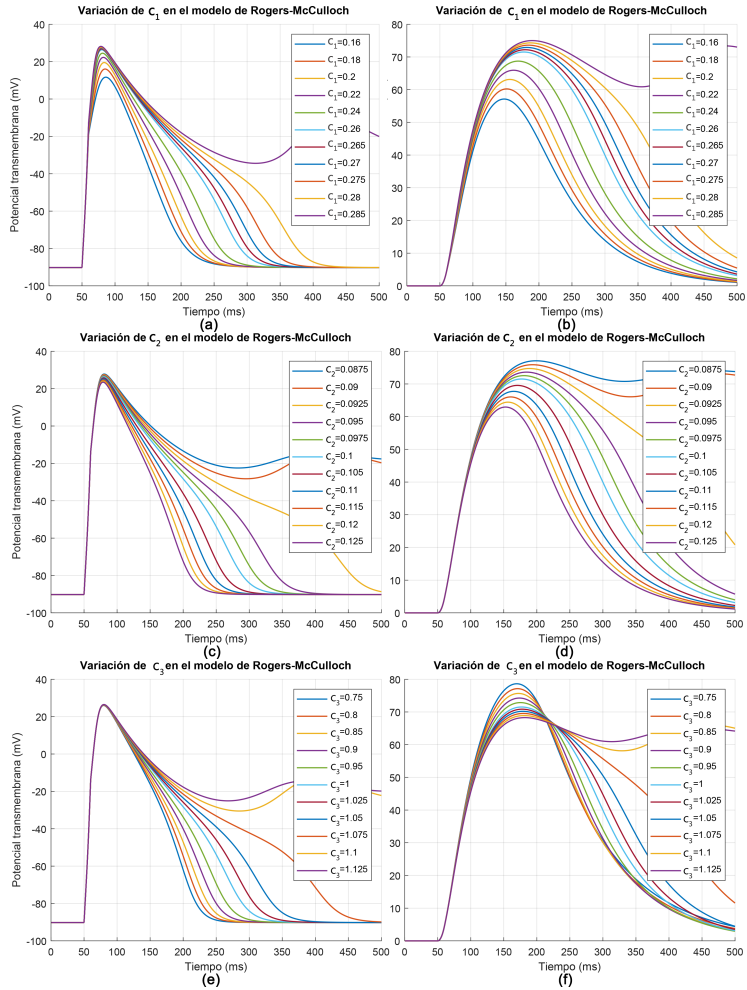


Figura 3.3: Variaciones de los parámetros c_1 , c_2 y c_3 . Las gráficas (a), (c) y (e) muestran las soluciones de v cuando se varían los parámetros c_1 , c_2 y c_3 , respectivamente. Las gráficas (b), (d) y (f) muestran las soluciones de w cuando se varían los parámetros c_1 , c_2 y c_3 , respectivamente.

Se podría ahora variar dos parámetros al mismo tiempo dejando los otros fijos, variar tres parámetros fijando los otros tres, o hacer variaciones de todos los parámetros al mismo tiempo, pero tendríamos una enorme cantidad de combinaciones posibles, lo cual no es conveniente.

Debido a que se nos dificulta entender el comportamiento del modelo al variar los parámetros, se hará un análisis de sensibilidad sobre estos

parámetros, lo cual se tratará en la sección 3.2.3.

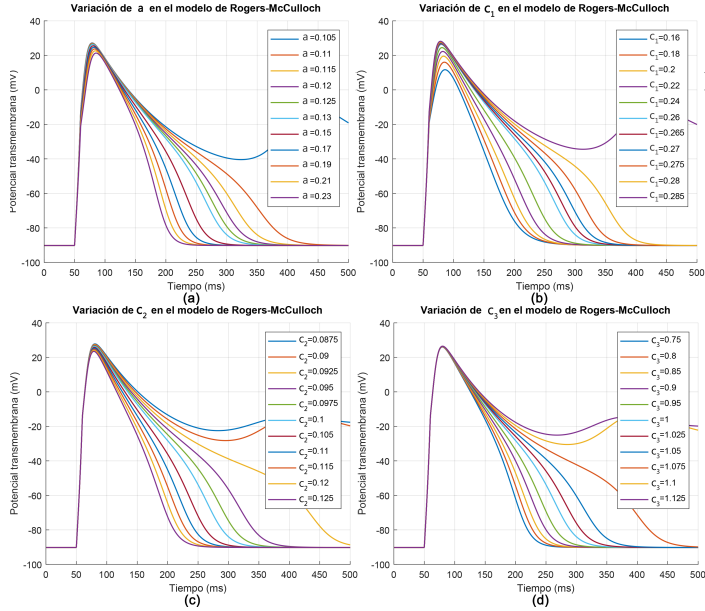


Figura 3.4: En las figuras (a) y (b) se muestran las variaciones de las soluciones de v cuando se varían los parámetros a y c_1 . En las figuras (c) y (d) se muestran las variaciones de las soluciones de v cuando se varían los parámetros c_2 y c_3 .

3.2.2. Notación para el modelo de Rogers-McCulloch

Con el fin de usar los parámetros v_{peak} , a , b , c_1 , c_2 y c_3 como variables en el modelo de Rogers-McCulloch, haremos un cambio de notación de este.

Sean $p = (v_{peak}, a, b, c_1, c_2, c_3) = (p_1, \dots, p_6) \in \mathbb{R}^6$, $F_1 : \mathbb{R} \setminus \{v_{rest}\} \times \mathbb{R}^7 \rightarrow \mathbb{R}$ y $F_2 : \mathbb{R}^8 \rightarrow \mathbb{R}$ dados por:

$$F_1(p, u) = \frac{p_4}{v_{amp}(p)^2} (v - v_{rest})(v - v_{th}(p))(p_1 - v) - \frac{p_5}{v_{amp}(p)} (v - v_{rest})w,$$

$$F_2(p, u) = p_3 (v - v_{rest} - p_6 w),$$

donde $v_{amp}(p) = p_1 - v_{rest}$ y $v_{th}(p) = (1 - p_2)v_{rest} + p_2 p_1$.

Sea $T > 0$. Para cada $p \in \mathbb{R} \setminus \{v_{rest}\} \times \mathbb{R}^5$, por el teorema fundamental de existencia y unicidad [83], el problema de valor inicial

$$\begin{cases} \frac{dv}{dt}(t) = F_1(p, u(t)) & \text{para } t \in (0, T), \\ \frac{dw}{dt}(t) = F_2(p, u(t)) & \text{para } t \in (0, T), \\ v(0) = v_0, \\ w(0) = w_0. \end{cases}$$

tiene solución única $u_p = (v_p, w_p) \in C^1[0, T]$, ya que F_1 y F_2 son funciones racionales, y por tanto suaves en ese dominio.

3.2.3. Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad es usado para determinar qué tan “sensible” es un modelo a los cambios en los valores de los parámetros y a los cambios en la estructura del modelo [23]. Es decir, estima la influencia de los parámetros en el comportamiento de la solución.

Para ello, se calculan las diferenciales de las variables del modelo con respecto a los parámetros.

En esta sección vamos a realizar un análisis de sensibilidad de las diferenciales de Gateaux de v y w en el modelo de Rogers-McCulloch con respecto a los parámetros p_i ($i = 1, \dots, 6$). Este estudio se hará de manera numérica, para los valores de p de la tabla 3.1.

La motivación para hacer esto es tratar de identificar el efecto en la solución del modelo de Rogers-McCulloch de cambios en cada uno de los parámetros p_i ($i = 1, \dots, 6$).

Para cada $p \in \mathbb{R} \setminus \{v_{rest}\} \times \mathbb{R}^5$, se denota $u_p = (v_p, w_p)$ a la solución del modelo de Rogers-McCulloch con parámetros $p = (v_{peak}, a, b, c_1, c_2, c_3)$.

Para el caso del modelo de Rogers-McCulloch tomamos a los parámetros p_1, \dots, p_6 como los factores de entrada, las soluciones v y w son las entradas de interés y las funciones de sensibilidad son las diferenciales de Gateaux de v_p y w_p con respecto a p_i , con $i = 1, \dots, 6$.

Para cada $i = 1, \dots, 6$, la diferencial de Gateaux de v_p con respecto a p_i [73] se define de la siguiente forma:

$$\delta_{p_i} v_p = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} \left(v_{p+he_i} - v_p \right) \in \mathbb{H}^1.$$

Para ver la definición de \mathbb{H}^1 , ver ápendice A. Por el Teorema Fundamental del Cálculo se cumple que

$$v_p(t) = v_p(0) + \int_0^t \frac{dv_p}{dt}(s) ds = v_0(p) + \int_0^t F_1(p, u_p(s)) ds,$$

para $t \in [0, T]$. Definiendo $\tilde{p} = p + he_i$, donde $\{e_1, \dots, e_6\}$ es la base canónica de \mathbb{R}^6 , tenemos que

$$v_{\tilde{p}}(t) - v_p(t) = v_0(\tilde{p}) - v_0(p) + \int_0^t \left[F_1(\tilde{p}, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_p(s)) \right] ds.$$

Así, obtenemos:

$$\delta_{p_i} v_p(t) = \frac{\partial v_0}{\partial p_i}(p) + \lim_{h \rightarrow 0} \int_0^t \frac{1}{h} \left[F_1(\tilde{p}, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_p(s)) \right] ds.$$

Ahora, para el término integral, hacemos una completación de términos para obtener

$$F_1(\tilde{p}, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_p(s)) = F_1(\tilde{p}, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_{\tilde{p}}(s)) + F_1(p, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, v_p(s), w_{\tilde{p}}(s)) + F_1(p, v_p(s), w_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_p(s)).$$

Se cumple que

$$\frac{1}{h} \left[F_1(\tilde{p}, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_{\tilde{p}}(s)) \right] \rightarrow \frac{\partial F_1}{\partial p_i}(p, u_p), \quad \text{cuando } h \rightarrow 0,$$

y además

$$\begin{aligned} & \frac{1}{h} \left[F_1(p, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, v_p(s), w_{\tilde{p}}(s)) \right] = & (3.8) \\ & \frac{F_1(p, u_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, v_p(s), w_{\tilde{p}}(s))}{v_{\tilde{p}}(s) - v_p(s)} \cdot \frac{v_{\tilde{p}}(s) - v_p(s)}{h} \rightarrow \frac{\partial F_1}{\partial v_p}(p, u_p) \frac{\partial v_p}{\partial p_i}(s), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \frac{1}{h} \left[F_1(p, v_p(s), w_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_p(s)) \right] = & (3.9) \\ & \frac{F_1(p, v_p(s), w_{\tilde{p}}(s)) - F_1(p, u_p(s))}{w_{\tilde{p}}(s) - w_p(s)} \cdot \frac{w_{\tilde{p}}(s) - w_p(s)}{h} \rightarrow \frac{\partial F_1}{\partial w_p}(p, u_p) \frac{\partial w_p}{\partial p_i}(s), \end{aligned}$$

cuando $h \rightarrow 0$. Observemos que $\frac{\partial v_p}{\partial p_i} = \delta_{p_i} v_p$ y $\frac{\partial w_p}{\partial p_i} = \delta_{p_i} w_p$. Entonces la diferencial de Gateaux de v_p con respecto a p_i para $i = 1, \dots, 6$ se reformula de la siguiente forma:

$$\delta_{p_i} v_p(t) = \frac{\partial v_0}{\partial p_i}(p) + \int_0^t G_1(p, u_p(s)) ds,$$

donde

$$G_1(p, u) = \frac{\partial F_1}{\partial v}(p, u)\delta_{p_i}v + \frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u)\delta_{p_i}w + \frac{\partial F_1}{\partial p_i}(p, u).$$

Derivamos con respecto a t y así obtenemos

$$\frac{d}{dt}\delta_{p_i}v_p(t) = G_1(p, u_p(t)).$$

Nótese que $\frac{d}{dt}\frac{\partial v_0}{\partial p_i} = 0$ ya que $\frac{\partial v_0}{\partial p_i}$ no depende de t . De manera análoga se obtiene la diferencial de Gateaux de w_p con respecto a p_i , para $i = 1, \dots, 6$:

$$\frac{d}{dt}\delta_{p_i}w_p(t) = G_2(p, u_p(t)),$$

donde

$$G_2(p, u) = \frac{\partial F_2}{\partial v}(p, u)\delta_{p_i}v + \frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u)\delta_{p_i}w + \frac{\partial F_2}{\partial p_i}(p, u).$$

Así obtenemos el siguiente sistema:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt}\delta_{p_i}v_p(t) = G_1(p, u_p(t)), \quad \delta_{p_i}v_p(0) = \frac{\delta v_0}{\delta p_i}, \\ \frac{d}{dt}\delta_{p_i}w_p(t) = G_2(p, u_p(t)), \quad \delta_{p_i}w_p(0) = \frac{\delta w_0}{\delta p_i} \end{array} \right\}. \quad (3.10)$$

Nota: En las ecuaciones (3.8)-(3.9), los divisores podrían anularse para algunos valores de s . Sin embargo, procediendo como en la demostración estándar de la regla de la cadena, este argumento puede arreglarse, dando el mismo resultado.

Sea $u_0 = (v_0, w_0)$ el valor inicial del modelo de Rogers-McCulloch. Si fijamos $u_0 \in \mathbb{R}^2$ como un valor constante, se tiene:

$$\delta_{p_i}v_p(0) = \delta_{p_i}w_p(0) = 0.$$

El sistema 3.10 es el sistema de ecuaciones de sensibilidad para el modelo de Rogers-McCulloch, cuyas incógnitas son $\delta_{p_i}v_p$ y $\delta_{p_i}w_p$. Resolviendo este sistema para cada $i = 1, \dots, 6$ obtenemos las gráficas de sensibilidad para cada parámetro (figura 3.5).

Dividiendo $\delta_{p_i}v_p$ y $\delta_{p_i}w_p$, para $i = 1, \dots, 6$, entre v_p y w_p , respectivamente, obtenemos la sensibilidad relativa, que se muestra en las figuras 3.6.

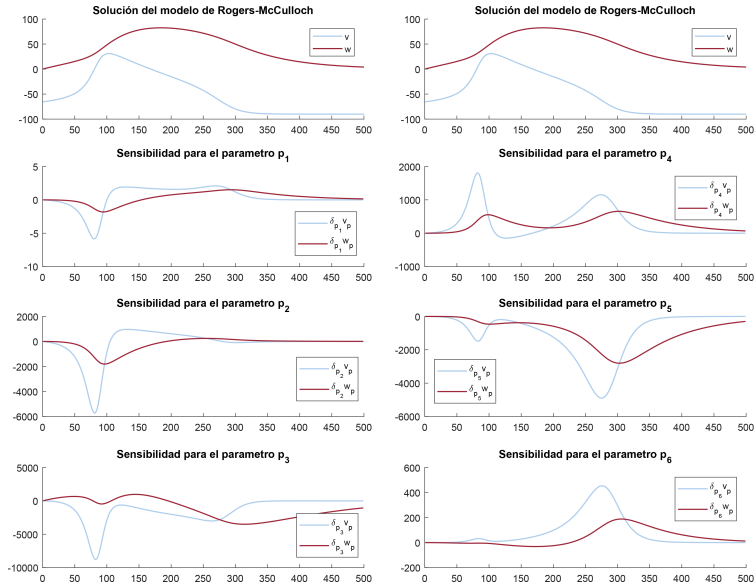


Figura 3.5: Solución del sistema de sensibilidad con los parámetros mostrados en la tabla 3.1 y valor inicial $u_0 = (-55.2, 0)$.

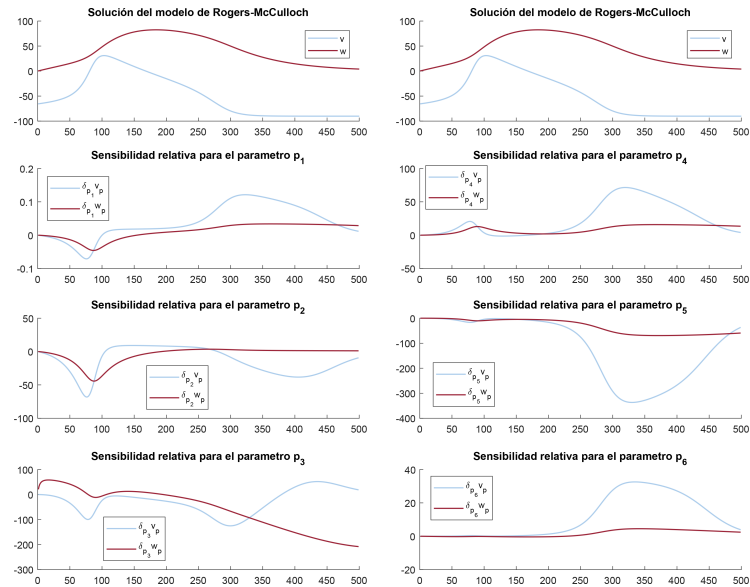


Figura 3.6: Solución del sistema de sensibilidad relativa con los parámetros mostrados en la tabla 3.1 y valor inicial $u_0 = (-55.2, 0)$.

En la figura 3.7 se muestra la comparación de la sensibilidad y sensibilidad relativa, respectivamente, de todos los parámetros.

Los índices de sensibilidad $\delta_{p_i} v_p$ y $\delta_{p_i} w_p$ ($i = 1, \dots, 6$) nos dan información sobre cómo cambia la solución $u_p = (v_p, w_p)$ del modelo de Rogers-McCulloch con respecto a los parámetros p .

En las figuras anteriores se puede comprobar cómo esta sensibilidad o dependencia de los parámetros es más intensa en ciertos períodos, relacionados con las fases del potencial de acción.

De hecho, en la figura 3.7 se pone de manifiesto que, prácticamente todos los parámetros participan en las fases en momentos clave del potencial de acción, por lo que no se puede determinar el papel de cada uno.

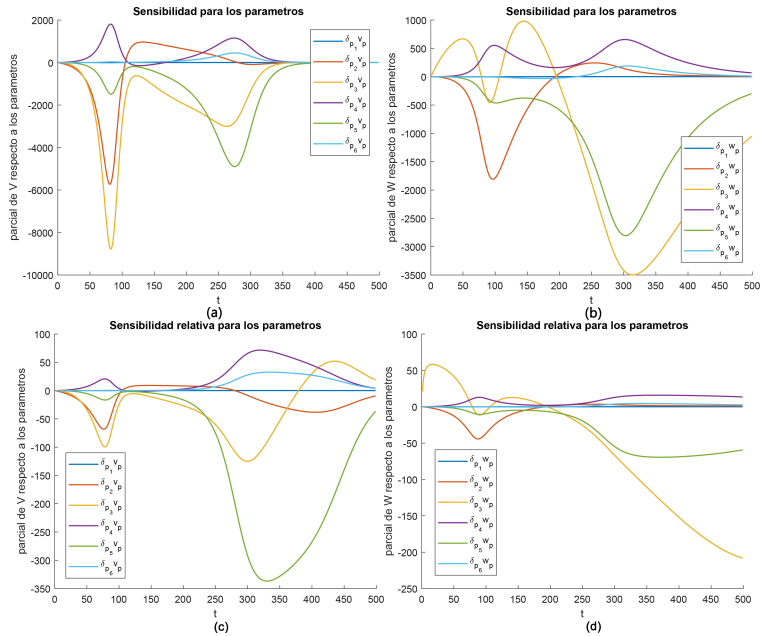


Figura 3.7: Sensibilidad de los parámetros para v_p (a) y w_p (b) y sensibilidad relativa de los parámetros para v_p (c) y w_p (d) del modelo de Rogers-McCulloch.

3.2.4. Normalización del modelo de Rogers-McCulloch

En esta sección presentaremos una normalización del modelo de Rogers-McCulloch que se hizo sobre el tiempo, las variables y los parámetros.

El modelo de Rogers-McCulloch se normalizó de esta manera para tratar de estandarizar la sensibilidad de este a los cambios en los parámetros. Esto vino motivado por las pruebas realizadas para el capítulo 4, en las que se observó en las simulaciones numéricas una gran sensibilidad y disparidad con respecto a los parámetros.

Fijamos $T > 0$ y $N_i > 0$ ($i = 1, \dots, 6$). Hacemos los cambios de variable para el tiempo y para v y w

$$\tau = \frac{t}{T}, \quad \hat{v} = \frac{v - v_{rest}}{-v_{rest}}, \quad \hat{w} = \frac{w}{-v_{rest}},$$

$$\hat{v}_0 = \frac{v_0 - v_{rest}}{-v_{rest}}, \quad \hat{w}_0 = \frac{w_0}{v_{rest}}$$

y para los parámetros

$$\hat{p}_1 = \frac{p_1 - v_{rest}}{-v_{rest}} \quad \text{y} \quad \hat{p}_i = N_i p_i \quad (i = 2, \dots, 6).$$

El modelo de Rogers-McCulloch se reescribe de la siguiente forma

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\hat{v}}{d\tau}(\tau) = \hat{F}_1(q, \hat{u}(\tau)), \quad \hat{v}(0) = \hat{v}_0(q), \\ \frac{d\hat{w}}{d\tau}(\tau) = \hat{F}_2(q, \hat{u}(\tau)), \quad \hat{w}(0) = \hat{w}_0(q), \end{array} \right\}$$

para $q \in \hat{\Omega}$ donde

$$\hat{\Omega} = \{\hat{p} : p \in \Omega\},$$

y las funciones F_1 y F_2 están definidas de la siguiente forma:

$$\hat{F}_1(q, \hat{u}) = T \left[\frac{q_4}{N_2 N_4 q_1^2} \hat{v} (N_2 \hat{v} - q_1 q_2) (q_1 - \hat{v}) - \frac{q_5}{N_5 q_1} \hat{v} \hat{w} \right], \quad (3.11)$$

$$\hat{F}_2(q, \hat{u}) = \frac{T}{N_3 N_6} q_3 (N_6 \hat{v} - q_6 \hat{w}). \quad (3.12)$$

En la figura 3.8 se muestra la solución del modelo de Rogers-McCulloch normalizado con los parámetros presentados en la tabla 3.1 y $N_i = 1$ para $i = 1, \dots, 6$.

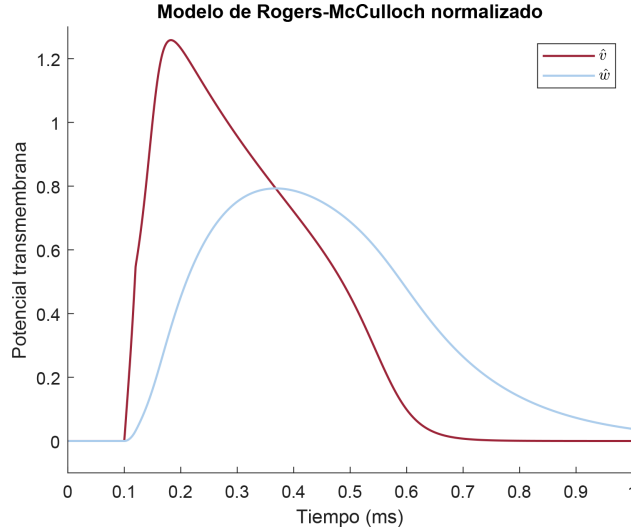


Figura 3.8: Solución del modelo de Rogers-McCulloch normalizado con los parámetros mostrados en la tabla 3.1 y valor inicial $u_0 = (0, 0)$.

3.3. Modelo iónico de Bernus *et al.*

El modelo de Bernus [20] es un modelo para células ventriculares, que es una modificación del modelo de Priebe-Beuckelmann [84]. Es un modelo de segunda generación y cuenta con 17 variables. Está compuesto por las 6 ecuaciones diferenciales ordinarias:

$$\begin{aligned} \frac{dV_m}{dt} &= -I_{ion}/C_m, & \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1-m) - m \cdot \beta_m, \\ \frac{df}{dt} &= \alpha_f(1-f) - f \cdot \beta_f, & \frac{dv}{dt} &= (v_\infty(V_m) - v)/\tau_v(V_m), \\ \frac{dX}{dt} &= (X_\infty - X)/\tau_X, & \frac{dto}{dt} &= (to_\infty - to)/\tau_{to}. \end{aligned}$$

donde $C_m = 2\mu F/cm^2$ es la capacitancia de la membrana y

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{Ca} + I_{to} + I_K + I_{K1} + I_{Na,b} + I_{Ca,b} + I_{NaK} + I_{NaCa}$$

es la suma de las corrientes iónicas: corriente rápida de Na^+ , corriente de Ca^{2+} , corriente transitoria de potasio (I_{to}), corriente de K^+ , corriente rectificadora de entrada de K^+ , corriente de Na^+ de fondo, corriente de Ca^{2+} de fondo, corriente de bombeo de Na^+ y K^+ y corriente de intercambio de Na^+ y Ca^{2+} .

Las ecuaciones que describen a las corrientes iónicas se muestran a continuación

$$\begin{aligned}
I_{Na} &= g_{Na} \cdot m^3 \cdot v^2 \cdot (V_m - E_{Na}), & I_{Ca,b} &= g_{Ca,b} \cdot (V_m - E_{Ca}), \\
I_{Ca} &= g_{Ca} \cdot d_\infty \cdot f \cdot f_{Ca} \cdot (V_m - E_{Ca}), & I_{Na,b} &= g_{Na,b} \cdot (V_m - E_{Na}), \\
I_{to} &= g_{to} \cdot r_\infty \cdot to \cdot (V_m - E_{to}), & I_{NaK} &= g_{NaK} \cdot f_{NaK} \cdot f'_{NaK}, \\
I_K &= g_K \cdot X^2 \cdot (V_m - E_K), & I_{NaCa} &= g_{NaCa} \cdot f_{NaCa}, \\
I_{K1} &= g_{K1} \cdot K1_\infty \cdot (V_m - E_K), & &
\end{aligned}$$

donde los potenciales de equilibrio están descritos por:

$$\begin{aligned}
E_{Na} &= (RT/F) \log([Na^+]_e/[Na^+]_i), \\
E_{Ca} &= (RT/2F) \log([Ca^{2+}]_e/[Ca^{2+}]_i), \\
E_{to} &= (RT/F) \log((0.043 \cdot [Na^+]_e + [K^+]_e)/(0.043 \cdot [Na^+]_i + [K^+]_i)), \\
E_K &= (RT/F) \log([K^+]_e/[K^+]_i).
\end{aligned}$$

El valor para la temperatura es $T = 37^\circ C$ y el valor de reposo es $RMP = -90.2$. Los valores de las conductancias las corrientes iónicas y sus concentraciones iónicas se encuentran en las tablas 3.2 y 3.3, respectivamente.

Las seis variables del modelo son V_m , f , χ , m , v y to . Los parámetros son la capacitancia de la membrana C_M y las conductancias de corrientes de entrada (g_{Na} y g_{Ca}) y de salida (g_{to} , g_k , $g_{Na,b}$, g_{NaK} y $g_{g_{NaCa}}$), y p y V_{Shift} que están relacionados con la corriente I_{to} .

La condición inicial del modelo es

$$U_0 = (V_m(0), f(0), X(0), m(0), v(0), to(0)),$$

donde:

$$\begin{aligned}
V_m(0) &= V_{m,0}, & m(0) &= m_0, \\
f(0) &= f_0, & v(0) &= v_0, \\
X(0) &= X_0, & to(0) &= to_0.
\end{aligned}$$

En la figura 3.9 se muestra la solución del modelo de Bernus con los parámetros de la tabla 3.4 para una célula epicárdica y dato inicial $U_0 = (0, 0, 0, 0, 0, 0)$.

Parámetro	Unidad	Valor
g_{Na}	nS/pF	16
g_{Ca}	nS/pF	0.064
g_{K1}	nS/pF	3.9
$g_{Na,b}$	nS/pF	0.001
$g_{Ca,b}$	nS/pF	0.00085
g_{NaK}	nS/pF	1.3
g_{NaCa}	nS/pF	1,000

Tabla 3.2: Valores usados para las conductancias de las corrientes iónicas en *A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells*, Bernus *et al.*

Parámetro	Unidad	Valor
$[Ca^{2+}]_i$	mM	0.0004
$[Ca^{2+}]_e$	mM	2
$[Na^+]_i$	mM	10
$[Na^+]_e$	mM	138
$[K^+]_i$	mM	140
$[K^+]_e$	mM	4

Tabla 3.3: Valores usados para las concentraciones iónicas en *A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells*, Bernus *et al.*

		Endocardio	Epicardio	Células M
$1/p$		2.8	1	1.7
V_{shift}	mV	-12	0	-4
g_{to}	nS/pF	0.13	0.4	0.35
g_K	nS/pF	0.019	0.019	0.013

Tabla 3.4: Valores usados para células en el endocardio y epicardio ventriculares en *A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells*, Bernus *et al.* $1/p$ es un factor escalar para la constante de tiempo de inactivación de la corriente transitoria de potasio (I_{to}) y V_{shift} es el cambio en la media inactivación de voltage de I_{to} .

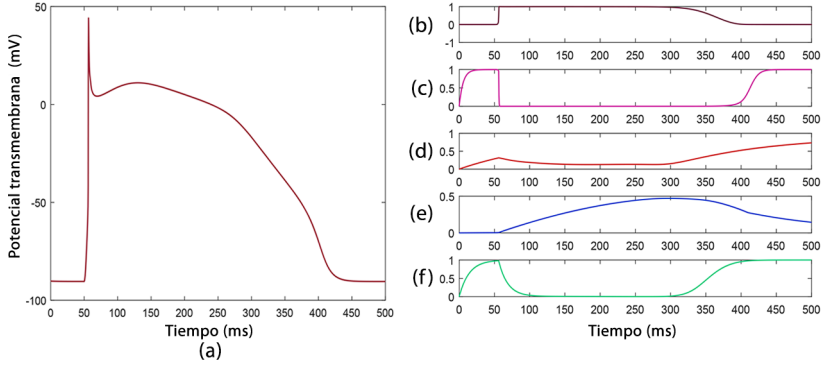


Figura 3.9: Solución del modelo de Bernus para una célula epicárdica. (a): Potencial transmembrana (V_m). (b): m . (c): v . (d): f . (e): X . (f): to .

El resto de las ecuaciones del modelo de Bernus *et al.* se muestran a continuación:

Ecuaciones relacionadas con I_{Na}

$$\begin{aligned}\alpha_m &= [0.32 \cdot (V_m + 47.13)] / \{1 - \exp[-0.1 \cdot (V_m + 47.13)]\}, \\ \beta_m &= 0.08 \cdot \exp(-V_m/11), \\ v_\infty &= 0.5 \cdot [1 - \tanh(7.74 + 0.12 \cdot V_m)], \\ \tau_v &= 0.25 + 2.24 \cdot \{[1 - \tanh(7.74 + 0.12 \cdot V_m)] / \\ &\quad \{1 - \tanh[0.07 \cdot (V_m + 92.4)]\}\},\end{aligned}$$

Ecuaciones relacionadas con I_{Ca}

$$\begin{aligned}d_\infty &= \alpha_d / (\alpha_d + \beta_d), \\ \alpha_d &= (14.98 \cdot \exp\{-0.5 \times [(V_m - 22.36)/16.68]^2\}) / [16.68 \cdot \sqrt{2\pi}], \\ \beta_d &= 0.1471 - (5.3 \cdot \exp\{-0.5 \times [(V_m - 6.27)/14.93]^2\}) / [14.93 \cdot \sqrt{2\pi}], \\ \alpha_f &= (6.87 \cdot 10^{-3}) / \{1 + \exp[-(6.1546 - V_m)/6.12]\}, \\ \beta_f &= \{0.069 \cdot \exp[-0.11 \cdot (V_m + 9.825)] + 0.011\} / \\ &\quad \{1 + \exp[-0.278 \cdot (V_m + 9.825)]\} + 5.75 \cdot 10^{-4}, \\ f_{Ca} &= 1 / (1 + [Ca^{2+}]_i / 0.0006),\end{aligned}$$

Ecuaciones relacionadas con I_{to}

$$\begin{aligned}r_\infty &= \alpha_r / (\alpha_r + \beta_r), \\ \alpha_r &= \{0.5266 \exp[-0.0166 \cdot (V_m - 42.2912)]\} / \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \{1 + \exp[-0.0943 \cdot (V_m - 42.2912)]\}, \\
\beta_r &= \{5.186 \cdot 10^{-5} \cdot V_m + 0.5149 \cdot \exp[-0.1344 \times (V_m - 5.0027)]\} / \\
& \{1 + \exp[-0.1348 \times (V_m - 5.186 \cdot 10^{-5})]\}, \\
\alpha_{to} &= \{5.612 \cdot 10^{-5} \cdot V_m + 0.0721 \cdot \exp[-0.173 \times (V_m + 34.2531)]\} / \\
& \{1 + \exp[-0.1732 \cdot (V_m + 34.2531)]\}, \\
\beta_{to} &= \{1.215 \cdot 10^{-4} \cdot V_m + 0.0767 \cdot \exp[-1.66 \cdot 10^{-9} \times (V_m + 34.0235)]\} / \\
& \{1 + \exp[-0.1604 \cdot (V_m + 34.0235)]\}, \\
\tau_{to}(V_m) &= 1 / [p\alpha_{to}(V_m) + p\beta_{to}(V_m)], \\
to_\infty(V_m) &= \alpha_{to}(V_m - V_{shift}) / [\alpha_{to}(V_m - v_{shift}) + \beta_{to}(V_m - V_{shift})],
\end{aligned}$$

Ecuaciones relacionadas con I_K

Para células endocárdicas y epicárdicas:

$$\begin{aligned}
\chi_\infty &= 0.988 / [1 + \exp(-0.861 - 0.0620 \cdot V_m)], \\
\tau_\chi &= 240 \cdot \exp[-(25.5 + V_m)^2 / 156] \\
& + 182 \cdot [1 + \tanh(0.154 + 0.0116 \cdot V_m)] + \tau'_\chi, \\
\tau'_\chi &= 40 \cdot [1 - \tanh(160 + 2 \cdot V_m)],
\end{aligned}$$

Para células M:

$$\begin{aligned}
\chi_\infty &= 0.972 / [1 + \exp(-2.036 - 0.0834 \cdot V_m)], \\
\tau_\chi &= 380 \cdot \exp[-(25.5 + V_m)^2 / 156] \\
& + 166 \cdot [1 + \tanh(0.558 + 0.0169 \cdot V_m)],
\end{aligned}$$

Ecuaciones relacionadas con I_{K1}

$$\begin{aligned}
K1_\infty &= \alpha_{K1} / (\alpha_{K1} + \beta_{K1}), \\
\alpha_{K1} &= 0.1 / \{1 + \exp[0.06 \cdot (V_m - E_K - 200)]\}, \\
\beta_{K1} &= \{3 \cdot \exp[2 \cdot 10^{-4} \cdot (V_m - E_k + 100)] + \exp[0.1 \times (V_m - E_{K1} - 10)]\} / \\
& \{1 + \exp[-0.5 \cdot (V_m - E_K)]\},
\end{aligned}$$

Ecuaciones relacionadas con I_{NaK}

$$\begin{aligned}
f_{NaK} &= 1 / [1 + 0.1245 \cdot \exp(-0.0037 \cdot V_m) + 0.0365 \cdot \sigma \cdot \exp(-0.037 \cdot V_m)], \\
f'_{NaK} &= \{1 / [1 + (10 / [Na^+]_i)^{1.5}]\} \cdot [[K^+]_e / ([K^+]_e + 1.5)], \\
\sigma &= 0.1428 \cdot [\exp([Na^+]_e / 67.3) - 1],
\end{aligned}$$

Ecuación relacionada con I_{NaCa}

$$f_{NaCa} = (87.5^3 + [Na^+]_e^3)^{-1} \cdot (1.38 + [Ca^{2+}]_e)^{-1} \cdot \{1 + 0.1 \times$$

$$\begin{aligned} & \exp(-0.024 \cdot V_m)\}^{-1} \cdot \{[Na^+]_i^3 \cdot [Ca^{2-}]_e \times \exp(0.013 \cdot V_m) \\ & - [Na^+]_e^3 \cdot [Ca^{2+}]_i \cdot \exp(-0.024 \cdot V_m)\} \end{aligned}$$

Una ventaja de este modelo es que involucra a algunas de las corrientes iónicas que intervienen en la fase 1 del potencial de acción (las corrientes de entrada y salida mencionadas en el capítulo 1). Otra ventaja de este modelo, es que nos proporciona los parámetros para simular células en el endocardio, epicardio y células M (ver tabla 3.4).

Para más información del modelo de Bernus *et al.* véase [20].

3.4. Otros modelos iónicos

Los modelos iónicos también podrían clasificarse según el tipo de células que modelan. Así como existen modelos genéricos, como el modelo de Rogers-McCulloch, también modelos para diferentes tipos de células (células de purkinje, ventriculares, auriculares, del nodo sinoauricular, etc.) o diferentes tipos de especies (humanos, conejillos de indias, perros, conejos, ratas).

Además la cantidad de variables que se usan pueden variar desde 2 hasta más de sesenta variables, como el modelo de Iyer-Mazhari-Winslow que consta de 67 variables. Para mayor información acerca de más modelos iónicos ver [49].

Al momento de elegir un modelo iónico, se debe considerar que entre más grande sea el número de variables que tenga, será un modelo que represente de una mejor forma el potencial de acción, sin embargo, esto eleva la complejidad del modelo.

Así que se debe tomar en consideración todas las ventajas y desventajas de estos modelos. El peso de estas ventajas y desventajas podría cambiar dependiendo de los motivos por los cuales se desea usar cierto modelo iónico.

Capítulo 4

Calibración del modelo Bernus et al.

En este capítulo nos enfocaremos en la elección de una combinación de parámetros del modelo de Bernus *et al.* para células miocárdicas sanas y simulando el Síndrome de Brugada (según la hipótesis de Antzelevitch).

Debido a que se cree que el Síndrome de Brugada se origina en la pared epicárdica del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) [80], serán de especial interés ocho casos: células del endocardio y epicardio, tanto del ventrículo derecho como en el TSVD, en situación sana y simulando el Síndrome de Brugada. En la tabla 4.1 se resume el tipo de información obtenida en la literatura en cada caso de interés.

Caso	Tipo de célula			Datos experimentales	Datos teóricos	Datos numéricos
1	Endo	VD	S	✓	✓	✓
2	Epi	VD	S	✓	✓	✓
3	Endo	TSVD	S	×	×	×
4	Epi	TSVD	S	✓	×	×
5	Endo	VD	B	×	×	×
6	Epi	VD	B	×	×	×
7	Endo	TSVD	B	✓	✓	×
8	Epi	TSVD	B	✓	✓	×

Tabla 4.1: Se muestra el tipo de información obtenida de cada caso de interés. VD= ventrículo derecho, TSVD= tracto de salida del ventrículo derecho, S=sano, B=Brugada.

Los “datos experimentales” comprenden las descripciones, mediciones y gráficas de potenciales de acción obtenidas a partir de corazones extir-

pados o durante una operación. Los “datos teóricos” comprenden todas las hipótesis, comentarios o información sobre las corrientes iónicas que intervienen en el potencial de acción, así como sobre su morfología. Por último, los “datos numéricos” comprenden los datos obtenidos a partir de modelos iónicos.

Usando esta información y los datos detallados en los capítulos 1 y 2, se tratará de simular los ocho casos de interés. Sin embargo, debido a que es difícil usar ciertas técnicas en el ventrículo derecho, especialmente en el tracto de salida, no se dispone de mucha información sobre estas regiones [103]. Esto podría explicar por que no hay muchos datos experimentales.

Debido a que no se obtuvo mucha información detallada acerca de las características de los potenciales de acción en cada caso de interés, se seguirá el siguiente plan de trabajo para poder simular cada uno de estos casos.

Para los casos 1 y 2, se partirá de los valores dados por Bernus *et al.* (tabla 3.4) en [20] y se intentará asemejar potenciales de acción basándonos en la información proporcionada por Rong *et al.* [56]. Para el caso 4, se partirá de la solución propuesta para el caso 2 y se intentará asemejar a la morfología de los potenciales de acción proporcionados por Kurita *et al.* [68]. Usando un criterio similar al utilizado para el caso 4, se partirá del caso 1 para obtener el caso 3.

Para el caso 8, se partirá de la solución propuesta para el caso 4 y se intentará asemejar al potencial de acción proporcionado por Kurita *et al.* [68]. Usando un criterio similar al utilizado para obtener el caso 8, se partirá de los casos 1, 2 y 3 para obtener los casos 5, 6 y 7, respectivamente.

Para poder seguir este plan, es conveniente saber cuál es el comportamiento de las corrientes en el modelo de Bernus, que están relacionadas con el Síndrome de Brugada. Para esto, se deberá hacer un análisis de algunos de los parámetros del modelo de Bernus *et al.*

En las secciones posteriores se presenta la información recopilada sobre las regiones de los ocho casos de interés. Pero antes de eso se presentará un estudio para la elección del dato inicial que será utilizado con el fin de no usar fuente externa.

4.1. Metodología para el análisis de la morfología de potenciales de acción cardíacos

En el estudio de los potenciales de acción de células cardíacas, especialmente las células ventriculares, es importante describir adecuadamente la morfología de éstos, ya que ésta tiene influencia en la propagación de la señal eléctrica a través del tejido cardíaco, y puede que juegue un papel esencial en el desarrollo de patologías como por ejemplo, el Síndrome de Brugada.

Por tanto, el desarrollo de una metodología matemática que permita una descripción adecuada de esta morfología de carácter cuantitativo, de forma que se puedan obtener mediciones y realizar análisis numéricos, se nos planteó como un objetivo de gran utilidad en este trabajo. En esta sección se describe nuestra propuesta, en este sentido.

Los potenciales de acción de células ventriculares típicamente presentan dos tipos de morfología: la primera, que denominaremos morfología (tipo) triángulo, a grandes rasgos consiste en una subida casi vertical (despolarización), un máximo local del potencial transmembrana, y una bajada moderada hacia el potencial de reposo (repolarización). Ver figura 4.1a.

La segunda la que denominaremos morfología (tipo) muesca-domo, y consiste en una subida repentina (despolarización), un máximo local con un pico usualmente bien marcado, una leve bajada (fase 1), un mínimo local, una subida más o menos pronunciada hacia un segundo máximo local, una bajada gradual (fase 2) y una bajada más marcada hacia el potencial de reposo (fase 3).

La parte comprendida entre los dos máximos locales se conoce en la literatura como muesca, y la parte entre el máximo local y el comienzo de la bajada de la repolarización (fase 3) se conoce como domo. Ver figura 4.1b.

