

**ESTUDIO DEL MODELO MATEMÁTICO EN LA DESFIBRILACIÓN
CARDIACA**

María Mercedes Aguilar V.

200510003101

Práctica Investigativa

Grupo de Investigación en Ecuaciones Diferenciales

Jairo Villegas

Universidad EAFIT

Departamento de Ciencias Básicas

Medellín

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer y describir el proceso de la desfibrilación cardíaca como un fenómeno que puede ser modelado matemáticamente.

Objetivos Generales

- Estudiar y comprender la fisiología del corazón, el ciclo cardíaco y las principales afecciones cardíacas.
- Deducir la ecuación del cable con el propósito de entender el mecanismo de propagación básica en una dimensión.
- Generalizar la ecuación del cable a dos dimensiones para deducir el modelo bidominio, que será finalmente el que se aplique al problema de desfibrilación cardíaca.
- Aplicar métodos numéricos, como diferencias finitas y elementos finitos, para la implementación del modelo de desfibrilación cardíaca.

METODOLOGÍA

- Revisión bibliográfica: fisiología del corazón (sistema circulatorio, músculo cardíaco, sistema de estimulación y conducción, ciclo cardíaco, afecciones cardíacas especialmente fibrilación), ecuación del cable, modelo bidominio, modelo de desfibrilación.
- Dedución detallada de la ecuación del cable y del modelo bidominio.
- Aplicación de diferencias finitas y elementos finitos en la implementación del modelo de desfibrilación.
- Artículo con la investigación, desarrollo y resultados obtenidos.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte en nuestro país, al igual que en muchos otros, principalmente en países desarrollados como Estados Unidos donde un tercio de las muertes en el 2004 fueron debidas a enfermedades del corazón, mientras que en Europa las enfermedades del corazón son responsables de unos cuatro millones de muertes al año, según Novartis Farmacéutica. Las causas de estas enfermedades cardiovasculares que ocurre desde hace unos cien años en los países industrializados y que en las últimas décadas se ha extendido a otros países, son relativamente claras. Las estadísticas muestran que este tipo de muerte está asociada al sedentarismo, al consumo de alimentos ricos en grasa y azúcares, como también al alto consumo de tabaco y licor, sin dejar de mencionar el intenso nivel de tensión nerviosa que se presenta en los distintos sitios de trabajo con el propósito de alcanzar el anhelado éxito personal.

Queda claro que los padecimientos cardíacos son la primera causa de muerte en amplias regiones del mundo. Lo más común es que la persona esté sufriendo de un desorden llamado *fibrilación ventricular* (FV) o taquicardia ventricular (TV) que se manifiesta como un ritmo acelerado y caótico del corazón, el cual impide el bombeo de la sangre al resto del organismo. En este caso la víctima necesita una descarga eléctrica de *desfibrilación* para corregir el ritmo del corazón. Esto conlleva a que estudien modelos matemáticos para analizar la dinámica y el comportamiento de estas descargas eléctricas, en particular, la ecuación eléctrica del cable, los principios de Kirchhoff y Coulomb, que son base para entender el fenómeno de la fibrilación, entendida desde este punto de vista como una cardiopatía originada por una producción desordenada de potenciales eléctricos en diferentes puntos del corazón. El retraso en la llegada de los impulsos eléctricos generados o por la explosión de los potenciales a lo largo del corazón en su recorrido hacia las fibras de Purkinje, depende de la resistencia que opone cada uno de los tejidos, a lo que se le llama tejido no homogéneo, generando la anisotropía del corazón.

En el siglo pasado son muchos los avances que han adquirido las ciencias biológicas y en particular la fisiología humana con la utilización de los modelos matemáticos para acercarnos a la comprensión de su fenomenología fisiológica, en especial con las ecuaciones diferenciales, tanto las ordinarias como las parciales. Solo por mencionar algunos de los principales investigadores en este campo tenemos a Hodgkin y Huxley en 1952, FitzHugh-Nagumo en 1961, Hirota y Satsamo en 1987, quienes han elaborado una serie de modelos matemáticos de gran aplicabilidad en la fisionomía humana, mostrando el acercamiento con otras disciplinas de las ciencias exactas para la interpretación y esclarecimiento del fenómeno afrontado. Los avances en la computación hacen posible

simulaciones en tiempo real de los fenómenos y el esclarecimiento de los procesos óptimos que utiliza la fisiología para completar sus procesos funcionales.

Soy y colaboradores desarrollaron en 1955 el primer desfibrilador externo, demostraron que la desfibrilación externa podía ser realizada con seguridad y efectividad. Desde los siglos XVII y XIX se usaba la terapia eléctrica para el tratamiento de diversas arritmias; actualmente se considera el tratamiento de descargas eléctricas para algunas de ellas. Carl y colaboradores describieron la inducción de la fibrilación ventricular al palicar corriente galvánica en corazones de perros en 1850. Posteriormente, Jhon Mewilliam estudió que la electricidad podía inducir fibrilación ventricular en un modelo canino. Esta teoría fue utilizada posteriormente por Batelli y Prevost para demostrar que no sólo se inducía fibrilación ventricular, sino que además, usando la misma corriente se podía terminar esta arritmia. La teoría más usada en el mecanismo de la fibrilación auricular es la propuesta por Moe, quien proponía que la perturbación de la fibrilación auricular obedecía a múltiples frentes de onda viajando a través de la aurícula.

El objetivo del presente trabajo es conocer y describir el proceso de la desfibrilación cardíaca como un fenómeno que puede ser modelado matemáticamente. Se pretende presentar la implementación del modelo por elementos finitos con el respectivo desarrollo matemático y los resultados obtenidos. En la parte inicial del artículo se presenta en forma general el funcionamiento del corazón como una bomba que distribuye a los diferentes órganos la sangre rica en oxígeno y recoger la sangre rica en dióxido de carbono, además de dar la terminología y describir algunos fenómenos que se desarrollan en el corazón. Lugo se presentan algunos modelos matemáticos que caracterizan la actividad del corazón, como el modelo del cable y el modelo bidominio y el modelo eléctrico de la membrana celular de Golman-Hodkin-Katz. Y finalmente se hace una caracterización de la desfibrilación teniendo en cuenta el modelo bidominio y las condiciones eléctricas que tienen las células cardíacas y la presentación de los resultados obtenidos por el modelo de elementos finitos.

ASPECTOS TEÓRICOS

Fisiología del corazón

El corazón es un órgano muscular situado en la cavidad torácica directamente detrás del esternón, formado por dos bombas separadas por una pared longitudinal en dos mitades: una derecha y la otra izquierda. Ambos lados bombean sangre al mismo tiempo. La sangre del lado derecho va a los pulmones y la del lado izquierdo va al resto del cuerpo. Cada bomba está conformada por dos cavidades, las superiores se llaman aurículas y las inferiores ventrículos. La aurícula hace las veces de una débil bomba que llena el ventrículo. El ventrículo desarrolla la fuerza que impulsa la sangre a través de los pulmones o por la circulación periférica.