La clasificación de un potencial de acción dado en uno de estos dos tipos, así como una descripción más o menos precisa de estas cualidades es importante para determinar a posteriori los efectos de la morfología en la electrofisiología general del corazón.

Con el fin de hacer un tratamiento matemático y sistemático, se busca sintetizar esta información geométrica en un conjunto determinado de

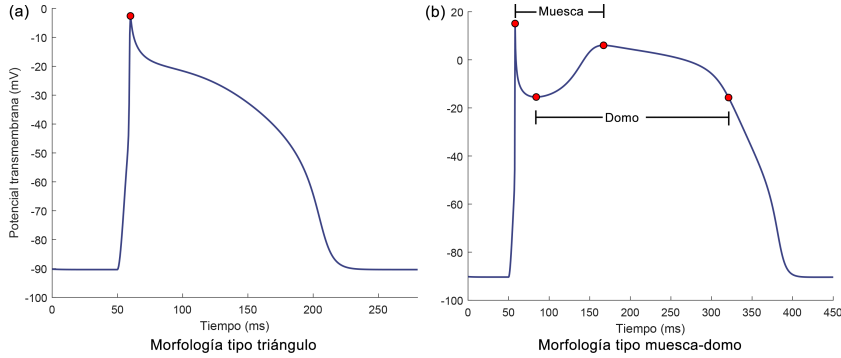


Figura 4.1: Tipos de morfología del potencial de acción.

magnitudes, que son básicamente duraciones (longitudes en el eje de abscisas o eje temporal) y diferencias de potencial o alturas (amplitudes en el eje de ordenadas o eje del potencial).

Adicionalmente se añaden productos de duraciones y alturas de ciertas regiones (que se pueden interpretar como áreas de regiones rectangulares que los circunscriben) para estimar su magnitud o tamaño.

A continuación, pasamos a describir las magnitudes consideradas:

- El primer máximo local (relevante) se considera el final de la fase 0 (o de la despolarización). Se define el par (t_{max}, v_{max}) como sus coordenadas.

La magnitud de la despolarización viene descrita por la altura del potencial de acción, definida por:

$$H = v_{max} - v_{rest}.$$

Obsérvese que, a pesar de la notación, el potencial transmembrana puede no tener un máximo global (en el potencial de acción) en t_{max} , dado por v_{max} , ya que, por ejemplo, el potencial máximo en el domo (en caso de existir) puede ser mayor en algunos casos.

- Mientras que la fase de despolarización (fase 0) se distingue por un fuerte aumento del potencial transmembrana en un tiempo corto, la fase de repolarización (fase 3) consiste en una bajada más o menos gradual de este.

Para poder cuantificar este último ritmo de descenso, así como la duración global del potencial de acción, se consideran las cantidades dura-

ción del potencial de acción (DPA) a distintos niveles. En este texto consideramos las duraciones del potencial de acción al 50 y 90 % de la repolarización total. Definimos

$$v_{50} = v_{rest} + \left(1 - \frac{50}{100}\right) \cdot H,$$

$$v_{90} = v_{rest} + \left(1 - \frac{90}{100}\right) \cdot H,$$

$$t_{50,i} = \text{mín}\{t \in [0, T] : v(t) = v_{50}\},$$

$$t_{90,i} = \text{mín}\{t \in [0, T] : v(t) = v_{90}\},$$

$$t_{50,f} = \text{máx}\{t \in [0, T] : v(t) = v_{50}\},$$

$$\text{y } t_{90,f} = \text{máx}\{t \in [0, T] : v(t) = v_{90}\}.$$

Es decir, se toma el grado de desarrollo como la altura del potencial, normalizado en el intervalo $[v_{rest}, v_{max}]$, y se consideran los instantes primero y último en los que se alcanza ese nivel. A continuación, se definen las DPA correspondientes por

$$DPA_{50} = t_{50,f} - t_{50,i}, \quad \text{y} \quad DPA_{90} = t_{90,f} - t_{90,i}.$$

- El tamaño total del potencial de acción se representa por el área de este, dado por

$$A = \int_{t_{90,i}}^{t_{90,f}} (v(t) - v_{rest}) dt.$$

Estas mediciones se estiman suficientes para una morfología tipo triángulo, pero no para una tipo muesca-domo. Por consiguiente, se añaden las siguientes:

- Si posteriormente a la definición de t_{max} y v_{max} se encuentra un mínimo local (relevante a un nivel del potencial sobre el potencial de reposo no despreciable), el potencial de acción se clasifica como tipo muesca-domo; en caso contrario, se cataloga como tipo triángulo.

En el primer caso, se definen las siguientes cantidades.

- Para describir la fase 1, la primera parte de la muesca, se define el par (t_{muesca}, v_{muesca}) como las coordenadas del mínimo local del punto anterior. Se define entonces, respectivamente, la altura de la muesca, la duración de la muesca, y el área de la muesca, por

$$H_{muesca} = v_{max} - v_{muesca},$$

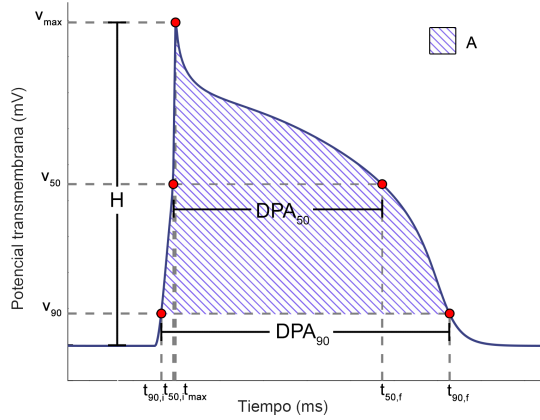


Figura 4.2: Mediciones para una morfología tipo triángulo.

$$D_{muesca} = t_{muesca} - t_{max}$$

y $A_{muesca} = H_{muesca} \cdot D_{muesca}$.

Nótese que H_{muesca} mide la bajada del potencial transmembrana desde el valor final v_{max} tras la despolarización, al valor final v_{muesca} tras la fase 1.

- Para definir la fase meseta (o fase 2) del potencial de acción, consistente en la segunda parte de la muesca, que también es la parte ascendente del domo, junto con la parte descendente del domo, se procede de la siguiente manera. Asumiendo que $v_{muesca} > v_{rest}$ y el potencial transmembrana ha de converger a v_{rest} en un potencial de acción completo estándar, este ha de tener otro máximo local posterior al mínimo local anterior antes de descender.

Así se define el par (t_{domo}, v_{domo}) como las coordenadas de este segundo máximo local (relevante). Así mismo, para delimitar el domo, se considera su inicio en el instante t_{muesca} , y su final en el instante

$$t_{domo} = \text{máx} \{t \in [0, T] : v(t) = v_{muesca}\};$$

es decir, el punto a partir del cual el potencial transmembrana está por debajo del nivel v_{muesca} , en el que comenzó el domo.

Finalmente, se definen respectivamente la altura del domo, la duración del domo y el área del domo, por

$$H_{domo} = v_{domo} - v_{muesca},$$

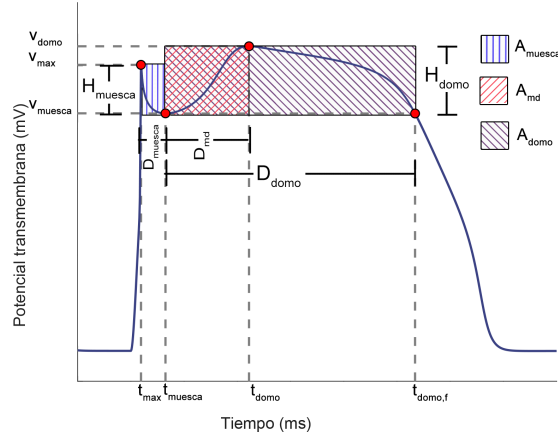


Figura 4.3: Morfología para una morfología tipo muesca-domo.

$$D_{domo} = t_{domo,f} - t_{muesca}$$

$$y \quad A_{domo} = H_{domo} \cdot D_{domo}$$

Nótese que H_{domo} mide la subida del potencial transmembrana desde el valor final v_{muesca} tras la fase 1, al valor máximo v_{domo} en la fase meseta (fase 2).

- En las simulaciones de potenciales de acción (con el modelo de Bernus *et al.*) se advirtió que existía otra característica geométrica importante que no era tenida en cuenta por las magnitudes anteriores.

El domo puede aparecer de manera que su cima esté centrada respecto a la extensión de este, o notablemente inclinada hacia la izquierda o la derecha, estrechando o ensanchando (acortando o alargando) la muesca, respectivamente. En consecuencia, se añadieron las magnitudes siguientes: la duración muesca-domo y el área muesca-domo, que se definen respectivamente como

$$D_{md} = t_{domo} - t_{muesca} \quad y \quad A_{md} = H_{domo} \cdot D_{md}$$

En las figuras 4.2 y 4.3 se presentan las mediciones de los potenciales de acción de tipo triángulo y muesca-domo, respectivamente.

En la figura 4.4 se muestran unos ejemplos de potenciales de acción con distintas morfologías, simulados con el modelo de Bernus *et al.*, y

con las magnitudes que están señaladas.

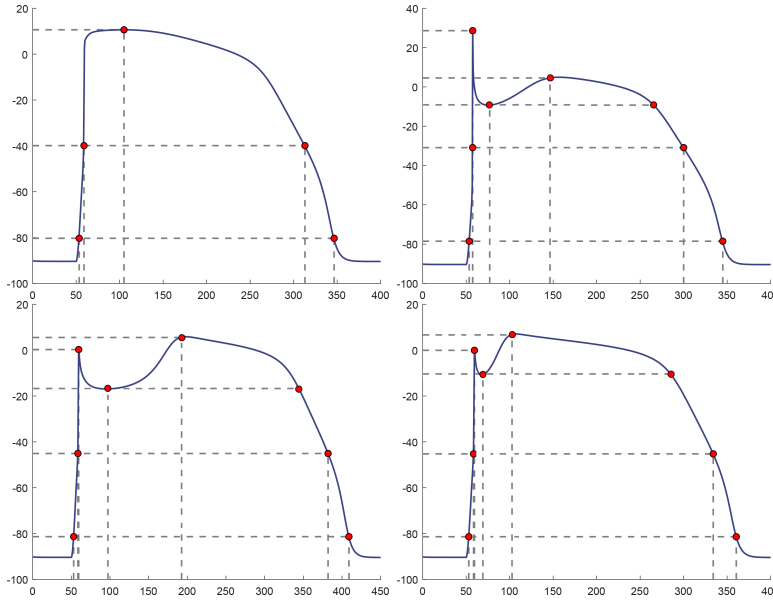


Figura 4.4: Ejemplos de diferentes morfologías del potencial de acción.

Merece la pena hacer varios comentarios sobre los conceptos presentados anteriormente:

- Las definiciones presentadas en esta sección pueden no considerarse completamente rigurosas desde un punto de vista matemático formal, pues descansan en una descripción geométrica empírica de los potenciales de acción.

Se podría añadir más rigor tras un análisis matemático detallado, una vez fijado el modelo iónico a utilizar. Sin embargo, dada la sofisticación y complejidad de los modelos iónicos “realistas”, incluso los más sencillos, ésta no es una tarea fácil. Por otra parte, en la práctica no es necesario hacer esto, hasta cierto punto (dependiendo del enfoque que se quiera adaptar).

- Además, la metodología anterior es aplicable también a señales reales provenientes de mediciones de potenciales transmembrana reales, que no provienen de modelos matemáticos, obviamente.
- Ligado a los dos puntos anteriores, para el cálculo numérico de las mediciones o magnitudes anteriores, una parte de un muestreo finito de la

señal del potencial transmembrana en una malla temporal (proveniente de mediciones reales, o de la solución numérica de los modelos iónicos matemáticos, frecuentemente consistentes en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, por ejemplo). Así, las mediciones de tiempos se realizan sobre nodos de la malla temporal, teniéndose relaciones como:

$$\begin{aligned} t_{90,i} &= t_{k_{90,i}}, & t_{50,i} &= t_{k_{50,i}}, & t_{max} &= t_{k_{max}} \\ t_{muesca} &= t_{k_{muesca}}, & t_{domo} &= t_{k_{domo}}, & t_{domo,f} &= t_{k_{domo,f}}, \\ t_{50,f} &= t_{k_{50,f}}, & t_{90,f} &= t_{k_{90,f}}. \end{aligned}$$

Por otra parte, las condiciones de mínimo/máximo local sobre v se obtienen como condiciones discretas de mínimo/máximo sobre un conjunto de nodos vecinos (en general, de más de tres nodos), para eliminar los efectos adversos del ruido -ya sea real o bien, generado por los errores en la resolución de los sistemas-).

Así mismo, las condiciones de mínimo/máximo sobre t (para puntos iniciales o finales), restringidos a condiciones tipo $v(t) = v_0$, se interpretan como condiciones de “cruce” de un valor umbral: $v_k \geq v_0$ y $v_{k+1} < v_0$, etc.

Finalmente, las integrales se discretizan simulando sumas de Riemann:

$$A = \int_{t_{90,i}}^{t_{90,f}} (v(t) - v_{rest}) dt \simeq \sum_{k=k_{90,i}}^{k_{90,f}} v_k \cdot (t_{k+1} - t_k).$$

Nótese que $(t_k)_k$ y $(v_k)_k$ denotan N-tuplas que contienen los puntos de la malla temporal y el muestreo del potencial transmembrana, respectivamente.

En el apéndice C.1 se presenta un código en MATLAB para la función *Mediciones_PA* que realiza todos los cálculos descritos anteriormente.

- Las cantidades A , A_{muesca} , A_{domo} y A_{md} podrían haberse definido de manera diferente:

$$\begin{aligned} \tilde{A} &= H \cdot D, \\ \tilde{A}_{muesca} &= \int_{t_{max}}^{t_{muesca}} (v(t) - v_{muesca}) dt, \\ \hat{A}_{domo} &= \int_{t_{muesca}}^{t_{domo,f}} (v(t) - v_{muesca}) dt, \end{aligned}$$

$$\tilde{A}_{md} = \int_{t_{muesca}}^{t_{domo}} (v(t) - v_{muesca}) dt.$$

Sin embargo, pensamos que las elecciones hechas son adecuadas: en el caso de los tres últimos, el producto de la duración por la altura, aunque simple, refleja mejor el efecto combinado de esas dos mediciones, y es más fácil de calcular. Sin embargo, en el caso de A , la variabilidad en la morfología hace necesario precisar más, bajo nuestro punto de vista.

4.2. Elección del dato inicial

Con el fin de considerar soluciones que desarrollen efectivamente el potencial de acción, se escogerán condiciones iniciales para el modelo de Bernus *et al.*, de tal forma que el potencial transmembrana empiece por encima de su valor umbral y pueda generar una subida rápida en el potencial de acción, sin necesidad de un estímulo externo.

Para la elección del dato inicial para el modelo de Bernus sin fuente externa, se hicieron variaciones de la amplitud de la fuente para entender el efecto que tiene en la solución del potencial transmembrana. La fuente fue aplicada en el intervalo de tiempo $[50, 60]$ y se empezó a variar desde 6 hasta 7, con un paso de 0.005 con un total de 50 iteraciones.

Para cada caso, en cada iteración se tomó como el valor inicial el punto en el tiempo $t=61$ de la solución de Bernus. En la figura 4.5 se muestran las gráficas de la amplitud de la fuente contra el dato inicial del potencial transmembrana escogido.

Con el fin de facilitar la escritura, a partir de este punto se usará la siguiente notación:

$$\begin{array}{lll} V = V_m, & W_2 = v, & W_4 = X, \\ W_1 = m, & W_3 = f, & W_5 = to. \end{array}$$

con dato inicial $U_0 = (V_0, W_{1,0}, W_{2,0}, W_{3,0}, W_{4,0}, W_{5,0})$.

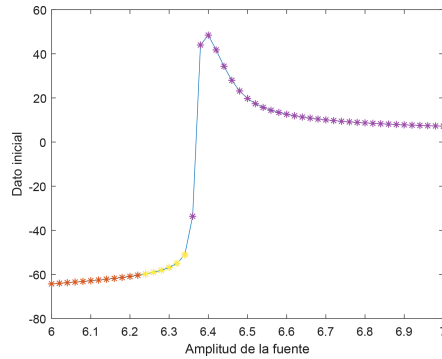


Figura 4.5: Se muestran las gráficas de la amplitud de la fuente contra el dato inicial para el potencial transmembrana.

Cuando la amplitud de la fuente es menor a 6.24 (puntos rojos), el potencial de acción no logra efectuarse. Cuando la amplitud de la fuente está entre 6.32 y 6.4 (puntos amarillos), el potencial de acción logra efectuarse de manera adecuada.

A partir de 6.4 (puntos morados), la amplitud de la fuente es tan alta que el potencial transmembrana en el tiempo $t=61$, ya pasó la fase 0 del potencial de acción, y el valor del potencial transmembrana comienza a decrecer.

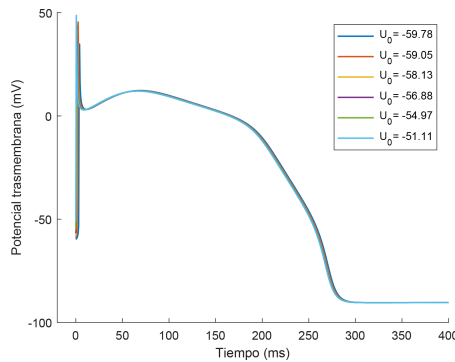


Figura 4.6: Soluciones del potencial transmembrana del modelo de Bernus para una célula sana del epicardio variando el dato inicial.

Debido a estas observaciones, se decidió tomar el rango $[6.24, 6.34]$ para la amplitud de la fuente. En la tabla 4.2 se muestran el valor de la amplitud de la fuente en el rango establecido, junto con el valor del

potencial transmembrana en el tiempo $t=61$ correspondiente.

Amplitud	V_0	$W_{1,0}$	$W_{2,0}$	$W_{3,0}$	$W_{4,0}$	$W_{5,0}$
6.24	-59.7807	0.0796	0.9400	0.3368	0.00582	0.9837
6.26	-59.0467	0.0878	0.9386	0.3368	0.00585	0.9835
6.28	-58.1259	0.0988	0.9370	0.3368	0.00588	0.9834
6.30	-56.8825	0.1150	0.9350	0.3368	0.00592	0.9831
6.32	-54.9723	0.1425	0.9326	0.3368	0.00596	0.9828
6.34	-51.1136	0.2031	0.9289	0.3368	0.00602	0.9823

Tabla 4.2: Valores de la amplitud de la fuente y datos iniciales

En la figura 4.6 se muestran las soluciones para el potencial transmembrana para células en el epicardio del ventrículo derecho (tabla 3.4) sin fuente externa y datos iniciales presentados en la tabla 4.2.

Como se puede observar en la figura 4.6, la forma de la solución de potencial transmembrana no se ve afectada cuando el dato inicial varía de -59.7807 a -51.1136.

Finalmente, se optó por tomar el promedio de los valores mostrados en la tabla 4.2. Así, el dato inicial escogido es

$$U_0 = [-56.6536, 0.1211, 0.9353, 0.3368, 0.0059, 0.9831].$$

4.3. Ventrículo derecho sano

El potencial de acción varía entre células en el endocardio y epicardio [72]. En las figuras 4.7 y 4.8 podemos ver las diferencias entre los potenciales de acción del endocardio y epicardio en un ventrículo canino y uno humano. El potencial de acción del epicardio presenta una morfología de “pico y domo” que no se tiene en el endocardio [56, 71].

Varios estudios que se han realizado en ventrículos caninos, han sugerido que esta morfología presentada en las células epicárdicas se debe a la presencia de la corriente de I_{to} , que es más prominente en el epicardio que en el endocardio (de cuatro a cinco veces) [71, 72, 74]. También se ha demostrado que la intensidad de la corriente de I_{to} varía entre especies. Incluso se dice que la concentración I_{to} es mayor en hombres que en mujeres [39, 71].

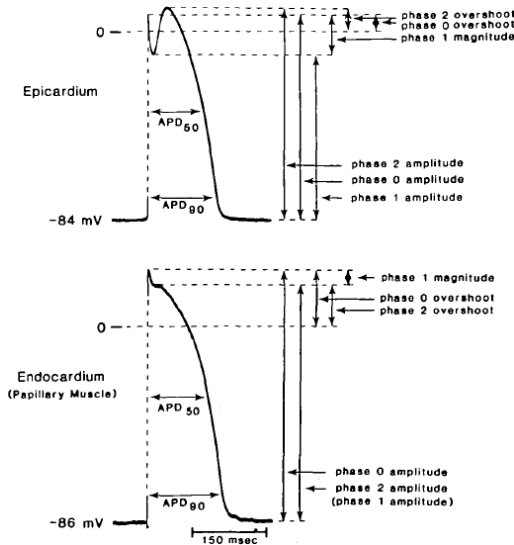


Figura 4.7: Potenciales de acción de células epicárdicas y endocárdicas de un ventrículo canino. Fuente: *Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium*, S.H. Litovsky y C. Antzelevitch

Dado que la corriente de I_{to} provoca la muesca en la fase 1 del potencial de acción, esto lleva a que la muesca sea más pronunciada en el epicardio que en el endocardio [114]. Estas diferencias con respecto a la participación de la corriente de I_{to} en el potencial de acción de este tipo de células, se han encontrado también en ventrículos de gatos y conejos [47, 52, 74].

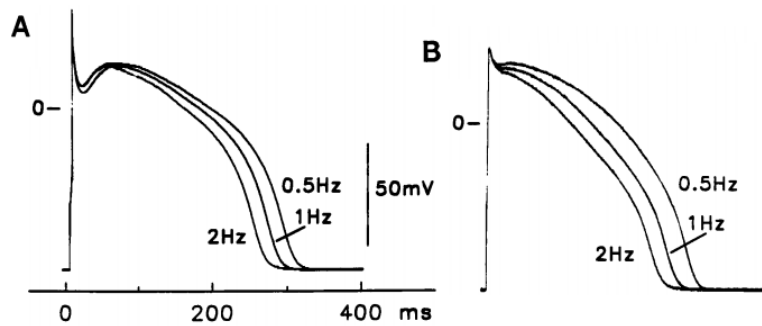


Figura 4.8: Potencial de acción del endocardio y epicardio de una célula de un ventrículo derecho humano. Modificado de: *Transmural heterogeneity of action potentials and I_{to1} in myocytes isolated from the human right ventricle*. Gui-Rong Li *et al.*

Litovsky y Antzelevich registraron potenciales de acción del endo-

cardio y epicardio de un ventrículo canino (figura 4.7) para estudiar las diferencias entre estos dos tejidos [71]. La duración del potencial de acción (DAP), las magnitudes y amplitudes de algunas de las fases de los potenciales de acción registrados se muestran en la tabla 4.3.

	Endocardio	Epicardio
Potencial de reposo	82.9±1.8	82.0±4.5
Amplitud		
Fase 0 (mV)	106.6±2.9	91.3±5.0
Fase 1 (mV)	99.4±3.1	76.9±6.1
Fase 2 (mV)		91.2±5.0
Magnitud		
Fase 1 (mV)	7.4±2.9	14.3±5.6
DPA ₅₀ (ms)	130.0±13.7	117.0±11.4
DPA ₉₀ (ms)	164.0±13.6	143.8±12.6

Tabla 4.3: Mediciones del potencial de acción de un ventrículo canino. Fuente: *Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium*, S.H. Litovsky y C. Antzelevitch

En 1998, Gui-Rong Li *et al.* registraron potenciales de acción de células en ventrículos derechos de corazones humanos extirpados (figura 4.8) [56]. Se observó que la intensidad de la corriente I_{to} era 3 veces más potente en el epicardio que en el endocardio [56]. La duración de los potenciales de acción del endocardio y epicardio al 50 y 90 % de la repolarización se muestran en la tabla 4.4.

	Endocardio	Epicardio
Potencial de reposo	-81±3	-82±2
DPA ₅₀ (ms)	198±33	227±15
DPA ₉₀ (ms)	263±33	271±13

Tabla 4.4: Potencial de reposo y duración de los potenciales de acción del endocardio y epicardio del ventrículo derecho humano. Fuente: *Transmural heterogeneity of action potentials and I_{to1} in myocytes isolated from the human right ventricle*. Gui-Rong Li *et al.*

Los valores mostrados en la tabla 3.4 dados por Bernus *et al.* [20], son parámetros para células endocárdicas y epicárdicas del ventrículo derecho. Estos datos tomaron de base la información dada por Morgan *et al.* [79].

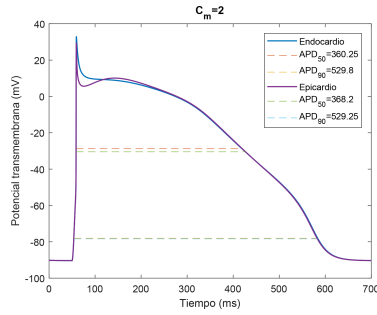


Figura 4.9: Soluciones del modelo de Bernus *et al.* para el potencial transmembrana del endocardio y epicardio con $C_m = 2$.

Bernus *et al.* dieron un valor para la capacitancia celular de $C_m = 2$ y es descrita por unidad de superficie. Con los valores mostrados en la tabla 4.4 (para el endocardio y epicardio) y $C_m = 2$, obtenemos las soluciones que se muestran en la figura 4.9.

Sin embargo, estas soluciones no coinciden con las mostradas en el artículo de Bernus *et al.* (figura 4.10). Observamos que tanto la altura como la duración del potencial de acción difieren entre ambas figuras.

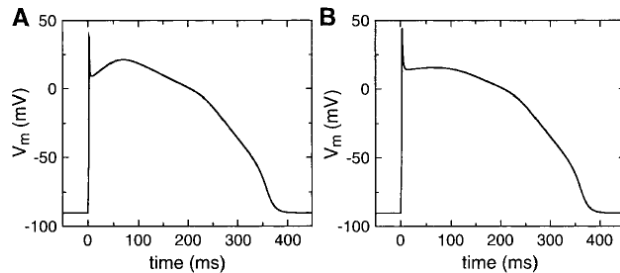


Figura 4.10: Soluciones para células del epicardio (A) y endocardio (B) presentadas en *A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells*, Bernus *et al.*

En el artículo de Priebe y Beuckelmann [84], donde se describe el modelo del que partieron Bernus *et al.*, dice que todas las corrientes son calculadas para 1 pF de la capacitancia de la célula.

Dado que, bajo nuestro punto de vista, no queda claro la interpretación de C_m , las unidades en que se mide, el valor que debe tener la capacitancia celular ni como este parámetro afecta la DPA, se optó por usar un valor que nos ayude a ajustar la DPA sin modificar los demás parámetros del modelo.

Usando $C_m = 1$ se obtienen soluciones que son más parecidas a las mostradas por Bernus *et al.* (lado izquierdo de la figura 4.11). En las simulaciones anteriores hechas en este trabajo con el modelo de Bernus *et al.*, se usó este valor para la capacitancia.

Para los casos 1 y 2, queremos que las DPA al 50 y 90 % de la repolarización del potencial de acción esté dentro de los rangos de la tabla 4.4, que corresponden a mediciones hechas en potenciales de acción de un ventrículo derecho humano. Usando $C_m = 0.57$ nos acercamos mucho a estos rangos (lado derecho de la figura 4.11).

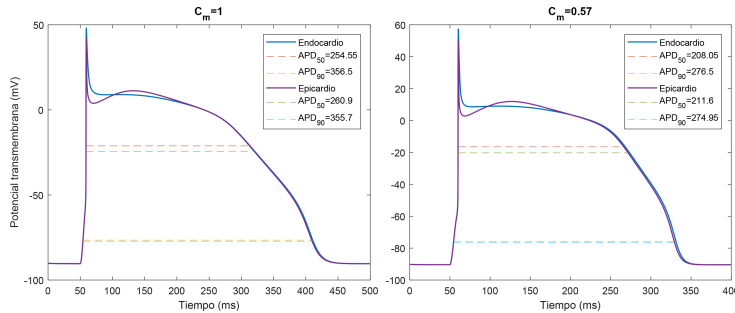


Figura 4.11: Soluciones del modelo de Bernus *et al.* para el potencial transmembrana del endocardio y epicardio con $C_m = 0.57$ y $C_m = 1$.

Para reducir la DPA en el modelo de Priebe y Beuckelmann [84], se manipularon las corrientes I_{K_r} y I_{K_s} . Sin embargo, para el modelo reducido de Bernus *et al.* [20], estas dos corrientes fueron fusionadas en la corriente I_K . Así, para ampliar la DPA del endocardio se usó $g_K = 0.017$. Para que la DPA₅₀ del epicardio estuviera dentro del rango se usó $g_K = 0.0189$.

Para subir un poco la meseta del endocardio se usó $g_{to} = 0.09$. Ya que el I_{to} es de 3 a 4 veces más intenso en el epicardio que en el endocardio, se cumple aproximadamente esta proporción.

Con estos cambios, las DPA₅₀ y DPA₉₀ del endocardio y epicardio entran en los rangos dados por Rong Li *et al.* (tabla 4.4). Además cumplen que la DPA del endocardio es mayor que el epicardio.

Los parámetros propuestos para las células endocárdicas y epicárdicas del ventrículo derecho sano se muestran en la siguiente tabla 4.5 y las

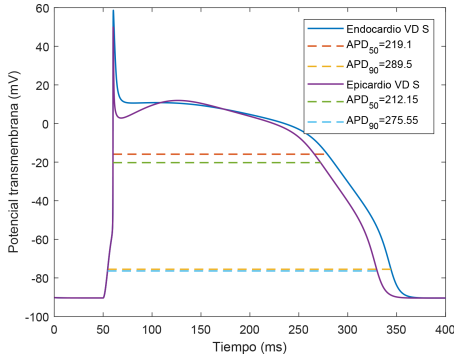


Figura 4.12: Soluciones propuestas para el endocardio y epicardio del ventrículo derecho sano.

soluciones obtenidas a partir de estos parámetros se muestran en la figura 4.12.

		p	V_{shift}	g_{Na}	g_{Ca}	g_{to}	g_K
1	Endo VD S	1/2.8	-12	16	0.064	0.09	0.0170
2	Epi VD S	1	0	16	0.064	0.40	0.0189

Tabla 4.5: Parámetros propuestos para las células endocárdicas y epicárdicas del ventrículo derecho sano.

En la tabla 4.6 se muestran las mediciones de las alturas y duraciones del potencial de acción definidas en la sección 4.1.

	Endo VD S	Epi VD S
H	149.0514	140.3183
H_{muesca}	48.0307	47.0643
H_{domo}	0.2133	9.1117
D_{muesca}	20.3000	8.1000
D_{domo}	42.8000	138.0000
D_{md}	24.7500	54.5500
DPA_{50}	219.1000	212.1500
DPA_{90}	289.5000	275.5500
A_{muesca}	975.0230	381.2205
A_{domo}	9.1296	1257.4112
A_{md}	5.2615	449.4289
A	24476.1292	22920.3711

Tabla 4.6: Mediciones de los potenciales de acción de las soluciones propuestas para el endocardio y epicardio del ventrículo derecho sano.

4.4. Tracto de salida del ventrículo derecho sano

Kurita et al. registraron potenciales de acción de dos sitios del epicardio del TSVD (figura 4.13B) en un paciente control (sin el Síndrome de Brugada) [68]. No se registraron potenciales de acción en el endocardio del TSVD en pacientes control. Tampoco se da mucha información sobre las características de estos potenciales. Es posible que esto se deba a que la técnica usada para obtener estos registros es del tipo invasiva.

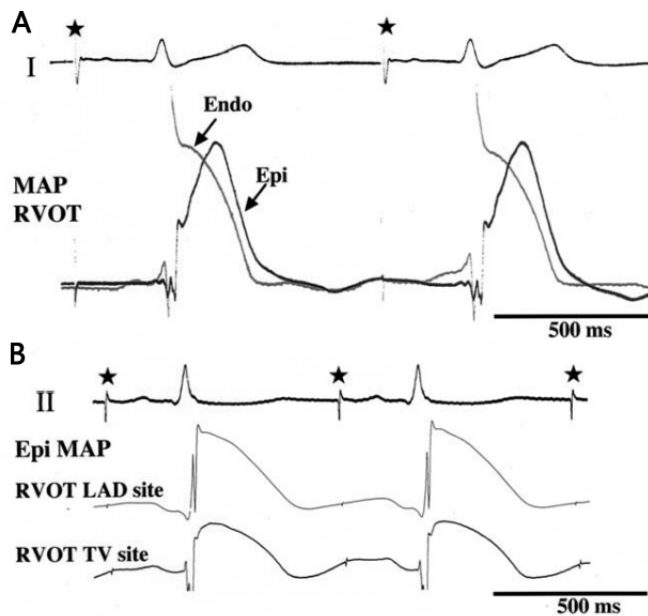


Figura 4.13: **A.** Potenciales de acción del endocardio y epicardio del TSVD de un paciente con Síndrome de Brugada. **B.** Potenciales de acción de dos sitios del epicardio del TSVD de un paciente sin el Síndrome de Brugada. MAP= monophasic action potential, RVOT= right ventricular outflow tract, LAD= left anterior descending coronary artery, TV= tricuspid valve. Fuente: *The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada Syndrome*. Kurita et al.

Dado que estos registros son la única información que tenemos acerca de la morfología de los potenciales de acción del TSVD, se usarán estos como base para simular los potenciales de acción de esta zona a partir de los parámetros propuestos para el caso del ventrículo derecho sano.

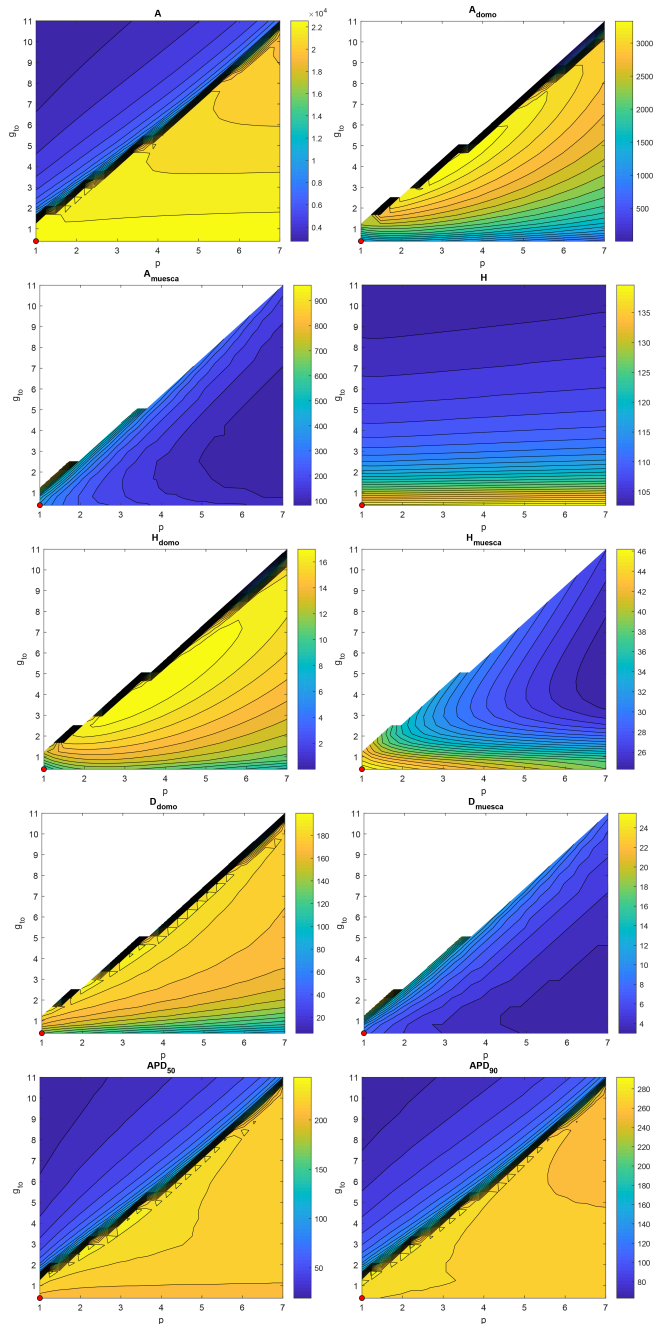


Figura 4.14: Curvas de nivel de las mediciones del potencial de acción, el domo y la muesca cuando se varían simultáneamente los parámetros p y g_{to} . Tomando de referencia el valor $p = 1$ y $g_{to} = 0.4$ (punto rojo).

$g_{to} \setminus p$	H_{domo}										MaxCol	
	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9		4
3	17.227	17.149	17.067	16.983	16.897	16.811	16.724	16.636	16.549	16.461	16.374	17.227
3.2	17.426	17.354	17.276	17.194	17.109	17.023	16.935	16.847	16.758	16.669	16.580	17.426
3.4	17.583	17.528	17.460	17.384	17.303	17.218	17.132	17.044	16.955	16.865	16.775	17.583
3.6	17.662	17.652	17.608	17.547	17.475	17.395	17.312	17.226	17.138	17.049	16.959	17.662
3.8	17.565	17.677	17.694	17.667	17.614	17.548	17.472	17.391	17.306	17.219	17.130	17.694
4	16.812	17.457	17.654	17.710	17.703	17.664	17.605	17.534	17.456	17.374	17.288	17.710
4.2	3.267	13.900	17.256	17.588	17.698	17.718	17.695	17.646	17.582	17.508	17.429	17.718
4.4	0.102	1.624	10.530	16.902	17.468	17.654	17.711	17.707	17.671	17.616	17.548	17.711
4.6	NaN	NaN	0.762	4.157	16.204	17.274	17.574	17.679	17.702	17.682	17.636	17.702
4.8	NaN	NaN	NaN	0.303	2.198	13.864	16.966	17.451	17.622	17.678	17.677	17.678
5	NaN	NaN	NaN	NaN	0.072	1.166	5.517	16.434	17.271	17.536	17.634	17.634
MaxFila	17.662	17.677	17.694	17.710	17.703	17.718	17.711	17.707	17.702	17.682	17.677	17.718

Tabla 4.7: Se muestran las alturas del domo obtenidas para $3 \leq p \leq 4$ y $3 \leq g_{to} \leq 5$. El valor máximo se obtiene cuando $p = 3.5$ y $g_{to} = 4.2$.

$g_{to} \setminus p$	D_{domo}										MaxCol	
	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9		4
3	185.60	184.70	183.90	183.20	182.50	181.85	181.25	180.70	180.15	179.55	179.05	185.60
3.2	187.65	186.55	185.65	184.80	184.00	183.30	182.65	182.05	181.45	180.85	180.35	187.65
3.4	189.95	188.60	187.50	186.50	185.60	184.75	184.00	183.40	182.70	182.15	181.55	189.95
3.6	192.90	191.05	189.55	188.30	187.25	186.30	185.45	184.70	184.00	183.30	182.70	192.90
3.8	196.95	194.15	192.05	190.45	189.10	187.95	186.95	186.05	185.25	184.55	183.85	196.95
4	204.25	198.75	195.40	193.10	191.30	189.85	188.60	187.55	186.65	185.80	185.00	204.25
4.2	94.15	208.05	200.85	196.80	194.15	192.15	190.55	189.25	188.15	187.15	186.30	208.05
4.4	20.95	67.55	184.60	203.35	198.35	195.20	193.00	191.30	189.85	188.65	187.60	203.35
4.6	NaN	NaN	47.65	104.95	206.55	200.05	196.40	193.85	191.95	190.40	189.10	206.55
4.8	NaN	NaN	NaN	31.55	76.30	206.70	202.10	197.60	194.75	192.60	190.95	206.70
5	NaN	NaN	NaN	NaN	17.30	56.40	121.55	204.65	199.00	195.65	193.30	204.65
MaxFila	204.25	208.05	200.85	203.35	206.55	206.70	202.10	204.65	199.00	195.65	193.30	208.05

Tabla 4.8: Se muestran las duraciones del domo obtenidas para $3 \leq p \leq 4$ y $3 \leq g_{to} \leq 5$. El valor máximo se obtiene cuando $p = 3.1$ y $g_{to} = 4.2$.

$g_{to} \setminus p$	D_{muesca}										MinCol	
	3	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9		4
3	8.15	7.80	7.45	7.10	6.85	6.60	6.35	6.15	5.95	5.80	5.65	5.65
3.2	8.75	8.30	7.90	7.55	7.25	6.95	6.70	6.45	6.25	6.05	5.85	5.85
3.4	9.45	8.90	8.40	8.00	7.65	7.35	7.05	6.75	6.55	6.30	6.10	6.10
3.6	10.20	9.55	9.00	8.55	8.10	7.75	7.40	7.10	6.85	6.60	6.40	6.40
3.8	11.15	10.35	9.70	9.10	8.65	8.20	7.85	7.50	7.20	6.90	6.65	6.65
4	12.35	11.30	10.50	9.80	9.20	8.70	8.30	7.90	7.55	7.25	7.00	7.00
4.2	14.15	12.60	11.45	10.60	9.90	9.30	8.80	8.35	7.95	7.60	7.30	7.30
4.4	18.20	14.55	12.80	11.60	10.70	10.00	9.40	8.85	8.40	8.05	7.70	7.70
4.6	NaN	NaN	15.05	13.05	11.75	10.80	10.05	9.45	8.95	8.50	8.10	8.10
4.8	NaN	NaN	NaN	15.75	13.35	11.95	10.95	10.15	9.50	9.00	8.55	8.55
5	NaN	NaN	NaN	NaN	16.90	13.65	12.10	11.05	10.25	9.60	9.05	9.05
MinFila	8.15	7.8	7.45	7.1	6.85	6.6	6.35	6.15	5.95	5.8	5.65	5.65

Tabla 4.9: Se muestran las duraciones de la muesca obtenidas para $3 \leq p \leq 4$ y $3 \leq g_{to} \leq 5$. El valor máximo se obtiene cuando $p = 4$ y $g_{to} = 3$.

De los dos potenciales de acción mostrados en la figura 4.13B, se decidió tomar como referencia el de la parte inferior, ya que este representa mejor la morfología de domo y muesca característica del epicardio y que no se presenta en el endocardio [56, 68, 71].

Para la elección de los parámetros para el endocardio y epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD) en situación sana, se hicieron variaciones simultáneas de los parámetros p y g_{to} .

Esto con el fin de entender los cambios que se provocan en el potencial de acción basándonos en las mediciones de altura, duración y área del potencial de acción, además de su domo y muesca.

Para esto se tomaron los rangos $1 \leq p \leq 7$ y $0.4 \leq g_{to} \leq 11$ con saltos de 0.25 y de 8.5 para p y g_{to} , respectivamente (figura 4.14).