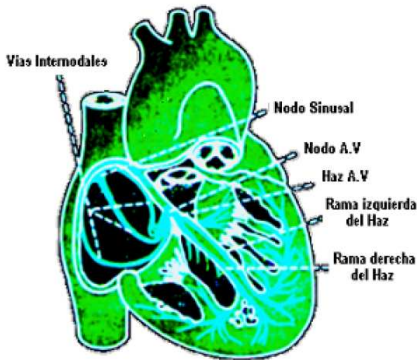


Fig. 1 El nodo sinusal y el sistema de Purkinje del corazón

El corazón está compuesto por tres tipos principales de músculo: el auricular, el ventricular y las fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas. El músculo cardíaco es una cavidad de muchas células miocárdicas, todas interconectadas, de tal forma que si se excita una de estas células, el potencial de acción se extiende a todas ellas. El corazón se compone en realidad de dos sincitios [40]. La masa muscular cardíaca en los dos sincitios funcionales permite que la aurícula se contraiga un poco antes que los ventrículos, lo que hace efectiva la bomba cardíaca.

El sistema especializado de estimulación y conducción del corazón que controla las contracciones cardíacas es el nodo sinusal, donde se genera el impulso rítmico normal. Las vías internodales que conducen el impulso desde el nodo sinusal hasta el auriculoventricular (AV), en el cual el impulso procede de las aurículas se demora antes de pasar a los ventrículos. Las ramas derecha e izquierda de las fibras de Purkinje, conducen el estímulo cardíaco a todas las partes de los ventrículos. Las fibras de Purkinje (o tejido de Purkinje) se localizan en las paredes internas ventriculares del corazón, por debajo del endocardio. Estas fibras son fibras especializadas miocárdicas que conducen un estímulo o

impulso eléctrico que interviene en el impulso nervioso del corazón haciendo que éste se contraiga de forma coordinada.

El nodo sinusal desencadena el latido cardiaco y regula la frecuencia de contracción. Por este motivo se llama marcapaso. A intervalos regulares se propaga una onda contráctil desde este nodo sinoauricular por la musculatura auricular; al llegar al nodo auriculoventricular, el impulso se propaga a los ventrículos por el haz de tejido nodal.

Ritmo eléctrico de las fibras del nodo sinusal

Finalmente para los propósitos del estudio se deben estudiar las diferentes fibras que tienen la capacidad de autoexcitación, proceso que puede causar descargas y contracciones rítmicas automáticas. La porción de este sistema que muestra la mayor capacidad de autoexcitación es la formada por las fibras del nodo sinusal. Los potenciales de acción registrados de una fibra del nodo sinusal durante tres latidos y, a título de comparación, un potencial de acción de una fibra muscular ventricular. El potencial de la fibra del nodo sinusal entre descargas tiene una negatividad de tan solo -55 a -66 mV, comparada con los -85 a -90 mV, de la fibra muscular ventricular. La causa de esta menor negatividad se debe a que las membranas celulares del nodo sinusal son permeables al sodio. Hay tres tipos de canales iónicos de las membranas que desempeñan un papel importante en los cambios de voltaje del potencial de acción [16], [53]. Se conocen como: (1) los canales rápidos de sodio, (2) los canales lentos de calcio-sodio y (3) los canales de potasio. La apertura de los canales rápidos de sodio durante unas pocas diez milésimas de segundo es responsable del rápido comienzo del potencial de acción (en forma de punta) que se observa en el músculo ventricular, debido a la rápida penetración de iones positivos de sodio al interior de la fibra.

Afecciones cardiacas

El latido cardiaco consta de una contracción o *sístole*, seguida de una relajación o *diástole*. Al ritmo considerado normal de 70 latidos por minuto, cada uno de ellos completo dura 0,85 de segundo. Las aurículas y ventrículos no se contraen simultáneamente; la sístole auricular aparece primero, con duración aproximada de 0,15 de segundo, seguida de la sístole ventricular, con duración también aproximada de 0,30 de segundo. Durante la fracción restante de 0,40 de segundo, todas las cavidades descansaran en estado de relajación. De esta manera, la función impulsora de sangre del corazón sigue una sucesión cíclica.

- Infarto de miocardio

En la mayoría de los casos, el infarto de miocardio se debe a la arteriosclerosis de las arterias coronarias. Otras causas pueden ser las embolias y las anomalías congénitas. Los estrechamientos de la luz (estenosis) de las arterias coronarias se forman a través de un proceso denominado aterogénesis, que consiste en el depósito de células, de tejido conectivo y de lípidos, tanto intracelulares como extracelulares, compuestos por colesterol, ésteres de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos. Este depósito se realiza excéntricamente, formando la placa de ateroma que se calcifica con frecuencia, o bien hemorragia de los pequeños vasos que crecen dentro de la lesión. El aumento lento y progresivo de la placa va obstruyendo la luz intraarterial, lo que impide el paso de la sangre o crea turbulencias del flujo. De forma aguda, la obstrucción total puede deberse a la formación de un trombo en la superficie irregular de la placa ateromatosa, a la hemorragia en su interior, al desprendimiento de una placa o al espasmo arterial en una zona de por sí comprometida.

- Taquicardia ventricular

Otro tipo de afección es la taquicardia ventricular, consiste que el corazón late demasiado rápido. Si el problema comienza en las cámaras inferiores del corazón, esto se llama taquicardia ventricular. Cuando el corazón hace una taquicardia ventricular no bombea sangre tan bien. Como consecuencia, éste bombea menos sangre hacia su cuerpo y hacia su cerebro. La víctima puede sentir que el corazón le late con fuerza o puede sentir vértigo o desmayarse. Si la taquicardia ventricular no se trata apropiadamente puede causar la muerte.

- Fibrilación

Cuando un impulso penetra desde la aurícula se difunde hasta el final del ventrículo en aproximadamente 0,06 segundos. El ventrículo queda en estado refractario, y por tanto el impulso se interrumpe. En condiciones anormales el impulso puede continuar dando vueltas alrededor del corazón por largo tiempo, en un movimiento circular. En consecuencia, se suprime la acción de bomba del corazón, pues el bombeo requiere que el músculo se relaje y se contraiga. Durante un movimiento circular los músculos de todo el corazón ni se relajan ni se contraen simultáneamente. Los movimientos circulares alrededor de las aurículas causan el llamado aleteo auricular, con las aurículas aleteando rápidamente, pero incapaces de impulsar sangre. Sus movimientos circulares pueden pasar en formas irregulares alrededor de la aurícula provocando *fibrilación auricular*, pequeños movimientos de fibrilación del músculo. Los movimientos circulares que se desarrollan en el ventrículo producen *fibrilación ventricular*, en la cual el músculo se contrae

continuamente en movimientos fibrilantes finos ondulatorios. Tales ventrículos no son capaces de impulsar la sangre, y la persona muere rápidamente.

La fibrilación ventricular puede iniciarse con un choque de corriente alterna de 60 ciclos, haciendo que los impulsos vayan en muchas direcciones al mismo tiempo en el corazón, y establece tipos irregulares de transmisión del impulso. En la fibrilación ventricular podemos decir que el corazón simplemente tiembla y no bombea sangre hacia el cuerpo o hacia el cerebro. A menos que se de tratamiento en cinco a diez minutos la fibrilación ventricular causa la muerte. Este tratamiento se realiza con un *desfibrilador*, que es un dispositivo diseñado para detectar rápidamente un ritmo cardiaco anormal y potencialmente mortal, proveniente de la cámara inferior del corazón.

En una descarga desfibrilatoria pasa un gran flujo de electrones a través del corazón por un corto periodo de tiempo. El flujo de electrones se llama corriente, la cual se mide en amperes. La presión de empuje del flujo de electrones es denominada potencial eléctrico, y el potencial es medido en voltios. Siempre existe una resistencia al flujo de los electrones, el cual es denominado impedancia, y se mide en ohms. En otras palabras, una descarga desfibrilatoria es el flujo de electrones con cierta presión durante cierto período de tiempo (usualmente milisegundos) a través de una sustancia que genera resistencia, la impedancia transtorácica.

La desfibrilación es realizada por el pasaje de una suficiente cantidad de corriente eléctrica (amperes) a través del corazón por breves periodos de tiempo. El flujo de corriente es determinado por la energía elegida (joules) y la impedancia transtorácica (ohms), o resistencia al flujo de la corriente. En general, un desfibrilador consta de un mando que regula la intensidad de la corriente eléctrica (100, 200, 300, 400 julios); unos cables, que se colocan en el tórax del paciente y recogen la actividad eléctrica cardiaca (electrocardiograma o ECG); una pantalla donde puede observarse el registro ECG; una pequeña impresora de papel y dos paletas que administran la descarga eléctrica sobre la pared torácica del paciente. Este choque pasa por el corazón e interrumpe los latidos irregulares. Entonces el corazón vuelve a latir de manera regular. El desfibrilador sólo es eficaz en caso de fibrilación ventricular, cualquier otra arritmia (taquicardia ventricular, asistolia, disociación AV, fibrilación auricular, taponamiento cardiaco u otras causas de síncope) no responde a este tipo de maniobra.

Es bueno comentar que hay en el mercado desfibriladores cardiacos implantables (véase [1, 12]), es un pequeño dispositivo que se implanta debajo de la piel en la parte superior del pecho y se conecta al corazón con cables que se denominan derivaciones. Los cables detectan las arritmias cardiacas y reconocen cuando se trata de una fibrilación ventricular.

En ese momento, el dispositivo genera una corriente eléctrica, la sincroniza con la actividad eléctrica del corazón y la descarga a través de los cables para interrumpir el circuito vicioso de la fibrilación ventricular.

Modelos matemáticos

- Modelo bidominio

Los trabajos desarrollados por Hodgkin y Huxley en el estudio de la corriente iónica de la membrana [19, 22], es aplicado en los modelos de célula simples para simular los mecanismos básicos de la actividad cardíaca. Este modelo matemático describe los potenciales de acción de diferentes tipos de células cardíacas basados en los resultados obtenidos experimentalmente a través de la técnica de fijación de voltaje. Los modelos de células cardíacas simples se comenzaron a estudiar alrededor de 1960 con el trabajo de Noble sobre las fibras de Purkinje [41]. El principal objetivo de estos modelos es describir el proceso de propagación de los potenciales de acción en el tejido excitable, como también describir el proceso de la despolarización del tejido cardíaco cuando se le aplica una estimulación externa [33]. Entre estos modelos uno de los más estudiados es el *modelo bidominio*, en donde el tejido cardíaco consiste de dos dominios que se interpenetran representando las células cardíacas y el espacio que las rodea.

Con el propósito de entender el mecanismo de la desfibrilación, el modelo de propagación básica en una dimensión, se conoce como ecuación del cable, el cual se describirá a continuación.

- Ecuación del cable

Las células cardíacas pueden considerarse como un cilindro cuyo eje mide aproximadamente 0,1 mm y un radio de 10 a 30 mm. Por otro lado, la fibra de Purkinje es una fibra delgada que se puede mirar como un cilindro circular recto y uniforme. Tales estructuras se pueden modelar por un cable semi-infinito, con una superficie membranaral que tiene propiedades resistivas, capacitivas y una conductividad axial óhmica.

También se conoce que el potencial de la membrana, en general, no es el mismo en cada punto de la estructura de la neurona, esto se debe a que las ramificaciones intrincadas generan gradientes de diferente potencial en la membrana. La uniformidad en el potencial se puede alcanzar experimentalmente introduciendo un alambre de plata por el axón de una neurona como lo realizó Hodgkin y Huxley [22]. Para entender este fenómeno se utiliza el modelo de la ecuación del cable; para tal efecto se considera a la célula como una pieza

cilíndrica larga con una membrana que envuelve el citoplasma. Se supone que el potencial a lo largo de su extensión depende solamente de la variable de longitud, y no de las variables radiales o angulares. Esto permite que el cable pueda ser analizado en una sola dimensión, esta suposición se conoce como hipótesis, de núcleo de conducción.

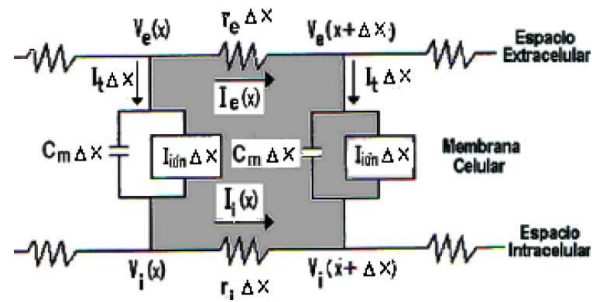


Fig. 3 Circuito para la ecuación del cable

Para la formulación del modelo se divide el cable en un número finito de trozos cortos de longitud Δx , todos de igual potencial. En cada sección del cable se balancean todas las corrientes y sólo aparecen dos tipos de corrientes, la corriente axial y la corriente a través de la membrana (corriente transmembrana). La corriente axial tiene dos componentes, una intracelular y otra extracelular, en ambos casos se consideran óhmicas. Por motivos de ompletitud bosquejaremos como se obtiene la ecuación del cable (para un estudio detallado véase Keener)

Por la Ley de Ohm, véase la Fig. 3, el voltaje está dado por

$$V_i(x, t) - V_i(x + \Delta x, t) = r_i I_i(x, t) \Delta x, \quad (1)$$

donde r_i es la resistencia intracelular del cable por unidad de longitud, I_i y V_i son la corriente y el voltaje intracelular, respectivamente. Al dividir por Δx y haciendo $\Delta x \rightarrow 0$ se tiene

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}$$

De igual manera para la corriente axial extracelular I_e se tiene,

$$I_e = \frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x}$$

donde r_e es la resistencia extracelular por unidad de longitud y V_e es el voltaje extracelular.

Como se mencionó más arriba, la membrana tiene propiedades resistivas y capacitivas por lo que puede representarse como un circuito compuesto de una resistencia y un capacitor conectados en paralelo (véase Fig. 2), por lo cual I_a , la corriente axial, puede escribirse como

$$I_a = I_i + I_e$$

en un cable donde no hay fuentes de corrientes adicionales.