El parámetro V_{shift} no se tomó en cuenta, ya que el potencial de acción no parece ser tan sensible a los cambios de este parámetro.

Como nos interesa asemejar la morfología del potencial de acción del epicardio del TSVD sano presentado en la parte inferior de la figura 4.13, en este caso nos enfocaremos en la altura del domo y las duraciones del domo y de la muesca, poniendo especial interés en la altura del domo.

Debido a que se observó que los valores mayores para la altura del domo se encontraban en el rango $3 \leq p \leq 4$ y $3 \leq g_{to} \leq 5$, se decidió hacer un refinamiento de la malla en ese rango, con saltos de 0.1 para p y 0.2 para g_{to} . Los datos obtenidos se muestran en las tablas 4.7-4.9 y están representados en la figura 4.15.

Dado que queremos tener un domo alto y largo, y una muesca estrecha, tomaremos tres candidatos para la combinación de p y g_{to} , que serán aquellos valores que alcanzan la altura máxima del domo, la duración máxima del domo y la duración mínima de la muesca.

Las mediciones de las soluciones en las que se encuentra el máximo de la altura del domo ($a = 3.5$ y $b = 4.2$), el máximo de la duración del domo ($a = 3.1$ y $b = 4.2$) y el mínimo de la duración de la muesca ($a = 4$ y $b = 3$), se muestran en la siguiente tabla.

	H_{domo}	D_{domo}	D_{muesca}
$p = 3.5, \quad g_{to} = 4.2$	17.7184	192.15	9.30
$p = 3.1, \quad g_{to} = 4.2$	15.8997	208.05	12.60
$p = 4, \quad g_{to} = 3$	16.3739	179.05	5.65

Tabla 4.10: Mediciones del potencial de acción para los valores de p y g_{to} , en los que se alcanza la altura máxima del domo, la duración máxima de la muesca y la duración mínima de la muesca.

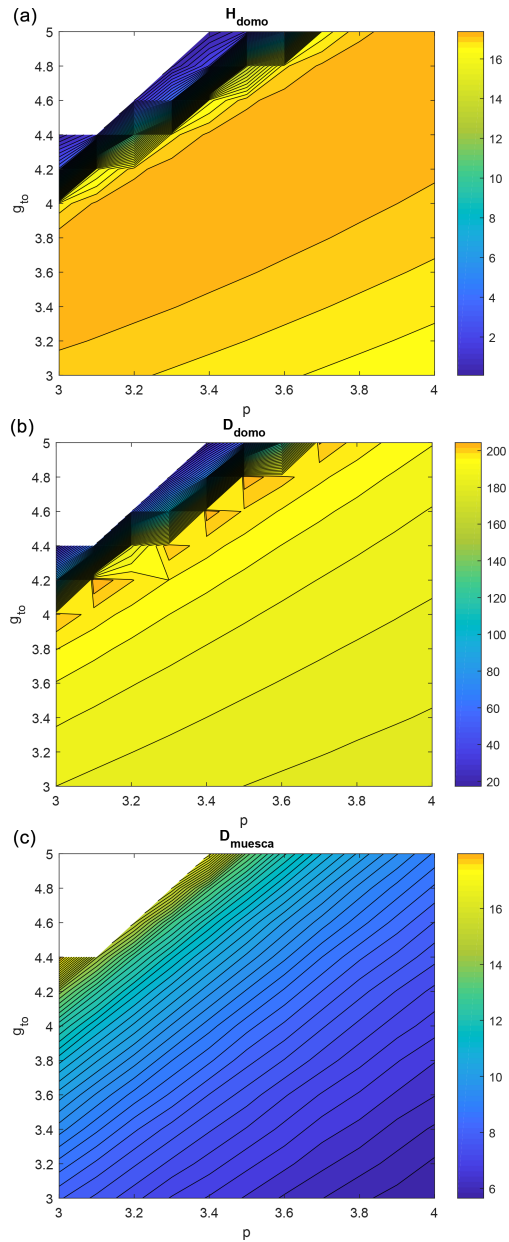


Figura 4.15: En las gráficas se muestran la altura del domo (a), duración del domo (b) y duración de la muesca (c).

Después de elegir los valores de p y g_{to} que se usarán para el caso del epicardio del TSVD sano, se deberá elegir algún criterio para aplicar un cambio análogo para el caso del endocardio.

Una propuesta sería calcular la diferencia de los parámetros del caso del epicardio del ventrículo derecho sano y los del caso del epicardio del TSVD sano y tomarla como un incremento para los parámetros del caso del endocardio del ventrículo derecho sano y así obtener los parámetros para el caso del endocardio del TSVD.

Otra propuesta sería tomar la proporción de los parámetros del caso del epicardio del TSVD sano con respecto a los parámetros del caso del epicardio del ventrículo derecho sano, y así con esta proporción obtener los parámetros para el caso del endocardio del TSVD sano a partir de los parámetros del caso del endocardio del ventrículo derecho sano.

Sean a y b los valores elegidos para p y g_{to} para el epicardio del TSVD sano, respectivamente, p_1 y p_2 valores de p del endocardio y epicardio del ventrículo derecho sano, respectivamente, y $g_{to,1}$ y $g_{to,2}$ los valores de g_{to} para el endocardio y epicardio del ventrículo derecho sano, respectivamente.

Definimos a α_i y β_i ($i = 1, 2$) como los valores tentativos para p y g_{to} , respectivamente, para el caso del endocardio del TSVD sano, de la siguiente forma:

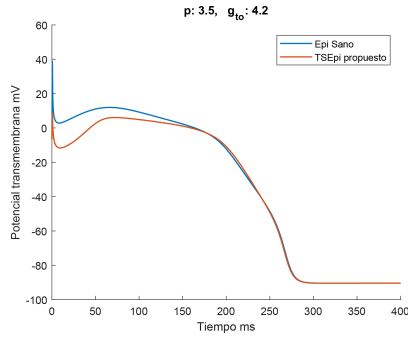
$$\begin{aligned}\alpha_1 &= p_1 + (a - p_2), & \beta_1 &= g_{to,1} + (b - g_{to,2}), \\ \alpha_2 &= \frac{a \cdot p_1}{p_2}, & \beta_2 &= \frac{b \cdot g_{to,1}}{g_{to,2}}.\end{aligned}$$

Con estas definiciones se hacen las siguientes propuestas para la elección de los parámetros p y g_{to} para el caso del endocardio del TSVD sano.

- Propuesta 1: tomamos $p = \alpha_1$ y $g_{to} = \beta_1$.
- Propuesta 2: tomamos $p = \alpha_2$ y $g_{to} = \beta_2$.
- Propuesta 3: tomamos $p = \alpha_1$ y $g_{to} = \beta_2$.
- Propuesta 4: tomamos $p = \alpha_2$ y $g_{to} = \beta_1$.

Estas propuestas se aplicarán para los valores de p y g_{to} , mostrados en la tabla 4.10. Después se elegirá cuál de estas propuestas será el mejor criterio basándonos en las soluciones obtenidas para el endocardio del TSVD sano.

Figura 4.16: Soluciones del potencial transmembrana para el epicardio del ventrículo derecho sano y del TSVD sano propuesto con $p = 3.5$ y $g_{to} = 4.2$.



Para el valor máximo de H_{domo} se toma $a = 3.5$ y $b = 4.2$ (tabla 4.7). La solución para el epicardio del TSVD sano con estos cambios se muestran en la figura 4.16. Calculando los valores para α_i y β_i , con $i = 1, 2$, tenemos:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 2.8571, & \beta_1 &= 3.89, \\ \alpha_2 &= 1.25, & \beta_2 &= 0.945. \end{aligned}$$

En la figura 4.17 se muestra la comparación de las soluciones del potencial transmembrana del endocardio del ventrículo derecho sano contra cada una de las soluciones del potencial transmembrana obtenidas a partir de cada una de las 4 propuestas.

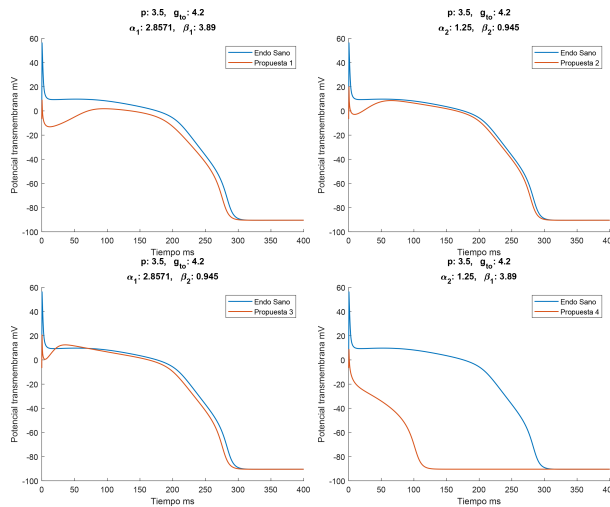


Figura 4.17: Soluciones de las 4 propuestas con $a = 3.5$ y $b = 4.2$.

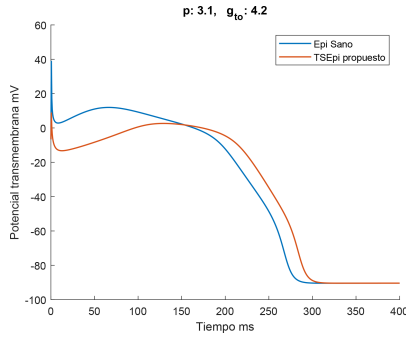


Figura 4.18: Soluciones para el potencial transmembrana para el epicardio del ventrículo derecho sano y del TSVD sano propuesto con $p = 3.1$ y $g_{to} = 4.2$

Para el valor máximo de D_{domo} se toma $a = 3.1$ y $b = 4.2$ (tabla 4.8). La solución para el epicardio del TSVD sano con estos cambios se muestra en la figura 4.18. Calculando los valores para α_i y β_i , con $i = 1, 2$, tenemos:

$$\begin{aligned}\alpha_1 &= 2.4571, & \beta_1 &= 3.89, \\ \alpha_2 &= 1.1071, & \beta_2 &= 0.945.\end{aligned}$$

En la figura 4.19 se muestra la comparación de las soluciones del potencial transmembrana del endocardio del ventrículo derecho sano contra cada una de las soluciones del potencial transmembrana obtenidas a partir de cada una de las 4 propuestas.

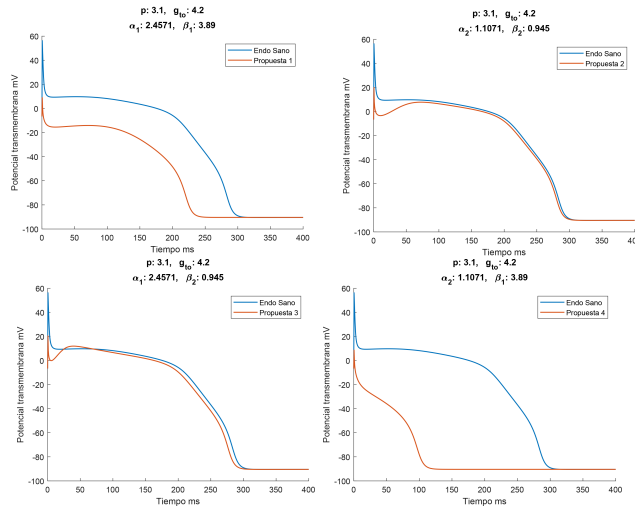
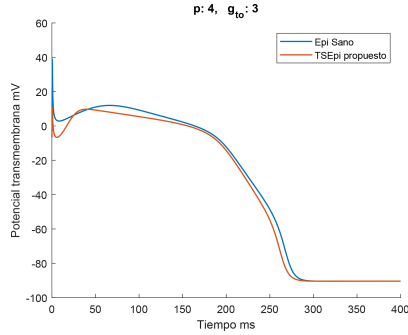


Figura 4.19: Soluciones de las 4 propuestas con $a = 3.1$ y $b = 4.2$.

Figura 4.20: Soluciones para el potencial transmembrana para el epicardio del ventrículo derecho sano y del TSVD sano propuesto con con $p = 4$ y $g_{to} = 3$.



Para el valor mínimo de D_{muesca} se toma $a = 4$ y $b = 3$ (tabla 4.9). La solución para el epicardio del TSVD sano con estos cambios se muestra en la figura 4.20. Calculando los valores para α_i y β_i , con $i = 1, 2$, tenemos:

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 3.3571, & \beta_1 &= 2.69, \\ \alpha_2 &= 1.4286, & \beta_2 &= 0.675. \end{aligned}$$

Se implementaron las 4 propuestas para los valores para los parámetros que se usarán para el caso del endocardio del TSVD sano. Las soluciones obtenidas en base de las 4 propuestas se muestran en la figura 4.21.

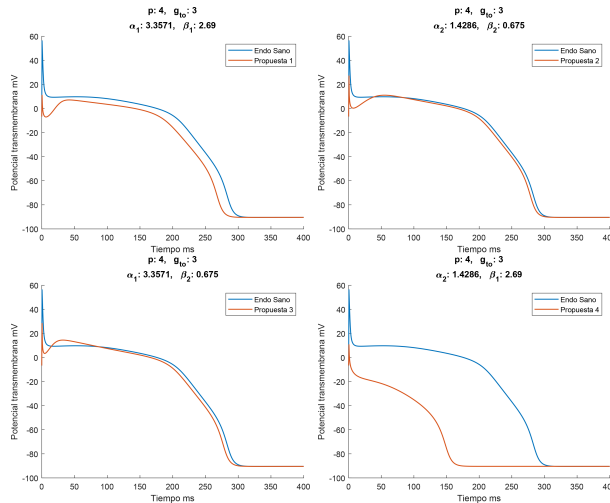


Figura 4.21: Soluciones de las 4 propuestas con $a = 4$ y $b = 3$.

Con estos datos podemos observar que tanto la altura como la duración del domo no varían tanto y la duración de la muesca se mantiene relativamente corta en los tres casos. Debido a esto y a que tenemos principal interés en la altura del domo, se decidió escoger los parámetros $p = 3.5$ y $g_{to} = 4.2$.

Basándonos en las soluciones de las propuestas para el epicardio se hará la elección del criterio que se usará para el caso del endocardio del TSVD sano.

Observando las figuras 4.17, 4.19 y 4.21, vemos que la propuesta 4 presenta una pérdida del domo mientras que el resto de las propuestas muestran una morfología de muesca-domo. Esto es razonable, ya que se aumenta la intensidad de la corriente de I_{to} . De entre todas las propuestas, la propuesta 2 es la que visualmente tiene una muesca y domo menos pronunciados, lo que la haría preferible.

Otra opción, que de alguna manera sería coherente con la literatura especializada, sería tomar la misma solución usada para el endocardio sano del ventrículo derecho para la solución del endocardio del TSVD sano.

Esta decisión se basaría en que en el endocardio, la corriente I_{to} no cambia del ventrículo derecho al TSVD, sólo en el epicardio, y se justifica en que se ha reportado que no se aprecian muchos cambios en los potenciales de acción del endocardio del TSVD con respecto al resto del endocardio del ventrículo derecho [68].

Puesto que no se tiene información más precisa, no nos atrevemos a elegir cualquiera de las dos opciones. Por este motivo, el caso 3 se dividirá en los casos 3a y 3b.

El caso en el que se toman los parámetros del endocardio del ventrículo derecho sano para el caso del endocardio del TSVD sano, se definirá como el caso 3a. El caso en el que se cambian los parámetros p y g_{to} para el caso del endocardio del TSVD sano, se definirá como el caso 3b.

Los parámetros para el caso del endocardio (casos 3a y 3b) y epicardio del TSVD sano (caso 4) se muestran en la tabla 4.11. Las soluciones para el potencial transmembrana para los casos 3b y 4, se muestran en la figura 4.22. La solución para el potencial transmembrana del endocardio del TSVD sano (caso 3a) es la misma que la solución del endocardio del ventrículo derecho sano (caso 1) y se muestra en la figura 4.12.

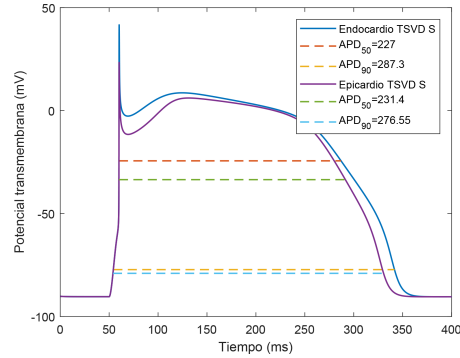


Figura 4.22: Soluciones propuestas para el endocardio y epicardio del tracto de salida del ventrículo derecho sano.

	p	V_{shift}	g_{Na}	g_{Ca}	g_{to}	g_K
3a Endo TSVD S	1/2.8	-12	16	0.064	0.09	0.0170
3b Endo TSVD S	1.25	-12	16	0.064	0.945	0.0170
4 Epi TSVD S	3.5	0	16	0.064	4.2	0.0189

Tabla 4.11: Parámetros propuestos para las células endocárdicas y epicárdicas del tracto de salida del ventrículo derecho sano.

Las mediciones de los potenciales de acción para los casos del endocardio (caso 3b) y epicardio del TSVD sano (caso 4) se presentan en la tabla 4.12. Las mediciones del endocardio del TSVD sano (caso 3b) son las mismas que para el endocardio del ventrículo derecho sano (caso 1) y se muestran en la tabla 4.6.

	Endo TSVD S	Epi TSVD S
H	132.0604	113.7776
H_{muesca}	44.3019	34.9157
H_{domo}	11.3042	17.6762
D_{muesca}	8.9500	9.2000
D_{domo}	171.6000	191.7000
D_{md}	51.3500	40.8000
DPA_{50}	227.0000	231.4000
DPA_{90}	287.3000	276.5500
A_{muesca}	396.5024	321.2245
A_{domo}	1939.8004	3388.5293
A_{md}	581.3177	673.7075
A	23323.9743	21858.8220

Tabla 4.12: Mediciones del potencial de acción de células endocárdicas y epicárdicas del tracto de salida del ventrículo derecho sano.

4.5. Tracto de salida del ventrículo derecho con el Síndrome de Brugada

En el 2010, Wilde *et al.* reportaron que el único estudio en el que se habían registrado potenciales de acción de las superficies endocárdicas y epicárdicas del TSVD en pacientes con Síndrome de Brugada, es el de Kurita *et al.* [68]. En este estudio, se grabaron potenciales de acción endocárdicos y epicárdicos del TSVD de pacientes con Síndrome de Brugada y pacientes que no lo padecían, durante una cirugía.

En la figura 4.13A se muestran los potenciales de acción del endocardio y epicardio del TSVD de un paciente con Síndrome de Brugada. Se puede observar la morfología de muesca y domo característica de los pacientes con Síndrome de Brugada. Esta morfología no se encontró en otras áreas del ventrículo [68].

La duración del potencial de acción, registrada al 90% de la repolarización, fue de 310 ms en el epicardio y 250 ms en el endocardio.

Para el caso del epicardio del TSVD con Síndrome de Brugada, se partirá de los parámetros del caso del epicardio del TSVD sano para simular el potencial de acción mostrado en la figura 4.13A.

Para poder simular la morfología del potencial de acción del epicardio mostrado en la figura 4.13A nos interesa bajar la altura del potencial de acción, aumentar la altura del domo y aumentar la duración de la muesca. Además nos interesa que el domo del potencial de acción esté más “centrado”.

El criterio usado para saber que corrientes manipular para tener la morfología del potencial de acción característico del Síndrome de Brugada, es la Hipótesis de Antzelevitch [114], esto es, el desequilibrio de las corrientes de entrada (sodio y calcio) y de salida (I_{to}).

Por esto se decidió modificar las conductancias de sodio (g_{Na}) y calcio (g_{Ca}). Para poder entender los cambios que causan estas conductancias al potencial de acción, se hicieron variaciones simultáneas de g_{Na} y g_{Ca} . Se tomaron los rangos $0.05 \leq g_{Ca} \leq 0.12$ y $0.1 \leq g_{Na} \leq 20$. El paso tomado para g_{Ca} fue de 0.001 y para g_{Na} se tomó un paso de 0.1 en el rango $0.1 \leq g_{Na} \leq 0.9$ y un paso de 1 en el rango $1 \leq g_{Na} \leq 20$ (figura 4.23).

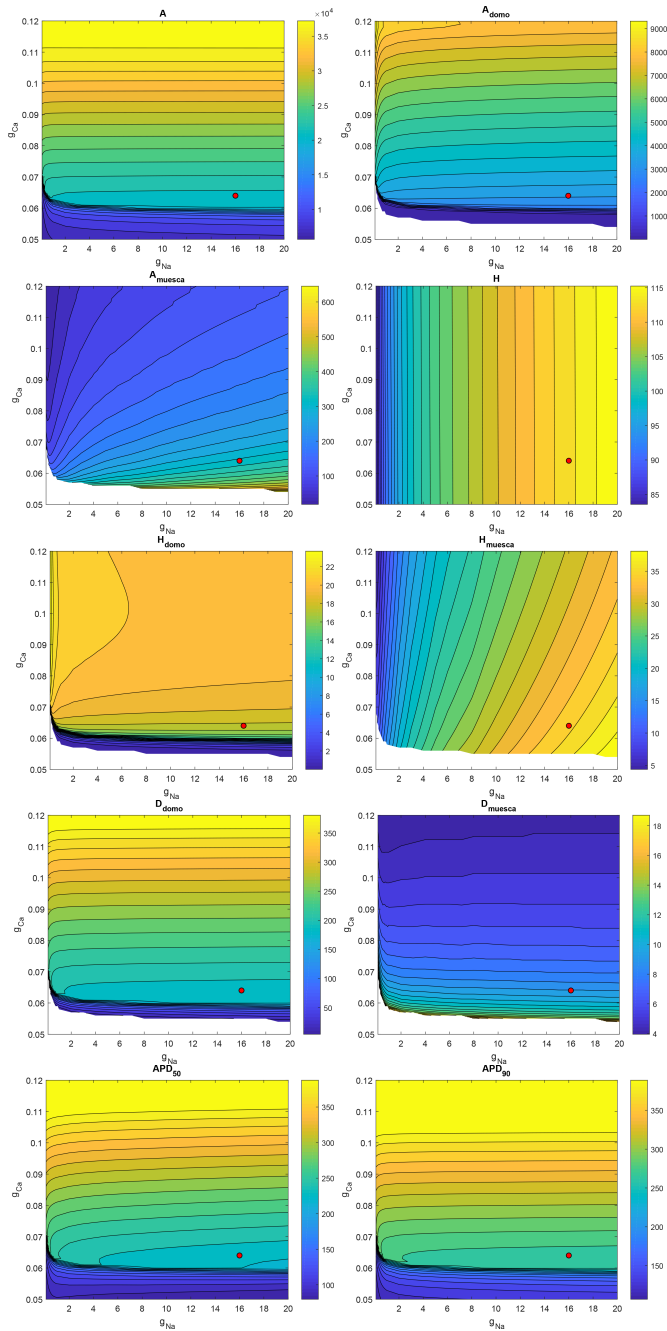


Figura 4.23: Curvas de nivel de las mediciones del potencial de acción, el domo y la muesca cuando se varían simultáneamente las conductancias de sodio y calcio. El punto rojo indica el valor de referencia: $g_{Na} = 16$ y $g_{Ca} = 0.064$.

4.5. Tracto de salida del ventrículo derecho con el Síndrome de Brugada

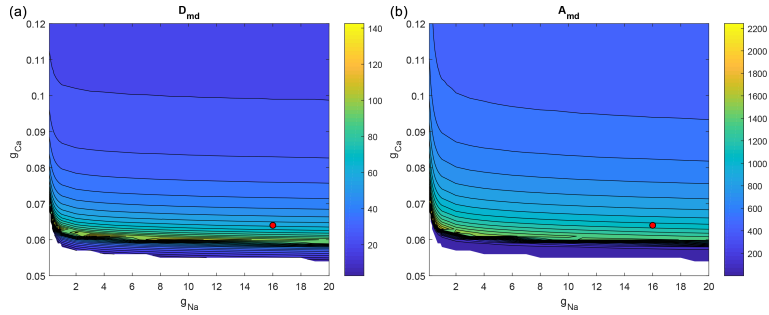


Figura 4.24: Curvas de nivel de la medición de D_{md} cuando se varían simultáneamente las conductancias de sodio y calcio. El punto rojo indica el valor de referencia: $g_{Na} = 16$ y $g_{Ca} = 0.064$.

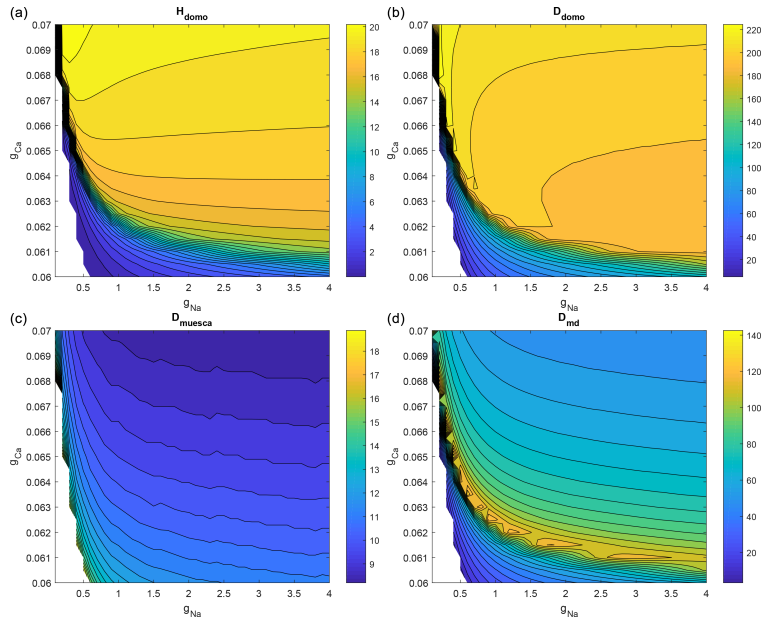


Figura 4.25: En las gráficas se muestran la altura del domo (a), duración del domo (b), la duración de la muesca (c) y duración de muesca-domo (d), en la malla refinada.

De la figura 4.23 podemos observar que los valores menores para la altura del potencial de acción se encuentran cuando g_{Na} es pequeña. Además, para aumentar la altura del domo se debe aumentar g_{Ca} . Para una muesca ancha, se necesita un valor pequeño para g_{Ca} .

Para obtener un domo centrado, se necesitaría que D_{md} sea grande, y por tanto g_{Ca} pequeña (figura 4.24).

Bajo estos argumentos, se decidió hacer un refinamiento en la malla en los rangos $0 \leq g_{Na} \leq 4$ y $0.06 \leq g_{Ca} \leq 0.07$ con pasos de 0.1 para la conductancia de sodio y de 0.0005 para la conductancia de calcio (figura 4.25).

Para bajar el pico del potencial de acción, se debe disminuir la conductancia de sodio, teniendo en cuenta en cómo estos cambios afectarán en la morfología del endocardio.

En la figura 4.26**b** vemos que cuando $g_{Na} = 1.7$, el potencial de acción del endocardio pierde su pico. Como no se desea afectar drásticamente la morfología del potencial de acción del endocardio, se deberá tomar un valor para la conductancia del sodio mayor a 1.7.

Tomando el valor $g_{Na} = 2$ (figura 4.26d), el pico de potencial de acción del endocardio se forma levemente. Tomando $g_{Na} = 2.5$ (figura 4.26d) podemos apreciar un pico bajo pero más pronunciado. Es por esto que se decidió tomar $g_{Na} = 2.5$.

Ahora, para aumentar la altura del domo y la duración de la muesca del potencial de acción se deberá modificar la conductancia de calcio.

De la figura 4.25 podemos observar que no se puede obtener un valor donde tanto la altura del domo y la duración de la muesca sean ambas grandes. Esto es debido a que cuando la altura del domo aumenta, la duración de la muesca disminuye, y cuando la altura del domo disminuye, la duración de la muesca aumenta.

Es por esto que se debe dar prioridad a alguna de las dos. Si se desea tener una muesca muy ancha, se debe bajar la conductancia de calcio. Pero si se desea obtener un domo alto (como en la figura 4.13**A**), se debe aumentar la conductancia de calcio.

Como nosotros deseamos asemejar los potenciales de acción presentados por Kurita *et al.* mostrados en la figura 4.13**A**, entonces optaremos por subir la conductancia de calcio.

4.5. Tracto de salida del ventrículo derecho con el Síndrome de Brugada

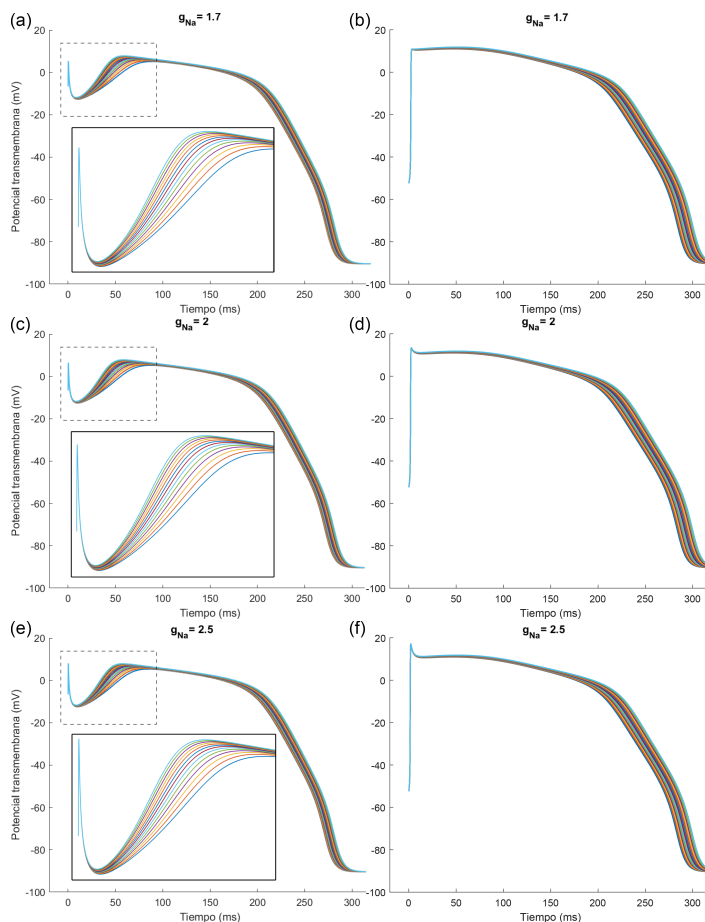


Figura 4.26: Soluciones del potencial transmembrana fijando g_{Na} y variando g_{Ca} de 0.064 a 0.07. En las figuras (a) y (b) se muestran las soluciones del epicardio del TSVD y endocardio del ventrículo derecho (respectivamente) cuando $g_{Na} = 1.7$, en las figuras (c) y (d) cuando $g_{Na} = 2$ y en las figuras (e) y (f) cuando $g_{Na} = 2.5$.

En la figura 4.26e se muestran las soluciones para el potencial transmembrana del TSVD tomando $g_{Na} = 2.5$ y variando g_{Ca} de 0.064 a 0.07. Para poder obtener un domo alto, sin que la duración de la muesca sea muy pequeña, se optó por tomar el valor medio de los rangos mencionados para g_{Ca} , esto es $g_{Ca} = 0.067$.

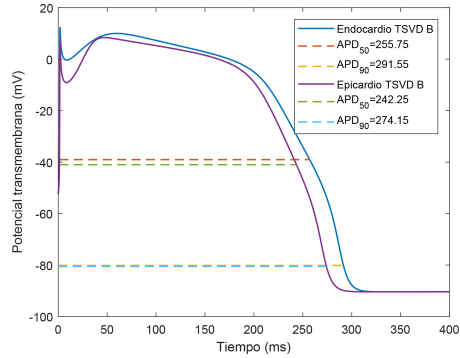


Figura 4.27: Soluciones propuestas para el endocardio y epicardio del TSVD con Síndrome de Brugada.

En la tabla 4.13 se presentan los valores de los parámetros propuestos para los casos del endocardio y epicardio del TSVD con Síndrome de Brugada.

En la figura 4.27 se muestran las soluciones para el potencial transmembrana (casos 7b y 8). La solución para el potencial transmembrana del endocardio del TSVD con Síndrome de Brugada para el caso 7a será la misma que el caso del endocardio del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada (figura 4.29).

	p	V_{shift}	g_{Na}	g_{Ca}	g_{to}	g_K
7a Endo TSVD B	1/2.8	-12	2.5	0.067	0.09	0.0170
7b Endo TSVD B	1.25	-12	2.5	0.067	0.945	0.0170
8 Epi TSVD B	3.5	0	2.5	0.067	4.2	0.0189

Tabla 4.13: Parámetros propuestos para las células endocárdicas y epicárdicas del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada.

Las mediciones de los potenciales de acción para los casos del endocardio (caso 7b) y epicardio del TSVD con Síndrome de Brugada se presentan en la tabla 4.14. Las mediciones para el caso 7a serán las mismas que para el endocardio del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada (tabla 4.16).

	Endo TSVD B	Epi TSVD B
H	102.760	97.859
H_{muesca}	12.680	16.551
H_{domo}	10.34	17.491
D_{muesca}	6.950	6.600
D_{domo}	168.550	192.050
D_{md}	50.800	38.750
DPA_{50}	255.750	242.800
DPA_{90}	291.550	274.200
A_{muesca}	88.129	109.240
A_{domo}	1742.900	3359.100
A_{md}	525.287	677.775
A	24136.000	22337.000

Tabla 4.14: Mediciones del potencial de acción de células endocárdicas y epicárdicas del tracto de salida del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada.

4.6. Ventrículo derecho con el Síndrome de Brugada

No hemos encontrado mucha información acerca de los potenciales de acción del ventrículo derecho (excluyendo el tracto de salida) de pacientes con Síndrome de Brugada. Es posible que esto se deba a que esa región sea irrelevante para el estudio del síndrome, ya que la morfología característica de los potenciales de acción en pacientes con Síndrome de Brugada, es exclusiva del epicardio del TSVD [68].

En varios estudios realizados por Antzelevitch *et al.* se han hecho experimentos en ventrículos derechos caninos, donde se estudian las diferencias electrofisiológicas entre el endocardio y el epicardio. En estos estudios se intenta asemejar los patrones electrocardiográficos y las características en los potenciales de acción en enfermedades como Isquemia y el Síndrome de Brugada [72, 67, 74].

Eckardt *et al.* registraron potenciales de acción de la pared del ventrículo derecho de un paciente con Síndrome de Brugada (figura 4.28). Los potenciales de acción fueron registrados en seis sitios, incluyendo el vértice del ventrículo y el tracto de salida. Sin embargo no se menciona si fueron tomados del endocardio o epicardio [43].

Debido a la falta de información acerca de esta zona cuando se presen-

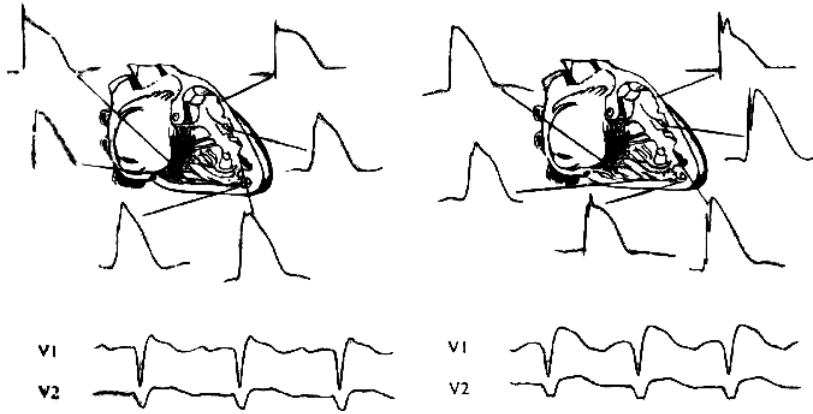


Figura 4.28: Potenciales de acción de seis sitios del ventrículo derecho de un paciente con Síndrome de Brugada antes (izquierda) y después (derecha) de la administración de ajmatina. Modificado de: *Transient local changes in right ventricular monophasic action potentials due to ajmaline in a patient with Brugada Syndrome*. Eckardt et al.

ta el Síndrome de Brugada y dado que, tanto la conductancia de sodio como la de calcio, no cambian entre el endocardio y el epicardio, se decidió tomar de referencia los parámetros usados para los casos del ventrículo derecho sano, y usando los valores de g_{Na} y g_{Ca} escogidos para los casos del TSVD con Síndrome de Brugada.

Los parámetros escogidos para los casos del endocardio y epicardio del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada se presentan en la tabla 4.15. Las soluciones para el potencial transmembrana para estos casos se muestran en la figura 4.29.

		p	V_{shift}	g_{Na}	g_{Ca}	g_{to}	g_K
5	Endo VD B	1/2.8	-12	2.5	0.067	0.09	0.0170
6	Epi VD B	1	0	2.5	0.067	0.40	0.0189

Tabla 4.15: Parámetros propuestos para las células endocárdicas y epicárdicas del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada.

Las mediciones de los potenciales de acción para los casos del endocardio y epicardio del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada se presentan en la tabla 4.16.

	Endo VD B	Epi VD B
H	107.5400	104.8200
H_{muesca}	6.1956	10.0280
H_{domo}	0.4647	8.8616
D_{muesca}	13.200	6.6000
D_{domo}	59.200	133.2500
D_{md}	33.850	55.8500
DPA_{50}	257.100	242.9500
DPA_{90}	295.500	279.2500
A_{muesca}	81.781	66.1860
A_{domo}	27.510	1180.8000
A_{md}	15.729	494.9191
A	25146.0000	23572.0000

Tabla 4.16: Mediciones de los potenciales de acción de las soluciones propuestas para el endocardio y epicardio del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada.

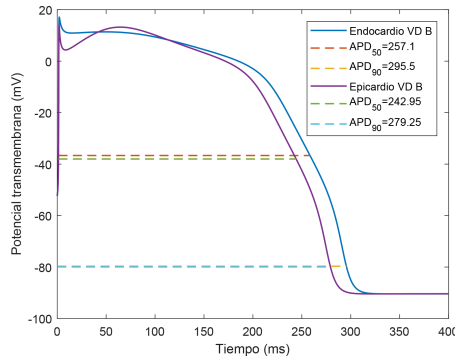


Figura 4.29: Soluciones propuestas para el endocardio y epicardio del ventrículo derecho con Síndrome de Brugada.

4.7. Resumen y conclusiones

En esta sección se hará un resumen de la calibración escogida en las secciones 4.3-4.6 para los casos de interés.

Recordemos que si se decide usar los mismos parámetros para todo el endocardio del ventrículo derecho incluyendo el tracto de salida, el caso 3a es el mismo que el caso 1 y el caso 7a es el mismo que el caso 5.

En la tabla 4.17 se presentan todos los parámetros propuestos para los casos de interés. Las columnas sombreadas corresponden a los parámetros a los que se les hicieron cambios con respecto a los parámetros presentados por Bernus *et al.* [20].

	Caso 1	Caso 2	Caso 3b	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7b	Caso 8
p	1/2.8	1	1.25	3.5	1/2.8	1	1.25	3.5
V_{shift}	-12	0	-12	0	-12	0	-12	0
g_{Na}	16	16	16	16	2.5	2.5	2.5	2.5
g_{Ca}	0.06400	0.06400	0.06400	0.06400	0.067	0.067	0.067	0.067
g_{to}	0.09000	0.40000	0.94500	4.20000	0.09000	0.40000	0.94500	4.20000
g_K	0.01700	0.01890	0.01700	0.01890	0.01700	0.01890	0.01700	0.01890
C_m	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57	0.57
g_{K1}	3.90000	3.90000	3.90000	3.90000	3.90000	3.90000	3.90000	3.90000
$g_{Na,b}$	0.00100	0.00100	0.00100	0.00100	0.00100	0.00100	0.00100	0.00100
$g_{Ca,b}$	0.00085	0.00085	0.00085	0.00085	0.00085	0.00085	0.00085	0.00085
g_{NaK}	1.30000	1.30000	1.30000	1.30000	1.30000	1.30000	1.30000	1.30000
g_{NaCa}	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000

Tabla 4.17: Parámetros propuestos para el modelo de Bernus para simular los ocho casos de interés.

En las figuras 4.30 y 4.31 se hace una comparación de los potenciales de acción de todos los tipos de células de interés en situación sana y con Síndrome de Brugada, respectivamente.

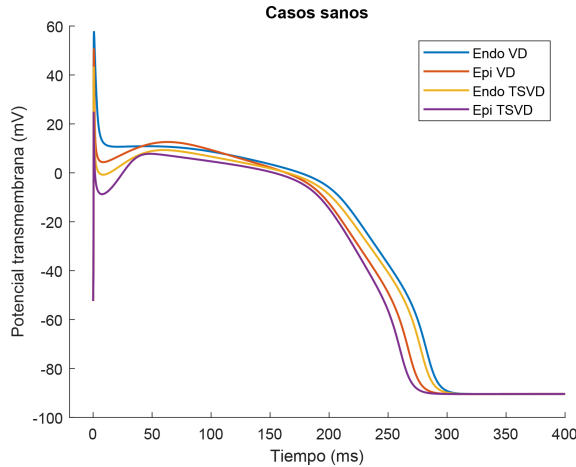


Figura 4.30: Comparación de las soluciones del potencial transmembrana de los distintos sitios de interés en situación sana.

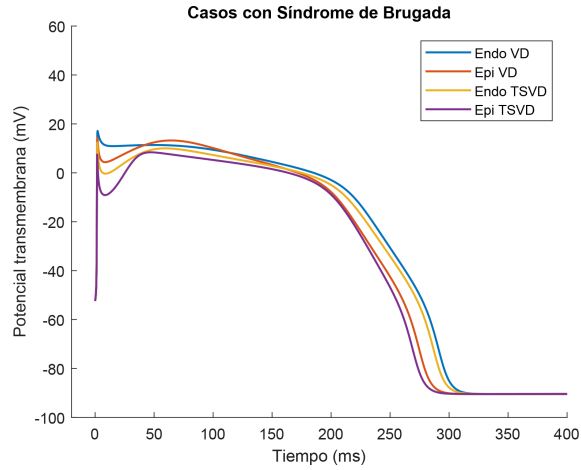


Figura 4.31: Comparación de las soluciones del potencial transmembrana de los distintos sitios de interés en situación con Síndrome de Brugada.