De otro lado, por la Ley de Kirchhoff, los cambios de corriente axial extracelular o intracelular se deben a la corriente de transmembrana, en consecuencia,

$$I_i(x, t) - I_i(x + \Delta x, t) = I_m \Delta x = I_e(x + \Delta x, t) - I_e(x, t)$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de longitud de la membrana. En el límite cuando $\Delta x \rightarrow 0$ se llega nuevamente a

$$I_m = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = \frac{\partial I_e}{\partial x}$$

Al reemplazar (2.1.1) y (2.1.2) en (2.1.3) se obtiene

$$I_a = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}$$

Ahora bien, si $V = V_i - V_e$, es el potencial de la membrana, entonces al despejar V_e y derivar respecto a x se tiene

$$\frac{\partial V_e}{\partial x} = \frac{\partial V_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x}$$

y reemplazando en (2.1.5) se tiene

$$I_a = -\frac{\partial V_i}{\partial x} \left[\frac{1}{r_i} + \frac{1}{r_e} \right] + \frac{1}{r_e} \frac{\partial V}{\partial x}$$

de donde

$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} = \left[\frac{1}{r_i + r_e} \right] \frac{\partial V}{\partial x} - \left[\frac{r_e}{r_i + r_e} \right] I_a$$

Pero de (2.1.4) y (2.1.1) se tiene

$$I_m = -\frac{\partial I_i}{\partial x} = -\frac{\partial}{\partial x} \left[-\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x} \right]$$

reemplazando (2.1.7) en esta última expresión se obtiene, teniendo en cuenta que I_a es constante, debido a que no hay variación en el potencial, entonces

$$I_m = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial V}{\partial x} \right]$$

Ahora bien, la corriente de transmembrana se puede expresar como la suma de la corriente que circula por el capacitor y la corriente iónica. La corriente que circula por el capacitor es

$$I_m = \frac{V}{r_m} + C_m \frac{\partial V}{\partial t}$$

donde r_m es la resistencia de la membrana y C_m es la capacitancia. Por tanto, al igualar (2.1.8) con esta última expresión, y suponiendo que r_i y r_e son constantes, se tiene

$$I_m = p \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{r_m} \right) = \frac{1}{r_i + r_e} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

donde p es el perímetro del axón.

La anterior ecuación también se puede escribir como

$$r_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} + r_m I_{ión} = \frac{r_m}{p(r_i + r_e)} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

Donde $I_{ión} = V/r_m$ es la corriente iónica. Ahora, haciendo $\tau_m = r_m C_m$ y $\gamma_m^2 = \frac{r_m}{p(r_i + r_e)}$ se tiene otra forma de la ecuación del cable

$$\tau_m \frac{\partial V}{\partial t} + r_m I_{ión} = \gamma_m^2 \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$$

Si se reescala la corriente iónica definiendo

$$I_{ión} = -\frac{f(V, t)}{r_m}$$

Para alguna función f (en general, depende del voltaje y el tiempo y tiene unidades de voltaje) e introduciendo las variables adimensionales

$$T = \frac{t}{\tau_m} \text{ y } X = \frac{x}{r_m}$$

entonces la ecuación del cable (2.1.9) en las nuevas variables es

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial X^2} + f(V, T)$$

Las condiciones de frontera para esta ecuación pueden ser de Dirichlet, que corresponden a un cable cortado, con $V = 0$ en sus fronteras, o de Neumann, que corresponden a un cable que termina con una membrana donde $\frac{\partial V}{\partial t} = 0$ en las fronteras.

- Ecuaciones de bidominio

El bidominio es una estructura que define un modelo del tejido cardiaco consistiendo de dos dominios que se interpenetran representando las células cardiacas y el espacio que las rodea [24, 25, 29, 40]. El dominio intracelular representa las regiones dentro de las células y el dominio extracelular representa el espacio entre las células. Una tercera región (o colección de regiones) que se puede incluir en el bidominio es la región extramiocardial (por ejemplo, los fluidos que bañan al corazón). Los dominios intracelular y extracelular ocupan el mismo espacio físico. Bajo condiciones normales la región extramiocardial atrae flujo de corriente desde la región cardiaca, este flujo se puede revertir, por ejemplo, cuando se aplica una descarga de desfibrilación. El tejido cardiaco difiere de otros tejidos en su estructura (Fig. 1.3). Cada célula se puede conectar con otras células. De esto resulta que la geometría tridimensional para representar el tejido cardiaco es bastante complicada. El espacio intracelular es continuo, en el sentido que un ion puede viajar desde el interior de una célula al interior de otra a través de las uniones vacías (gap junctions), sin tener que entrar al espacio extracelular. Similarmente, un ion viajando extracelularmente no necesita entrar a la célula. Los dos espacios tienen diferentes propiedades eléctricas, por tanto se forma un medio anisótropo.

Las ecuaciones de bidominio se pueden deducir de varias maneras, según las variables dependientes que sean objeto de estudio. En este trabajo se obtienen dos ecuaciones, la primera describe el potencial extracelular, y la segunda, es una ecuación reacción difusión en términos del potencial de transmembrana.

Para obtener estas ecuaciones se definen los potenciales de dominio intracelular y extracelular como ϕ_i y ϕ_e , respectivamente. El potencial de transmembrana, V ; es la diferencia entre los dos potenciales a través de la membrana

$$V = \phi_i - \phi_e$$

Por tanto, los potenciales intracelular ϕ_i y extracelular ϕ_e , como también el potencial transmembrana V , se definen siempre en el dominio cardiaco H .

Ahora, la ley de Ohm establece que

$$\mathbf{J} = \frac{1}{R} \mathbf{E}$$

(10) donde \mathbf{E} es la fuerza del campo eléctrico, \mathbf{J} es la densidad de corriente y R es la resistencia.

Al suponer que el campo eléctrico es cuasi estático, entonces existe un campo escalar ϕ que es el potencial de \mathbf{E} , es decir, $\mathbf{E} = -\nabla\phi$

Sustituyendo esta ecuación en (2.2.2) y expresando la resistencia como una conductividad ($\sigma = 1/R$) se obtiene

$$J_i = -\sigma_i \nabla \phi_i, \quad J_e = -\sigma_e \nabla \phi_e$$

Si el dominio cardiaco se considera aislado, cualquier flujo de corriente que salga de un dominio debe alcanzar el otro cruzando la membrana de la célula. Además, el cambio en la densidad de corriente en cada dominio también es igual al flujo de corriente a través de la membrana

$$-\nabla \cdot J_i = \nabla \cdot J_e = A_m I_m$$

donde I_m es la corriente transmembrana por unidad de área y A_m es la razón entre el área de la superficie y el volumen de la célula.

Combinando las ecuaciones (2.2.3) y (2.2.4) con la ecuación (2.2.5) se obtienen dos nuevas ecuaciones y al igualarlas se tiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) = -\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e)$$

Al restar a ambos lados $\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e)$ y usando (10) se obtiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) = -\nabla \cdot [(\sigma_i - \sigma_e) \nabla \phi_e]$$

Esta ecuación se conoce como la primera ecuación de bidominio y se utiliza para calcular el potencial extracelular dado una distribución de potencial transmembrana.

El flujo de corriente a través de la membrana, I_m ; se puede describir por la corriente de capacitancia y la corriente iónica, esto es,

$$I_m = C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ión}$$

donde C_m es la capacitancia de la membrana por unidad de área e $I_{ión}$ es la corriente iónica. Combinando las ecuaciones (2.2.6) y (2.2.11) y reescribiéndola de manera equivalente se tiene

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) + I_{ión}$$

La ecuación (2.2.13) es la segunda ecuación de bidominio y se usa para calcular el potencial transmembrana en cada paso del tiempo.

Si el dominio extracelular es altamente conductivo ($\sigma_e \sim \infty$) o los dominios son igualmente anisótropos, es decir, $\sigma_i = a\sigma_e$ para alguna constante a , entonces el modelo bidominio se reduce a la ecuación monodominio

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla V) = A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ión} \right)$$

Las condiciones de frontera para el bidominio, usualmente supone que no hay flujo de corriente entre los dominios intracelular y extramiocondrial, mientras si se inyecta una corriente, ésta entra al tejido a través del dominio extracelular [40]. Luego para el modelo bidominio, las condiciones de frontera homogéneas de Neumann reflejan el hecho que el tejido está rodeado por un aislante,

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= 0 \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= 0 \end{aligned}$$

donde \mathbf{n} es el normal unitario exterior a la superficie miocárdial.

El modelo bidominio es esencialmente macroscópico, éste no es de importancia para la estructura celular discreta del tejido cardíaco. Matemáticamente esto significa que el sistema (2.2.5) está escrito en la escala espacial macroscópica de 0,3 a 1mm [40]. Pero el modelo bidominio cuando se generaliza, permite la descripción de los eventos eléctricos a

nivel microscópico. La generalización se obtiene a través de un proceso de homogeneización descrito por Keener en [24].

- Descripción de la microestructura (Diferencias Finitas)

Dentro del modelo bidominio se tiene la capacidad de describir la microestructura del miocardio a través del tensor de conductividad. Las propiedades eléctricas anisótropas del miocardio se pueden definir asignando valores diferentes de conductividad en las tres direcciones del modelo microestructural. El tensor de conductividad entra al modelo como un tensor diagonal que representa la conductividad del tejido en la fibra.

Cuando el modelo bidominio es homogéneo, las conductividades de una fibra permanecen constantes.

En el caso de dos dimensiones, si las fibras son rectas los tensores de conductividad se representan por las siguientes matrices diagonales

$$\sigma_i = \begin{pmatrix} \sigma_l^i & 0 \\ 0 & \sigma_\tau^i \end{pmatrix} \quad y \quad \sigma_e = \begin{pmatrix} \sigma_l^e & 0 \\ 0 & \sigma_\tau^e \end{pmatrix}$$

donde los subíndices l y τ denotan las conductividades longitudinal y transversal en la fibra respectivamente.

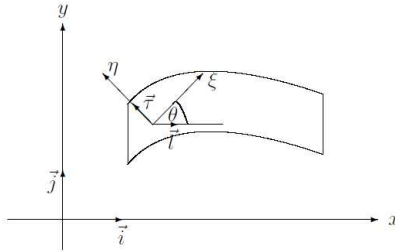


Fig. 4 Sistema de coordenadas, global $x - y$ y local $\xi - \eta$ en un tejido de fibra curvada.

Para obtener la expresión que representa el tensor de conductividad en el sistema global de coordenadas, se expresan los vectores unitarios del sistema local en términos del sistema global de coordenadas

$$\begin{aligned} \vec{l} &= \vec{i} \cos \theta + \vec{j} \sin \theta \\ \vec{\tau} &= -\vec{i} \sin \theta + \vec{j} \cos \theta \end{aligned}$$

Donde θ es el ángulo local entre la dirección de la fibra y el eje x . Ahora se escribirá el tensor de conductividad $\sigma = \begin{pmatrix} \sigma_l & 0 \\ 0 & \sigma_\tau \end{pmatrix}$ en las coordenadas $x - y$

$$\sigma = \vec{i}\vec{i}(\sigma_l \cos^2 \theta + \sigma_\tau \sin^2 \theta) + \vec{i}\vec{j}[(\sigma_l - \sigma_\tau) \cos \theta \sin \theta] + \vec{j}\vec{i}[(\sigma_l - \sigma_\tau) \cos \theta \sin \theta] + \vec{j}\vec{j}(\sigma_l \sin^2 \theta + \sigma_\tau \cos^2 \theta)$$

Luego σ está dada por la matriz

$$\begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} \end{pmatrix} = R \begin{pmatrix} \sigma_l & 0 \\ 0 & \sigma_\tau \end{pmatrix} R^{-1}$$

donde $R = \begin{pmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix}$ es la matriz de rotación.

El operador diferencial en el caso general de $\theta = \theta(x, y)$ está dado por

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla f) = \sigma_{xx} \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + 2\sigma_{xy} \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial y} + \sigma_{yy} \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \left[\frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial y} \right] \frac{\partial f}{\partial x} + \left[\frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} \right] \frac{\partial f}{\partial y}$$

Con el operador ya escrito en coordenadas $x - y$, se puede utilizar el método de diferencias finitas para encontrar una aproximación (véase p.e., [6, 48, 50]).

A continuación se describirá el método de diferencias finitas para una fibra recta.

Sea $\overline{\Omega} h = \Omega h \cup \partial \Omega h$, $\Delta x = a/N_x$ y $\Delta y = b/N_y$

$$\overline{\Omega} h = \{(x_i, y_j) : x_i = i\Delta x, i = 0 \dots N_x, \quad y_j = j\Delta y, j = 0 \dots N_y\}$$

es la malla en Ω , cada célula se representa por un rectángulo de tamaño $\Delta x \times \Delta y$. El operador diferencial se aproxima por diferencias finitas en Ωh .

$$\left(\frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \right)_{i,j} = \frac{f_{i+1,j} - 2f_{i,j} + f_{i-1,j}}{\Delta x^2} + O(\Delta x^2)$$

$$\left(\frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \right)_{i,j} = \frac{f_{i,j+1} - 2f_{i,j} + f_{i,j-1}}{\Delta y^2} + O(\Delta y^2)$$

Sobre Ωh , acá $f_{i,j} = f(x_i, y_j)$.