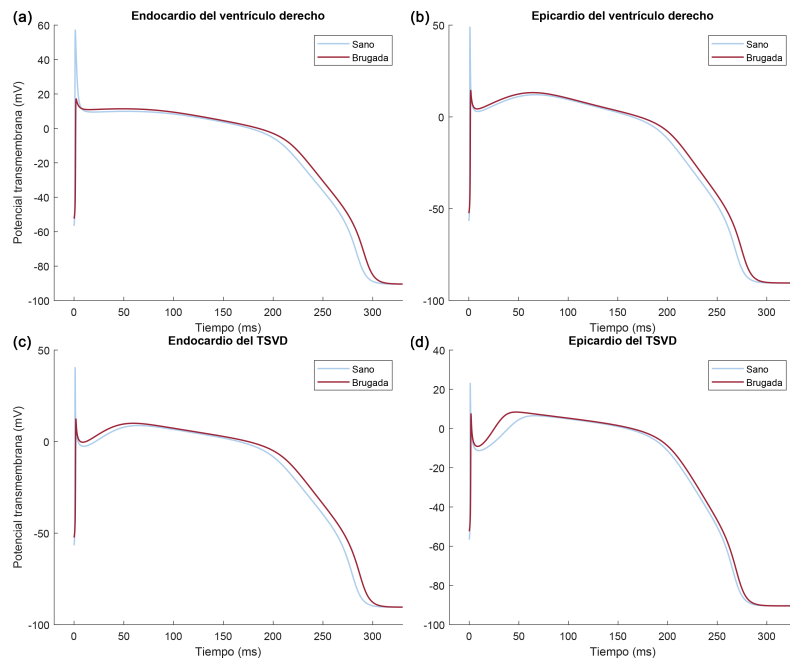


Figura 4.32: Comparación de cada tipo de célula en situación sana y con Síndrome de Brugada.

En la figura 4.32 se presenta cada célula por separado comparando la situación sana y con Síndrome de Brugada.

En las figuras 4.30-4.32 se usaron los casos 3b y 7b para los casos para las soluciones del potencial transmembrana del endocardio del TDVD sano y endocardio del TSVD con Síndrome de Brugada.

Podemos observar que para todos los casos, los cambios más notables que se presentan cuando se pasa del caso sano al caso con Síndrome de Brugada, son la reducción del pico del potencial de acción y un leve acortamiento de la DPA.

En los casos del epicardio del ventrículo derecho y del endocardio del TSVD (figuras 4.32b y 4.32c) podemos observar una muesca ligeramente más pronunciada. Para los casos del epicardio del TSVD (figura 4.32d), la pronunciación de la muesca es más marcada.

Esto refleja en cierta medida la morfología del potencial de acción presente en el Síndrome de Brugada, mediante cambios en ciertas corrientes iónicas.

Recordemos que la Hipótesis de Antzelevitch postula que el desequilibrio de las corrientes al final de la fase 1 del potencial de acción puede provocarse por el decremento de las corrientes de entrada (I_{Na} y I_{Ca}) o por el aumento de la corriente de salida (I_{to}).

Sin embargo, para acentuar la muesca y así representar el Síndrome de Brugada, observamos que era preferible aumentar la conductancia de calcio, lo cual va en contra de lo que pensamos que pasaría.

Aunque no se haya hecho en este trabajo, podría ser interesante estudiar como afectan las variaciones de g_K y g_{K1} en las duraciones del potencial de acción (DPA_{50} y DPA_{90}) e incluso en la muesca y el domo.

Capítulo 5

Calibración del modelo iónico de Rogers-McCulloch

Como el objetivo de este trabajo es proporcionar una herramienta para poder estudiar cualquier patología cardíaca (en nuestro caso el Síndrome de Brugada), entonces nos sería conveniente elegir un modelo iónico que represente la intervención de las corrientes iónicas que participan en el potencial de acción.

Esto hace que el modelo de Bernus *et al.* [20] sea un buen candidato que se podría utilizar. Sin embargo, a pesar de que el modelo de Bernus *et al.* consta de pocas ecuaciones en comparación de otros modelos, la complejidad de este modelo dificulta los cálculos, tanto analíticos como computacionales. Esto nos lleva a buscar otro modelo iónico alternativo que sea más sencillo de usar y manipular.

Debido a la formulación simple del modelo de Rogers-McCulloch [92], nos hace considerar a este modelo para nuestros fines. Pero un gran problema de esto, es que la solución para el potencial transmembrana del modelo de Rogers-McCulloch no representa por completo todas las fases del potencial de acción, como lo es la rápida subida de la fase 0, la muesca en la fase 1 (que es un elemento importante en el Síndrome de Brugada) y la fase meseta, mientras que la solución para el potencial transmembrana del modelo de Bernus representa mejor cada una de estas fases.

Comparando las soluciones para el potencial transmembrana del modelo de Rogers-McCulloch y el modelo de Bernus *et al.* (figura 5.1), usando los parámetros presentados en la literatura correspondiente [20, 92], podemos observar que estas soluciones no se parecen.

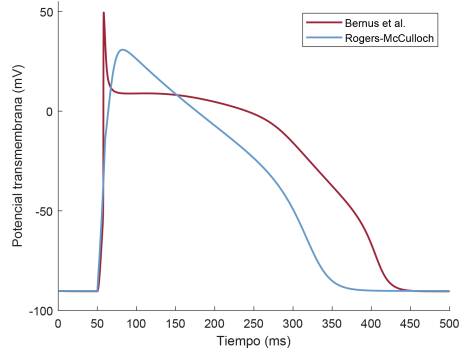


Figura 5.1: Comparación de las soluciones para el potencial transmembrana de los modelos de Bernus *et al.* y Rogers-McCulloch.

Debido a esto, se desea calibrar el modelo de Rogers-McCulloch para cada uno de los ocho tipo de células (ocho casos de interés) descritos en las secciones 4.3-4.6.

La idea es la siguiente: dado un potencial de acción de referencia (por ejemplo el dado por la solución de Bernus *et al.* en alguno de los casos de interés), buscar un conjunto de parámetros $p = (v_{peak}, a, b, c_1, c_2, c_3) \in \mathbb{R}^6$ tal que, el potencial de acción que surja de la solución del modelo de Rogers-McCulloch con esta elección de parámetros p , se parezca lo más posible al potencial de referencia. Este problema se abordará desde el marco teórico de la optimización [73].

Primero se planteará el problema teórico, que llamaremos problema de calibración, en el lenguaje de esta teoría. Se desarrollará un esquema de solución basándonos en la metodología de los multiplicadores de Lagrange [83], y unos algoritmos computacionales para su resolución numérica utilizando el método Forward-Backward Sweep [70], basándonos en el esquema anterior.

Finalmente, se discutirán los resultados y se ofrecerán las calibraciones del modelo de Rogers-McCulloch para cada uno de los casos de interés.

5.1. Potencial de acción de referencia

Para la elección del potencial de referencia, se puede tomar la solución del potencial transmembrana de cualquier modelo iónico que se desee usar. En nuestro caso, se eligió el modelo de Bernus *et al.* para genera el potencial de acción de referencia.

Después de elegir el modelo que se usará, se deberá buscar simular los potenciales de acción de los casos de interés (para el Síndrome de Brugada serían los ocho casos de interés descritos en las secciones 4.3-4.6).

Para cada caso de interés denotamos por

$$v_{ref} \in \mathbb{H}^1$$

al potencial transmembrana del modelo de referencia, sin fuente externa y con dato inicial adecuado, que active al potencial de acción.

5.2. Condiciones iniciales para el modelo de Rogers-McCulloch

A la hora de calibrar los parámetros del modelo de Rogers-McCulloch para que este se ajuste a otro modelo iónico de referencia, un punto clave es la fase 0 (o fase de despolarización).

En lugar de fijarnos en el valor inicial del potencial transmembrana (e imponer una condición del tipo $v_0 = v_{ref}(0)$, donde v_{ref} es el potencial transmembrana del modelo de referencia, y $w_0 = 0$), decidimos imponer una condición que fuerce el potencial transmembrana a tener un crecimiento repentino, en la medida de lo posible, similar al del modelo de referencia.

Nótese que en general el potencial transmembrana de las soluciones del modelo de Rogers-McCulloch tiene una capacidad de crecer súbitamente en la fase 0 muy limitada.

La condición inicial u_0 se tomará como una función que depende de los parámetros, esto es

$$u_0 \in C^1, \quad u_0 = (v_0, w_0) : \Omega \times \Omega \rightarrow \mathbb{R}^2.$$

Con esta idea, primero se deben calibrar las condiciones iniciales del modelo de referencia para que inicie en el tiempo $t = 0$ en la fase 0, y se imponen las condiciones iniciales.

$$\frac{dv}{dt}(0) = \theta, \tag{5.1}$$

$$\frac{dw}{dt}(0) = 0, \tag{5.2}$$

donde $\theta \simeq \frac{dv_{ref}}{dt}(0)$. Esto se justifica del siguiente modo: la variable auxiliar w en el modelo de Rogers-McCulloch regula la fase de repolarización, luego su efecto es el de disminuir v para hacerlo regresar al potencial de reposo v_{rest} .

Esto queda claro en la expresión de F_1 , donde el segundo sumando, que es en el que aparece w , está restando (los factores son todos no negativos en los casos de interés), teniendo como efecto la disminución de $\frac{dv}{dt}$.

Por este motivo, se escoge la condición $\frac{dw}{dt}(0) = 0$, asumiendo que w partirá de un valor w_0 , cercano a cero.

Por otro lado, para asemejar el crecimiento súbito de la fase 0, se escoge imponer la condición $\frac{dv}{dt}(0) = \theta$ donde $\theta \simeq \frac{dv_{ref}}{dt}(0)$ (dependiendo de si el sistema resultante da una solución $u_0 = (v_0, w_0)$ factible), que será por lo general un valor positivo y alto para la derivada.

Nótese que en general no será posible tomar $\theta = \frac{dv_{ref}}{dt}(0)$, por lo comentado anteriormente. Así, se tendrá $\theta < \frac{dv_{ref}}{dt}(0)$, donde θ será calibrado empíricamente.

De la segunda condición se obtiene claramente la ecuación

$$w_0 = \frac{v_0 - v_{rest}}{p_6}, \quad (5.3)$$

mientras que la primera da lugar a la ecuación

$$F_1(p, u_0) = \theta. \quad (5.4)$$

Ésta es una ecuación cúbica en v_0 dependiente de p y de θ . Fijado θ , definimos el polinomio cúbico:

$$\gamma(x) = \frac{p_4}{v_{amp}^2}(x - v_{rest})(x - v_{th})(p_1 - x) - \frac{p_5}{p_6 v_{amp}}(x - v_{rest})^2 - \theta,$$

para $x \in \mathbb{R}$ y $v_{amp} \neq 0$. Nótese que v_{amp} y v_{th} dependen de p . Entonces la ecuación (5.1) equivale a $\gamma(v_0) = 0$. Nótese que se puede escribir

$$\gamma(x) = \gamma_3 x^3 + \gamma_2 x^2 + \gamma_1 x + \gamma_0,$$

donde

$$\gamma_3 = \frac{p_4}{v_{amp}^2},$$

$$\begin{aligned}\gamma_2 &= \frac{p_4(p_1 + v_{th} + v_{rest})}{v_{amp}^2} - \frac{p_5}{p_6 v_{amp}}, \\ \gamma_1 &= -\frac{p_4(p_1 v_{th} + p_1 v_{rest} + v_{th} v_{rest})}{v_{amp}^2} - \frac{2p_5 v_{rest}}{p_6 v_{amp}}, \\ \gamma_0 &= \frac{p_1 p_4 v_{th} v_{rest}}{v_{amp}^2} - \frac{p_5 v_{rest}^2}{p_6 v_{amp}} - \theta.\end{aligned}$$

Nótese que γ depende de p y θ , y que la dependencia de θ aparece únicamente en el término independiente γ_0 .

Si $\gamma_3 \neq 0$ ($p_4 \neq 0$), ecuación anterior se puede reescribir como:

$$\tilde{\gamma}(v_0) = 0, \quad (5.5)$$

donde

$$\tilde{\gamma}(x) = x^3 + \tilde{\gamma}_2 x^2 + \tilde{\gamma}_1 x + \tilde{\gamma}_0$$

y

$$\begin{aligned}\tilde{\gamma}_2 &= \frac{\gamma_2}{\gamma_3} = -(p_1 + v_{th} + v_{rest}) + \frac{p_5 v_{amp}}{p_4 p_6}, \\ \tilde{\gamma}_1 &= \frac{\gamma_1}{\gamma_3} = p_1 v_{th} + p_1 v_{rest} + v_{th} v_{rest} - \frac{2p_5 v_{rest} v_{amp}}{p_4 p_6}, \\ \tilde{\gamma}_0 &= \frac{\gamma_0}{\gamma_3} = -p_1 v_{th} v_{rest} + \frac{p_5 v_{rest}^2 v_{amp}}{p_4 p_6} + \frac{v_{amp}^2 \theta}{p_4},\end{aligned}$$

Nótese que todas las expresiones están bien definidas ya que $p_j > 0$ para $j = 1, \dots, 6$ y $v_{amp} > 0$ si $p \in \Omega$.

Ahora, para encontrar la condición inicial v_0 se debe resolver la ecuación cúbica (5.5). Utilizando el método de Cardano [69], definimos

$$R = \frac{3\tilde{\gamma}_1 - \tilde{\gamma}_2^2}{3}, \quad Q = \frac{2\tilde{\gamma}_2^3 - 9\tilde{\gamma}_2\tilde{\gamma}_1 + 27\tilde{\gamma}_0}{27}$$

y el discriminante $\Delta = \left(\frac{Q}{2}\right)^2 + \left(\frac{R}{3}\right)^3$. Como nos interesa el caso en que (5.5) tenga tres raíces reales distintas, entonces se debe cumplir que $\Delta < 0$. En este caso, las raíces están dadas por

$$v_0^{(k+1)} = 2\sqrt{-\frac{R}{3}} \cos\left(\frac{\Theta + 2k\pi}{3}\right) - \frac{\tilde{\gamma}_2}{3}, \quad \text{para } k = 0, 1, 2,$$

$$\text{donde } \cos \Theta = -\frac{Q}{2} \sqrt{-\left(\frac{3}{R}\right)^3}.$$

De este modo obtenemos tres valores para v_0 . Sin embargo, sólo uno será de nuestro interés.

Denotando las raíces de $\tilde{\gamma}$ como r_1 , r_2 y r_3 de tal forma que se cumpla $r_1 < r_2 < r_3$, como se muestra en la figura 5.2. Nótese que r_i ($i = 1, \dots, 3$) depende de p .

Dado que se desea tomar el dato inicial de tal forma que esté por encima del valor umbral (para que el potencial de acción logre efectuarse), entonces se tomará

$$v_0 = r_2.$$

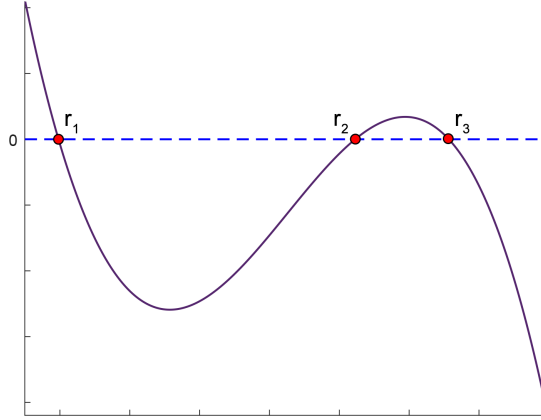


Figura 5.2: Polinomio cúbico $\tilde{\gamma}$ usado para la elección del dato inicial para el modelo de Rogers-McCulloch.

Definimos al conjunto Ω de la siguiente forma

$$\Omega = \{ p \in \mathbb{R}^6 : p_1 \neq v_{rest}, p_6 \neq 0, \Delta(p) < 0, \frac{\partial \gamma}{\partial x}(v_0(p), p) \neq 0, \text{ y } x = v_0(p) \}.$$

Bajo estas circunstancias, u_0 está bien definido como función de $p \in \Omega$ y además es una función diferenciable, por el teorema de la función implícita [100].

Denotamos $u_0 = (v_0, w_0)$ al dato inicial (dependiente de los parámetros) del modelo de Rogers-McCulloch. Entoces, dado $p \in \Omega$, $u_p = (v_p, w_p) \in \mathbb{H}^1 \times \mathbb{H}^1$ es la solución del problema de valor inicial:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dv_p}{dt}(t) = F_1(p, u_p(t)), \quad v_p(0) = u_0(p), \\ \frac{dw_p}{dt}(t) = F_2(p, u_p(t)), \quad w_p(0) = w_0(p). \end{array} \right\} \quad (5.6)$$

5.3. Problema de calibración

El problema de escrito anteriormente, se verá como un problema de aproximación [73].

Para esto, primero definiremos el conjunto de los parámetros para el modelo de Rogers-McCulloch. Para $i = 1, \dots, 6$, fijamos $\omega_i > 0$ y definimos el conjunto

$$\Omega = \{ (p_1, \dots, p_6) \in \mathbb{R}^6 : 0 \leq p_i \leq \omega_i \quad (i = 1, \dots, 6) \}.$$

Así, para cada $p \in \Omega$ existe una solución $u_p = (v_p, w_p) \in \mathbb{H}^1 \times \mathbb{H}^1$ del modelo de Rogers-McCulloch.

Se busca encontrar el $p \in \Omega$ tal que minimice la distancia de las funciones v_p a v_{ref} , esto es:

$$\inf_{p \in \Omega} \|v_p - v_{ref}\|_0.$$

Es decir, se desea encontrar $p_* \in \Omega$, si existe, tal que cumpla que

$$\|v_{p_*} - v_{ref}\|_0 \leq \|v_p - v_{ref}\|_0 \quad \text{para todo } p \in \Omega.$$

Este problema se puede replantear como un problema de distancia mínima con restricciones de igualdad. Dado el funcional

$$J : \Omega \longrightarrow \mathbb{R} \quad , \quad J(p) = \frac{1}{2} \|v_p - v_{ref}\|_0^2,$$

se busca resolver

$$\min_{p \in \Omega} J(v_p). \quad (5.7)$$

La metodología que se usará para caracterizar el óptimo de la solución del problema (5.7), será emplear el teorema de los multiplicadores de Lagrange [73], que se verá en la sección 5.4.

5.4. Método de los multiplicadores de Lagrange

El problema 5.7 se puede ver como un problema de aproximación con restricciones de igualdad:

$$\begin{aligned} & \min_{p \in \Omega} J(v_p) \\ & \text{sujeto al sistema} \end{aligned} \quad (5.6) \quad (5.8)$$

Para resolver el problema (5.8) se utilizará el teorema de los Multiplicadores de Lagrange [73].

Teorema 5.4.1 (Multiplicadores de Lagrange). Sean $J : X \rightarrow \mathbb{R}$ y $G : X \rightarrow Z$, donde X y Z son espacios de Hilbert. Si J tiene un extremo local bajo la restricción

$$G(x) = 0,$$

en el punto x_0 , entonces existe $z_0 \in Z^*$ (el espacio dual de Z) tal que la diferencial de Gateaux del funcional Lagrangiano

$$L(x, z_0) = J(x) + \langle z_0, G(x) \rangle$$

en cualquier dirección, se anula en x_0 .

Definimos los espacios $X = \mathbb{R}^6 \times (\mathbb{H}^1)^2$ y $Z = (\mathbb{H}^0)^2 \times \mathbb{R}^2$. Notemos que X y Z son espacios de Hilbert. Tenemos que

$$\begin{aligned} J : X &\rightarrow \mathbb{R}, & J(p, u) &= \frac{1}{2} \|v - v_{ref}\|_0^2, \\ G : X &\rightarrow Z, & G(p, u) &= (G_1(p, u), G_2(p, u), G_3(p, u), G_4(p, u)) \end{aligned}$$

donde $G_i : X \rightarrow Z$, para $i = 1, 2, 3, 4$, están definidas por las ecuaciones del sistema (5.6) de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} G_1(p, u) &= \frac{dv}{dt} - F_1(p, u), \\ G_2(p, u) &= \frac{dv}{dt} - F_2(p, u), \\ G_3(p, u) &= v(0) - v_0(p), \\ G_4(p, u) &= w(0) - w_0(p). \end{aligned}$$

El Lagrangiano $L : X \times Z^* \rightarrow \mathbb{R}$ de J está definido por:

$$L(p, u, \Phi^*) = J(p, u) + \Phi^*(G(p, u)),$$

donde $\Phi^* \in Z^*$. Por el teorema de representación de Riesz [66], Z es isomorfo a Z^* . Entonces, L puede ser reescrito como $L : X \times Z \rightarrow \mathbb{R}$ tal que

$$L(p, u, \Phi) = J(p, u) + \Phi(G(p, u))$$

donde $\Phi = (\phi, \psi, \chi, \eta) \in Z$ es el vector de los multiplicadores de Lagrange. Entonces:

$$\begin{aligned} L(p, u, \Phi) = & J(p, u) + \langle \phi, G_1(p, u) \rangle_{\mathbb{H}^0} + \langle \psi, G_2(p, u) \rangle_{\mathbb{H}^0} \\ & + \langle \chi, G_3(p, u) \rangle_{\mathbb{R}} + \langle \eta, G_4(p, u) \rangle_{\mathbb{R}}. \end{aligned}$$

Esto es:

$$\begin{aligned} L(p, u, \Phi) = & J(v) + \chi \left(v(0) - v_0(p) \right) + \eta \left(w(0) - w_0(p) \right) \\ & + \int_0^T \phi(t) \left[\frac{dv}{dt}(t) - F_1(p, u(t)) \right] dt + \int_0^T \psi(t) \left[\frac{dw}{dt}(t) - F_2(p, u(t)) \right] dt \end{aligned} \quad (5.9)$$

Para encontrar el óptimo de este problema, se deben encontrar las ecuaciones adjuntas y las condiciones de optimalidad asociadas al Lagrangiano, que se obtienen a partir de igualar a cero las diferenciales de Gateaux del Lagrangiano con respecto a las variables v , w y p_j ($1 \leq j \leq 6$). Para esto, primero calculamos las diferenciales de Gateaux con respecto a v y w .

Proposición 5.4.1. Si $\phi, \psi \in \mathbb{H}^1$, la diferencial de Gateaux de L con respecto a v con dirección $\tilde{v} \in \mathbb{H}^1$ es

$$\delta_{v, \tilde{v}} L(p, u, \Phi) = \phi(T) \tilde{v}(T) - (\phi(0) - \chi) \tilde{v}(0) - \int_0^T \mu(p, u(t), \Phi(t)) \tilde{v}(t) dt, \quad (5.10)$$

donde

$$\mu(p, u, \Phi) = \frac{d\phi}{dt} + \frac{\partial F_1}{\partial v}(p, u) \phi + \frac{\partial F_2}{\partial v}(p, u) \psi + v_{ref} - v. \quad (5.11)$$

La diferencial de Gateaux de L con respecto a w y con dirección $\tilde{w} \in \mathbb{H}^1$ es

$$\delta_{w, \tilde{w}} L(p, u, \Phi) = \psi(T) \tilde{w}(T) - (\psi(0) - \eta) \tilde{w}(0) - \int_0^T \nu(p, u(t), \Phi(t)) \tilde{w}(t) dt, \quad (5.12)$$

donde

$$\nu(p, u, \Phi) = \frac{d\psi}{dt} + \frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u) \phi + \frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u) \psi. \quad (5.13)$$

Ahora veamos cuáles son las condiciones necesarias y suficientes para que se anulen las expresiones (5.10) y (5.12). Para esto, primero consideremos el siguiente lema.

Teorema 5.4.2. Con la notación anterior para el Lagrangiano y asumiendo $\phi, \psi \in \mathbb{H}^1$, se tiene:

- a) $\delta_{v, \tilde{v}} L(p, u, \Phi) = 0$ para todo $\tilde{v} \in \mathbb{H}^1$ si y sólo si $\mu(p, u, \Phi) = 0$ c.t.p. $t \in [0, T]$, $\phi(T) = 0$ y $\phi(0) = \chi$.
- b) $\delta_{w, \tilde{w}} L(p, u, \Phi) = 0$ para todo $\tilde{w} \in \mathbb{H}^1$ si y sólo si $\nu(p, u, \Phi) = 0$ c.t.p. $t \in [0, T]$, $\psi(T) = 0$ y $\psi(0) = \eta$.

De esta proposición obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones consistente en un problema de valor final asociado a un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias lineales para ϕ y ψ con coeficientes variables, junto con dos ecuaciones algebraicas para χ y η :

$$\begin{cases} \frac{d\phi}{dt}(t) = -\frac{\partial F_1}{\partial v}(p, u)\phi(t) - \frac{\partial F_2}{\partial v}(p, u)\psi(t) + v_{ref}(t) - v(t), & \phi(T) = 0, \\ \frac{d\psi}{dt}(t) = -\frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u)\phi(t) - \frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u)\psi(t), & \psi(T) = 0, \\ \chi = \phi(0), & \eta = \psi(0). \end{cases} \quad (5.14)$$

Así, las derivadas parciales de F_1 y F_2 con respecto a u están dadas por

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial v} &= \frac{p_4}{v_{amp}^2} [(v - v_{rest})(p_1 - 2v + v_{th}) + (v - v_{th})(p_1 - v)] - \frac{p_5}{v_{amp}} w, \\ \frac{\partial F_1}{\partial w} &= -\frac{p_5}{v_{amp}} (v - v_{rest}), \\ \frac{\partial F_2}{\partial v} &= p_3, \\ \frac{\partial F_2}{\partial w} &= -p_3 p_6. \end{aligned}$$

Las ecuaciones (5.14) son llamadas las ecuaciones adjuntas del problema. Ahora encontraremos las condiciones de optimalidad. Para esto, calculamos las diferenciales de Gateaux del Lagrangiano con respecto a los p_i ($1 \leq i \leq 6$).

Proposición 5.4.2. Sea $\{e_1, \dots, e_6\}$ la base canónica de \mathbb{R}^6 . La diferencial de Gateaux del Lagrangiano con respecto a p_i con dirección e_i , para $i = 1, \dots, 6$, está dada por

$$\begin{aligned} \delta_{p_i} L(p, u, \Phi) &= -\chi \frac{\partial v_0}{\partial p_i}(p) - \eta \frac{\partial w_0}{\partial p_i}(p) \\ &\quad - \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_i}(p, u(t)) dt - \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_i}(p, u(t)) dt. \end{aligned} \quad (5.15)$$

Nótese que se conoce w_0 a partir de v_0 a través de la ecuación (5.3). Así, de esta ecuación se obtendrán las derivadas parciales de w_0 con respecto a p_i ($i = 1, \dots, 6$).

Lema 5.4.1. Si $p \in \Omega$, las derivadas parciales de w_0 , dada por la ecuación (5.3), con respecto a p_i con $i = 1, \dots, 6$, están dadas por:

$$\frac{\partial w_0}{\partial p_i}(p) = \frac{1}{p_6} \frac{\partial v_0}{\partial p_i}(p), \quad \text{para } i \neq 6, \quad (5.16)$$

$$\frac{\partial w_0}{\partial p_6}(p) = \frac{1}{p_6} \frac{\partial v_0}{\partial p_6}(p) - \frac{1}{p_6^2} (v_0(p) - v_{rest}). \quad (5.17)$$

Notemos que no se tiene una expresión explícita para v_0 , si no, que se calcula numéricamente a partir de la ecuación (5.4), para la que aparece definida implícitamente.

Por tanto, la opción más viable es obtener las derivadas parciales de v_0 derivando implícitamente en la ecuación (5.4).

Lema 5.4.2. Si $p \in \Omega$, entonces

$$\begin{aligned} \frac{\partial v_0}{\partial p_1} &= \frac{-p_4 v_{amp}(p) A + 2p_4 B - \frac{p_5}{p_6} v_{amp}(p) (v_0(p) - v_{rest})^2}{v_{amp}(p) C}, \\ \frac{\partial v_0}{\partial p_2} &= \frac{p_4 v_{amp}(p) (v_0(p) - v_{rest}) (p_1 - v_0(p))}{C}, \\ \frac{\partial v_0}{\partial p_3} &= 0, \\ \frac{\partial v_0}{\partial p_4} &= \frac{-(v_0(p) - v_{rest}) (v_0(p) - v_{th}(p)) (p_1 - v_0(p))}{C}, \\ \frac{\partial v_0}{\partial p_5} &= \frac{v_{amp}(p) (v_0(p) - v_{rest})^2}{p_6 C}, \end{aligned}$$

$$\frac{\partial v_0}{\partial p_6} = \frac{-p_5 v_{amp}(p)(v_0(p) - v_{rest})^2}{p_6^2 C},$$

donde

$$\begin{aligned} A &= (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) - p_2(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0), \\ B &= (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0), \\ C &= p_4[(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0) - (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)] \\ &\quad - \frac{2p_5}{p_6}(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest}). \end{aligned}$$

Nótese que a priori no se puede asegurar que las ecuaciones de la proposición anterior están bien definidas, pues C podría anularse.

Igualando (5.15) a cero se obtendrá un sistema algebraico de seis ecuaciones. Este sistema se puede resolver explícitamente encontrando una expresión para cada p_i , con $i = 1, \dots, 6$, las cuales son llamadas condiciones de optimalidad del Lagrangiano.

Proposición 5.4.3. Si $\delta_{p_i} L(p, u, \Phi) = 0$, entonces

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6}\eta\right) \frac{\partial v_0}{\partial p_i}(p) = - \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_i}(p, u(t)) dt - \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_i}(p, u(t)) dt, \quad (5.18)$$

para $1 \leq i \leq 5$, y

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6}\eta\right) \frac{\partial v_0}{\partial p_6}(p) = \frac{1}{p_6^2}\eta(v_0(p) - v_{rest}) - \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_6}(p, u(t)) dt. \quad (5.19)$$

Con esta proposición se obtienen ecuaciones que dependen de las derivadas parciales de v_0 con respecto a los parámetros. Derivando implícitamente en (5.4), se pueden obtener las expresiones de las derivadas parciales de v_0 con respecto a cada p_i , para $i = 1, \dots, 6$.

Para poder simplificar las ecuaciones (5.18)-(5.19) y así facilitar los cálculos, reformularemos los términos integrales de la parte derecha de estas ecuaciones.

Lema 5.4.3. Para $j = 0, \dots, 3$, $k = 0, 1$, definimos $\rho_{j,k} = \int_0^T \phi(t) v^j(t) w^k(t) dt$

y $\sigma_{j,k} = \int_0^T \psi(t)v^j(t)w^k(t)dt$. Entonces

$$\begin{aligned} \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_1}(p, u) dt &= \frac{p_4}{v_{amp}^2} \left[(1 + p_2)\rho_{2,0} - (v_{th} + p_1 p_2) \right. \\ &\quad \left. + (1 + p_2)v_{rest}\rho_{1,0} + (v_{th} + p_1 p_2)v_{rest}\rho_{0,0} \right] \\ &\quad - \frac{2p_4}{v_{amp}^3} \left[-\rho_{3,0} + (p_1 + v_{rest} + v_{th})\rho_{2,0} - (p_1(v_{rest} + v_{th}) \right. \\ &\quad \left. + v_{rest}v_{th})\rho_{1,0} + p_1 v_{rest}v_{th}\rho_{0,0} \right] + \frac{p_5}{v_{amp}^2}(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}), \\ \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_2}(p, u) dt &= \frac{p_4}{v_{amp}}(\rho_{2,0} - (p_1 + v_{rest})\rho_{1,0} + p_1 v_{rest}\rho_{0,0}), \\ \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_4}(p, u) dt &= \frac{-1}{v_{amp}^2} \left[\rho_{3,0} - (p_1 + v_{rest} + v_{th})\rho_{2,0} \right. \\ &\quad \left. + (p_1(v_{rest} + v_{th}) + v_{rest}v_{th})\rho_{1,0} - p_1 v_{rest}v_{th}\rho_{0,0} \right], \\ \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_5}(p, u) dt &= \frac{-1}{v_{amp}}(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}), \\ \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_3}(p, u) dt &= \sigma_{1,0} - v_{rest}\sigma_{0,0} - p_6\sigma_{0,1}, \\ \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_6}(p, u) dt &= -p_3\sigma_{0,1}, \\ \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_m}(p, u) dt &= 0 \quad \text{para } m = 3, 6, \\ \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_q}(p, u) dt &= 0 \quad \text{para } q = 1, 2, 4, 5. \end{aligned}$$

Las integrales de la proposición 5.4.3 están bien definidas:

Como $v, w \in \mathbb{H}^1$ son continuas, entonces v^j y w^k son continuas, luego $v^j, w^k \in L^2([0, T])$. Y por el teorema de Cauchy-Schwarz se tiene que

$$\int_0^T v^j w^k dt < \infty.$$

Para este punto ya tenemos todos los elementos necesarios para obtener expresiones para calcular p_1, \dots, p_6 a partir de las ecuaciones (5.18) y (5.19).

Teorema 5.4.3. Si $\delta p_1 L(p, u, \Phi) = 0$, entonces

$$p_1 = \frac{v_0 p_6 (\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}) + (v_0 - v_{rest})(v_{rest}\rho_{1,0} - \rho_{2,0})}{p_6 (\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}) - (v_0 - v_{rest})(\rho_{1,0} - v_{rest}\rho_{0,0})},$$

$$p_2 = \frac{(v_0 - v_{rest})D}{(p_1 - v_{rest})E},$$

$$p_3 = \frac{-\eta(v_0 - v_{rest})[(v_0 - v_{rest})F + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})p_6]}{p_6^2\sigma_{0,1}[p_6(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) + (v_0 - v_{rest})F]},$$

$$p_4 = \frac{-p_5(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})^2[\frac{1}{p_6}(p_1 - v_{rest})H + p_5(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})]}{[(p_1 - v_{rest})A - 2B](p_1 - v_{rest})H + p_5(v_0 - v_{rest})^2(2F + (p_1 - v_{rest})G)},$$

$$p_5 = \frac{-H(p_1 - v_{rest})}{p_6(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})},$$

$$p_6 = \frac{\sigma_{1,0} - v_{rest}\sigma_{0,0}}{\sigma_{0,1}},$$

donde

$$D = (p_1 - v_0)(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})p_6 + \rho_{3,0} - (p_1 + 2v_{rest})\rho_{2,0} + (2p_1 + v_{rest})v_{rest}\rho_{1,0} - p_1v_{rest}^2\rho_{0,0},$$

$$E = (p_1 - v_0)(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})p_6 - (v_0 - v_{rest})(-\rho_{2,0} + (p_1 + v_{rest})\rho_{1,0} - p_1v_{rest}\rho_{0,0}),$$

$$F = \rho_{3,0} - (p_1 + v_{rest} + v_{th})\rho_{2,0} + (p_1(v_{rest} + v_{th}) + v_{rest}v_{th})\rho_{1,0} - p_1v_{rest}v_{th}\rho_{0,0},$$

$$G = (1 + p_2)\rho_{2,0} - (v_{th} + p_1p_2 + v_{rest}(1 + p_2))\rho_{1,0} + v_{rest}(v_{th} + p_1p_2)\rho_{0,0},$$

$$H = \eta(v_0 - v_{rest}) + p_3p_6^2\sigma_{0,1},$$

siempre que estas expresiones estén definidas, i.e. que los denominadores no se anulen.

Nótese que para calcular los valores de las p_i , para $i = 1, \dots, 6$, asumiendo que el resto de las variables son conocidas, debe hacerse en el orden en que fueron encontradas en la demostración de la proposición anterior. Esto es,

$$p_6 \rightarrow p_1 \rightarrow p_2 \rightarrow p_3 \rightarrow p_5 \rightarrow p_4.$$

5.5. Método Forward-Backward Sweep

En la sección anterior se encontraron ecuaciones que debe satisfacer la solución del problema de calibración, en caso de existir. A continua-

ción se propone un algoritmo basado en el método iterativo Forward-Backward Sweep [70], para aproximar numéricamente la solución del problema.

En esta sección se explicará la metodología para la programación del algoritmo.

5.5.1. Algoritmo

Para una mejor comprensión del método, dividiremos el conjunto de ecuaciones en cuatro bloques:

Bloque A: Condiciones iniciales.

$$q_3 v_0^3 + q_2 v_0^2 + q_1 v_0 + q_0 = 0, \quad w_0 = \frac{v_0 - v_{rest}}{p_6},$$

(de acuerdo a lo visto en la sección 5.2).

Bloque B: Modelo de Rogers-McCulloch.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dv}{dt} = F_1(p, u), \quad v(0) = v_0(p), \\ \frac{dw}{dt} = F_2(p, u), \quad w(0) = w_0(p). \end{array} \right\}$$

Bloque C: Ecuaciones Adjuntas.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\phi}{dt}(t) = -\frac{\partial F_1}{\partial v}(p, u)\phi(t) - \frac{\partial F_2}{\partial v}(p, u)\psi(t) + v_{ref}(t) - v(t), \\ \frac{d\psi}{dt}(t) = -\frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u)\phi(t) - \frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u)\psi(t), \\ \phi(T) = \psi(T) = 0, \quad \chi = \phi(0), \quad \eta = \psi(0). \end{array} \right\}$$

Bloque D: Ecuaciones de optimalidad.

$$p_i = P_i(p, u, u_0, \Phi), \quad 1 \leq i \leq 6.$$

Los P_i vienen definidos por los lados derechos de las ecuaciones del teorema 5.4.3.

Como se mencionó anteriormente, usaremos el método de Forward-Backward Sweep para diseñar el algoritmo de la siguiente forma:

El algoritmo es del tipo iterativo. Cada iteración cuenta de los siguientes pasos.

- Dado un valor inicial p para los parámetros, con el **bloque A** se obtendrá un dato inicial $u_0(p) = (v_0(p), w_0(p))$ para el modelo de Rogers-McCulloch.
- Con estos valores para los parámetros y dato inicial, se resolverá el **bloque B**, usando un método de Euler adaptativo (hacia adelante en el tiempo), para obtener una solución $u_p = (v_p, w_p)$ del modelo de Rogers-McCulloch.
- Después se resuelve el **bloque C**, de las ecuaciones adjuntas, a partir de p , $u_0(p)$ y u_p anteriores, usando un método de Euler adaptativo (hacia atrás en el tiempo), para obtener un valor para los multiplicadores de Lagrange $\Phi = (\phi, \psi, \chi, \eta)$.
- Finalmente, se obtiene un nuevo vector de los parámetros con el **bloque D** de las ecuaciones de optimalidad.
- Con este nuevo conjunto de parámetros, se vuelve a resolver el **bloque A**, y así sucesivamente.

Este proceso continúa hasta que el método converja. Esto es, que cumpla una condición de parada, ya sea que llegue a cierto número de iteraciones o se cumpla que:

$$\begin{aligned} \|v_{k+} - v_k\|_2 &< \tau_v, \\ \|w_{k+} - w_k\|_2 &< \tau_w, \\ \|p_{k+} - p_k\|_{\mathbb{R}^6} &< \tau_p, \end{aligned}$$

donde v_k , w_k y p_k son los valores de v , w y p , respectivamente, en la iteración k , y por último, τ_v , τ_w y τ_p son los márgenes de error de v , w y p , respectivamente.

En la figura 5.3 se muestra el diagrama de flujo del algoritmo propuesto.

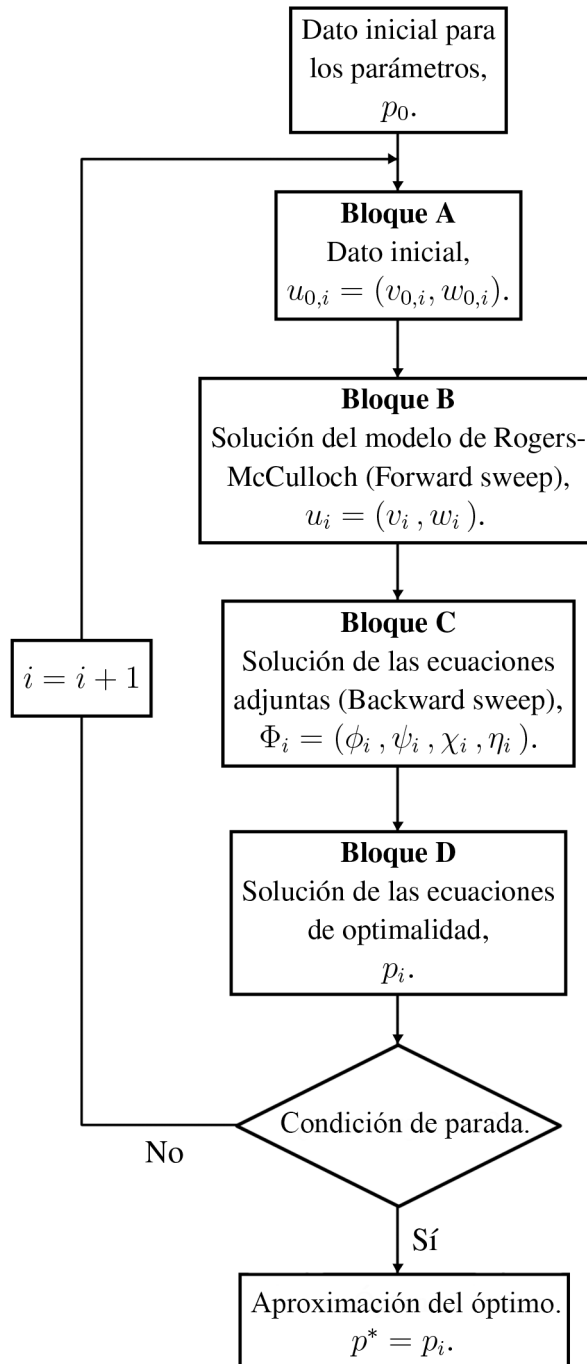


Figura 5.3: Diagrama de flujo del algoritmo para el método Forward-Backward Sweep.

5.6. Problema de calibración del modelo de Rogers-McCulloch normalizado

Al ejecutar los programas en MATLAB/OCTAVE que utilizan el algoritmo descrito anteriormente, se obtenían valores demasiado grandes o demasiado pequeños, según el caso. Se pensó que esto podía ser resultado de la disparidad en la magnitud de las variables consideradas.

Por este motivo se decidió normalizar el modelo de Rogers-McCulloch (sección 3.2.4), para estandarizar estas magnitudes; en particular, el tamaño de las soluciones de los sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias y la sensibilidad del modelo de Rogers-McCulloch con respecto a sus parámetros.