La aproximación de las primeras derivadas involucra las condiciones de frontera de Neumann

$$\sigma_t^e = \frac{\partial \phi_e}{\partial x} = 0 \quad \sigma_t^e = \frac{\partial \phi_e}{\partial y} = 0$$

$$\sigma_t^i = \frac{\partial V}{\partial x} = 0 \quad \sigma_t^i = \frac{\partial V}{\partial y} = 0$$

En $\partial \Omega h$ se utiliza la fórmula de diferencias finitas en tres puntos (Fig. 2.3)

$$\left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)_{i,j} = \frac{4f_{i+1,j} - 3f_{i,j} + f_{i+2,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), i = 0, j = 0 \dots N_y$$

$$\left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)_{i,j} = \frac{-4f_{i-1,j} + 3f_{i,j} + f_{i-2,j}}{2\Delta x} + O(\Delta x^2), i = N_x, j = 0 \dots N_y$$

$$\left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)_{i,j} = \frac{4f_{i,j+1} - 3f_{i,j} - f_{i,j+2}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2), i = 0 \dots N_x, j = 0$$

$$\left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)_{i,j} = \frac{4f_{i,j-1} + 3f_{i,j} - f_{i,j-2}}{2\Delta y} + O(\Delta y^2), i = 0 \dots N_x, j = N_y$$

donde $f = \phi_e$ o V , respectivamente. Esto permite mantener una precisión de segundo orden en la solución tanto sobre la frontera como también dentro del dominio.

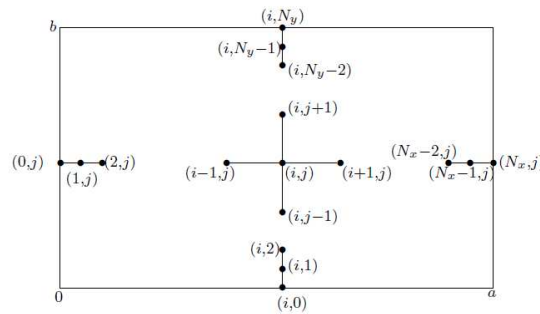


Fig. 5 Caja para diferencias finitas

- Modelo de Bidominio (Elementos Finitos)

A continuación se presenta el planteamiento del modelo bidominio mediante elementos finitos. Para esto aplicamos la formulación variacional a la ecuación (2.2.13):

$$\int_O \left[\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) - A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ión} \right) \right] \omega dO = 0$$

donde ω es una función de peso escogida apropiadamente. Considerando el potencial extracelular ϕ_e y la suma de corrientes iónicas en un tiempo t como parámetros conocidos, esta última expresión se puede escribir como

$$\int_O \left[A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) + \nabla \cdot (\sigma_i \nabla V) \right] \omega dO = \int_O f \omega dO \quad (3.3.1)$$

donde $f = \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_e) - A_m I_{ión}$. Aplicando el teorema de Gauss a la ecuación (3.3.1) al término Laplaciano $(\nabla \cdot (\sigma_i \nabla V))$ se obtiene

$$\int_O A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega dO + \int_O (\sigma_i \nabla V) \nabla \omega dO - \int_G (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS = \int_O f \omega dO \quad (3.3.2)$$

donde \mathbf{n} es el vector unitario normal exterior a G , la frontera de O . El dominio solución se divide en L elementos con subdominios O_l y las fronteras G_l . Así la ecuación (3.3.2) se puede escribir como

$$\sum_{l=1}^L \int_{O_l} A_m C_m \frac{\partial V}{\partial t} \omega dO_l + \sum_{l=1}^L \int_{O_l} (\sigma_i \nabla V) \nabla \omega dO_l = \sum_{l=1}^L \int_{G_l} (\sigma_i \nabla V) \cdot \mathbf{n} \omega dS_l + \sum_{l=1}^L \int_{O_l} f \omega dO_l$$

Modelo de la desfibrilación

- Desfibrilación

El tratamiento para contrarrestar la fibrilación ventricular (FV), es la desfibrilación, que consiste en aplicar una descarga eléctrica (en amperes) a través del corazón por breves periodos de tiempo. El flujo de corriente es determinado por la energía elegida (joules) y la impedancia transtorácica (ohms), o resistencia al flujo de la corriente. Varios factores

determinan la impedancia transtorácica, por ejemplo, la inclusión de energía seleccionada, tamaño de los electrodos, sustancia de contacto electrodo-piel, número de intervalo de tiempo de las descargas previas, fase de ventilación, distancia entre los electrodos (tamaño del tórax), y la presión de contacto electrodo-tórax.

La función de la desfibrilación es despolarizar temporalmente al corazón que está latiendo de manera irregular [33], con este procedimiento se pretende regular de nuevo el ritmo cardiaco.

A pesar del papel fundamental que desempeña la terapia de la desfibrilación para salvar vidas humanas, la comprensión de los mecanismos por los cuales las descargas eléctricas detienen las arritmias es aún incompleta. Los avances en el estudio de la desfibrilación, emplea procedimientos que en su gran medida son por ensayo y error. Sin embargo, metodologías experimentales han proporcionado nuevas caracterizaciones del tejido como respuesta a las descargas. La mecánica investigativa sobre el éxito y/o el fracaso de la desfibrilación se ve obstaculizada por la imposibilidad de disponer de técnicas experimentales para estudiar con la suficiente precisión el comportamiento eléctrico, el cual se reduce a la profundidad de los ventrículos durante y después de la descarga.

La sola experimentación no es suficiente para estudiar las arritmias cardiacas; la creciente información disponible y los avances en la capacidad de procesarla rápidamente, conllevan a que se estudien estos temas desde otro punto de vista como son los modelos y las simulaciones matemáticas [46].

Entre los trabajos pioneros con este enfoque se encuentran los de Hodgkin y Huxley [19, 20, 22], ellos utilizaron sistemas de ecuaciones diferenciales para cuantificar los flujos de corriente a través de la membrana. Describieron el comportamiento de los canales iónicos de sodio y potasio en función del potencial de membrana [9, 18, 47], se desarrollaron modelos celulares de fibras de Purkinje y células musculares [24, 41].

Paralelamente al desarrollo de modelos matemáticos, en los que se estudia la formación del potencial de acción de las células cardiacas, se ha planteado la descripción del proceso de propagación de la activación cardiaca en modelos multicelulares que permiten aproximarse de una manera más precisa a los fenómenos reales [8, 27, 46]. La simulación de la activación en estructuras bidimensionales tiene antecedentes en las aplicaciones de Moe efectuadas a mediados del pasado siglo para estudiar los procesos fibrilatorios [37].

Recientemente, simulaciones bidimensionales como las desarrolladas por Panfilov y Pertsov han proporcionado información útil sobre las características de la activación

reentrante en medios excitables y en modelos biofísicos del tejido cardiaco en situaciones normales y patológicas [42, 43].

1.1 Modelo de la desfibrilación

Los modelos de la actividad cardiaca comúnmente combinan dos ingredientes, un modelo de comportamiento celular con un modelo de acoplamiento espacial. En Keener [25], el modelo de acoplamiento espacial es el bidominio, pues éste tiene la ventaja que permite la simulación del estímulo extracelular de dos maneras diferentes. Primera, la cantidad de corriente que se inyecta al espacio extracelular se hace introduciendo una densidad de corriente I_0 en la ecuación (2.2.7), esto es,

$$\nabla \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) = I_m - I_0$$

donde I_0 es una función del espacio y el tiempo, que simula descargas de distinta intensidad y duración en cualquier parte del tejido. Con este método se modela el punto fuente de estimulación en el tejido a través de una varilla o electrodo.