Para esto, primero se normaliza la solución del potencial transmembrana de referencia:

$$\widehat{v}_{ref} = \frac{v_{ref} - v_{rest}}{-v_{rest}}.$$

Siguiendo el mismo procedimiento que en las secciones 5.3-5.5, se presentará el problema de calibración para el modelo de Rogers-McCulloch normalizado.

5.6.1. Condiciones iniciales para el modelo normalizado

Al igual que en la sección 5.2 se imponen las condiciones iniciales

$$\begin{aligned} \frac{d\widehat{v}}{d\tau}(0) &= \widehat{\theta}, \\ \frac{d\widehat{w}}{d\tau}(0) &= 0, \end{aligned}$$

para $\tau \in [0, 1]$ y $\widehat{\theta} < \frac{d\widehat{v}_{ref}}{d\tau}(0)$.

De la segunda condición y de la ecuación 3.12 obtenemos

$$\widehat{w}_0 = \frac{N_6 \widehat{v}_0}{q_6} \quad (5.20)$$

y de la primera condición tenemos

$$\widehat{F}_1 = \widehat{\theta}. \quad (5.21)$$

De esta última ecuación y de 3.11 se obtiene el polinomio cúbico

$$\widehat{\gamma}(x) = x^3 + \widehat{\gamma}_2 x^2 + \widehat{\gamma}_1 x + \widehat{\gamma}_0$$

donde

$$\begin{aligned}\widehat{\gamma}_2 &= \frac{N_2 N_4 N_6 q_1 q_5}{N_5 q_4 q_6}, \\ \widehat{\gamma}_1 &= q_1^2 q_2 \quad y \\ \widehat{\gamma}_0 &= \frac{N_2 N_4 q_1^2}{T q_4} \widehat{\theta}.\end{aligned}$$

Así como en la sección 5.2, se toma a \widehat{v}_0 como la segunda raíz de la ecuación cúbica

$$\widehat{\gamma} = 0.$$

5.6.2. Método de los multiplicadores de Lagrange para el modelo normalizado

El planteamiento del problema de calibración para este caso es el siguiente:

Sean $\mathbb{H}_N^0 = L^2([0, 1])$ y $\mathbb{H}_N^1 = \mathbb{H}^1([0, 1])$. Dado el funcional

$$\widehat{J}: \mathbb{H}_N^0 \longrightarrow \mathbb{R}, \quad \widehat{J}(\widehat{v}) = \frac{1}{2} \|\widehat{v} - \widehat{v}_{ref}\|^2.$$

Se busca resolver el problema de aproximación

$$\inf_{q \in \widehat{\Omega}} \widehat{J}(\widehat{v}_q). \quad (5.22)$$

Para caracterizar la solución se usará la metodología de los Multiplicadores de Lagrange. El lagrangiano asociado al problema (5.22) es

$$\begin{aligned}\widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) &= \widehat{J}(\widehat{v}) + \widehat{\chi} \left(\widehat{v}(0) - \widehat{v}_0(q) \right) + \widehat{\eta} \left(\widehat{w}(0) - \widehat{w}_0(q) \right) \\ &+ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \left[\frac{d\widehat{v}}{d\tau}(\tau) - \widehat{F}_1(q, \widehat{u}(\tau)) \right] d\tau + \int_0^1 \widehat{\psi}(\tau) \left[\frac{d\widehat{w}}{d\tau}(\tau) - \widehat{F}_2(q, \widehat{u}(\tau)) \right] d\tau,\end{aligned}$$

para $q \in \widehat{\Omega}$, $\widehat{u} = (\widehat{v}, \widehat{w}) \in (\mathbb{H}_N^1)^2$ y $\widehat{\Phi} = (\widehat{\phi}, \widehat{\psi}, \widehat{\chi}, \widehat{\eta}) \in (\mathbb{H}_N^0) \times \mathbb{R}^2$, donde $\widehat{\Phi}$ es el vector de los multiplicadores de Lagrange. El Teorema de los Multiplicadores de Lagrange establece que el óptimo de la función objetivo cumple la cancelación de las diferenciales de Gateaux del Lagrangiano.

Proposición 5.6.1. Si $\widehat{\phi}, \widehat{\psi} \in \mathbb{H}_N^1$, la diferencial de Gateaux de \widehat{L} con respecto a \widehat{v} con dirección $\widetilde{v} \in \mathbb{H}_N^1$ es

$$\delta_{\widehat{v}, \widetilde{v}} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = \widehat{\phi}(1) \widetilde{v}(1) - (\widehat{\phi}(0) - \widehat{\chi}) \widetilde{v}(0) - \int_0^1 \widehat{\mu}(q, \widehat{u}(\tau), \widehat{\Phi}(\tau)) \widetilde{v}(\tau) d\tau,$$

donde

$$\widehat{\mu}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = \frac{d\widehat{\phi}}{d\tau} + \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial \widehat{v}} \widehat{\phi} + \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial \widehat{v}} \widehat{\psi} + \widehat{v}_{ref} - \widehat{v},$$

La diferencial de Gateaux de \widehat{L} con respecto a \widehat{w} con dirección $\widetilde{w} \in \mathbb{H}_N^1$ es

$$\delta_{\widehat{w}, \widetilde{w}} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = \widehat{\psi}(1) \widetilde{w}(1) - (\widehat{\psi}(0) - \widehat{\eta}) \widetilde{w}(0) - \int_0^1 \widehat{v}(q, \widehat{u}(\tau), \widehat{\Phi}(\tau)) \widetilde{w}(\tau) d\tau,$$

donde

$$\widehat{v}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = \frac{d\widehat{\psi}}{d\tau} + \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial \widehat{w}} \widehat{\phi} + \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial \widehat{w}} \widehat{\psi}.$$

Teorema 5.6.1. Considerando las diferenciales de Gateaux usadas en la proposición anterior, las condiciones necesarias y suficientes para que se cumpla que

$$\delta_{\widehat{v}, \widetilde{v}} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = 0$$

para todo $\widetilde{v} \in \mathbb{H}_N^1$, son:

$$\widehat{\mu}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = 0, \quad \widehat{\phi}(1) = 0 \quad \text{y} \quad \widehat{\phi}(0) = \widehat{\chi}.$$

Y las condiciones necesarias y suficientes para que se cumpla que

$$\delta_{\widehat{w}, \widetilde{w}} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = 0$$

para todo $\widetilde{w} \in \mathbb{H}_N^1$, son:

$$\widehat{v}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = 0, \quad \widehat{\psi}(1) = 0 \quad \text{y} \quad \widehat{\psi}(0) = \widehat{\eta}.$$

De esta proposición obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones consistentes en un problema de valor final asociado a un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias lineales para $\widehat{\phi}$ y $\widehat{\psi}$ con coeficientes variables, junto con dos ecuaciones algebraicas para $\widehat{\chi}$ y $\widehat{\eta}$:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\widehat{\phi}}{d\tau} = -\frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial \widehat{v}}(q, \widehat{u}(\tau)) \widehat{\phi}(\tau) - \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial \widehat{v}}(q, \widehat{u}(\tau)) \widehat{\psi}(\tau) - \widehat{v}_{ref}(\tau) + \widehat{v}(\tau), \\ \frac{d\widehat{\psi}}{d\tau} = -\frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial \widehat{w}}(q, \widehat{u}(\tau)) \widehat{\phi}(\tau) - \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial \widehat{w}}(q, \widehat{u}(\tau)) \widehat{\psi}(\tau), \\ \widehat{\phi}(1) = 0, \quad \widehat{\psi}(1) = 0, \quad \widehat{\chi} = \widehat{\phi}(0), \quad \widehat{\eta} = \widehat{\psi}(0). \end{array} \right. \quad (5.23)$$

Para resolver el sistema adjunto será necesario calcular las derivadas parciales de \widehat{F}_1 y \widehat{F}_2 con respecto a \widehat{v} y \widehat{w} , las cuales se muestran a continuación:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial \widehat{v}}(q, \widehat{u}) &= -T \left[\frac{q_4}{N_2 N_4 q_1^2} (3N_2 \widehat{v}^2 - 2q_1(N_2 + q_2)\widehat{v} + q_1^2 q_2) + \frac{q_5}{N_5 q_1} \widehat{w} \right], \\ \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial \widehat{w}}(q, \widehat{u}) &= -\frac{T q_5}{N_5 q_1} \widehat{v}, \\ \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial \widehat{v}}(q, \widehat{u}) &= \frac{T q_3}{N_3}, \\ \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial \widehat{w}}(q, \widehat{u}) &= \frac{-T q_3 q_6}{N_3 N_6}.\end{aligned}$$

El sistema de ecuaciones 5.23 es el sistema de ecuaciones adjuntas del problema normalizado.

Ahora encontraremos las condiciones de optimalidad. Para esto, calculamos las diferenciales de Gateaux de \widehat{L} con respecto a los q_i ($i = 1, \dots, 6$).

Proposición 5.6.2. Sea $\{e_1, \dots, e_6\}$ la base canónica de \mathbb{R}^6 . La diferencial de Gateaux de \widehat{L} con respecto a q_i ($i = 1, \dots, 6$), está dada por:

$$\begin{aligned}\delta_{q_i} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) &= -\widehat{\chi} \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_i}(q) - \widehat{\eta} \frac{\partial \widehat{w}_0}{\partial q_i}(q) \\ &\quad - \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_i}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau - \int_0^1 \widehat{\psi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_i}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau.\end{aligned}\tag{5.24}$$

Para el cálculo con estas diferenciales de Gateaux necesitamos calcular las derivadas parciales de \widehat{v}_0 , \widehat{w}_0 , \widehat{F}_1 y \widehat{F}_2 con respecto a los parámetros. Las derivadas parciales de \widehat{F}_1 y \widehat{F}_2 con respecto a q_i para $i = 1, \dots, 6$ son:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_1}(q, \widehat{u}) &= T \left[\frac{q_4}{N_2 N_4} \left(\frac{2N_2}{q_1^3} \widehat{v}^3 - \frac{N_2 + q_2}{q_1^2} \widehat{v}^2 \right) + \frac{q_5}{N_5 q_1^2} \widehat{v} \widehat{w} \right], \\ \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_2}(q, \widehat{u}) &= \frac{T q_4 \widehat{v}}{N_2 N_4 q_1} \left(\widehat{v} - q_1 \right), \\ \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_4}(q, \widehat{u}) &= \frac{-T}{N_2 N_4 q_1^2} \left(N_2 \widehat{v}^3 - q_1(N_2 + q_2)\widehat{v}^2 + q_1^2 q_2 \widehat{v} \right), \\ \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_5}(q, \widehat{u}) &= \frac{-T}{N_5 q_1} \widehat{v} \widehat{w},\end{aligned}$$

$$\frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_3}(q, \widehat{u}) = \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_6}(q, \widehat{u}) = 0,$$

$$\frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_3}(q, \widehat{u}) = \frac{T}{N_3 N_6} \left(N_6 \widehat{v} - q_6 \widehat{w} \right),$$

$$\frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_6}(q, \widehat{u}) = \frac{-T q_3}{N_3 N_6} \widehat{w},$$

$$\frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_i}(q, \widehat{u}) = 0, \quad \text{para } i = 1, 2, 4, 5.$$

Igualando 5.24 a cero, se obtendrá un sistema algebraico de seis ecuaciones. Este sistema se puede resolver explícitamente encontrando una expresión para cada p_i , con $i = 1, \dots, 6$, las cuales serán las condiciones de optimalidad de \widehat{L} . Sin embargo, para conocer estas expresiones, será necesario conocer las derivadas parciales de \widehat{v}_0 y \widehat{w}_0 .

Lema 5.6.1. Si $p \in \Omega$, las derivadas parciales de \widehat{w}_0 , dada por la ecuación 5.20, con respecto a p_i con $i = 1, \dots, 6$, están dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \widehat{w}_0}{\partial q_i} &= \frac{N_6}{q_6} \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_i}, & \text{para } i \neq 6, \\ \frac{\partial \widehat{w}_0}{\partial q_6} &= \frac{N_6}{q_6} \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_6} - \frac{N_6}{q_6^2} \widehat{v}_0. \end{aligned}$$

Las derivadas parciales de \widehat{v}_0 se obtendrán derivando implícitamente en la ecuación 5.21.

Proposición 5.6.3. Si $\delta_{q_i} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = 0$, entonces:

$$\left(\widehat{\chi} + \frac{N_6}{q_6} \widehat{\eta} \right) \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_i}(q) = - \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_i}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau - \int_0^1 \widehat{\psi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_i}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau, \quad (5.25)$$

para $1 \leq i < 5$, y

$$\left(\widehat{\chi} + \frac{N_6}{q_6} \widehat{\eta} \right) \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_6}(q) = - \int_0^1 \widehat{\psi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_6}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau + \frac{N_6}{q_6^2} \widehat{\eta} \widehat{v}_0. \quad (5.26)$$

Con este corolario se obtienen ecuaciones que dependen de las derivadas parciales de \widehat{v}_0 con respecto a los parámetros. Derivando parcialmente $\widehat{F}_1(p, \widehat{u}_0) = \theta$ con respecto a p_i ($i = 1, \dots, 6$), se pueden obtener

las expresiones de las derivadas parciales de \widehat{v}_0 con respecto a cada p_i , para $i = 1, \dots, 6$.

Lema 5.6.2. Si $p \in \widehat{\Omega}$, se tiene:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_1}(q) &= \frac{N_5 q_4 \widehat{v}_0^2 \left[2N_2 \widehat{v}_0 - q_1(N_2 + q_2) \right] + N_2 N_4 N_6 \frac{q_1 q_5}{q_6} \widehat{v}_0^2}{q_1 \widehat{C}}, \\ \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_2}(q) &= \frac{N_5 q_1 q_4 \widehat{v}_0 (\widehat{v}_0 - q_1)}{\widehat{C}}, \\ \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_3}(q) &= 0, \\ \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_4}(q) &= \frac{-N_5 \widehat{v}_0 \left[N_2 \widehat{v}_0^2 - q_1(N_2 + q_2) \widehat{v}_0 + q_1^2 q_2 \right]}{\widehat{C}}, \\ \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_5}(q) &= \frac{-N_2 N_4 N_6 \frac{q_1}{q_6} \widehat{v}_0^2}{\widehat{C}}, \\ \frac{\partial \widehat{v}_0}{\partial q_6}(q) &= \frac{N_2 N_4 N_6 \frac{q_1 q_5}{q_6} \widehat{v}_0^2}{\widehat{C}}.\end{aligned}$$

donde

$$\widehat{C} = N_5 q_4 [3N_2 \widehat{v}_0^2 - 2q_1(N_2 + q_2) \widehat{v}_0 + q_1^2 q_2] + 2N_2 N_4 N_6 \frac{q_1 q_5}{q_6} \widehat{v}_0$$

Para poder simplificar las ecuaciones (5.25)-(5.25) y así facilitar los cálculos, reformularemos los términos integrables de la parte derecha de estas ecuaciones.

Lema 5.6.3. Para $j = 0, \dots, 3$ y $k = 0, 1$, definimos $\widehat{\rho}_{j,k} = \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \widehat{v}^j(\tau) \widehat{w}^k(\tau) d\tau$ y $\widehat{\sigma}_{j,k} = \int_0^1 \widehat{\psi}(\tau) \widehat{v}^j(\tau) \widehat{w}^k(\tau) d\tau$. Entonces

$$\begin{aligned}\int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_1}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= T \left[\frac{q_4}{N_4} \left(\frac{2}{q_1^3} \widehat{\rho}_{3,0} - \frac{N_2 + q_2}{N_2 q_1^2} \widehat{\rho}_{2,0} \right) + \frac{q_5}{N_5 q_1^2} \widehat{\rho}_{1,1} \right], \\ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_2}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= \frac{T q_4}{N_2 N_4 q_1} \left(\widehat{\rho}_{2,0} - q_1 \widehat{\rho}_{1,0} \right), \\ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_4}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= \frac{-T}{N_2 N_4 q_1^2} \left(N_2 \widehat{\rho}_{3,0} - q_1(N_2 + q_2) \widehat{\rho}_{2,0} + q_1^2 q_2 \widehat{\rho}_{1,0} \right), \\ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_5}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= \frac{-T}{N_5 q_1} \widehat{\rho}_{1,1}, \\ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_3}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_1}{\partial q_6}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau = 0,\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_3}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= \frac{T}{N_3 N_6} \left(N_6 \widehat{\sigma}_{1,0} - q_6 \widehat{\sigma}_{0,1} \right), \\ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_6}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= \frac{-T q_3}{N_3 N_6} \widehat{\sigma}_{0,1}, \\ \int_0^1 \widehat{\phi}(\tau) \frac{\partial \widehat{F}_2}{\partial q_i}(q, \widehat{u}(\tau)) d\tau &= 0, \quad \text{para } i = 1, 2, 4, 5. \end{aligned}$$

Para este punto ya tenemos todos los elementos necesarios para obtener expresiones para calcular p_1, \dots, p_6 a partir de las ecuaciones (5.25) y (5.25).

Teorema 5.6.2. Si $\delta_{q_i} \widehat{L}(q, \widehat{u}, \widehat{\Phi}) = 0$ ($i = 1, \dots, 6$), entonces

$$\begin{aligned} q_6 &= \frac{N_6 \widehat{\sigma}_{1,0}}{\widehat{\sigma}_{0,1}}, \\ q_1 &= \frac{\widehat{v}_0 (N_6 \widehat{\rho}_{2,0} - q_6 \widehat{\rho}_{1,1})}{N_6 \widehat{v}_0 \widehat{\rho}_{1,0} - q_6 \widehat{\rho}_{1,1}}, \\ q_2 &= \frac{N_2 \widehat{v}_0 \left[N_6 (\widehat{\rho}_{3,0} - q_1 \widehat{\rho}_{2,0}) - q_6 \widehat{\rho}_{1,1} (\widehat{v}_0 - q_1) \right]}{q_1 \left[q_6 \widehat{\rho}_{1,1} (q_1 - \widehat{v}_0) - N_6 \widehat{v}_0 (q_1 \widehat{\rho}_{1,0} - \widehat{\rho}_{2,0}) \right]}, \\ q_3 &= \frac{N_3 N_6^2 \widehat{v}_0 \widehat{\eta} \left[q_6 \widehat{\rho}_{1,1} \alpha_1 - N_6 q_1 \widehat{v}_0 \alpha_2 \right]}{T q_1 q_6^2 \widehat{\sigma}_{0,1} \left[q_6 \alpha_1 \widehat{\rho}_{1,1} + N_6 \alpha_2 \widehat{v}_0 \right]}, \\ q_5 &= \frac{-N_5 q_1 \left[q_3 q_6^2 \widehat{\sigma}_{0,1} + \frac{1}{T} N_3 N_6^2 \widehat{\eta} \widehat{v}_0 \right]}{N_3 N_6 q_6 \widehat{\rho}_{1,1}}, \\ q_4 &= \frac{-N_2 N_4 N_6 q_1 q_5 \left[N_5 \alpha_5 \frac{q_1}{q_6} + N_3 N_6 q_5 \widehat{\rho}_{1,1} \right]}{N_5 \left[N_5 q_1 \alpha_3 \alpha_5 + N_3 N_6^2 q_5 \alpha_4 \right]}, \end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned} \alpha_1 &= N_2 \widehat{v}_0^2 - q_1 (N_2 + q_2) \widehat{v}_0 + q_1^2 q_2, \\ \alpha_2 &= N_2 \widehat{\rho}_{3,0} - q_1 (N_2 + q_2) \widehat{\rho}_{2,0} + q_1^2 q_2 \widehat{\rho}_{1,0}, \\ \alpha_3 &= 2N_2 \widehat{v}_0 - q_1 (N_2 + q_2), \\ \alpha_4 &= 2N_2 \widehat{\rho}_{3,0} - q_1 (N_2 + q_2) \widehat{\rho}_{2,0}, \end{aligned}$$

$$\alpha_5 = q_3 q_6^2 \hat{\sigma}_{0,1} + \frac{1}{T} N_3 N_6^2 \hat{\eta} \hat{v}_0.$$

Nuevamente, los parámetros se calcularán en el siguiente orden:

$$q_6 \rightarrow q_1 \rightarrow q_2 \rightarrow q_3 \rightarrow q_5 \rightarrow q_4.$$

Los resultados mostrados en esta sección fueron obtenidos de forma análoga a sección 5.4.

5.6.3. Método Forward-Barckward Sweep para el modelo normalizado

De manera análoga que en la sección 5.5, definimos los bloques siguientes:

Bloque A: Condiciones iniciales.

$$\hat{v}_0^3 + \hat{\gamma}_2 \hat{v}_0^2 + \hat{\gamma}_1 \hat{v}_0 + \hat{\gamma}_0 = 0, \quad \hat{w}_0 = \frac{N_6 \hat{v}_0}{q_6},$$

(de acuerdo a lo visto en la sección 5.6.1).

Bloque B: Modelo de Rogers-McCulloch.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\hat{v}}{d\tau} = \hat{F}_1(q, \hat{u}), \quad \hat{v}(0) = \hat{v}_0(q), \\ \frac{d\hat{w}}{d\tau} = \hat{F}_2(q, \hat{u}), \quad \hat{w}(0) = \hat{w}_0(q). \end{array} \right\}$$

Bloque C: Ecuaciones Adjuntas.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d\hat{\phi}}{d\tau}(\tau) = -\frac{\partial \hat{F}_1}{\partial \hat{v}}(q, \hat{u}) \hat{\phi}(\tau) - \frac{\partial \hat{F}_2}{\partial \hat{v}}(q, \hat{u}) \hat{\psi}(\tau) + \hat{v}_{ref}(\tau) - \hat{v}(\tau), \\ \frac{d\hat{\psi}}{d\tau}(\tau) = -\frac{\partial \hat{F}_1}{\partial \hat{w}}(q, \hat{u}) \hat{\phi}(\tau) - \frac{\partial \hat{F}_2}{\partial \hat{w}}(q, \hat{u}) \hat{\psi}(\tau), \\ \hat{\phi}(1) = \hat{\psi}(1) = 0, \quad \hat{\chi} = \hat{\phi}(0), \quad \hat{\eta} = \hat{\psi}(0). \end{array} \right\}$$

Bloque D: Ecuaciones de optimalidad.

$$q_i = Q_i(q, \hat{u}, \hat{u}_0, \hat{\Phi}), \quad 1 \leq i \leq 6.$$

Los Q_i vienen definidos por los lados derechos de las ecuaciones de la proposición 5.4.3.

Se intentó este método para el sistema normalizado, pero se obtuvieron los mismos resultados que en el sistema sin normalizar.

5.7. Calibración usando MATLAB

Debido a que no se pudo seguir haciendo pruebas para encontrar el fallo en la metodología que se intentó en las secciones anteriores, se optó por buscar otra opción con la que pudiéramos dar resultados aceptables para nuestra problemática.

Así que, finalmente se utilizaron dos funciones de MATLAB, *fminsearch* [76] y *fmincon* [75] para encontrar el conjunto de parámetros que minimizan el problema de calibración descrito al principio de este capítulo.

5.7.1. Discretización del problema de calibración

Primero se discretiza la función objetivo

$$2J(v) = \int_0^T (v(t) - v_{ref}(t))^2 dt$$

de la siguiente forma

$$\Gamma(v) = h \sum_{i=1}^{n-1} (v(i) - v_{ref}(i))^2 \quad (5.27)$$

donde v y v_{ref} son vectores en \mathbb{R}^n que son discretizaciones del modelo de Rogers-McCulloch, n es el número de nodos y h es el paso temporal.

A continuación se presenta un código para la función objetivo de nuestro problema.

```

1  function f = funcion_objetivo(p0)
2
3  T=400;                % Tiempo final
4  h=0.05;              % Paso de la malla
5  t=0:h:T;            % Malla temporal
6
7  % Dato inicial para el modelo de Rogers-McCulloch
8  u0=[-52.4,0];
9
10 %Solución para el modelo de Roger-McCulloch
11 [t,u]=ode15s(@(t,y)RMCC(t,y,p0),t,u0);
12
13 %Potencial transmembrana del modelo de Rogers-McCulloch
14 v=u(:,1);
15
16 %Potencial transmembrana de referencia
17 load 'vref.mat'
```

```

18
19 f=h*sum((vref-v).*(vref-v));
20
21 end

```

Dado un vector p_0 de los parámetros del modelo de Rogers-McCulloch, la subrutina *funcion_objetivo* resuelve el modelo de Rogers-McCulloch, usando la función *ode15s* por medio de la subrutina *RMcC*, que contiene las ecuaciones del modelo.

Después carga la solución del potencial transmembrana de referencia (que debe calcularse previamente). El potencial transmembrana de referencia será la solución del potencial transmembrana de cualquiera de los casos de interés para el modelo escogido, en nuestro caso, el modelo de Bernus *et al.* Finalmente calcular la función objetivo (5.27).

Denotaremos como calibración aproximada al vector p de parámetros obtenidos de la calibración con alguna de las dos funciones de MATLAB mencionadas anteriormente. Así mismo, nos referiremos como solución aproximada la solución obtenida a partir de la calibración aproximada.

5.7.2. Calibración con *fminsearch*

Para utilizar la función *fminsearch* [76] se necesita fijar un punto inicial p_0 para los parámetros del modelo de Rogers-McCulloch, con el que se empezará la aproximación. Además se debe ingresar la función objetivo (5.27).

A continuación se muestra el un código en MATLAB para la resolución del problema de calibración con el uso de *fminsearch*, que busca parámetros que minimizan la función objetivo con el algoritmo de Nelder-Mead [115].

```

1 % Punto inicial para los parámetros
2 p0=[40,0.13,0.013,0.26,0.1,1];
3
4 [optimo]=fminsearch(@funcion_objetivo,p0);

```

Usando esta metodología obtuvimos la calibración aproximada de los ocho casos de interés descritos en las secciones 4.3-4.6. Estos resultados se presentan en la tabla 5.1.

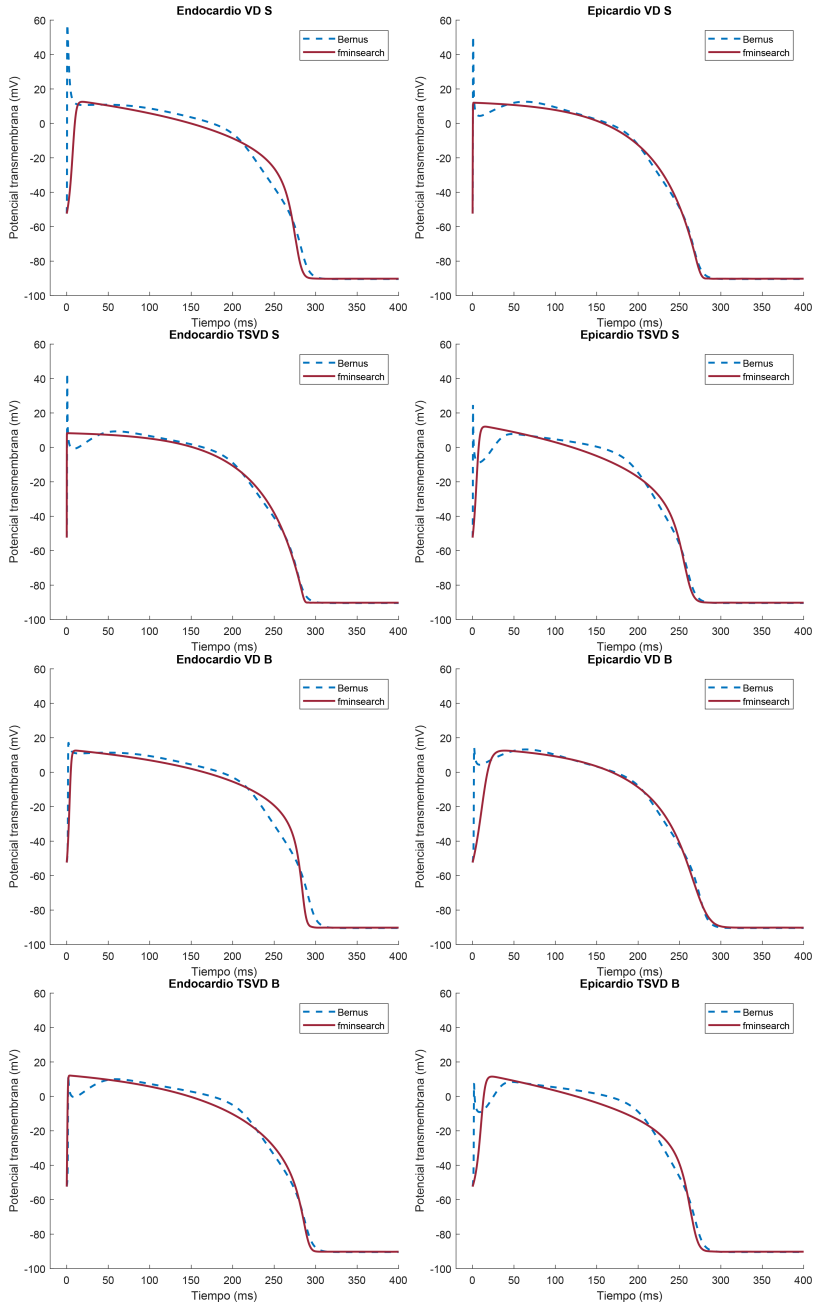


Figura 5.4: Comparación de las soluciones de Bernus (obtenidas en el capítulo 4) y Rogers-McCulloch con los parámetros obtenidos usando *fminsearch*

En la figura 5.4 se muestra la comparación de los potenciales de acción obtenidos con el modelo de Bernus *et al.* y con el modelo de Rogers-McCulloch usando los parámetros óptimos de la tabla 5.1, para los ocho casos de interés.

Caso	Tipo de célula		p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
1	Endo	VD S	13.54730	0.22429	0.00902	0.72046	0.03955	-0.37918
2	Epi	VD S	12.04057	-2.00504	0.00201	2.79068	0.75539	-7.43356
3	Endo	TSVD S	8.27437	-2.37972	0.00096	7.64018	3.53707	-16.45139
4	Epi	TSVD S	13.10590	0.09727	0.00118	0.67766	0.42301	-2.85447
5	Endo	VD B	12.99277	0.15984	0.00362	1.18279	0.12360	-1.36588
6	Epi	VD B	13.60164	0.00004	0.00507	0.22644	0.01192	-2.30623
7	Endo	TSVD B	12.24071	-0.40879	0.00333	1.95523	0.34345	-2.31583
8	Epi	TSVD B	13.18746	0.26250	0.00655	0.61110	0.06259	-0.15936

Tabla 5.1: Parámetros obtenidos usando *fminsearch* para los casos de interés.

De la figura 5.4 notamos que los potenciales obtenidos con los parámetros óptimos se aproximan bastante bien con los potenciales de acción de referencia.

Sin embargo, de la tabla 5.1 podemos observar que se tienen valores negativos para los parámetros p_2 y p_6 . Esto no tiene sentido, sobre todo para el parámetro p_2 , que está relacionado con el valor umbral del modelo de Rogers-McCulloch, y debe cumplir $0 < p_2 < 1$.

Este problema se podría arreglar poniendo restricciones sobre los parámetros para que estos sean siempre valores positivos y para el caso de p_2 , que sea menor que 1. Sin embargo, la función *fminsearch* no acepta restricciones.

5.7.3. Calibración con *fmincon*

Para poder arreglar el problema de los parámetros negativos que se obtuvieron en la sección anterior, se buscó otra función que permitiera el uso de restricciones.

La función *fmincon* [75] minimiza problemas con restricciones del tipo:

$$\min_x f(x) \quad \text{sujeto a} \quad \begin{cases} R_1 \cdot x \leq R_2, \\ R_3 \cdot x = R_4, \\ R_5 \leq x \leq R_6. \end{cases} \quad (5.28)$$

Para $i = 1, \dots, 6$, las restricciones sobre los parámetros que necesitamos para nuestro problema son

$$0 < p_2 < 1, \quad p_i > 0, \text{ para } i \neq 2.$$

Entonces R_1, \dots, R_6 son vectores en \mathbb{R}^6 , donde R_1, \dots, R_4 serán vectores vacíos (ya que no necesitamos las primeras dos restricciones de (5.28)), R_5 es el vector cero y R_6 será un vector que su segunda componente tiene el valor de 1, y el resto de sus componentes será un valor muy grande, ya que no tenemos una cota superior para las p_i con $i \neq 2$.

A continuación se presenta un código en MATLAB para la resolución del problema de calibración con el uso de *fmincon*.

```

1 % Punto inicial para los parámetros
2 p0 = [40 , 0.13 , 0.013 , 0.26 , 0.1 , 1];
3
4 R1 = [];
5 R2 = [];
6 R3 = [];
7 R4 = [];
8 R5 = zeros(1,6);
9 R6 = [999 , 1 , 999 , 999 , 999 , 999];
10
11 [optimo] = fmincon (@objectivefn , p0 , R1 , R2 , R3 , R4 , R5 , R6 );

```

Los resultados para los ocho casos de interés utilizando esta función se presentan en la tabla 5.2.

En la figura (5.5) se muestra la comparación de los potenciales de acción, obtenidos a usando el modelo de Rogers-McCulloch usando los parámetros de la tabla 5.2, y los potenciales de acción de referencia, obtenidos usando el modelo de Bernus *et al.*

Caso	Tipo de célula	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
1	Endo VD S	22.04826	0.11738	0.00536	0.29081	0.09175	0.50731
2	Epi VD S	22.00019	0.11905	0.00488	0.27684	0.09689	0.50307
3	Endo TSVD S	16.83828	0.22099	0.00545	0.42169	0.08641	0.36558
4	Epi TSVD S	22.46478	0.18304	0.00491	0.37853	0.09327	0.18139
5	Endo VD B	22.23960	0.01527	0.00478	1.03260	0.25897	1.01×10^{-9}
6	Epi VD B	21.51793	0.02616	0.00481	1.02932	0.26698	5.8×10^{-9}
7	Endo TSVD B	17.56021	0.09854	0.00478	0.94469	0.20109	3.6×10^{-9}
8	Epi TSVD B	22.04752	0.11913	0.00488	0.27642	0.09690	0.50315

Tabla 5.2: Parámetros obtenidos usando *fmincon* para los casos de interés.

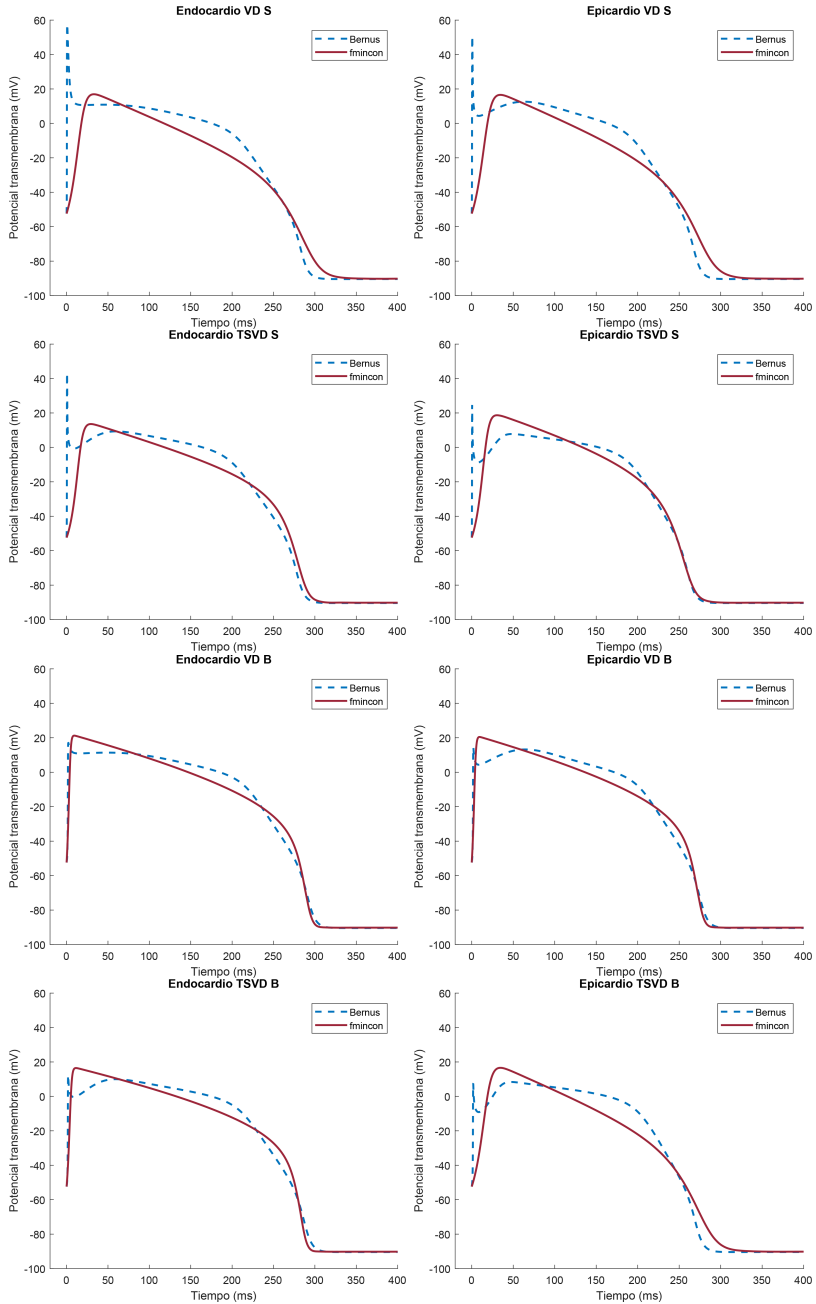


Figura 5.5: Comparación de las soluciones de Bernus (obtenidas en el capítulo 4) y Rogers-Mculloch con los parámetros obtenidos usando *fmincon*

5.7.4. Análisis de los resultados y conclusiones

Los parámetros obtenidos usando *fmincon* son todos positivos y se cumple que $p_2 < 1$, sin embargo las soluciones del modelo de Rogers-McCulloch no se aproximan tan bien a los potenciales de referencia, como los obtenidos con *fminsearch*.

Observando el comportamiento de w en las soluciones obtenidas con ambas funciones, vemos comportamientos irregulares para esta variable de recuperación.

Para las soluciones obtenidas a partir de los parámetros aproximados con *fminsearch*, en casi todos los casos, w aparentemente tiene un comportamiento exponencial (figura 5.7). Para las soluciones obtenidas a partir de los parámetros aproximados con *fmincon*, para algunos casos, w parece establecerse en un valor constante (figura 5.8).

Estos comportamientos de w pueden explicarse de la siguiente forma:

Si $v \approx v_{ref}$, entonces tenemos que $\frac{dw}{dt} \approx -p_3 p_6 w$. Así, para t cercano a T se cumple que

$$w(t) \approx C e^{-p_3 p_6 t}, \quad \text{para } C \text{ constante.}$$

Por tanto, para t cercano a T , si $p_3 p_6 < 0$, w tiene un crecimiento exponencial y si $p_3 p_6 > 0$, entonces $w \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$ (figura 5.6). Además, si $p_6 \approx 0$ se sigue que $w \approx C$. Para este último caso, eventualmente w bajará a cero, pero muy lentamente.

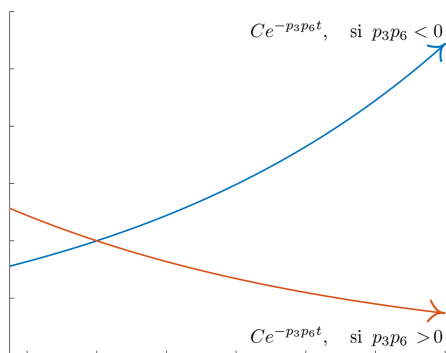


Figura 5.6: Comportamiento de w cuando $t \rightarrow T$.

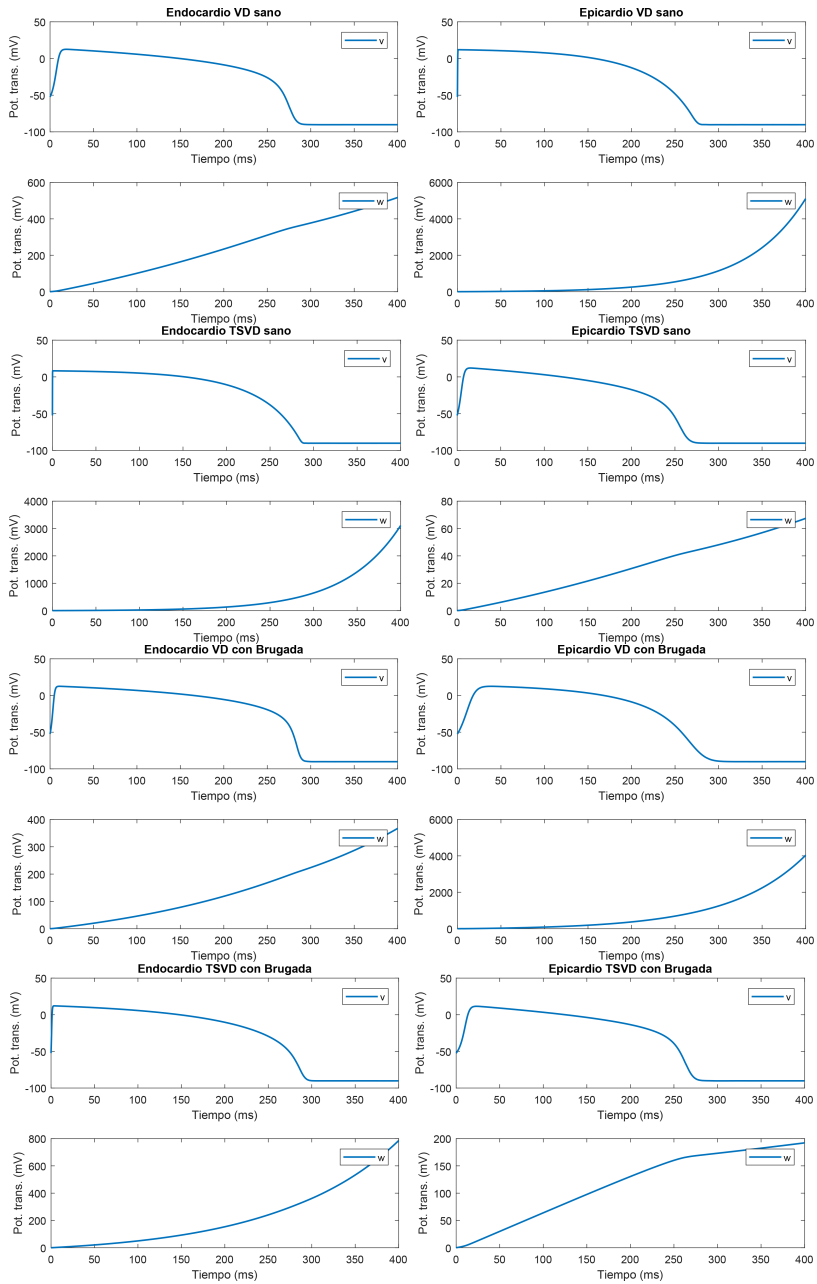


Figura 5.7: Soluciones del modelo de Rogers-McCulloch para los casos de interés usando *fminsearch*.