La segunda opción consiste en cambiar la condición de frontera (2.2.15) para el potencial extracelular ϕ_e en la localización del electrodo estímulo. En este caso, el valor de ϕ_e se pone igual al voltaje de la descarga en la parte de la frontera que ocupa el electrodo. Este método conlleva a la simulación de un campo eléctrico uniforme.

En cada punto del dominio cardiaco H , existen los potenciales, extracelular ϕ_e , intracelular ϕ_i y el potencial transmembrana $V = \phi_i - \phi_e$.

Estos potenciales conducen corrientes

$$i_e = -\sigma_e \nabla \phi_e, \quad i_i = -\sigma_i \nabla \phi_i$$

y una corriente transmembrana a través de la membrana celular que divide las dos regiones. Las conductividades de los dos medios se representan por los tensores de conductividad σ_i y σ_e . Las leyes de Kirchhoff implican que

$$A_m = \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ión} \right) \nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i)$$

$$\nabla \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i + \sigma_e \nabla \phi_e) = 0$$

La primera de estas dos ecuaciones implica que la corriente puede salir del espacio intracelular, sólo como una corriente de transmembrana. De otro lado, la corriente de transmembrana tiene dos componentes, la corriente de capacitancia $C_m \frac{\partial V}{\partial t}$ y la corriente iónica $I_{ión}$. La ecuación (3.2.4) muestra que las corrientes intracelular y extracelular se pueden redistribuir pero conservando la carga, puesto que no hay fuentes de corriente intracardiaca.

En la ecuación (3.2.3) C_m es la capacitancia de la membrana y A_m es la razón entre el área de la superficie y el volumen de la célula.

Durante una descarga de desfibrilación, los flujos de corriente sólo pueden pasar a través de la frontera del espacio extracelular, mientras que por la frontera del espacio intracelular no hay ningún flujo de corriente [51]. Esto significa que la corriente puede entrar al espacio intracelular a través de la membrana de la célula, como una corriente transmembrana. Por tanto, las condiciones de frontera para este modelo bidominio son

$$\begin{aligned} \mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla \phi_i) &= 0 \\ \mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \phi_e) &= I(t, x) \text{ sobre } \partial H \end{aligned}$$

donde \mathbf{n} es el vector normal unitario exterior a la frontera ∂H . La corriente que entra no necesita que sea la misma en todo punto de la frontera, pero el flujo de corriente neta debe ser cero, esto es,

$$\int_{\partial H} I(t, x) dS = 0$$

En otras palabras, no puede existir una acumulación de carga porque cualquier corriente que se inyecte debe salir en alguna parte.

Recuerde que el modelo bidominio es esencialmente macroscópico (0,3-1mm). No es apropiado para la estructura celular discreta (pequeña escala) del tejido cardiaco, pero cuando se utiliza el proceso de homogeneización descrito por Keener en [24], éste permite la descripción de eventos eléctricos a nivel microscópico. Por tanto, la inclusión de no homogeneidad a pequeña escala requiere de un modelo diferente [26].

Se tendrá una idea del comportamiento de este modelo, examinando el modelo del cable unidimensional. En este caso, la ecuación de conservación de flujo de corriente (3.2.4) se puede escribir como

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} \right] = 0$$

Integrando con respecto a x se obtiene

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} + \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x} = G(t)$$

donde $G(t)$ es una función arbitraria. Al usar la condición de frontera (3.2.5), se llega a que $G(t) = I(t)$, y reescribiéndola tenemos

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = I(t) - \sigma_e \frac{\partial \phi_e}{\partial x}$$

Por otro lado, $\phi_e = \phi_i - V$ y diferenciando parcialmente respecto a x , se tiene

$$\frac{\partial \phi_e}{\partial x} = \frac{\partial \phi_i}{\partial x} - \frac{\partial V}{\partial x}$$

Reemplazando (3.2.7) en (3.2.6) se obtiene

$$(\sigma_i + \sigma_e) \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} + I(x)$$

de donde

$$\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} = \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} \left[\sigma_e \frac{\partial V}{\partial x} + I(t) \right]$$

Al derivar con respecto a x esta última expresión se tiene

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma_i \frac{\partial \phi_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e} \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right]$$

Luego al reemplazar en la ecuación (3.2.3) se obtiene

$$A_m \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ión} \right) = \frac{\partial}{\partial x} \left[\sigma \frac{\partial V}{\partial x} + \frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right]$$

donde $\sigma = \frac{\sigma_i \sigma_e}{\sigma_i + \sigma_e}$; con la condición de frontera $\frac{\partial V}{\partial x} = -\frac{I}{\sigma_i}$ en $x = 0; L$; donde L es la longitud del cable.

Para un cable homogéneo, la fuente de corriente solamente influye en las fronteras, mientras que en el interior la fuente es idénticamente cero, esto es,

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e} I(t) \right] = 0$$

En el caso (no fisiológico) que la corriente iónica sea lineal, es decir, $I_{ion} = V/R$ y se aplique una corriente constante I , la ecuación (3.2.8) se transforma en una ecuación diferencial homogénea de segundo orden con coeficientes constantes,

$$\sigma \frac{d^2 V}{dx^2} = \frac{A_m V}{R}$$

La solución general de esta ecuación es

$$V(x) = c_1 e^{-\gamma x} + c_2 e^{\gamma x}$$

donde $\gamma^2 = \frac{A_m}{\sigma R}$. Utilizando las condiciones de frontera se llega al sistema de ecuaciones

$$\begin{aligned} -\gamma c_1 + \gamma c_2 &= -\frac{I}{\sigma_e} \\ -\gamma c_1 e^{-\gamma L} + \gamma c_2 e^{\gamma L} &= -\frac{I}{\sigma_e} \end{aligned}$$

Al resolver el sistema se obtiene

$$\begin{aligned} C_1 &= \frac{I}{\gamma \sigma_e} e^{\gamma L/2} \frac{\sinh\left(\frac{\gamma L}{2}\right)}{\sinh(\gamma L)} \\ C_2 &= \frac{I}{\gamma \sigma_e} e^{-\gamma L/2} \frac{\sinh\left(\frac{\gamma L}{2}\right)}{\sinh(\gamma L)} \end{aligned}$$

Reemplazando estos valores en la solución general (3.2.10) se obtiene

$$V(x) = -2 \frac{I}{\gamma \sigma_e} \frac{\sinh\left(\frac{\gamma L}{2}\right)}{\sinh(\gamma L)} \sinh \gamma \left(x - \frac{L}{2} \right)$$