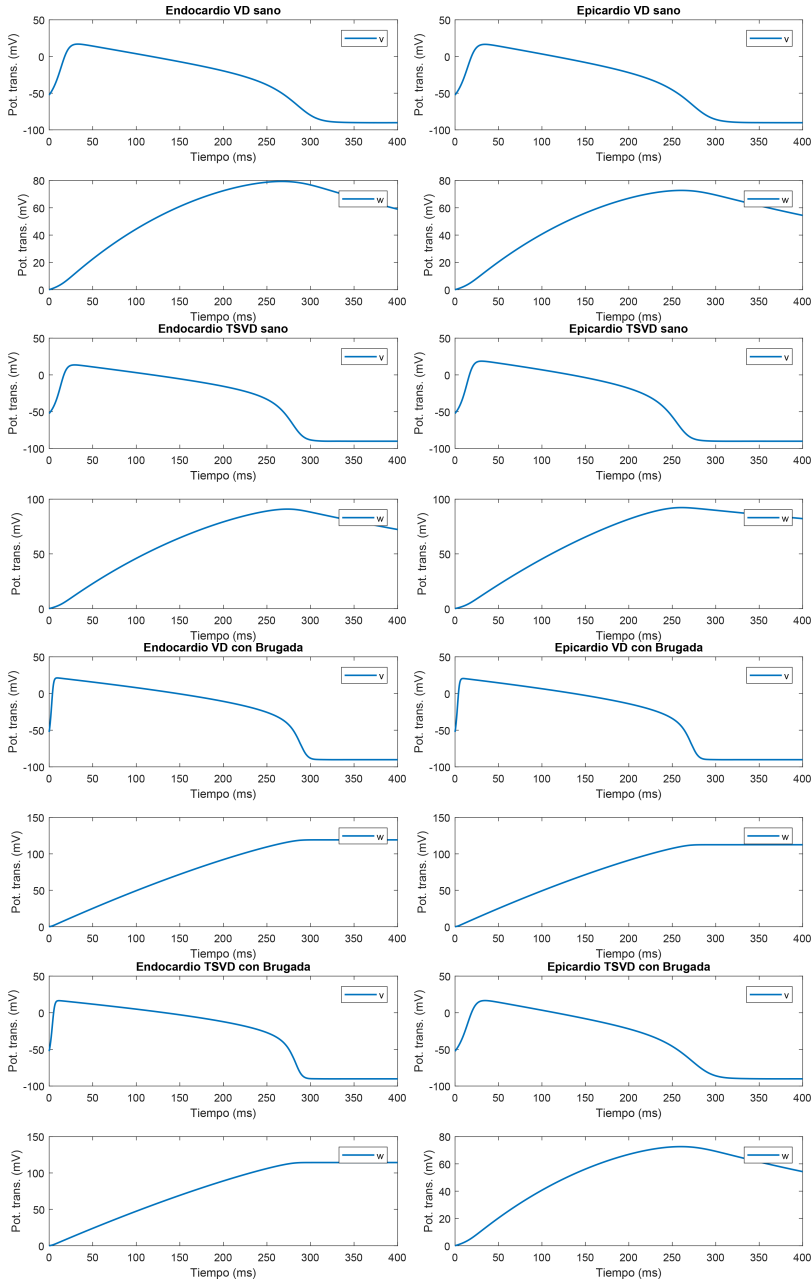


Figura 5.8: Soluciones del modelo de Rogers-McCulloch para los casos de interés usando *fmincon*.

Esto podría dificultar la subida rápida del siguiente potencial de acción ya que, al momento del siguiente estímulo, w en lugar de tener un valor cercano a cero, tendría un valor muy grande.

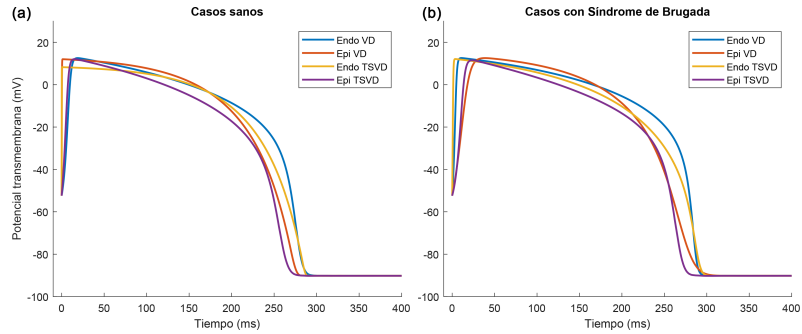


Figura 5.9: Comparación de las soluciones del modelo de Rogers-McCulloch con los parámetros aproximados con *fminsearch* para los casos sanos (a) y con Síndrome de Brugada (b).

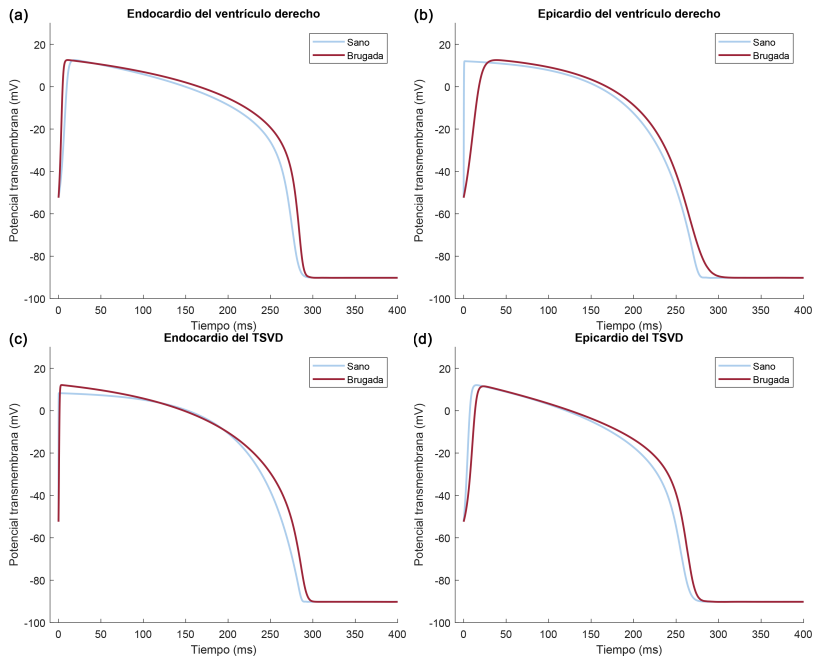


Figura 5.10: Comparación de cada tipo de célula en situación sana y con Síndrome de Brugada con los parámetros aproximados con *fminsearch*.

En la figura 5.9 se muestra una comparación de las soluciones obtenidas usando los parámetros aproximados con *fminsearch* para los casos sanos y los casos con Síndrome de Brugada.

De la figura 5.10 observamos que la DPA de los casos con Síndrome de Brugada es más corta que para los casos sanos.

Para los potenciales de acción de la figura 5.10c podemos observar que el caso con Síndrome de Brugada tiene una altura mayor que el caso sano, mientras que la altura de los potenciales de acción de las figuras 5.10 a, b y d se mantiene cuando se pasa del caso sano al caso con Síndrome de Brugada.

Los potenciales de acción de la figura 5.10 c aparentemente suben con la misma velocidad. En los casos de la figura 5.10a, el potencial de acción con Síndrome de Brugada sube un más rápido que el del caso sano, mientras que en los caso de la figura 5.10d el potencial de acción del caso sano sube un poco más rápido que el del caso con Síndrome de Brugada. Finalmente, en los casos de la figura 5.10b, el potencial de acción del caso con Síndrome de Brugada sube muchísimo más lento que el del caso sano.

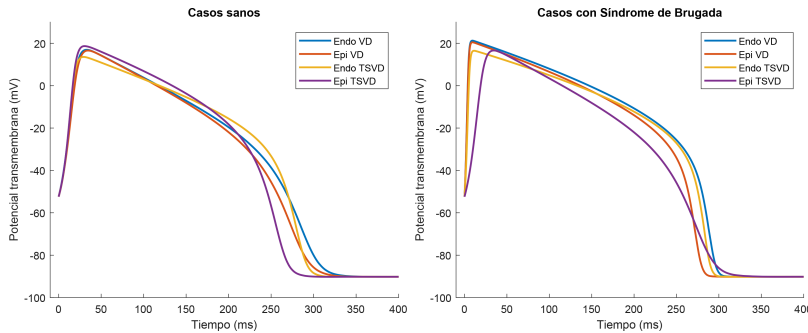


Figura 5.11: Comparación de las soluciones del modelo de Rogers-McCulloch con los parámetros aproximados con *fmincon* para los casos sanos (a) y con Síndrome de Brugada (b).

En la figura 5.11 se muestra una comparación de las soluciones obtenidas usando los parámetros aproximados con *fmincon* para los casos sanos y los casos con Síndrome de Brugada.

En las figuras 5.12 a, b y c la meseta del potencial de acción del caso

con Síndrome de Brugada es más alta que la del caso sano, sin embargo el potencial de acción del caso sano termina antes que el del caso con Síndrome de Brugada. En la figura 5.12d pasa lo contrario, el la meseta del caso sano es más alta y la duración en este caso es más corta.

El potencial de acción de los casos con Síndrome de Brugada de las figuras 5.12 a, b y c sube con mayor velocidad que los casos sanos, pero para los potenciales de acción de la figura 5.12d suben casi con la misma velocidad.

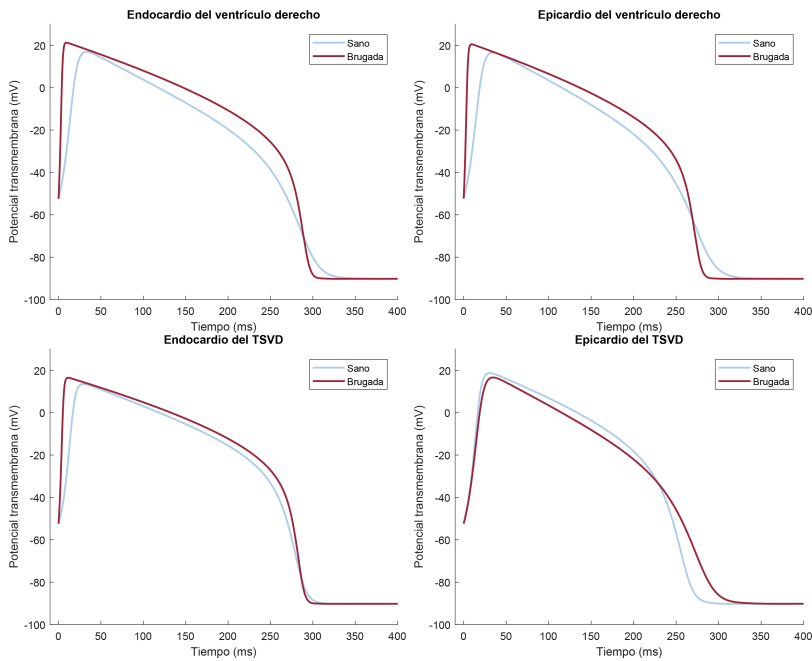


Figura 5.12: Comparación de cada tipo de célula en situación sana y con Síndrome de Brugada con los parámetros aproximados con *fmincon*.

Debe hacerse notar que los valores obtenidos con ambas funciones dependen mucho del valor inicial p_0 con el que empiece a aproximar y del dato inicial u_0 para el modelo de Rogers-McCulloch, ya que la solución aproximada depende mucho de estos dos valores.

Cuando u_0 es suficientemente grande, la solución del modelo de Rogers-McCulloch tiende a aproximar mejor el domo, ignorando la subida y el pico del potencial de acción. Cuando u_0 es cercano al valor umbral, inten-

ta aproximar mejor la subida, y en algunos casos, el pico del potencial de acción.

Tanto *fminsearch* como *fmincon* nos proporciona un conjunto de parámetros que parecen aproximar bastante bien los potenciales de acción de referencia. Sin embargo, en ninguno de los casos (usando *fminsearch* o *fmincon*) parece aproximar los cambios en la muesca, en el domo ni en el pico del potencial de acción (cuando la altura de este es grande), que son importantes para el Síndrome de Brugada.

El modelo de Rogers-McCulloch tiene grandes limitaciones para simular potenciales de acción que nos ayuden a estudiar el Síndrome de Brugada. Sin embargo, los resultados obtenidos pueden usarse en modelos para el tejido cardíaco (como el modelo bidominio) y así poder simular cardiopatías, como lo es el Síndrome de Brugada.

Apéndice

Apéndice A

Conceptos de Análisis funcional

A continuación se hará una breve descripción de los espacios utilizados en este trabajo [1, 45]. Fijamos $T > 0$.

$\mathbb{H}^0 = L^2([0, T])$ es el espacio de las funciones de cuadrado integrable (según Lebesgue), con norma y producto escalar

$$\|f\|_0 = \|f\|_{\mathbb{H}^0} = \left(\int_0^T |f(t)|^2 dt \right)^{1/2}, \quad \forall f \in \mathbb{H}^0,$$
$$\langle f, g \rangle_0 = \langle f, g \rangle_{\mathbb{H}^0} = \int_0^T f(t) \overline{g(t)} dt, \quad \forall f, g \in \mathbb{H}^0.$$

\mathbb{H}^1 es el espacio de Sóbolev de funciones de \mathbb{H}^0 con derivadas (en el sentido de Sobolev) en \mathbb{H}^0 , con norma y producto escalar

$$\|f\|_1 = \|f\|_{\mathbb{H}^1} = \left(\int_0^T |f(t)|^2 dt + \int_0^T \left| \frac{df}{dt}(t) \right|^2 dt \right)^{1/2}, \quad \forall f \in \mathbb{H}^1,$$
$$\langle f, g \rangle_1 = \langle f, g \rangle_{\mathbb{H}^1} = \int_0^T f(t) \overline{g(t)} dt + \int_0^T \frac{df}{dt}(t) \overline{\frac{dg}{dt}(t)} dt, \quad \forall f, g \in \mathbb{H}^1.$$

Con estos productos escalares, estos dos espacios son espacios de Hilbert.

A continuación enunciamos un teorema de integración por partes para la integral de Lebesgue [94].

Teorema A.1. Sean $f, g \in L^1([0, T])$ tal que existen $\frac{df}{dt}, \frac{dg}{dt}$ (en el sentido débil) y $\frac{df}{dt}, \frac{dg}{dt} \in L^1([0, T])$. Entonces

$$\int_0^T f(t) \frac{dg}{dt}(t) dt = f(T)g(T) - f(0)g(0) - \int_0^T \frac{df}{dt}(t)g(t) dt.$$

Corolario A.1. Si $f, g \in \mathbb{H}^1$, entonces

$$\int_0^T f(t) \frac{dg}{dt}(t) dt = f(T)g(T) - f(0)g(0) - \int_0^T \frac{df}{dt}(t)g(t) dt.$$

Demostración. *Se sigue del resultado anterior, ya que $L^2([0, T]) \subset L^1([0, T])$.* ■

Apéndice B

Demostraciones

A continuación se muestran las demostraciones de los resultados de la sección 5.4.

B.1. Proposición 5.4.1

Demostración: Usando integración por partes obtenemos

$$\begin{aligned}\int_0^T \phi(t) \frac{dv}{dt}(t) dt &= \phi(T)v(T) - \phi(0)v(0) - \int_0^T \frac{d\phi}{dt}(t)v(t) dt, \\ \int_0^T \psi(t) \frac{dw}{dt}(t) dt &= \psi(T)w(T) - \psi(0)w(0) - \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)w(t) dt.\end{aligned}\tag{B.1}$$

Sustituimos (B.1) en (5.9) para reformular al Lagrangiano, obteniendo:

$$\begin{aligned}L(p, u, \Phi) &= J(v) + \phi(T)v(T) - \phi(0)v(0) + \psi(T)w(T) - \psi(0)w(0) \\ &\quad - \int_0^T \phi(t)F_1(p, u(t)) dt - \int_0^T \psi(t)F_2(p, u(t)) dt \\ &\quad - \int_0^T \frac{d\phi}{dt}(t)v(t) dt - \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)w(t) dt \\ &\quad + \chi\left(v(0) - v_0(p)\right) + \eta\left(w(0) - w_0(p)\right).\end{aligned}$$

Evaluando el lagrangiano en el punto $(p, u + h(\tilde{v}, 0), \Phi)$ obtenemos:

$$L(p, u + h(\tilde{v}, 0), \Phi) = J(v + h\tilde{v}) + \phi(T)[v(T) + h\tilde{v}(T)]\tag{B.2}$$

$$- \phi(0)[v(0) + h\tilde{v}(0)] + \psi(T)w(T) - \psi(0)w(0) \quad (\text{B.3})$$

$$- \int_0^T \frac{d\phi}{dt}(t)[v(t) + h\tilde{v}(t)] dt - \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)w(t) dt \quad (\text{B.4})$$

$$- \int_0^T \phi(t)F_1(p, u(t) + h(\tilde{v}(t), 0)) dt \quad (\text{B.5})$$

$$- \int_0^T \psi(t)F_2(p, u(t) + h(\tilde{v}(t), 0)) dt \quad (\text{B.6})$$

$$+ \chi\left(v(0) + h\tilde{v}(0) - v_0(p)\right) + \eta\left(w(0) - w_0(p)\right). \quad (\text{B.7})$$

Tomando en cuenta que

$$\begin{aligned} J(v + h\tilde{v}) &= \frac{1}{2} \|v + h\tilde{v} - v_{ref}\|_0^2 \\ &= \frac{1}{2} \|v - v_{ref}\|_0^2 + \frac{1}{2} \|h\tilde{v}\|_0^2 + \langle v - v_{ref}, h\tilde{v} \rangle_0 \\ &= J(v) + \frac{1}{2}h^2 \|\tilde{v}\|_0^2 + h\left(\int_0^T [v(t) - v_{ref}(t)]\tilde{v}(t) dt\right). \end{aligned} \quad (\text{B.8})$$

Sustituimos (B.8) en (B.2) y hacemos un reordenamiento de términos para obtener

$$\begin{aligned} L(p, u + h(\tilde{v}, 0), \Phi) &= L(p, u, \Phi) + h[\phi(T)\tilde{v}(T) - (\phi(0) - \chi)\tilde{v}(0)] \\ &\quad + \frac{1}{2}h^2 \|\tilde{v}\|_0^2 - h \int_0^T \left[v_{ref}(t) - v(t) + \frac{d\phi}{dt}(t) \right] \tilde{v}(t) dt \\ &\quad - \int_0^T \phi(t) [F_1(p, u(t) + h(\tilde{v}(t), 0)) - F_1(p, u(t))] dt \\ &\quad - \int_0^T \psi(t) [F_2(p, u(t) + h(\tilde{v}(t), 0)) - F_2(p, u(t))] dt. \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

Ahora evaluamos el Lagrangiano en el punto $(p, u + h(0, \tilde{w}), \Phi)$:

$$\begin{aligned} L(p, u + h(0, \tilde{w}), \Phi) &= J(v) + \phi(T)v(T) - \phi(0)v(0) \\ &\quad - \int_0^T \frac{d\phi}{dt}(t)v(t) dt - \int_0^T \phi(t)F_1(p, u(t) + h(0, \tilde{w}(t))) dt \\ &\quad + \psi(T)[w(T) + h\tilde{w}(T)] - \psi(0)[w(0) + h\tilde{w}(0)] \\ &\quad - \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)[w(t) + h\tilde{w}(t)] dt - \int_0^T \psi(t)F_2(p, u(t) + h(0, \tilde{w}(t))) dt \\ &\quad + \chi\left(v(0) - v_0(p)\right) + \eta\left(w(0) + h\tilde{w}(0) - w_0(p)\right), \end{aligned}$$

entonces

$$\begin{aligned}
L(p, u, \Phi) + h[\psi(T)\tilde{w}(T) - (\psi(0) - \eta)\tilde{w}(0)] - h \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)\tilde{w}(t) dt \\
- \int_0^T \phi(t)[F_1(p, u(t) + h(0, \tilde{w}(t))) - F_1(p, u(t))] dt \\
- \int_0^T \psi(t)[F_2(p, u(t) + h(0, \tilde{w}(t))) - F_2(p, u(t))] dt.
\end{aligned} \tag{B.10}$$

Denotando $x = (p, u(t))$, $a = (0, h\tilde{w}(t), 0)$ y $b = (0, 0, h\tilde{w}(t))$, usando el Teorema de Taylor, tenemos para $i = 1, 2$.

$$F_i(x + a) - F_i(x) = DF_i(x)(a) + O(a^2) = \frac{\partial F_i}{\partial v}(x)h\tilde{w}(t) + O(h^2), \tag{B.11}$$

$$F_i(x + b) - F_i(x) = DF_i(x)(b) + O(b^2) = \frac{\partial F_i}{\partial w}(x)h\tilde{w}(t) + O(h^2). \tag{B.12}$$

Sustituyendo (B.11) y (B.12) en (B.9) y (B.10), obtenemos:

$$\begin{aligned}
L(p, u + h(\tilde{v}, 0), \Phi) &= L(p, u, \Phi) + h[\phi(T)\tilde{v}(T) - (\phi(0) - \chi)\tilde{v}(0)] \\
&+ \frac{1}{2}h^2 \|\tilde{v}\|_0^2 - h \int_0^T \left[v_{ref}(t) - v(t) + \frac{d\phi}{dt}(t) \right] \tilde{v}(t) dt \\
&- \int_0^T \phi(t) \left[\frac{\partial F_1}{\partial v}(p, u(t)) h\tilde{v}(t) + O(h^2) \right] dt \\
&- \int_0^T \psi(t) \left[\frac{\partial F_2}{\partial v}(p, u(t)) h\tilde{v}(t) + O(h^2) \right] dt,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
L(p, u + h(0, \tilde{w}), \Phi) &= -h \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)\tilde{w}(t) dt \\
&+ L(p, u, \Phi) + h[\psi(T)\tilde{w}(T) - (\psi(0) - \eta)\tilde{w}(0)] \\
&- \int_0^T \phi(t) \left[\frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u(t)) h\tilde{w}(t) + O(h^2) \right] dt \\
&- \int_0^T \psi(t) \left[\frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u(t)) h\tilde{w}(t) + O(h^2) \right] dt.
\end{aligned}$$

Así, la diferencial de Gateaux de L con respecto a v con dirección \tilde{v} está

dada por:

$$\begin{aligned}
\delta_{v, \tilde{v}} L(p, u, 0), \Phi &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} [L(p, u + h(\tilde{v}, 0), \Phi) - L(p, u, \Phi)] \\
&= \lim_{h \rightarrow 0} \left[\phi(T)\tilde{v}(T) - (\phi(0) - \chi)\tilde{v}(0) \right. \\
&\quad \left. + \frac{1}{2}h \|\tilde{v}\|_0^2 - \int_0^T \left[v_{ref}(t) - v(t) + \frac{d\phi}{dt}(t) \right] \tilde{v}(t) dt \right. \\
&\quad \left. - \int_0^T \phi(t) \left[\frac{\partial F_1}{\partial v}(p, u(t))\tilde{v}(t) + O(h) \right] dt \right. \\
&\quad \left. - \int_0^T \psi(t) \left[\frac{\partial F_2}{\partial v}(p, u(t))\tilde{v}(t) + O(h) \right] dt \right] \\
&= \phi(T)\tilde{v}(T) - (\phi(0) - \chi)\tilde{v}(0) \\
&\quad - \int_0^T \left[v_{ref}(t) - v(t) + \frac{d\phi}{dt}(t) + \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial v} + \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial v} \right] \tilde{v}(t) dt.
\end{aligned}$$

La diferencial de Gateaux de L con respecto a w con dirección \tilde{w} está dada por:

$$\begin{aligned}
\delta_{w, \tilde{w}} L(p, u + h(0, \tilde{w}), \Phi) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h} [L(p, u + h(0, \tilde{w}), \Phi) - L(p, u, 0), \Phi] \\
&= \lim_{h \rightarrow 0} \left[\psi(T)\tilde{w}(T) - (\psi(0) - \eta)\tilde{w}(0) - \int_0^T \frac{d\psi}{dt}(t)\tilde{w}(t) dt \right. \\
&\quad \left. - \int_0^T \phi(t) \left[\frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u(t))\tilde{w}(t) + O(h) \right] dt \right. \\
&\quad \left. - \int_0^T \psi(t) \left[\frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u(t))\tilde{w}(t) + O(h) \right] dt \right] \\
&= \psi(T)\tilde{w}(T) - (\psi(0) - \eta)\tilde{w}(0) \\
&\quad - \int_0^T \left[\frac{d\psi}{dt}(t) + \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial w}(p, u(t)) + \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial w}(p, u(t)) \right] \tilde{w}(t) dt.
\end{aligned}$$

Definiendo μ y ν como se indica en (5.11)-(5.13) se obtiene el resultado deseado. ■

B.2. Teorema 5.4.2

Demostración: Probaremos **(a)**, y para **(b)** se procede análogamente. La condición suficiente es obvia a raíz del cálculo anterior. Probaremos

la necesidad.

Suponemos entonces que $\phi \in \mathbb{H}^1$ y $\delta_{v,\tilde{v}}L(p, u, \Phi) = 0$ para todo $\tilde{v} \in \mathbb{H}^1$. Probaremos que $\mu = 0$ c.t.p.

Procedemos por reducción al absurdo. Supongamos que existe $\epsilon > 0$ y $E \subset [0, T]$ de medida positiva tales que $\mu(p, u, \Phi) > \epsilon$ para $t \in E$.

Es claro que existen $\delta > 0$, $F \subseteq E \cap [\delta, T - \delta]$ de medida $|F| > 0$ y $\tilde{v}_* \in \mathbb{H}^1$ tales que

$$\begin{aligned} \tilde{v}_*(0) &= \tilde{v}_*(T) = 0, \\ \tilde{v}_*(t) &= 0 && \text{c.t.p. } t \notin E, \\ 0 \leq \tilde{v}_*(t) &\leq 1 && \text{c.t.p. } t \in [0, T] \text{ y} \\ \hat{v}_*(t) &= 1 && \text{c.t.p. } t \in F. \end{aligned}$$

Entonces

$$\begin{aligned} 0 = \delta_{v,\tilde{v}}L(p, u, \Phi) &= \int_E \mu(p, u, \Phi)(t) \tilde{v}_*(t) dt \\ &\geq \int_F \mu(p, u, \Phi)(t) \tilde{v}_*(t) dt \\ &> \epsilon |F| > 0, \end{aligned}$$

contradiciendo nuestra hipótesis. Si existen $\epsilon > 0$ y $E \subseteq [0, T]$ de medida positiva tales que $\mu(p, u, \Phi)(t) < -\epsilon$ para $t \in E$, se procede análogamente.

Es claro que si $\mu(p, u, \Phi)$ no es idénticamente nulo, se ha de tener alguno de los dos casos anteriores.

Esto prueba que $\mu(p, u, \Phi) = 0$ c.t.p. Entonces se tiene

$$0 = \delta_{v,\tilde{v}}L(p, u, \Phi) = \phi(t)\tilde{v} + (\chi - \phi(0))\tilde{v}(0) \quad \text{para todo } \tilde{v} \in \mathbb{H}^1.$$

Tomando un $\tilde{v}_1 \in \mathbb{H}^1$ tal que

$$\tilde{v}_1(0) = 0 \quad \text{y} \quad \tilde{v}_1(T) = 0,$$

se tiene $\phi(T) = 0$.

Y tomando un $\tilde{v}_2 \in \mathbb{H}^1$ tal que

$$\tilde{v}_2(0) = 1 \quad \text{y} \quad \tilde{v}_2(T) = 0,$$

se tiene $\phi(0)\chi$.

B.3. Proposición 5.4.2

Demostración: Para $i = 1, \dots, 6$, evaluamos el Lagrangiano en el punto $(p + he_i, u, \Phi)$:

$$\begin{aligned}
L(p + he_i, u, \Phi) &= J(v) + \chi\left(v(0) - v_0(p + he_i)\right) + \eta\left(w(0) - w_0(p + he_i)\right) \\
&+ \int_0^T \phi(t) \left[\frac{dv}{dt}(t) - F_1(p + he_i, u(t)) \right] dt + \int_0^T \psi(t) \left[\frac{dw}{dt}(t) - F_2(p + he_i, u(t)) \right] dt \\
&= L(p, u, \Phi) - \chi\left(v_0(p + he_i) - v_0(p)\right) - \eta\left(w_0(p + he_i) - w_0(p)\right) \\
&\quad - \int_0^T \phi(t) \left[F_1(p + he_i, u(t)) - F_1(p, u(t)) \right] dt \\
&\quad - \int_0^T \psi(t) \left[F_2(p + he_i, u(t)) - F_2(p, u(t)) \right] dt \\
&= L(p, u, \Phi) - \chi \left[\frac{\partial v_0}{\partial p_i}(p)h + O(h^2) \right] - \eta \left[\frac{\partial w_0}{\partial p_i}(p)h + O(h^2) \right] \\
&\quad - \int_0^T \phi(t) \left[\frac{\partial F_1}{\partial p_i}(p, u(t))h - O(h^2) \right] dt - \int_0^T \psi(t) \left[\frac{\partial F_2}{\partial p_i}(p, u(t))h - O(h^2) \right] dt
\end{aligned}$$

Siguiendo la definición de la diferencial de Gateaux, se tiene el resultado deseado. \blacksquare

B.4. Proposición 5.4.3

Demostración: Si $\delta_{p_i} L(p, u, \Phi) = 0$, de (5.15) y (5.16) se tiene que para $i \neq 6$,

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6} \eta \right) \frac{\partial v_0}{\partial p_j}(p) = - \int_0^T \phi(t) \frac{\partial F_1}{\partial p_j}(p, u(t)) dt - \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_j}(p, u(t)) dt.$$

Además, como $\frac{\partial F_1}{\partial p_6}(p, u) = 0$, de (5.15) y (5.17) tenemos que

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6} \eta \right) \frac{\partial v_0}{\partial p_6}(p) = \frac{1}{p_6^2} \eta (v_0(p) - v_{rest}) - \int_0^T \psi(t) \frac{\partial F_2}{\partial p_6}(p, u(t)) dt. \quad \blacksquare$$

B.5. Lema 5.4.2

Demostración: Sustituyendo (5.3) en $F_1(p, u_0)$, y derivando con respecto a p_i , para $i = 1, \dots, 6$, tenemos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial p_1}(p, u_0) &= \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[(v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(1 - \frac{\partial v_0}{\partial p_1}) \right. \\ &\quad \left. + (v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0)(\frac{\partial v_0}{\partial p_1} - p_2) + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \frac{\partial v_0}{\partial p_1} \right] \\ &\quad - \frac{2p_4}{(p_1 - v_{rest})^3} (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \\ &\quad - \frac{2p_5}{p_6(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest}) \frac{\partial v_0}{\partial p_1} + \frac{p_5}{p_6(p_1 - v_{rest})^2} (v_0 - v_{rest})^2 = 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial p_2}(p, u_0) &= \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0)(\frac{\partial v_0}{\partial p_2} + v_{rest} - p_1) \right. \\ &\quad \left. - (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) \frac{\partial v_0}{\partial p_2} + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \frac{\partial v_0}{\partial p_2} \right] \\ &\quad - \frac{2p_5}{p_6(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest}) \frac{\partial v_0}{\partial p_2} = 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial p_3}(p, u_0) &= 0, \\ \frac{\partial F_1}{\partial p_4}(p, u_0) &= \frac{1}{(p_1 - v_{rest})^2} (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \\ &\quad + \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0) - (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) \right. \\ &\quad \left. + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \right] \frac{\partial v_0}{\partial p_4} - \frac{2p_5}{p_6(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest}) \frac{\partial v_0}{\partial p_4} = 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial p_5}(p, u_0) &= \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0) - (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) \right. \\ &\quad \left. + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \right] \frac{\partial v_0}{\partial p_5} - \frac{1}{p_6(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest})^2 \\ &\quad - \frac{2p_5}{p_6(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest}) \frac{\partial v_0}{\partial p_5} = 0, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial F_1}{\partial p_6}(p, u_0) &= \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0) - (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) \right. \\ &\quad \left. + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) \right] \frac{\partial v_0}{\partial p_6} + \frac{p_5}{p_6^2(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest})^2 \\ &\quad - \frac{2p_5}{p_6(p_1 - v_{rest})} (v_0 - v_{rest}) \frac{\partial v_0}{\partial p_6} = 0. \end{aligned}$$

De las ecuaciones anteriores, despejando $\frac{\partial v_0}{\partial p_i}$, para $i = 1, \dots, 6$, obtenemos el resultado deseado. \blacksquare

B.6. Lema 5.4.3

Demostración: Para cada $i = 1, \dots, 6$, calculamos la derivada parcial de F_1 y F_2 con respecto a p_i .

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F_1}{\partial p_1}(p, u) &= \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2}(v - v_{rest}) \left[(v - (1 - p_2)v_{rest} - p_1 p_2) - p_2(p_1 - v) \right] \\
&\quad - \frac{2p_4}{(p_1 - v_{rest})^3}(v - v_{rest})(v - (1 - p_2)v_{rest} - p_1 p_2)(p_1 - v) \\
&\quad + \frac{p_5}{(p_1 - v_{rest})^2}(v - v_{rest})w \\
&= \frac{p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} [(1 + p_2)v^2 - (v_{th} + p_1 p_2 + (1 + p_2)v_{rest})v \\
&\quad + (v_{th} + p_1 p_2)v_{rest}] - \frac{2p_4}{(p_1 - v_{rest})^3} [-v^3 + (p_1 + v_{rest} + v_{th})v^2 \\
&\quad - (p_1(v_{rest} + v_{th}) + v_{rest}v_{th})v + p_1 v_{rest} v_{th}] \\
&\quad + \frac{p_5}{(p_1 - v_{rest})^2}(vw - v_{rest}w),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F_1}{\partial p_2}(p, u) &= \frac{-p_4}{p_1 - v_{rest}}(v - v_{rest})(p_1 - v) \\
&= \frac{p_4}{p_1 - v_{rest}}(v^2 - (v_{rest} + p_1)v + p_1 v_{rest}),
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F_1}{\partial p_4}(p, u) &= \frac{1}{(p_1 - v_{rest})^2}(v - v_{rest})(v - (1 - p_2)v_{rest} - p_1 p_2)(p_1 - v), \\
&= \frac{-1}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[v^3 - (p_1 + v_{rest} + v_{th})v^2 + (p_1(v_{rest} + v_{th}) \right. \\
&\quad \left. + v_{rest}v_{th})v - p_1 v_{rest} v_{th} \right],
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial F_1}{\partial p_5}(p, u) &= \frac{-1}{p_1 - v_{rest}}(v - v_{rest})w \\
&= \frac{-1}{p_1 - v_{rest}}(vw - v_{rest}w),
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial F_1}{\partial p_3}(p, u) = \frac{\partial F_1}{\partial p_6}(p, u) = 0,$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial p_3}(p, u) = v - p_6 w - v_{rest},$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial p_6}(p, u) = -p_3 w,$$

$$\frac{\partial F_2}{\partial p_1}(p, u) = \frac{\partial F_2}{\partial p_2}(p, u) = \frac{\partial F_2}{\partial p_4}(p, u) = \frac{\partial F_2}{\partial p_5}(p, u) = 0.$$

Multiplicando cada $\frac{\partial F_1}{\partial p_i}$ y $\frac{\partial F_2}{\partial p_i}$ por ϕ y ψ , respectivamente, e integrando de 0 a T , obtenemos el resultado deseado. ■

B.7. Teorema 5.4.3

Demostración: Si $\delta p_1 L(p, u, \Phi) = 0$, del corolario 5.4.3, tenemos que, para:

$i = 1$

$$\begin{aligned} & \left(\chi + \frac{1}{p_6} \eta \right) \left[\frac{-p_4(p_1 - v_{rest})A + 2p_4B - \frac{p_5}{p_6}(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})^2}{C} \right] = \\ & \frac{-p_4}{p_1 - v_{rest}} \left[(1 + p_2)\rho_{2,0} - (v_{th} + p_1p_2 + (1 + p_2)v_{rest})\rho_{1,0} \right. \\ & \left. + (v_{th} + p_1p_2)v_{rest}\rho_{0,0} \right] + \frac{2p_4}{(p_1 - v_{rest})^2} \left[-\rho_{3,0} + (p_1 + v_{rest} \right. \\ & \left. + v_{th})\rho_{2,0} - (p_1(v_{rest} + v_{th}) + v_{rest}v_{th})\rho_{1,0} + p_1v_{rest}v_{th}\rho_{0,0} \right] \\ & - \frac{p_5}{p_1 - v_{rest}} (\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}), \end{aligned} \tag{B.13}$$

$i = 2$

$$\begin{aligned} & \left(\chi + \frac{1}{p_6} \eta \right) \left[\frac{(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0)}{C} \right] = \\ & \frac{-1}{p_1 - v_{rest}} (\rho_{2,0} - (v_{rest} + p_1)\rho_{1,0} + p_1v_{rest}\rho_{0,0}), \end{aligned} \tag{B.14}$$

$i = 3$

$$\sigma_{1,0} - v_{rest}\sigma_{0,0} - p_6\sigma_{0,1} = 0, \tag{B.15}$$

$i = 4$

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6}\eta\right) \left[\frac{-(v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)}{C} \right] = \frac{F}{(p_1 - v_{rest})^2}, \quad (\text{B.16})$$

$i = 5$

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6}\eta\right) \left[\frac{(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})^2}{p_6 C} \right] = \frac{1}{p_1 - v_{rest}} (\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}) \quad (\text{B.17})$$

$i = 6$

$$\left(\chi + \frac{1}{p_6}\eta\right) \left[\frac{-p_5(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})^2}{C} \right] = \eta(v_0 - v_{rest}) + p_3 p_6^2 \sigma_{0,1}. \quad (\text{B.18})$$

De (B.15) podemos despejar a p_6 de tal forma que no depende de otro de los parámetros:

$$p_6 = \frac{\sigma_{1,0} - v_{rest}\sigma_{0,0}}{\sigma_{0,1}}.$$

Observamos que las ecuaciones (B.13)-(B.18), a excepción de la ecuación de (B.15), tienen el término C en su denominador. Debido que C depende de p_1 , p_2 , p_4 , p_5 y p_6 , esto nos dificulta encontrar un sistema desacoplado para p . Así que se usará una combinación de estas ecuaciones para poder eliminar a C y de esta forma poder encontrar una expresión para cada p_i .

De la ecuación (B.14) y (B.17) tenemos que

$$\frac{p_6(p_1 - v_0)}{(v_0 - v_{rest})} = \frac{-\rho_{2,0} + (v_{rest} + p_1)\rho_{1,0} - p_1 v_{rest}\rho_{0,0}}{\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}}.$$

De aquí podemos encontrar una expresión para p_1 que sólo depende de p_6 :

$$p_1 = \frac{v_0 p_6 (\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}) + (v_0 - v_{rest})(v_{rest}\rho_{1,0} - \rho_{2,0})}{p_6 (\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}) - (v_0 - v_{rest})(\rho_{1,0} - v_{rest}\rho_{0,0})}.$$

De las ecuaciones (B.16) y (B.17) tenemos que

$$\frac{-p_6(v_0 - (1 - p_2)v_{rest} - p_1 p_2)(p_1 - v_0)}{v_0 - v_{rest}} = \frac{F}{\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}},$$

donde

$$F = \rho_{3,0} - (p_1 + v_{rest} + (1 - p_2)v_{rest} + p_1 p_2)\rho_{2,0} + [p_1(v_{rest} + (1 - p_2)v_{rest} + p_1 p_2)]$$

$$+ v_{rest}(1 - p_2)v_{rest} + p_1p_2)]\rho_{1,0} - p_1v_{rest}((1 - p_2)v_{rest} + p_1p_2)\rho_{0,0}.$$

Despejando p_2 obtenemos:

$$p_2 = \frac{(v_0 - v_{rest})D}{(p_1 - v_{rest})E}$$

donde

$$\begin{aligned} D &= (p_1 - v_0)(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})p_6 + \rho_{3,0} - (p_1 + 2v_{rest})\rho_{2,0} + (2p_1 + v_{rest})v_{rest}\rho_{1,0} \\ &\quad - p_1v_{rest}^2\rho_{0,0} \\ E &= (p_1 - v_0)(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})p_6 - (v_0 - v_{rest})(-\rho_{2,0} + (p_1 + v_{rest})\rho_{1,0} - p_1v_{rest}\rho_{0,0}). \end{aligned}$$

Observamos que p_2 solo depende de p_1 . Ahora, de las ecuaciones (B.16) y (B.18) tenemos que

$$\frac{p_5(v_0 - v_{rest})}{(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)} = \frac{[\eta(v_0 - v_{rest}) + p_3p_6^2\sigma_{0,1}](p_1 - v_{rest})}{F}.$$

Despejando p_3 obtenemos:

$$p_3 = \frac{p_5(v_0 - v_{rest})F - \eta(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)}{p_6^2\sigma_{0,1}(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)}. \quad (\text{B.19})$$

De (B.18) y (B.17) obtenemos:

$$-p_5p_6 = \frac{[\eta(v_0 - v_{rest}) + p_3p_6^2\sigma_{0,1}](p_1 - v_{rest})}{\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1}},$$

luego

$$p_5 = \frac{-[\eta(v_0 - v_{rest}) + p_3p_6^2\sigma_{0,1}](p_1 - v_{rest})}{p_6(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})}. \quad (\text{B.20})$$

Sustituyendo (B.20) en (B.19) podemos encontrar una expresión para p_3 que no depende de p_5 :

$$p_3 = \frac{-\eta(v_0 - v_{rest})[(v_0 - v_{rest})F + (v_0 - v_{th})(p_1 - v_0)(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})p_6]}{p_6^2\sigma_{0,1}[p_6(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0) + (v_0 - v_{rest})F]}.$$

Ahora solo nos falta encontrar p_4 . De (B.13) y (B.18) obtenemos:

$$\frac{p_4(p_1 - v_{rest})A - 2p_4B + \frac{p_5}{p_6}(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})^2}{p_5(v_0 - v_{rest})^2} =$$

$$\frac{-p_4(p_1 - v_{rest})G - 2p_4F - p_5(p_1 - v_{rest})(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})}{(p_1 - v_{rest})H}$$

donde

$$A = (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th}) - p_2(v_0 - v_{rest})(p_1 - v_0),$$

$$B = (v_0 - v_{rest})(v_0 - v_{th})(p_1 - v_0),$$

$$G = (1 + p_2)\rho_{2,0} - (v_{th} + p_1p_2 + v_{rest}(1 + p_2))\rho_{1,0} + v_{rest}(v_{th} + p_1p_2)\rho_{0,0},$$

$$H = \eta(v_0 - v_{rest}) + p_3p_6^2\sigma_{0,1}.$$

Despejando p_4 obtenemos:

$$p_4 = \frac{-p_5(p_1 - v_{rest})(v_0 - v_{rest})^2\left[\frac{1}{p_6}(p_1 - v_{rest})H + p_5(\rho_{1,1} - v_{rest}\rho_{0,1})\right]}{[(p_1 - v_{rest})A - 2B](p_1 - v_{rest})H + p_5(v_0 - v_{rest})^2(2F + (p_1 - v_{rest})G)}.$$

■

Apéndice C

Implementación computacional

C.1. Mediciones del potencial de acción

```
1  function [Medk, Medt, MedV, MedH, MedD, MedA]=Mediciones_PA(v,
    vrest, t)
2
3  L=length(v);
4
5  k90i=1;
6  k50i=1;
7  kmax=NaN(1);
8  kmuesca=NaN(1);
9  kdomo=NaN(1);
10 kdomof=L;
11 k50f=L;
12 k90f=L;
13
14 t90i=t(1);
15 t50i=t(1);
16 tmax=NaN(1);
17 tmuesca=NaN(1);
18 tdomo=NaN(1);
19 tdomof=t(L);
20 t50f=t(L);
21 t90f=t(L);
22
23 v90=NaN(1);
24 v50=NaN(1);
25 vmax=NaN(1);
26 vmuesca=NaN(1);
27 vdomo=NaN(1);
28
29 H=NaN(1);
30 Hmuesca=NaN(1);
31 Hdomo=NaN(1);
32
```

```

33 APD90=NaN(1);
34 APD50=NaN(1);
35 Dmuesca=NaN(1);
36 Ddomo=NaN(1);
37
38 A=NaN(1);
39 Amuesca=NaN(1);
40 Adomo=NaN(1);
41
42 NumVecinos=5;
43 UmbralRelevancia=(max(v)+v rest)/2; %max(v)-(max(v)- ...
44 v rest)/2;
45
46 bandera=0;
47 for k=1:L
48     if (bandera==0)&&(v(k)>=max(v(max([1,k-NumVecinos]):...
49         min([L,NumVecinos]))))&&(v(k)>=UmbralRelevancia)
50         kmax=k;
51         tmax=t(kmax);
52         vmax=v(k);
53         H=vmax-v rest;
54         v50=(v rest+vmax)/2;
55         v90=v rest+0.1*(vmax-v rest);
56         bandera=1;
57
58         for j=kmax:-1:1
59             if (bandera==1)&&(v(j)<v50)
60                 k50i=j+1;
61                 t50i=t(k50i);
62                 bandera=2;
63             elseif (bandera==2)&&(v(j)<v90)
64                 k90i=j+1;
65                 t90i=t(k90i);
66                 bandera=3;
67             end
68         end
69
70         bandera=3;
71     end
72
73     if (bandera==3)&&(v(k)<=min(v(max([kmax,k- ...
74         NumVecinos]): min([L,k+NumVecinos]))))&&(v(k)>=
75         UmbralRelevancia)
76         kmuesca=k;
77         tmuesca=t(kmuesca);
78         vmuesca=v(k);
79         Hmuesca=vmax-vmuesca;
80         Dmuesca=t(kmuesca)-t(kmax);
81         Amuesca=Hmuesca*Dmuesca;
82         bandera=4;
83     end
84
85     if (bandera==4)&&(v(k)>=max(v(max([kmuesca,k- ...
86         NumVecinos]): min([L,k+NumVecinos]))))&&(v(k)>=
87         UmbralRelevancia)

```

```

86     kdomo=k;
87     tdomo=t(kdomo);
88     vdomo=v(k);
89     Hdomo=vdomo-vmuesca;
90     bandera=5;
91     end
92
93     if (bandera==5)&&(v(k)<vmuesca)
94         kdomof=k-1;
95         tdomof=t(kdomof);
96         Ddomo=t(kdomof)-t(kmuesca);
97         Adomo=Hdomo*Ddomo;
98         bandera=6;
99     end
100
101     if (bandera==6)&&(v(k)<v50)
102         k50f=k-1;
103         t50f=t(k50f);
104         APD50=t(k50f)-t(k50i);
105         bandera=7;
106     end
107
108     if (bandera==7)&&(v(k)<v90)
109         k90f=k-1;
110         t90f=t(k90f);
111         APD90=t(k90f)-t(k90i);
112         Av=v(k90i:k90f)-vrest;
113         At=t(k90i+1:k90f+1)-t(k90i:k90f);
114         A=sum(At*Av);
115         bandera=8;
116     end
117 end
118
119 Medk=[k90i,k50i,kmax,kmuesca,kdomo,kdomof,k50f,k90f];
120 Medt=[t90i,t50i,tmax,tmuesca,tdomo,tdomof,t50f,t90f];
121 MedV=[vrest,v90,v50,vmax,vmuesca,vdomo];
122 MedH=[H,Hmuesca,Hdomo];
123 MedD=[APD90,APD50,Dmuesca,Ddomo];
124 MedA=[A,Amuesca,Adomo];

```

C.2. Método Forward-Backward Sweep

En esta sección se presenta un código para la implementación computacional del método Forward-Backward Sweep usado para la resolución del problema de calibración descrito en la sección 5.3, siguiendo el algoritmo presentado en la sección 5.5.

```

1 function [P,U0,ERRORCONV,ERROR]=FBSM_RogersMcCulloch(
    parametros2,tau,v0gorro)

```

```

2

```

```

3  % Configuración general
4
5  global vrest
6  global T
7  global h
8  global FUENTE
9  global FUENTEpar
10 global step
11
12 vrest = -90.2;
13 T = 400;
14 h = .1;
15 mallat = 0:h:T;
16 FUENTE = 'Fuente_Nula';
17 FUENTEpar = [];
18
19 if nargin == 0
20     parametros2 = [40 , .13 , .013 , .26 , .1 , 1];
21     tau = 1;
22     v0gorro = .1;
23     cnvx = .25;
24 end
25
26 %-----
27
28 % Preparación de los parámetros iniciales de Rogers-
    McCulloch
29
30 fprintf('\n\t* Calibracion del Modelo de Rogers-McCulloch
    :\n')
31
32 p1 = parametros2(1);
33 p2 = parametros2(2);
34 p3 = parametros2(3);
35 p4 = parametros2(4);
36 p5 = parametros2(5);
37 p6 = parametros2(6);
38
39 if length(parametros2) < 8
40     vamp = p1 - vrest;
41     vth = vrest + p2 * vamp;
42     parametros2 = [parametros2 , vamp , vth];
43 end
44
45 p7 = parametros2(7);
46 p8 = parametros2(8);
47
48 %-----
49
50 % Preparación de los parámetros tau de tolerancia al error
51
52 if length(tau) == 1
53     tau = [tau , tau , tau , tau];
54     elseif length(tau) == 2
55     tau = [tau(1) , tau(1) , tau(1) , tau(2)];

```

```

56 end
57
58 %-----
59
60 % Elección del tipo de fuente externa en los modelos
    iónicos
61
62 [FUENTE,FUENTEpar]=E_EleccionFuente();
63
64 fprintf('\nFuente seleccionada.\n')
65
66 %-----
67
68 % Elección del modelo de referencia
69
70 [carpetamodeloref,parametrosmodref,u0ref]=
    E_EleccionModReferencia();
71 archivomodeloref0=[carpetamodeloref,sprintf('/
    DatosIniciales.mat',h)];
72 archivomodeloref=[carpetamodeloref,sprintf('/Solucion_%.4
    f.mat',h)];
73 archivomodeloref=sprintf('Solucion_Modelo_Referencia_%.4f
    .mat',h);
74
75 Codigomodeloref0=fopen(archivomodeloref0,'r+');
76 load(archivomodeloref0,'u0ref')
77 fclose(Codigomodeloref0);
78
79 if exist(archivomodeloref,'file')==2
80     Codigomodeloref=fopen(archivomodeloref,'r+');
81     load(archivomodeloref,'uref')
82     fclose(Codigomodeloref);
83 else
84     [uref]=E_SolModReferencia(carpetamodeloref,
        parametrosmodref,u0ref);
85     Codigomodeloref=fopen(archivomodeloref,'a');
86     save(archivomodeloref,'uref')
87     fclose(Codigomodeloref);
88 end
89
90     uref=uref./100;
91     vref=uref(:,1);
92
93 fprintf('Modelo de referencia calculado.\n')
94
95 %-----
96
97 % Preparación del parámetro v0gorro
98
99     dvref0=(vref(2)-vref(1))/h;
100 if exist('v0gorro')==0
101     v0gorro=dvref0;
102 end
103
104 %-----

```

```

105
106  % Inicialización de variables de almacenamiento
107
108  P = [];
109  U0 = [];
110  U = [];
111  v = [];
112  w = [];
113  FI = [];
114  fi = [];
115  psi = [];
116  ERRORCONV = [];
117  ERROR = [];
118
119  Vmin = [];
120  Vmax = [];
121  Wmin = [];
122  Wmax = [];
123  fimin = [];
124  fimax = [];
125  psimin = [];
126  psimax = [];
127
128  %-----
129
130  % Inicio método iterativo
131
132  parada=0;
133  step=0;
134  FIN=10;
135
136  fprintf('Inicio del metodo iterativo:\n')
137
138  while (parada < 0.5) && (step <= FIN)
139  step=step+1;
140
141  fprintf('Paso: %2.d.\n', step)
142
143  %-----
144
145  % Actualización de parámetros de Rogers-McCulloch:
146      Solución de las ecuaciones de optimalidad
147
148  if step > 1
149      parametros2viejo=parametros2;
150      [parametros2]=D_SolEcuOptimalidad(u0, u, Fi, h)
151
152      if max(abs(parametros2)) > 10000
153          error('Parámetros no validos. ')
154      end
155
156      parametros2=(1-cnvx)*parametros2viejo+cnvx*parametros2;
157      fprintf('\tParámetros de Rogers-McCulloch actualizados
158          .\n')
159  end

```

```

158
159 P=[P; parametros2 ];
160
161 %-----
162
163 % Preparación variables de parámetros de Rogers-McCulloch
164
165 p1=parametros2 (1);
166 p2=parametros2 (2);
167 p3=parametros2 (3);
168 p4=parametros2 (4);
169 p5=parametros2 (5);
170 p6=parametros2 (6);
171 p7=parametros2 (7);
172 p8=parametros2 (8);
173
174 %-----
175
176 % Cálculo de condiciones iniciales de Rogers-McCulloch
177
178 [u0]=A_SolEcuDatIni(parametros2 ,v0gorro);
179 v0=u0 (1);
180 w0=u0 (2);
181 U0=[U0; u0 ];
182
183 fprintf('\tDatos iniciales de Rogers-McCulloch
      actualizados.\n')
184
185 %-----
186
187 % Cálculo y almacenamiento de solución de Rogers-McCulloch
188
189 v vieja=v;
190 w vieja=w;
191 archivomodeloRMcC=[Carpeta ,sprintf('/Solucion_Rogers-
      McCulloch_%2d.mat',step)];
192
193 if exist(archivomodeloRMcC,'file')==2
194     CodigomodeloRMcC=fopen(archivomodeloRMcC,'r+');
195     load(archivomodeloRMcC,'u')
196     fclose(CodigomodeloRMcC);
197 else
198     [u]=B_SolRogersMcCulloch(u0,parametros2);
199     CodigomodeloRMcC=fopen(archivomodeloRMcC,'a');
200     save(archivomodeloRMcC,'u')
201     fclose(CodigomodeloRMcC);
202 end
203
204 u=u./100; %normalizacion
205 v=u(:,1);
206 w=u(:,2);
207 U=[U,u];
208
209 fprintf('\tSolucion de Rogers-McCulloch actualizada.\n')
210

```

```

211 %-----
212
213 % Cálculo y almacenamiento de solución del sistema adjunto
214
215 fivieja=fi;
216 psivieja=psi;
217 archivomodeloAdj=[Carpeta, sprintf('/
      Soluciones_Sistema_Adjunto_%2d.mat', step)];
218
219 if exist(archivomodeloAdj, 'file')==2
220     CodigomodeloAdj=fopen(archivomodeloAdj, 'r+');
221     load(archivomodeloAdj, 'Fi')
222     fclose(CodigomodeloAdj);
223 else
224     [Fi]=C_SolEcuAdjuntas(u, parametros2, vref);
225     CodigomodeloAdj=fopen(archivomodeloAdj, 'a');
226     save(archivomodeloAdj, 'Fi')
227     fclose(CodigomodeloAdj);
228 end
229
230 fi=Fi(1:end-1,1);
231 psi=Fi(1:end-1,2);
232 ji=Fi(end,1);
233 eta=Fi(end,2);
234 FI=[FI, Fi];
235
236 fprintf('\tSistema adjunto calculado.\n')
237
238 %-----
239
240 % Cálculo de errores y verificación de condición de parada
241
242 if step>1
243     errorp=norm(P(end,:) - P(end-1,:));
244     errorv=norm(v-vvieja);
245     errorw=norm(w-wvieja);
246     ERRORCONV=[ERRORCONV; [errorp, errorv, errorw]];
247     parada=(errorp<tau(1));
248     parada=parada*(errorv<tau(2));
249     parada=parada*(errorw<tau(3))
250 end
251
252 error=norm(v-vref);
253 ERROR=[ERROR, error];
254 parada=parada*(error<tau(4));
255
256 fprintf('\tErrores actualizados.\n')
257
258 %-----
259
260 % FIN DEL METODO ITERATIVO
261
262 end
263
264 Niter=step;

```

```

265
266 fprintf('Algoritmo finalizado.\n')

```

C.2.1. Fuente

C.2.1.1. Elección de la fuente

```

1  function [FUENTE,FUENTEpar]=E_EleccionFuente()
2
3  pregunta1=sprintf('¿Qué tipo de fuente desea usar?');
4  respuesta11='Fuente nula.';
5  respuesta12='Fuente con un pulso.';
6  respuesta1={respuesta11,respuesta12};
7
8  [op1,ok1]=listdlg('ListString',respuesta1,
9  'SelectionMode','Single',
10 'ListSize',[220,40],
11 'Name','Elección de la fuente',
12 'PromptString',pregunta1);
13
14 if op1==2
15     pregunta2=sprintf('¿Desea usar los valores
16     predeterminados (ti=50, tf=60, I=6)?');
17     respuesta21='Si.';
18     respuesta22='No, los introducirá manualmente.';
19     respuesta2={respuesta21,respuesta22};
20
21     [op2,ok2]=listdlg('ListString',respuesta2,
22     'SelectionMode','Single',
23     'ListSize',[405,40],
24     'Name','Valores para la fuente con un pulso',
25     'PromptString',pregunta2);
26
27     end
28
29 if op1==1 %Fuente nula.
30     FUENTE='Fuente_Nula';
31     FUENTEpar=[];
32
33 elseif op1==2 %Fuente con un pulso.
34     FUENTE='Fuente_Pulso';
35     if op2==1
36         FUENTEpar=[];
37     elseif op2==2
38         ti=input('\nIntroduzca el instante inicial del pulso
39         : ');
40         tf=input('\nIntroduzca el instante final del pulso:
41         ');
42         I=input('\nIntroduzca la intensidad del pulso: ');
43         FUENTEpar=[ti,tf,I];
44     end
45 end

```

C.2.1.2. Fuente nula

```

1 function [FUENTE]=Fuente_Nula(mallat)
2
3 FUENTE=zeros(size(mallat));

```

C.2.1.3. Fuente con pulso

```

1 function [FUENTE]=Fuente_Pulso(mallat,ti,tf,I)
2
3 L=length(mallat);
4 if nargin==1
5     ti=50;
6     tf=60;
7     I=6;
8 end
9
10 tL=tf-ti;
11 FUENTE=[];
12
13 for k=1:L
14     t=mallat(k);
15     if (t>=ti)&&(t<=tf)
16         f=I*sin(pi/tL*(t-ti));
17     else
18         f=0;
19     end
20 FUENTE=[FUENTE,f];
21 end

```

C.2.2. Solución de sistemas de EDOs

C.2.2.1. Euler adaptativo

```

1 function [tt,U,t,u]=SolSEDOs_EulerAdaptativo(U0,P,Ti,Tf,h,
2     ladoderecho,carpetamodelo)
3
4 t=Ti:h:Tf;
5 Lt=length(t);
6 tt=Ti;
7 SU0=size(U0);
8 if SU0(2)==1
9     U0=U0';
10 end
11
12 U0=U0(1,:);
13 U=U0;
14 u=U0;
15

```

```

16 Ukk=U0;
17
18 for k=1:Lt-1
19     tk=t(k);
20     tkk=t(k+1);
21     Uk=Ukk;
22     [Tk,UUk]=SolSEDOs_EulerAdaptativo_Intervalo(Uk,P,tk,tkk
           ,h,ladoderecho,carpetamodelo);
23     tt=[tt,Tk(2:end)];
24     Ukk=UUk(end,:);
25     U=[U;UUk(2:end,:)];
26     u=[u;Ukk];
27
28     titulobarraprogreso=['Calculando solucion del modelo ',
           carpetamodelo, '... %6.2f%%'];
29     titulobarraprogreso=sprintf(titulobarraprogreso,100*k/(
           Lt-1));
30
31     if k>1
32         waitbar(k/(Lt-1),barraprogreso,titulobarraprogreso);
33     else
34         barraprogreso=waitbar(k/(Lt-1),titulobarraprogreso,
           position',[50 250 550 100]);
35     end
36 end
37 close(barraprogreso)

```

C.2.2.2. Euler adaptativo intervalo

```

1 function [tt,U]=SolSEDOs_EulerAdaptativo_Intervalo(U0,P,Ti
           ,Tf,href,ladoderecho,carpetamodelo)
2
3 global FUENTE
4 global FUENTEpar
5
6 cd ..
7 cd(carpetamodelo)
8
9 href=min([href,Tf-Ti]);
10 hmin=power(10,-8);
11 tt=Ti;
12 SU0=size(U0);
13
14 if SU0(2)==1
15     U0=U0';
16 end
17
18 U0=U0(1,:);
19 U=U0;
20
21 tk=Ti;
22 tkk=Ti;
23 Ukk=U0;

```

```

24
25 while tk<Tf
26     tk=tkk;
27     Uk=Ukk;
28     dUdtk=feval(ladoderecho,tk,Uk,P,FUENTE,FUENTEpar);
29     SdUdtk=size(dUdtk);
30
31     if SdUdtk(2)==1
32         dUdtk=dUdtk';
33     end
34
35     dUdtk=dUdtk(1,:);
36     hprop=href/max(abs(dUdtk)+1);
37     hprop=max([hprop,hmin]);
38     hk=min([href,hprop]);
39     tkk=tk+hk;
40
41     if tkk>Tf
42         tkk=Tf;
43         hk=Tf-tk;
44     end
45
46     Ukk=Uk+hk*dUdtk;
47     tt=[tt,tkk];
48     U=[U;Ukk];
49
50 end
51
52 cd ..
53 cd('SolucionSEDOs')
```

C.2.2.3. Runge-Kutta (forward)

```

1 function [U]=SolSEDOs_RungeKutta42_fwd(U0,P,Ti,Tf,h,
   ladoderecho,carpetamodelo)
2
3 global FUENTE
4 global FUENTEpar
5
6 t=Ti:h:Tf;
7 Lt=length(t);
8 SU0=size(U0);
9
10 if SU0(2)==1
11     U0=U0';
12 end
13
14 U0=U0(1,:);
15 U=U0;
16 Ukk=U0;
17
18 for k=1:Lt-1
19     tk=t(k);
```

```

20     tkk=t(k+1);
21     hk=tkk-tk;
22     Uk=Ukk;
23
24     cd ..
25     cd(carpetamodelo)
26
27     K1=hk*feval(ladoderecho,tk,Uk,P,FUENTE,FUENTEpar)
28     K2=hk*feval(ladoderecho,tk+hk/2,Uk+K1/2,P,FUENTE,
                FUENTEpar)
29     K3=hk*feval(ladoderecho,tk+hk/2,Uk+K2/2,P,FUENTE,
                FUENTEpar)
30     K4=hk*feval(ladoderecho,tkk,Uk+K3,P,FUENTE,FUENTEpar)
31
32     cd ..
33     cd('SolucionSEDOs')
34
35     Ukk=Uk+(K1+2*K2+2*K3+K4)/6;
36     U=[U;Ukk];
37
38     titulobarraprogreso=['Calculando solucion del modelo ',
                           carpetamodelo,'... %6.2f%%'];
39     titulobarraprogreso=sprintf(titulobarraprogreso,100*k/(
                                   Lt-1));
40
41     if k>1
42         waitbar(k/(Lt-1),barraprogreso,titulobarraprogreso);
43     else
44         barraprogreso=waitbar(k/(Lt-1),titulobarraprogreso,'
                                   position',[50 250 550 100]);
45     end
46 end
47
48 close(barraprogreso)

```

C.2.2.4. Runge-Kutta (backward)

```

1  function [U]=SolSEDOs_RungeKutta42_bckwd(U0,P,Ti,Tf,h,
      ladoderecho,carpetamodelo)
2
3  global FUENTE
4  global FUENTEpar
5
6  t=Ti:h:Tf;
7  Lt=length(t);
8  SU0=size(U0);
9
10 if SU0(2)==1
11     U0=U0';
12 end
13
14 U0=U0(1,:);
15 U=U0;

```

```

16 Uk=U0;
17
18 for k=Lt-1:-1:1
19     tk=t(k);
20     tkk=t(k+1);
21     hk=tkk-tk;
22     Ukk=Uk;
23
24     cd ..
25     cd(carpetamodelo)
26
27     K1=hk*feval(ladoderecho,tkk,Ukk,P,FUENTE,FUENTEpar);
28     K2=hk*feval(ladoderecho,tkk-hk/2,Ukk-K1/2,P,FUENTE,
                FUENTEpar);
29     K3=hk*feval(ladoderecho,tkk-hk/2,Ukk-K2/2,P,FUENTE,
                FUENTEpar);
30     K4=hk*feval(ladoderecho,tk,Ukk-K3,P,FUENTE,FUENTEpar);
31
32     cd ..
33     cd('SolucionSEDOs')
34
35     Uk=Ukk-(K1+2*K2+2*K3+K4)./6;
36     U=[Uk;U];
37
38     titulobarraprogreso=['Calculando solucion del modelo ',
                           carpetamodelo,'... %6.2f%%'];
39     titulobarraprogreso=sprintf(titulobarraprogreso,100*k/(
                                   Lt-1));
40
41     if k>1
42         waitbar(k/(Lt-1),barraprogreso,titulobarraprogreso);
43     else
44         barraprogreso=waitbar(k/(Lt-1),titulobarraprogreso,'
                               position',[50 250 550 100]);
45     end
46 end
47
close(barraprogreso)

```

C.2.3. Modelo de referencia

C.2.3.1. Elección del modelo de referencia

```

1 function [carpetamodelo,parametrosmodref,u0ref]=
   E_EleccionModReferencia()
2
3 global vrest
4
5 pregunta1=sprintf('¿Qué tipo de modelo iónico desea usar
   como modelo de referencia (a aproximar)?');
6 respuesta1='Modelo de Bernus.';
7 respuesta2='Modelo de Rogers-McCulloch.';
8 respuesta1={respuesta1,respuesta2};

```

```

9
10 pregunta2=sprintf('¿Qué tipo de célula desea usar?');
11 respuesta21='Célula del Endocardio sana.';
12 respuesta22='Célula del Epicardio sana.';
13 respuesta23='Célula del Tracto de salida sana.';
14 respuesta24='Célula del Endocardio con S. Brugada.';
15 respuesta25='Célula del Epicardio con S. Brugada.';
16 respuesta26='Célula del Tracto de salida con S. Brugada.';
17 respuesta2={respuesta21, respuesta22, respuesta23,
             respuesta24, respuesta25, respuesta26 };
18
19 [op1,ok1]=listdlg('ListString',respuesta1,
20 'SelectionMode','Single',
21 'ListSize',[555,40],
22 'Name','Elección del modelo iónico',
23 'PromptString',pregunta1);
24
25 [op2,ok2]=listdlg('ListString',respuesta2,
26 'SelectionMode','Single',
27 'ListSize',[290,118],
28 'Name','Elección del tipo de Célula',
29 'PromptString',pregunta2);
30
31 if op1==1      %Modelo de Bernus
32     fprintf(['Modelo de referencia: Modelo de Bernus.\n'])
33     carpetamodelo='Bernus';
34     parametrosmodref=op2;
35     cd(carpetamodelo)
36     CódigoDatosIniciales=fopen('DatosIniciales.mat','r+');
37     load('DatosIniciales.mat','u0ref');
38     fclose(CódigoDatosIniciales);
39     cd ..
40     u0ref=[-57,.1,.74,.09,.0028,.29];
41
42 elseif op1==2 %Rogers-McCulloch
43     fprintf('Modelo de referencia: Modelo de Rogers-
44             McCulloch.\n')
45     carpetamodelo='RogersMcCulloch';
46     parametrosmodref=[45,.1,.01,.2,.09,.9];
47     vamp=parametrosmodref(1)-vrest;
48     vth=vrest+parametrosmodref(2)*vamp;
49     parametrosmodref=[parametrosmodref,vamp,vth];
50     u0ref=[-60,0];
51 end
52
53 if op2==1
54     fprintf('Tipo de Célula: Célula del Endocardio sana.\n'
55            )
56 elseif op2==2
57     fprintf('Tipo de Célula: Célula del Epicardio sana.\n')
58 elseif op2==3
59     fprintf('Tipo de Célula: Célula del Tracto de salida
60            sana.\n')
61 elseif op2==4

```

```

60     fprintf('Tipo de Célula: Célula del Endocardio con S.
           Brugada.\n')
61 elseif op2==5
62     fprintf('Tipo de Célula: Célula del Epicardio con S.
           Brugada.\n')
63 elseif op2==6
64     fprintf('Tipo de Célula: Célula del Tracto de salida
           con S. Brugada.\n')
65 end

```

C.2.3.2. Solución del modelo de referencia

```

1  function [uref]=E_SolModReferencia(carpetamodelo ,
           parametrosmodref , u0ref)
2
3  global vrest
4  global T
5  global h
6
7  ecuacionesmodelo=sprintf(['carpetamodelo ','_Equations']);
8
9  cd('SolucionSEDOs')
10 [tt , Uref , t , uref]=SolSEDOs_EulerAdaptativo(u0ref ,
           parametrosmodref , 0 , T , h , ecuacionesmodelo , carpetamodelo)
           ;
11 cd ..

```

C.2.4. Modelo de Bernus *et al.*

C.2.4.1. Ecuaciones del modelo de Bernus *et al.*

```

1  function [dydt]=Bernus_Equations(t , y , cel ,FUENTE,FUENTEpar)
2
3  Cm=0.57;
4
5  u=y(1);
6  u2=y(2);
7  u3=y(3);
8  u4=y(4);
9  u5=y(5);
10 u6=y(6);
11
12 if cel==1
13     p=1/2.8;
14     ushift=-12;
15     gNa=16;
16     gCa=0.064;
17     gto=0.09;
18     gK=0.017;
19

```

```
20 elseif cel==2
21     p=1;
22     u shift=0;
23     gNa=16;
24     gCa=0.064;
25     gto=0.4;
26     gK=0.0189;
27
28 elseif cel==3
29     p=1.25;
30     u shift=-12;
31     gNa=16;
32     gCa=0.064;
33     gto=0.945;
34     gK=0.017;
35
36
37 elseif cel==4
38     p=3.5;
39     u shift=0;
40     gNa=16;
41     gCa=0.064;
42     gto=4.2;
43     gK=0.0189;
44
45 elseif cel==5
46     p=1/2.8;
47     u shift=-12;
48     gNa=2.5;
49     gCa=0.067;
50     gto=0.09;
51     gK=0.017;
52
53 elseif cel==6
54     p=1;
55     u shift=0;
56     gNa=2.5;
57     gCa=0.067;
58     gto=0.4;
59     gK=0.0189;
60
61 elseif cel==7
62     p=1.25;
63     u shift=-12;
64     gNa=2.5;
65     gCa=0.067;
66     gto=0.945;
67     gK=0.017;
68
69 elseif cel==8
70     p=3.5;
71     u shift=0;
72     gNa=2.5;
73     gCa=0.067;
74     gto=4.2;
```

```

75     gK=0.0189;
76
77     end
78
79     INa=Bernus_ina(u,u2,u3,gNa);
80     ICa=Bernus_ica(u,u4,gCa);
81     ItO=Bernus_itO(u,u6,gto);
82     IK=Bernus_ik(u,u5,gK);
83     IK1=Bernus_ik1(u);
84     INab=Bernus_inab(u);
85     ICab=Bernus_icab(u);
86     INaK=Bernus_inak(u);
87     INaCa=Bernus_inaca(u);
88     alphas=Bernus_AlphaM(u);
89     betas=Bernus_BetaM(u);
90     vinf=Bernus_VinF(u);
91     taoV=Bernus_TaoV(u);
92     alphasF=Bernus_AlphaF(u);
93     betasF=Bernus_BetaF(u);
94     Xinf=Bernus_XinF(u);
95     taoX=Bernus_TaoX(u);
96     toinf=Bernus_ToinF(u,ushift);
97     taoto=Bernus_TaoT(u,p);
98
99     cd ..
100    cd('Fuentes')
101    Iapp=feval(FUENTE,t,FUENTEpar);
102    cd ..
103    cd('Bernus')
104
105    dydt=(-1.0/Cm)*(INa+ICa+ItO+IK+IK1+INab+ICab+INaK+INaCa)+
        Iapp;
106    dydt=[dydt,alphas*(1-u2)-betas*u2];
107    dydt=[dydt,(vinf-u3)/taoV];
108    dydt=[dydt,alphasF*(1-u4)-betasF*u4];
109    dydt=[dydt,(Xinf-u5)/taoX];
110    dydt=[dydt,(toinf-u6)/taoto];

```

C.2.4.2. Corriente I_{Na}

```

1  function INa=Bernus_ina(u,u2,u3,gNa)
2
3  RTF=26.72;
4  Napi=10.0;
5  Nape=138.0;
6  ENa=RTF*log(Nape/Napi);
7
8  INa=gNa*u2*u2*u2*u3*u3*(u-ENa);

```

```

1 function alpham=Bernus_AlphaM(u)
2
3 alpham=(0.32*(u+47.13))/(1.0-exp(-0.1*(u+47.13)));

```

 β_m

```

1 function betam=Bernus_BetaM(u)
2
3 betam=0.08*exp(-u/11.0);

```

 v_∞

```

1 function vinf=Bernus_VinF(u)
2
3 vinf=0.5*(1-tanh(7.74+0.12*u));

```

 τ_v

```

1 function taov=Bernus_TaoV(u)
2
3 a=(1-tanh(7.74+0.12*u));
4 b=(1.0-tanh(0.07*(u+92.4)));
5
6 if abs(a)<power(10,-10)
7     taov=0.25;
8 elseif abs(b)<power(10,-10)
9     taov=power(10,10);
10 else
11     taov=0.25+2.24*(a/b);
12 end

```

C.2.4.3. Corriente I_{Ca}

```

1 function ICa=Bernus_ica(u,u4,gCa)
2
3 RTF=26.72;
4 Ca2pi=0.0004;
5 Ca2pe=2.0;
6 ECa=(RTF/2.0)*log(Ca2pe/Ca2pi);
7 fCa=1.0/(1+Ca2pi/(0.0006));
8 dinf=Bernus_DinfM(u);
9
10 ICa=gCa*dinf*u4*fCa*(u-ECa);

```

d_∞

```

1 function dinf=Bernus_DinfM(u)
2
3 alphad=Bernus_AlphaD(u);
4 betad=Bernus_BetaD(u);
5
6 dinf=alphad/(alphad+betad);

```

 α_d

```

1 function alphad=Bernus_AlphaD(u)
2
3 alphad=(14.98*exp(-0.5*((u-22.36)/(16.68))^2))/(16.68*sqrt
  (2*pi));

```

 β_d

```

1 function betad=Bernus_BetaD(u)
2
3 betad=0.1471-(5.3*exp(-0.5*((u-6.27)/14.93)^2))/(14.93*
  sqrt(2*pi));

```

 α_f

```

1 function alphaf=Bernus_AlphaF(u)
2
3 alphaf=(0.00687)/(1.0+exp(-1*(6.1546-u)/6.12));

```

 β_f

```

1 function betaf=Bernus_BetaF(u)
2
3 betaf=(0.069*exp(-0.11*(u+9.825))+0.011)/(1.0+exp(-0.278*(
  u+9.825))+0.000575);

```

C.2.4.4. Corriente I_{to}

```

1 function Ito=Bernus_ito(u,u6,gto)
2
3 RTF=26.72;
4 Napi=10.0;
5 Nape=138.0;
6 Kpi=140.0;

```

```

7 Kpe=4.0;
8 Eto=RTF*log((0.043*Nape+Kpe)/(0.043*Napi+Kpi));
9 rinf=Bernus_RinF(u);
10
11 Ito=gto*rinf*u6*(u-Eto);

```

 r_{∞}

```

1 function rinf=Bernus_RinF(u)
2
3 alphas=Bernus_AlphaR(u);
4 betas=Bernus_BetaR(u);
5
6 rinf=(alphas)/(alphas+betas);

```

 α_r

```

1 function alphas=Bernus_AlphaR(u)
2
3 alphas=(0.5266*exp(-0.0166*(u-42.2912)))/(1.0+exp
(-0.0943*(u-42.2912)));

```

 β_r

```

1 function alphas=Bernus_AlphaR(u)
2
3 alphas=(0.5266*exp(-0.0166*(u-42.2912)))/(1.0+exp
(-0.0943*(u-42.2912)));

```

 α_{to}

```

1 function alphato=Bernus_AlphaO(u)
2
3 alphato=(0.00005612*u+0.0721*exp(-0.173*(u+34.2531)))/
(1.0+exp(-0.1732*(u+34.2531)));

```

 β_{to}

```

1 function betato=Bernus_BetaO(u)
2
3 betato=(0.0001215*u+0.0767*exp(-1.66E-9*(u+34.0235)))/
(1.0+exp(-0.1604*(u+34.0235)));

```

τ_{to}

```

1 function taoto=Bernus_TaotO(u,p)
2
3  alphato=Bernus_AlphatO(u);
4  betato=Bernus_BetatO(u);
5
6  taoto=1.0/(p*alphato+p*betato);

```

 $t_{o\infty}$

```

1 function toinf=Bernus_ToinF(u,ushift)
2
3  alphanot=Bernus_AlphanotT(u,ushift);
4  betanot=Bernus_BetanotT(u,ushift);
5
6  toinf=(alphanot)/(alphanot+betanot);

```

 $\alpha_{to}(V_m - V_{shift})$

```

1 function alphanot=Bernus_AlphanotT(u,ushift)
2
3  alphanot=(0.00005612*(u-ushift)+0.0721*exp(-0.173*((u-
    ushift)+34.2531)))/(1.0+exp(-0.1732*((u-ushift)
    +34.2531)));

```

 $\beta_{to}(V_m - V_{shift})$

```

1 function betanot=Bernus_BetanotT(u,ushift)
2
3  betanot=(0.0001215*(u-ushift)+0.0767*exp(-1.66E-9*((u-
    ushift)+34.0235)))/(1.0+exp(-0.1604*((u-ushift)
    +34.0235)));

```

C.2.4.5. Corriente I_K

```

1 function IK=Bernus_ik(u,u5,gK)
2
3  RTF=26.72;
4  Kpi=140.0;
5  Kpe=4.0;
6  EK=RTF*log(Kpe/Kpi);
7
8  IK=gK*u5*u5*(u-EK);

```

χ_∞

```

1 function Xinf=Bernus_XinF(u)
2
3 Xinf=0.988/(1.0+exp(-0.861-0.0620*u));

```

 τ_χ

```

1 function taoX=Bernus_TaoX(u)
2
3 taoxp=Bernus_TaoXP(u);
4
5 taoX=240.0*exp(-1*(25.5+u)^2/156.0)+182.0*(1.0+tanh
   (0.154+0.0116*u))+taoxp;

```

 τ'_χ

```

1 function taoXp=Bernus_TaoXP(u)
2
3 taoXp=40.0*(1-tanh(160.0+2*u));

```

C.2.4.6. Corriente I_{K1}

```

1 function IK1=Bernus_ik1(u)
2
3 gK1=3.9;
4 Kpi=140.0;
5 Kpe=4.0;
6 RTF=26.72;
7 EK=RTF*log(Kpe/Kpi);
8 K1inf=Bernus_k1Inf(u);
9
10 IK1=gK1*K1inf*(u-EK);

```

 $K1_\infty$

```

1 function K1inf=Bernus_k1Inf(u)
2
3 alphaK1=Bernus_Alphak1(u);
4 betaK1=Bernus_Betak1(u);
5
6 K1inf=(alphaK1)/(alphaK1+betaK1);

```

α_{K1}

```

1 function alphaK1=Bernus_Alphak1(u)
2
3 Kpi=140.0;
4 Kpe=4.0;
5 RTF=26.72;
6 EK=RTF*log(Kpe/Kpi);
7
8 alphaK1=0.1/(1.0+exp(0.06*(u-EK-200.0)));

```

 β_{K1}

```

1 function betaK1=Bernus_Betak1(u)
2
3 Kpi=140.0;
4 Kpe=4.0;
5 RTF=26.72;
6 EK=RTF*log(Kpe/Kpi);
7
8 betaK1=(3.0*exp(0.0002*(u-EK+100.0))+exp(0.1*(u-EK-10)))/
  (1+exp(-0.5*(u-EK)));

```

C.2.4.7. Corriente I_{INaK}

```

1 function INaK=Bernus_inak(u)
2
3 gNaK=1.3;
4 fNaK=Bernus_FNAK(u);
5 Napi=10.0;
6 Kpe=4.0;
7 fNaKp=(1.0/(1.0+(10.0/Napi)^1.5))*(Kpe/(Kpe+1.5));
8
9 INaK=gNaK*fNaK*fNaKp;

```

 f_{NaK}

```

1 function fNaK=Bernus_FNAK(u)
2
3 Nape=138.0;
4 sigma=0.1428*(exp(Nape/67.3)-1.0);
5
6 fNaK=1.0/(1.0+0.1245*exp(-0.0037*u)+0.0365*sigma*exp
  (-0.037*u));

```

C.2.4.8. Corriente I_{NaCa}

```

1 function INaCa=Bernus_inaca(u)
2
3 gNaCa=1000.0;
4 fNaCa=Bernus_FNaCa(u);
5
6 INaCa=gNaCa*fNaCa;

```

f_{NaCa}

```

1 function fNaCa=Bernus_FNaCa(u)
2
3 Ca2pi=0.0004;
4 Ca2pe=2.0;
5 Napi=10.0;
6 Nape=138.0;
7
8 fNaCa=(Napi^3*Ca2pe*exp(0.013*u)-Nape^3*Ca2pi*exp(-0.024*u
9         ))/((87.5^3+Nape^3)*(1.38+Ca2pe)*(1.0+0.1*exp(-0.024*u
10        )));

```

C.2.4.9. Corriente $I_{Na,b}$

```

1 function INab=Bernus_inab(u)
2
3 gNab=0.001;
4 RTF=26.72;
5 Napi=10.0;
6 Nape=138.0;
7 ENa=RTF*log(Nape/Napi);
8
9 INab=gNab*(u-ENa);

```

C.2.4.10. Corriente $I_{Ca,b}$

```

1 function ICab=Bernus_icab(u)
2
3 gCab=0.00085;
4 RTF=26.72;
5 Ca2pi=0.0004;
6 Ca2pe=2.0;
7 ECa=(RTF/2.0)*log(Ca2pe/Ca2pi);
8
9 ICab=gCab*(u-ECa);

```

C.2.5. Bloque A: Dato inicial

C.2.5.1. Solución del dato inicial

```

1  function [u0]=A_SolEcuDatIni(parametros2 , dvdt0)
2
3  global vrest
4  global T
5  global h
6
7  p1=parametros2(1);
8  p2=parametros2(2);
9  p3=parametros2(3);
10 p4=parametros2(4);
11 p5=parametros2(5);
12 p6=parametros2(6);
13
14 if length(parametros2)<8
15     v amp=p1-vrest;
16     vth=vrest+p2*v amp;
17     parametros2=[parametros2 , v amp, vth];
18 end
19
20 p7=parametros2(7);
21 p8=parametros2(8);
22
23 %Calculo de los coeficientes de la ecuacion para v0.
24 % v0^3 + gamma2*v0^2 + gamma1*v0 +gamma0 = 0.
25
26 aux1=p5*p7/(p4*p6);
27 aux2=p1+vrest+p8;
28
29 gamma2=aux1-aux2;
30
31 aux3=p1*(vrest+p8);
32 aux4=vrest*p8;
33 aux5=2*p5*vrest*p7/(p6*p4);
34
35 gamma1=aux3+aux4-aux5;
36
37 aux6=p5*vrest*vrest*p7/(p6*p4);
38 aux7=p1*vrest*p8;
39 aux8=p7*p7*dvdt0/p4;
40
41 gamma0=aux6-aux7+aux8;
42
43 %Calculo de v0.
44
45 gamma=[gamma2, gamma1, gamma0];
46
47 [X]=A_SolEcuCubica(gamma);
48
49 v0=X(2);
50

```

```

51 if v0<=vrest
52     error('El valor de v0 obtenido es menor o igual que el
           potencial de descanso. ')
53 end
54
55 %Calculo de w0.
56
57 w0=(v0-vrest)/p6;
58
59 %Devolucion de u0.
60
61 u0=[v0 ,w0];

```

C.2.5.2. Solución de la ecuación cúbica

```

1 function [X]=A_SolEcuCubica(gamma)
2
3 gamma2=gamma(1);
4 gamma1=gamma(2);
5 gamma0=gamma(3);
6
7 r=(3*gamma1-gamma2*gamma2)/3;
8 s=(2*gamma2*gamma2*gamma2-9*gamma2*gamma1+27*gamma0)/(27);
9
10 aux1=r/3;
11 aux2=aux1*aux1*aux1;
12 delta=s*s/4+aux2;
13
14 if delta>=0
15     error('La ecuacion cubica del bloque A no tiene tres
           soluciones reales. ')
16 end
17
18 costheta=-s/(2*sqrt(-aux2)); %cos(theta)
19 theta=acos(costheta);
20
21 x0=2*sqrt(-aux1)*cos(theta/3)-gamma2/3;
22 x1=2*sqrt(-aux1)*cos((theta+2*pi)/3)-gamma2/3;
23 x2=2*sqrt(-aux1)*cos((theta+4*pi)/3)-gamma2/3;
24
25 X=sort ([x0 ,x1 ,x2]);

```

C.2.6. Bloque B: Modelo de Rogers-McCulloch

C.2.6.1. Solución del modelo de Rogers-McCulloch

```

1 function [u]=B_SolRogersMcCulloch(u0 ,parametros2)
2
3 global vrest
4 global T

```

```

5  global h
6
7  p1=parametros2(1);
8  p2=parametros2(2);
9  p3=parametros2(3);
10 p4=parametros2(4);
11 p5=parametros2(5);
12 p6=parametros2(6);
13
14 if length(parametros2)<8
15     vamp=p1-vrest;
16     vth=vrest+p2*vamp;
17     parametros2=[parametros2 ,vamp,vth];
18 end
19
20 cd('SolucionSEDOs')
21
22 [tt,U,t,u]=SolSEDOs_EulerAdaptativo(u0,parametros2,0,T,h,'
    RogersMcCulloch_Equations','RogersMcCulloch');
23
24 cd ..

```

C.2.6.2. Ecuaciones del modelo de Rogers-McCulloch

```

1  function [dudt]=RogersMcCulloch_Equations(t,u,parametros2,
    FUENTE,FUENTEpar)
2
3  global vrest
4
5  L=length(t);
6  S=size(u);
7
8  if S(1)~=L
9     error('En llamada a ecuaciones de Rogers-McCulloch, las
    dimensiones de t y u no coinciden.')
```

```

10 end
11
12 vpeak=parametros2(1);
13 a=parametros2(2);
14 b=parametros2(3);
15 c1=parametros2(4);
16 c2=parametros2(5);
17 c3=parametros2(6);
18
19 vamp=parametros2(7);
20 vth=parametros2(8);
21
22 v=u(:,1);
23 w=u(:,2);
24
25 cd ..
26 cd('Fuentes')
27 Iapp=feval(FUENTE,t,FUENTEpar);

```

```

28  cd ..
29  cd( 'RogersMcCulloch' )
30
31  SIapp=size( Iapp );
32
33  if SIapp(1)==1
34      Iapp=Iapp';
35  end
36
37  F1=c1./(vamp.*vamp).*(v-vrest).*(v-vth).*(vpeak-v);
38  F1=F1-c2./vamp.*w.*(v-vrest);
39  F1=F1+Iapp;
40  F2=b.*(v-vrest-c3.*w);
41  dudt=[F1,F2];

```

C.2.6.3. F_1

```

1  function [F1]=RogersMcCulloch_F1(t,u,parametros2,FUENTE,
      FUENTEpar)
2
3  global vrest
4
5  L=length(t);
6  S=size(u);
7
8  if S(1)~=L
9      error('En llamada a ecuacion para F1 de Rogers-
      McCulloch, las dimensiones de t y u no coinciden.')
```

```

10 end
11
12 vpeak=parametros2(1);
13 a=parametros2(2);
14 b=parametros2(3);
15 c1=parametros2(4);
16 c2=parametros2(5);
17 c3=parametros2(6);
18
19 vamp=parametros2(7);
20 vth=parametros2(8);
21
22 v=u(:,1);
23 w=u(:,2);
24
25 cd ..
26 cd( 'Fuentes' )
27 Iapp=feval(FUENTE,t,FUENTEpar);
28 cd ..
29 cd( 'RogersMcCulloch' )
30
31 SIapp=size( Iapp );
32 if SIapp(1)==1
33     Iapp=Iapp';
34 end

```

```

35
36 F1=c1./(vamp.*vamp).*(v-vrest).*(v-vth).*(vpeak-v);
37 F1=F1-c2./vamp.*w.*(v-vrest);
38 F1=F1+Iapp;

```

C.2.6.4. F_2

```

1  function [F2]=RogersMcCulloch_F2(t,u,parametros2,FUENTE,
      FUENTEpar)
2
3  global vrest
4
5  L=length(t);
6  S=size(u);
7  if S(1)~=L
8      error('En llamada a ecuacion para F2 de Rogers-
          McCulloch, las dimensiones de t y u no coinciden.')
9  end
10
11 vpeak=parametros2(1);
12 a=parametros2(2);
13 b=parametros2(3);
14 c1=parametros2(4);
15 c2=parametros2(5);
16 c3=parametros2(6);
17
18 vamp=parametros2(7);
19 vth=parametros2(8);
20
21 v=u(:,1);
22 w=u(:,2);
23
24 cd ..
25 cd('Fuentes')
26 Iapp=feval(FUENTE,t,FUENTEpar);
27 cd ..
28 cd('RogersMcCulloch')
29
30 SIapp=size(Iapp);
31 if SIapp(1)==1
32     Iapp=Iapp';
33 end
34
35 F2=b.*(v-vrest-c3.*w);

```

C.2.6.5. Derivadas parciales de F con respecto a u

```

1  function [dFdu]=RogersMcCulloch_dFdu(u,parametros2)
2
3  global vrest
4

```

```

5  S=size(u);
6
7  vpeak=parametros2(1);
8  a=parametros2(2);
9  b=parametros2(3);
10 c1=parametros2(4);
11 c2=parametros2(5);
12 c3=parametros2(6);
13
14 vamp=parametros2(7);
15 vth=parametros2(8);
16
17 v=u(:,1);
18 w=u(:,2);
19
20 dF1dv=c1./(vamp.*vamp).*((v-vrest).*(vpeak-2.*v+vth)+(v-
    vth).*(vpeak-v));
21 dF1dv=dF1dv-c2./vamp.*w;
22 dF1dw=-c2./vamp.*(v-vrest);
23 dF2dv=b.*ones(S(1),1);
24 dF2dw=-b.*c3.*ones(S(1),1);
25 dFdu=[dF1dv,dF1dw,dF2dv,dF2dw];

```

C.2.6.6. Derivada parcial de F_1 con respecto a v

```

1  function [dF1dv]=RogersMcCulloch_dF1dv(u,parametros2)
2
3  global vrest
4
5  vpeak=parametros2(1);
6  c1=parametros2(4);
7  c2=parametros2(5);
8
9  vamp=parametros2(7);
10 vth=parametros2(8);
11
12 v=u(:,1);
13 w=u(:,2);
14
15 dF1dv=c1./(vamp.*vamp).*((v-vrest).*(vpeak-2.*v+vth)+(v-
    vth).*(vpeak-v));
16 dF1dv=dF1dv-c2./vamp.*w;

```

C.2.6.7. Derivada parcial de F_1 con respecto a w

```

1  function [dF1dw]=RogersMcCulloch_dF1dw(u,parametros2)
2
3  global vrest
4
5  c2=parametros2(5);
6  vamp=parametros2(7);

```

```

7
8 v=u(:,1);
9
10 dF1dw=c2./vamp.*(v-vrest);

```

C.2.6.8. Derivada parcial de F_2 con respecto a v

```

1 function [dF2dv]=RogersMcCulloch_dF2dv(u,parametros2)
2
3 global vrest
4
5 b=parametros2(3);
6
7 dF2dv=b.*ones(S(1),1);

```

C.2.6.9. Derivada parcial de F_2 con respecto a w

```

1 function [dF2dw]=RogersMcCulloch_dF2dw(u,parametros2)
2
3 global vrest
4
5 S=size(u);
6
7 b=parametros2(3);
8 c3=parametros2(6);
9
10 dF2dw=b.*c3.*ones(S(1),1);

```

C.2.7. Bloque C: Solución de las ecuaciones adjuntas

```

1 function [Fi]=C_SolEcuAdjuntas(u,parametros2,vref)
2
3 global vrest
4 global T
5 global h
6
7 p1=parametros2(1);
8 p2=parametros2(2);
9 p3=parametros2(3);
10 p4=parametros2(4);
11 p5=parametros2(5);
12 p6=parametros2(6);
13
14 if length(parametros2)<8
15     vamp=p1-vrest;
16     vth=vrest+p2*vamp;
17     parametros2=[parametros2,vamp,vth];
18 end

```

```

19
20 Svref=size(vref);
21
22 if Svref(1)==1
23     vref=vref';
24 end
25
26 vref=vref(:,1);
27 N=length(vref);
28
29 v=u(:,1);
30 w=u(:,2);
31
32 vaum=[];
33 vaum=[];
34 waum=[];
35 vrefaum=[];
36
37 for k=1:N-1
38     vrefaum=[vrefaum;vref(k);(vref(k)+vref(k+1))/2];
39     vaum=[vaum;v(k);(v(k)+v(k+1))/2];
40     waum=[waum;w(k);(w(k)+w(k+1))/2];
41 end
42
43 vrefaum=[vrefaum;vref(end)];
44 vaum=[vaum;v(end)];
45 waum=[waum;w(end)];
46 uaum=[vaum,waum];
47
48
49 cd('RogersMcCulloch')
50 [dFduaum]=RogersMcCulloch_dFdu(uaum,parametros2);
51 cd '..'
52 dF1dvaum=dFduaum(:,1);
53 dF1dwaum=dFduaum(:,2);
54 dF2dvaum=dFduaum(:,3);
55 dF2dwaum=dFduaum(:,4);
56
57 % Calculo de phi y psi usando el metodo Runge-Kutta (
58     backward) de orden 4 aplicado a las ecuaciones
59     adjuntas.
60
61 t=0:h:T;
62 N=length(t);
63 Fik=[0,0];
64 Fi=Fik;
65
66 for k=N-1:-1:1
67     tk=t(k);
68     tkk=t(k+1);
69     hk=tkk-tk;
70     Fikk=Fik;
71
72     %El valor en el nodo k corresponde al elemento 2k-1 en
73     la malla aumentada.

```

```

71
72     A1=dF1dvaum(2*k+1);
73     B1=dF2dvaum(2*k+1);
74     C1=dF1dwaum(2*k+1);
75     D1=dF2dwaum(2*k+1);
76     Fi1=Fikk;
77     K11=hk*(-Fi1*[A1;B1]+vrefaum(2*k+1)-vaum(2*k+1));
78     K12=hk*(-Fi1*[C1;D1]);
79     K1=[K11,K12];
80
81     A2=dF1dvaum(2*k);
82     B2=dF2dvaum(2*k);
83     C2=dF1dwaum(2*k);
84     D2=dF2dwaum(2*k);
85     Fi2=Fikk-K1/2;
86     K21=hk*(-Fi2*[A2;B2]+vrefaum(2*k)-vaum(2*k));
87     K22=hk*(-Fi2*[C2;D2]);
88     K2=[K21,K22];
89
90     A3=dF1dvaum(2*k);
91     B3=dF2dvaum(2*k);
92     C3=dF1dwaum(2*k);
93     D3=dF2dwaum(2*k);
94     Fi3=Fikk-K2/2;
95     K31=hk*(-Fi3*[A3;B3]+vrefaum(2*k)-vaum(2*k));
96     K32=hk*(-Fi3*[C3;D3]);
97     K3=[K31,K32];
98
99     A4=dF1dvaum(2*k-1);
100    B4=dF2dvaum(2*k-1);
101    C4=dF1dwaum(2*k-1);
102    D4=dF2dwaum(2*k-1);
103    Fi4=Fikk-K3;
104    K41=hk*(-Fi4*[A4;B4]+vrefaum(2*k-1)-vaum(2*k-1));
105    K42=hk*(-Fi4*[C4;D4]);
106    K4=[K41,K42];
107
108    Fik=Fikk-(K1+2*K2+2*K3+K4)/6;
109    Fi=[Fik;Fi];
110
111    titulobarraprogreso=['Calculando solucion del modelo
112                          adjunto ... %6.2f%%'];
113    titulobarraprogreso=sprintf(titulobarraprogreso,100*(N-
114                                k)/(N-1));
115
116    if k<N-1
117        waitbar((N-k)/(N-1),barraprogreso,
118                titulobarraprogreso);
119    else
120        barraprogreso=waitbar((N-k)/(N-1),
121                                titulobarraprogreso,'position',[50 250 550 100])
122                                ;
123    end
124 end

```

```

121
122 close(barraprogreso)
123
124 % Calculo de ji y eta
125
126 ji=Fi(1,1);    % i(1);
127 eta=Fi(1,2);  % si(1);
128
129 % Devolucion de Fi
130
131 Fi=[Fi;[ji , eta ]];

```

C.2.8. Bloque D: Ecuaciones de optimalidad

C.2.8.1. Solución de ecuaciones de optimalidad

```

1 function [ parametros2]=D_SolEcuOptimalidad(u0 , u , Fi , h)
2 global vrest
3 global T
4 global h
5
6 v0=u0(1)
7 w0=u0(2)
8 v=u(:,1);
9 w=u(:,2);
10 N=length(v);
11
12 fi=Fi(1:end-1,1);
13 ji=Fi(end,1);
14
15 psi=Fi(1:end-1,2);
16 eta=Fi(end,2);
17
18 [rho , sigma]=D_RhoSigma(u , Fi , h);
19 rho=[rho00 , rho10 , rho01 , rho11 , rho20 , rho30]
20 rho00=rho(1);
21 rho10=rho(2);
22 rho01=rho(3);
23 rho11=rho(4);
24 rho20=rho(5);
25 rho30=rho(6);
26
27 sigma=[sigma00 , sigma10 , sigma01]
28 sigma00=sigma(1);
29 sigma10=sigma(2);
30 sigma01=sigma(3);
31
32 %Calculo de p6
33
34 p6=(sigma10-vrest*sigma00)/sigma01
35
36 %Calculo de p1
37

```

```

38 aux1a=v0*p6*(rho11-vrest*rho01);
39 aux1b=(v0-vrest)*(vrest*rho10-rho20);
40 aux1c=p6*(rho11-vrest*rho01);
41 aux1d=(v0-vrest)*(rho10-vrest*rho00);
42
43 p1=(aux1a+aux1b)/(aux1c-aux1d)
44
45 vamp=p1-vrest
46
47 %Calculo de p2
48
49 aux2a=p6*(p1-v0)*(rho11-vrest*rho01);
50 aux2b=rho20*(p1+2*vrest);
51 aux2c=vrest*rho10*(2*p1+vrest);
52 aux2d=p1*vrest*vrest*rho00;
53 D=aux2a+rho30-aux2b+aux2c-aux2d;
54
55 aux2e=p6*(p1-v0)*(rho11-vrest*rho01)
56 aux2f=(v0-vrest)*(rho20-rho10*(p1+vrest)+p1*vrest*rho00)
57 E=aux2e+aux2f
58
59 p2=((v0-vrest)*D)/(vamp*E)
60
61 vth=vrest+p2*vamp;
62
63 %Calculo de p3;
64
65 aux3a=rho20*(p1+vrest+vth);
66 aux3b=rho10*(p1*(vrest+vth)+vrest*vth);
67 aux3c=p1*vrest*vth*rho00;
68 F=rho30-aux3a+aux3b-aux3c;
69
70 aux3d=eta*(v0-vrest);
71 aux3e=(v0-vrest)*F;
72 aux3f=p6*(v0-vth)*(p1-v0)*(rho11-vrest*rho01);
73 aux3g=p6*p6*sigma01;
74 aux3h=p6*(rho11-vrest*rho01)*(v0-vth)*(p1-v0);
75 aux3i=(v0-vrest)*F;
76
77 p3=-aux3d*(aux3e+aux3f)/(aux3g*(aux3h+aux3i));
78
79 %Calculo de p5
80
81 aux5a=eta*(v0-vrest);
82 aux5b=p3*p6*p6*sigma01;
83 I=aux5a+aux5b;
84
85 aux5c=p6*(rho11-vrest*rho01);
86
87 p5=-I*vamp/aux5c;
88
89 %Calculo de p4
90
91 aux4a=(v0-vrest)*(v0-vth);
92 aux4b=p2*(v0-vrest)*(p1-v0);

```

```

93 A=aux4a-aux4b;
94
95 B=(v0-vrest)*(v0-vth)*(p1-v0);
96
97 aux4c=rho20*(1+p2);
98 aux4d=rho10*(vth+p1*p2+vrest*(1+p2));
99 aux4e=vrest*rho00*(vth+p1*p2);
100 G=aux4c-aux4d+aux4e;
101
102 aux4f=rho20*(p1+vth+vrest);
103 aux4g=rho10*(p1*(vth+vrest)+vrest*vth);
104 aux4h=p1*vrest*vth*rho00;
105 H=-rho30+aux4f-aux4g+aux4h;
106
107 aux4i=p5*vamp*(v0-vrest)*(v0-vrest);
108 aux4j=vamp*I/p6;
109 aux4k=p5*(rho11-vrest*rho01);
110 aux4l=(vamp*A-2*B)*vamp*I;
111 aux4m=p5*(v0-vrest)*(v0-vrest)*(2*H-vamp*G);
112
113 p4=-aux4i*(aux4j+aux4k)/(aux4l-aux4m);
114
115 %Devolucion de p
116
117 parametros=[p1,p2,p3,p4,p5,p6];
118 parametros2=[parametros,vamp,vth];

```

C.2.8.2. Cálculo de ρ y σ

```

1 function [rho,sigma]=D_RhoSigma(u,Fi,h)
2 global T
3 global step
4
5 v=u(:,1);
6 w=u(:,2);
7 N=length(v);
8 fi=Fi(1:end-1,1);
9 ji=Fi(end,1);
10 psi=Fi(1:end-1,2);
11 eta=Fi(end,2);
12
13 Tletra=13;
14 Alinea=4;
15 mallat=0:h:T;
16 Carpetas='test';
17
18 f=fi;
19 rho00=Aux_Integral(f,h);
20
21 f=fi.*v;
22 rho10=Aux_Integral(f,h);
23
24 f=fi.*w;

```

```
25 rho01=Aux_Integral(f,h);
26
27 f=fi.*v.*w;
28 rho11=Aux_Integral(f,h);
29
30 f=fi.*v.*v;
31 rho20=Aux_Integral(f,h);
32
33 f=fi.*v.*v.*v;
34 rho30=Aux_Integral(f,h);
35
36 f=psi;
37 sigma00=Aux_Integral(f,h);
38
39 f=psi.*v;
40 sigma10=Aux_Integral(f,h);
41
42 f=psi.*w;
43 sigma01=Aux_Integral(f,h);
44
45 rho=[rho00,rho10,rho01,rho11,rho20,rho30];
46 sigma=[sigma00,sigma10,sigma01];
```

C.2.8.3. Auxiliar Integrales

```
1 function [I]=Aux_Integral(f,h)
2
3 L=length(f);
4 g=sort(f);
5 clear f
6 I=0;
7 for k=1:L
8     I=I+h*g(k);
9 end
```

Bibliografía

- [1] Adams, R. A.: *Sobolev Spaces*. Academic Press, 1975.
- [2] Antzelevitch, C.: *Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia. The antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine*. Cardiovasc Res, páginas 32:593–603, 1996.
- [3] Antzelevitch, C.: *Ionic basis and arrhythmia mechanisms*. Journal of cardiovascular electrophysiology, páginas 12:268–272, 2001.
- [4] Antzelevitch, C.: *Late potentials and the Brugada syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, páginas 39(12):1996–1999, 2002.
- [5] Antzelevitch, C.: *Brugada syndrome*. Pacing Clin Electrophysiol, páginas 29:1130–1159, 2006.
- [6] Antzelevitch, C.: *Genetic, molecular and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes*. Circ J, páginas 76:1054–1065, 2012.
- [7] Antzelevitch, C.: *Molecular biology and cellular mechanisms of Brugada and long QT syndromes in infants and young children*. J Electrocardiol, página 2001, 34:177-181.
- [8] Antzelevitch, C., P Bruga y et al.: *Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference*. Circulation, páginas 111:659–670, 2005.
- [9] Antzelevitch, C., P. Brugada, J. Brugada y R. Brugada: *The Brugada syndrome: From bench to bedside*. Blackwell, 2005.
- [10] Antzelevitch, C. y B. Patocskai: *Brugada Syndrome. Clinical, Genetic, Molecular, Cellular and Ionic Aspects*. Curr Probl Cardiol, páginas 41(1):7–57, 2016.

- [11] Antzelevitch, C. y B. Patocsikai: *Ajmaline-Induced Slowing of Conduction in the Right Ventricular Outflow Tract Cannot Account for ST Elevation in Patients With Type I Brugada ECG*. American Heart, páginas 10:1–5, 2017.
- [12] Antzelevitch, C., G.D. Pollevick, J.M. Cordeiro, O. Casis, M.C. Sanguinetti, Y. Aizawa y et al.: *Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death*. Circulation, páginas 115:442–9, 2007.
- [13] Atienza, F., J. Almendral, E. Arenal, A. González-Torrecilla y et al.: *Utilidad diagnóstica de los electrogramas almacenados por el desfibrilador automático implantable*. Rev Esp Cardiol Supl, páginas 8:76A–85A, 2008.
- [14] Beeler, G. W. y H. Reuter: *Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres*. J. Physiol.
- [15] Begoña, B., J. Brugada, R. Brugada y P. Brugada: *Síndrome de Brugada*. Rev Esp Cardiol, páginas 62(11):1297–315, 2009.
- [16] Belhassen, B., A. Glick y S. Viskin: *Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome*. Circulation, páginas 110:1731–1737, 2004.
- [17] Benjamin, E. J. y et al.: *Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association*. American Heart Association, Inc., páginas 135(10):e146–e603, 2017.
- [18] Benjamin, E.J., P. Muntner, A. Alonso y et al.: *Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, páginas 139:e56–e528., 2019.
- [19] Benjamin, E.J., S.S. Virani, C.W. Callaway y et al.: *Heart Disease and Stroke Statistics - 2018 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, páginas 137(12):e67–e492, 2018.
- [20] Bernus, O., R. Wilders, C. W. Zemlin, H. Verschelde y A. V. Panfilov: *A computationally efficient electrophysiological model of human ventricular cells*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, páginas H2296–H2308, 2002.
- [21] Bezzina, C., M.W. Veldkamp, M.P. van Den Berg, Postma A.V., M.B. Rook, J.W. Viersma, I.M. Van Langen, G. Tan-Sindhunata, M.T. Bink-Boelkens, A.H. Der Hout, M.M. Mannens y A.A. Wilde: *A single Na(+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes*. Circ Res, páginas 85:1206–1213, 1999.

- [22] Bezzina, C. R., N. Lahrouchi y S. G. Priori: *Genetics of Sudden Cardiac Death*. American Heart Association, Inc., páginas 116:1919–1936, 2015.
- [23] Breierova, L. y M. Choudhari: *An Introduction to Sensitivity Analysis*. MIT System Dynamics in Education Project, 1996.
- [24] Brugada, J., P. Brugada y Brugada R.: *El síndrome Brugada y las miocardiopatías derechas como causa de muerte súbita. Diferencias y similitudes*. Rev Esp Cardiol, páginas 53:275–285, 2000.
- [25] Brugada, J., P. Brugada y Brugada R.: *Síndrome de bloqueo de la rama derecha, elevación del segmento ST en las derivaciones V1 a V3 y muerte súbita*. Med Clin (Barc), páginas 118(4):150–6, 2002.
- [26] Brugada, J., R. Brugada, C. Antzelevitch y et al.: *Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V(1) to V(3)*. Circulation, páginas 105:73–78, 2002.
- [27] Brugada, J., R. Brugada y P. Brugada: *Pharmacological and device approach to therapy of inherited cardiac diseases associated with cardiac arrhythmias and sudden death*. J Electrocardiol, páginas 33:41–47, 2000.
- [28] Brugada, J., R. Brugada y Brugada P.: *Right Bundle Branch Block and ST-Segment Elevation in LEads V₁ Through V₃. A Marker for Sudden Death in Patients Without Demonstrable Structural Heart Disease*. Circulation, páginas 97:457–460, 1998.
- [29] Brugada, P. y J. Brugada: *Right Bundle Branch Block, Persistent ST Segment Elevation and Sudden Cardiac Death: A Distinct Clinical and Electrocardiographic Syndrome*. Rev Esp Cardiol, páginas 20:1391–6, 1992.
- [30] Brugada, P., R. Brugada y J. Brugada: *Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V1 to V3 and sudden death*. Eur Heart J, páginas 21:321–326, 2000.
- [31] Brugada, P., R. Brugada, J. Brugada y P. Geelen: *Use of the prophylactic implantable cardioverter defibrillator for patients with normal hearts*. Am J Cardiol, páginas 83(5):98–100, 1999.
- [32] Brugada, R., J. Brugada, C. Antzelevitch y et al.: *Sodium Channel Blockers Identify Risk for Sudden Death in Patients With ST-Segment Elevation and Right Bundle Branch Block but Structurally Normal Hearts*. American Heart Association, Inc, páginas 101:510–515, 2000.

- [33] Bueno, A.: *Mathematical modeling and spectral simulation of genetic diseases in the human heart*. Tesis de Doctorado, Department of Mathematics University of Castilla-La Mancha, 2007.
- [34] C., Antzelevitch, y G.X. Yan: *J wave syndromes*. Heart Rhythm, páginas 7:549–558, 2010.
- [35] Chen, Q., G.E. Kirsch, D. Zhang, R. Brugada, J. Brugada, P. Brugada y et al.: *Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation*. Nature, páginas 392:293–296, 1998.
- [36] Clayton, R. H., O. Bernus, E.M Cherry, H. Dierckx, F.H. Fenton, L. Mirabella, A.V. Panfilov, F.B. Sachse, G. Seemann y H. Zhang: *Models of cardiac tissue electrophysiology: Progress, challenges and open questions*. Progress in biophysics and molecular biology, páginas 104(1–3):22–48, 2011.
- [37] Delpon, E., J.M. Cordeiro, L. Nunez, P.E.B. Thomsen, A. Guerchicoff, G.D. Pollevick y et al.: *Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome*. Circ Arrhythm Electrophysiol, páginas 1(3):209–18, 2008.
- [38] Di Diego, J.M., Antzelevitch C.: *High [Ca²⁺]_i]-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium: phase 2 reentry*. Circulation, páginas 89:1839–1850, 1994.
- [39] Di Diego, J. M. y C. Antzelevitch: *I_{to} and action potential notch are smaller in the left vs. right canine ventricular epicardium*. Am J Physiol, páginas 271:H548–H561, 1996.
- [40] Di Diego, J.M. y C. Antzelevitch: *Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues: does activation of ATP-regulated potassium current promote phase 2 reentry?* Circulation, páginas 88:1177–1189, 1993.
- [41] Drake, R., W. Vogl y A. Mitchell: *Gray's Anatomy for Students*. Elsevier, 2005.
- [42] Dumaine, R., J.A. Towbin, P. Brugada, M. Vatta, V.V. Nesterenko, D.V. Nesterenko, R. Brugada y C. Antzelevitch: *Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent*. Circ Res, páginas 85:80–809, 1999.
- [43] Eckardt, L., P. Kirchhof, R. Johna, G. Breithardt y et al.: *Transient Local Changes in Right Ventricular Monophasic Action Potentials*

- Dne to Ajmaline in a Patient with Brugada Syndrome.* J Cardiovasc Electrophysiol, páginas 10(7), 1010–1015, 1999.
- [44] EKG, My: *Derivaciones cardiacas del electrocardiograma.* <http://www.my-ekg.com/>. Accessed: 2018-11-13.
- [45] Evans, L.: *Partial Differential Equations.* American Mathematical Society, 1998.
- [46] Fava, G. M.: *Síndrome de Brugada. Desde la genética hasta el tratamiento.* PROSAC, 2014.
- [47] Fedida, D. y W.R. Giles: *Regional variations in action potentials and transient outward current in myocytes isolated from rabbit left ventricle.* J Physiol (Lond), páginas 442:191–209, 1991.
- [48] Fenton, F. y A. Karma: *Vortex dynamics in three-dimensional continuous myocardium with fiber rotation: Filament instability and fibrillation.* Chaos, páginas 8(1):20–47, 1998.
- [49] Fenton, F. H. y E. M. Cherry: *Models of cardiac cell.* Scholarpedia, página 3(8), 2008.
- [50] Fox, S.I.: *Human Physiology.* McGraw-Hill Science, 2007.
- [51] Fujiki, A., M. Usui, H. Nagasawa, K. Mizumaki, H. Hayashi y H. Inoue: *ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs: insight into the mechanism of Brugada syndrome.* J Cardiovasc Electrophysiol, páginas 10:214–8, 1999.
- [52] Furukawa, T. y et al.: *Differences in transient outward currents of feline endocardial and epicardial myocytes.* Circulation Research, páginas 67:1287–1291, 1990.
- [53] Futterman, L.G. y L. Lemberg: *Brugada.* Am J Crit Care, páginas 10:360–4, 2001.
- [54] Gaussak, I. y C. Antzalevitch: *Electrical Diseases of the Heart.* Springer, 2009.
- [55] Grant, A.O.: *Cardiac Ion Channels.* Circ Arrhythmia Electrophysiol, páginas 2:185–194, 2009.
- [56] Gui-Rong, L., J. Feng, Yue L. y M. Carrier: *Transmural heterogeneity of action potentials and Ito1 in myocytes isolated from the human right ventricle.* Am J Physiol, páginas 275(2):H369–H377, 1998.

- [57] Gussak, I., C. Antzelevitch, P. Bjerregaard y et al.: *The Brugada Syndrome: Clinical, Electrophysiologic and Genetic Aspects*. J Am Coll Cardiol, páginas 33:5–15, 1999.
- [58] Guyton, A. y J. Hall: *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier, 2006.
- [59] Haïssaguerre, M., F. Extramiana, M. Hocini, B. Cauchemez, P. Jais y et al.: *Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes*. Circulation, páginas 108:925–928, 2003.
- [60] Hermida, J., J. Lemoine, F.B. Aoun y et al.: *Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population*. Am J Cardiol, páginas 86:91–94, 2000.
- [61] Interpretation, Clinical ECG: *The ECG leads: electrodes, limb leads, chest (precordial) leads, 12-Lead ECG (EKG)*. <https://ecgwaves.com/>. Accessed: 2018-11-13.
- [62] Iyer, V., R. Mazhari y R. L. Winslow: *A Computational Model of the Human Left-Ventricular Epicardial Myocyte*. Biophysical Journal, páginas 87(3):1507–1525, 2004.
- [63] J., Nagumo, Arimoto S. y Yoshizawa S.: *An active pulse transmission line simulating nerve axon*. Proc. IRE., páginas 50:2061–2070, 1962.
- [64] Kasanuki, H., S. Ohnishi, M. Ohtuka, N. Matsuda, T. Nirei y et al.: *Idiopathic Ventricular Fibrillation Induced With Vagal Activity in Patients Without Obvious Heart Disease*. Circulation, páginas 95:2277–2285, 1997.
- [65] Keener, J. y J. Sneyd: *Mathematical Physiology II: Systems Physiology*. Springer, 2009.
- [66] Kolmogorov, A. N. y S. V. Fomin: *Elements of the theory of functions and functional analysis*. Academic Press, 1937.
- [67] Krishnan, S.C. y C. Antzelevitch: *Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: phase 2 reentry?* Circulation, páginas 87:562–572, 1993.
- [68] Kurita, T, W. Shimizu, M. Inagaki, K. Suyama, A. Taguchi y et al.: *The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, páginas 40(2):330–4, 2002.

- [69] Kuroschi, A. G.: *Curso de Álgebra superior*. Editorial MIR, 1968.
- [70] Lenhart, S. y J.T. Workman: *Optimal control applied to biological models*. Chapman & Hall \ CRC, 2007.
- [71] Litovsky, S. H. y C. Antzelevitch: *Transient Outward Current Prominent in Canine Ventricular Epicardium but Not Endocardium*. *Circulation Research*, páginas 62:116–126, 1988.
- [72] Liu, Da Wei, Gary A. Gintant y C. Antzelevitch: *Ionic Bases for Electrophysiological Distinctions Among Epicardial, Midmyocardial, and Endocardial Myocytes From the Free Wall of the Canine Left Ventricle*. *Circulation Research*, páginas 72:671–687, 1993.
- [73] Luenberger, D.: *Optimization by vector space methods*. John Wiley & Sons, Inc., 1969.
- [74] Lukas, A. y C. Antzelevitch: *Differences in the Electrophysiological Response of Canine Ventricular Epicardium and Endocardium to Ischemia*. *Circulation*, páginas 88:2903–2915, 1993.
- [75] Mathworks: *fmincon*. <https://www.mathworks.com/help/optim/ug/fmincon.html>. Accessed: 2019-05-28.
- [76] Mathworks: *fminsearch*. <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/fminsearch.html>. Accessed: 2019-05-28.
- [77] Matsuo, K., T. Kurita, M. Inagaki y et al.: *The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome*. *Eur Heart J*, páginas 20:465–470, 1999.
- [78] Merregalli, P.G., A.A. Wilde y H.L. Tan: *Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more?* *Cardiovasc Res*, páginas 67:367–78, 2005.
- [79] Morgan, J.M., D. Cunningham y E. Rowland: *Electrical restitution in the endocardium of the intact human right ventricle*. *Br Heart J*, páginas 67:42–46, 1992.
- [80] Nademanee, K., G. Veerakul, P. Chandanamattha, L. Chaotawee y et al.: *Prevention of Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome by Catheter Ablation Over the Anterior Right Ventricular Outflow Tract Epicardium*. *Circulation*, páginas 123:1270–1279, 2011.

- [81] Nademanee, K., G. Veerakul, M. Mower, K. Likittanasombat, R. Krittayapong, K. Bhuripanyo y et al.: *Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT): a randomized clinical trial*. *Circulation*, páginas 107:2221–2226, 2003.
- [82] Nagase, S., K.F. Kusano, H. Morita, Y. Fujimoto, M. Kakishita y et al.: *Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead*. *J Am Coll Cardiol*, páginas 39:1998–1995, 2002.
- [83] Perko, L.: *Differential equations and dynamical systems*. Springer, 2000.
- [84] Priebe, L. y D.J. Beuckelmann: *Simulation Study of Cellular Electric Properties in Heart Failure*. *Circ Res*, páginas 82:1206–1223, 1998.
- [85] Priest, B.T. y J.S. McDermott: *Cardiac ion channels*. *Channels*, páginas 9(6):352–359, 2015.
- [86] Priori, S., C. Napolitano, U. Giordano y et al.: *Brugada syndrome and sudden cardiac death in children*. *The Lancet*, páginas 355:808–809, 2000.
- [87] Priori, S.G., M. Gasparini, C. Napolitano, S.G. Paolo Della Bella y et al.: *Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) Registry*. *J Am Coll Cardiol*, páginas 59:37–45, 2012.
- [88] Priori, S.G., A.A. Wilde y et al.: *HRS/EHRA/APHRs Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes*. *Heart Rhythm*, páginas 15:1389–1406, 2013.
- [89] Probst, V., C. Veltmann, L. Eckardt, P.G. Meregalli, F. Gaita, H.L. Tan y D.and et al. Babuty: *Long-term prognosis of aatients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry*. *Circulation*, páginas 121:635–643, 2010.
- [90] R., FitzHugh: *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*. *Biophysical J*, páginas 1:445–466, 1961.
- [91] Rodríguez, E. M. y F. M. Castellanos: *Algunos aspectos de la actividad eléctrica en el tejido cardiaco utilizando elementos finitos*. Tesis de Doctorado, Universidad EAFIT, 2012.
- [92] Rogers, J. M. y A. D. McCulloch: *A collocation-galerkin fem of cardiac action potential propagation*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, páginas 41:743–757, 1994.

- [93] Rook, M.B., Groenewegen W.A. Bezzina, A. and, Van Gelder I.C., A.C. Van Ginneken, H.J. Jongsma y et al.: *Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome*. Cardiovasc Res, páginas 44:507–17, 1999.
- [94] Saks, S.: *Theory of the Integral*. Instytut Matematyczny Polskiej Akademi Nauk (Warszawa-Lwów), 1937.
- [95] Saltelli, A., S. Tarantola y F. Campolongo: *Sensitivity Analysis as an Ingredient of Modeling*. Statistical Science, páginas 15(4):377–395, 2000.
- [96] Saltelli, A., S. Tarantola, F. Campolongo y M. Ratto: *Sensitivity Analysis in Practice. A Guide to Assessing Scientific Models*. Wiley, 2004.
- [97] Sarai, Nobuaki y et al.: *Role of Individual Ionic Current Systems in the SA Node Hypothesized by a Model Study*. Japanese Journal of Physiology, páginas 53(2):125–134, 2003.
- [98] Shimizu, W., K. Matsuo, M. Takagi y et al.: *Body Surface Distribution and Response to Drugs of ST Segment Elevation in Brugada Syndrome: Clinical Implication of Eighty-Seven-Lead Body Surface Potential Mapping and Its Application to Twelve-Lead Electrocardiograms*. J Cardiovasc Electrophysiol, páginas 11(4):396–404, 2000.
- [99] Sicouri, S. y C. Antzelevitch: *A Subpopulation of Cells With Unique Electrophysiological Properties in the Deep Subepicardium of the Canine Ventricle: The M Cell*. Circulation Research, páginas 68:1729–1741, 1991.
- [100] Spivak, M.: *Calculus, Publish or Perish*. 1980.
- [101] Sundnes, J. et al.: *Computing the electrical activity in the heart*. Springer-Verlag, 2006.
- [102] Thom, T., N. Haase, W. Rosamod, V.J. Howard, J. Rumsfed y et al.: *Heart disease and stroke statistics - 2006 update: A report from the American Heart A ssoiation Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee*. Circulation, páginas 113(6):e85–e151, 2006.
- [103] Tukkie, R., P. Sogaard, J. Vleugels, I.K. de Groot, A.A. Wilde y H.L. Tan: *Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome*. Circulation, páginas 109:1272–7, 2004.

- [104] Tusscher, J. ten, D. Noble, P. J. Noble y A.V. Panfilov: *A model for human ventricular tissue*. American Physiological Society, páginas 286(4):H1573–H1589, 2004.
- [105] Vatta, M., R. Dumaine, C. Antzelevitch, R. Brugada, H. Li, N.E. Bowles y et al.: *Novel mutations in domain I of SCN5A cause Brugada syndrome*. Mol Gen Metab, páginas 75:317–24, 2002.
- [106] Vatta, M., R. Dumaine, G. Varghese, T.A. Richard, W. Shimizu, N. Aihara y et al.: *Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome*. Hum Mol Genet, páginas 2002;11:337–45, 2002.
- [107] Veerakul, G. y K. Nademanee: *Brugada Syndrome. Two Decades of Progress*. Circulation Journal, páginas 76:2713–2722), 2012.
- [108] Viskin, S., R. Fish, M. Eldar, M.D. Zeltser, D. Lesh, A. Glick y B. Belhassen: *Prevalence of the Brugada sign in idiopathic ventricular fibrillation and healthy controls*. Heart, páginas 84:31–36, 2000.
- [109] Watanabe, A., H. Morita, S. Tsushima, K. Nakagawa, N. Nishii y H. Ito: *Recording of isolated very delayed potentials on the right ventricular epicardium in a patient with Brugada syndrome*. HeartRhythm case reports, páginas 3(7):344–347, 2017.
- [110] Wilde, A., C. Antzelevitch, M. Borggrefe y et al.: *Proposed Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome. Consensus Report*. American Heart Association, Inc., páginas 106:2514–2519, 2002.
- [111] Wilde, A.A., P.G. Postema, J.M. Di Diego, S. Viskin, H. Morita, J.M. Fish y C. Antzelevitch: *The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization*. J Mol Cell Cardiol, páginas 49:543–553, 2010.
- [112] Yáñez, R., Soto M. Fraguera A.: *Electrocardiogram Fiducial Points Detection and Estimation Methodology for Automatic Diagnose*. The Open Bioinformatics Journal, páginas 11:208–230, 2018.
- [113] Yan, G. X. y C. Antzelevitch: *Cellular basis for the electrocardiographic J wave*. Circulation, páginas 93:372–379, 1996.
- [114] Yan, G. X. y C. Antzelevitch: *Cellular basis for the Brugada Syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation*. Circulation, páginas 100:1660–1666, 1999.
- [115] Young Yang, W. et al.: *Applied Numerical Methods using Matlab*. Wiley-Interscience, 2005.

-
- [116] Zipes, D. P. y H. J.J. Wellens: *Sudden Cardiac Death*. American Heart Association, Inc., páginas 98:2334–2351, 1998.

Glosario

A

arritmia

Transtorno del ritmo cardíaco debido a una frecuencia muy rápida, muy lenta o muy irregular. 2

B

bloqueo de rama derecha

Bloqueo intracardíaco provocado por una interrupción de la conducción nerviosa a través de la rama derecha del fascículo de His. 2

C

canalopatía

Enfermedad producida por alteración de los canales iónicos transmembrana que participan en el potencial de acción. 1

cardiopatía

Toda enfermedad que afecta al corazón, en especial al miocardio. 2

E

endémico

Que afecta habitualmente a una región o país. 2

evento arrítmico

Si se ha tenido un episodio documentado de arritmia ventricular sicopal, muerte súbita o recibido un shock apropiado de un desfibrilador implantable. 3

M

muerte súbita cardíaca

Muerte natural inesperada por una causa cardíaca, por periodos menores a una hora después de que se inician los síntomas, en una persona cuya condición previa no pudiera parecer fatal. 2

P

periodos refractarios

Intervalos durante los cuales es imposible desencadenar un segundo potencial de acción en una célula excitable. 12

polimórfica

Que puede tener varias formas. 2

prodromo

Signo o síntoma que indica o precede al inicio de una enfermedad. 2

R

ritmo sinusal

Latido normal del corazón. 2

S**síncope**

Pérdida repentina del conocimiento y de la sensibilidad debida a la suspensión súbita y momentánea de la acción del corazón. 2

T**taquicardia**

Aumento del ritmo de los latidos del corazón. Puede producirse como un proceso puramente fisiológico durante un esfuerzo físico intenso, o por causas patológicas. 2