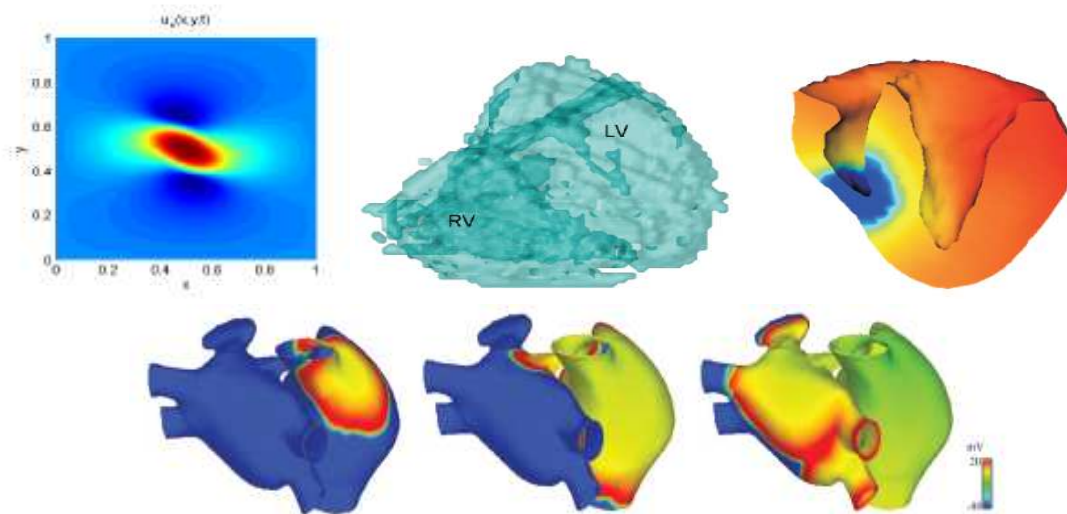
$$\begin{aligned}
&= -2 \frac{I}{\gamma \sigma_e} \frac{\sinh\left(\frac{\gamma L}{2}\right) \cosh\left(\frac{\gamma L}{2}\right)}{\sinh(\gamma L/2) \cosh(\gamma L/2)} \sinh \gamma \left(x - \frac{L}{2}\right) \\
&= -\frac{I}{\gamma \sigma_e} \frac{\sinh \gamma (x - L/2)}{\sinh(\gamma L/2)}
\end{aligned}$$

donde $\gamma^2 = \frac{A_m}{\sigma R}$. Para un dominio grande comparado con la constante de espacio γ , esta solución muestra decaimiento exponencial a partir de cada frontera, y es esencialmente cero en el interior del dominio. Esto corresponde al hecho de que la respuesta a un estímulo es la despolarización cerca a una de las fronteras e hiperpolarización cerca de la frontera opuesta con un pequeño efecto al interior del dominio.

En el caso que $\frac{\sigma_i}{\sigma_i + \sigma_e}$ no es constante (no hay homogeneidad resistiva), la no homogeneidad proporciona fuentes adicionales y sumideros a la corriente de transmembrana en puntos a través del interior del medio. Esta distribución de fuentes y sumideros es la responsable de la desfibrilación.

RESULTADOS

Una vez se haya implementado el modelo bidominio por diferencias finitas y por elementos finitos se espera obtener algo como la primera imagen, en donde se observe el potencial eléctrico en diferentes puntos del corazón y su comportamiento con el paso del tiempo. Se presentan también imágenes en 3D, donde se observa el potencial en todo el corazón.



CONCLUSIONES

La fibrilación es un fenómeno eléctrico y como tal puede ser analizado a través de la ecuación de difusión.

Cuando se haya realizado la implementación del modelo por medio de diferencias finitas y elementos finitos, se concluirá cual de las dos metodologías es mejor en el sentido computacional y cual presenta una mejor aproximación.

De igual manera, al realizar la aproximación por diferencias finitas se espera concluir cual de los diferentes métodos que se programará (Diferencias progresivas, diferencias regresivas, centradas, Crank Nicolson, Método del paso) es la más adecuada para este tipo de problema.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Al-Khatib, S.M., Anstrom, K.J., Eisenstein, E.L, et al. *Clinical and economic implications of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II*. Ann Intern Med. 142(8) (2005), 593-600.

[2] Brenner, S.C., Scott, L.R. *The Mathematical Theory of Finite Element Methods* 3a edition. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 15. New York, Inc 2008.

[3] Buchanan, G.B. *Theory and Problems of Finite Element Analysis*. Schaum's Outline Series. McGraw-Hill, New York, 1994.

[4] Campbell, N.A., Mitchell, L.G., Reece, J.B. *Biology: Concepts and Connections* 3a edition. Addison Wesley, Inc. New York, 2000.

[5] Choi, B.R., Nho, W., Liu, T., Salamanca, G. *Life span of ventricular fibrillation frequencies*. Circ. Res. 91 (2002), 339-345.

[6] DuChateau, P., & Zachmann, D. *Applied Partial Differential Equations*. Dover Publications, Inc. New York, 2002.

[7] Efimov, I.R, Gray, R.A. *Virtual electrodes and deexcitation: New insights into fibrillation induction and defibrillation*. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 11 (2000), 339-353.

[8] Fast, V.G., Rhor, S., Gillis, A.M., Kleber, A.G. *Activation of cardiac tissue by extracellular electrical shocks*. Res. 82 (1998), 375-385.

- [9] FitzHugh, R. *Mathematical models of threshold phenomena in the nerve membrane*. Bull. Math. Biophysics. 17 (1955), 257-278.
- [10] FitzHugh, R. *Impulses and physiological states in theoretical models of nerve membrane*. Biophysical J. 1 (1961), 445-466.
- [11] Fox, S.I. *Human Physiology*, 10 edition. McGraw-Hill Science. New York, 2007.
- [12] Goldstein, N.E, Lampert, R., Bradley, E., Lynn, J., Krumholz, H.M. *Management of implantable cardioverter defibrillators in end-of-life care*. Ann Intern Med. 141(11) (2004), 835-838.
- [13] Georgiev, N.V. *Identifying generalized Fitzhugh-Nagumo equation from a numerical solution of Hodgkin-Huxley model*. Journal of Applied Mathematics. Vol. 2003 8 (2003), 397-407.
- [14] Gray, R.A., Pan̄lov, A.V., Baxter, W.T., Cabo, C., Davidenko, J.M., Pertsov, A. M. *Mechanisms of cardiac Fibrillation*. Science 270 (1995), 1222-1223.
- [15] Guyton, A.C., Hall, J.E. *Tratado de Fisiología Médica*. Interamericana. McGraw-Hill. México, 1998.
- [16] Henriquez, C.S. *Simulating the electrical behavior of cardiac tissue using the bidomain model*. Critical Reviews in Biomedical Engineering. 21 (1993), 1-77.
- [17] Hodgkin A.L., and Katz, B. *The effect of temperature on the electrical activity of the giant axon of the squid*. J. Physiol. 109 (1949), 240-249.
- [18] Hodgkin, A.L, Huxley A.F. *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. 116 (1952), 449-472.
- [19] Hodgkin, A.L., Huxley A.F. *The components of the membrane conductance in the giant axon of Loligo* J. Physiol. 116 (1952), 473-496.
- [20] Hodgkin, A.L., Huxley A.F. *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo* J. Physiol. 116 (1952), 497-506.
- [21] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., and Katz, B. *Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*. Journal of Physiology. 116 (1952), 424-448.
- [22] Hodgkin, A.L., Huxley, A.F. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. 117 (1952), 500-544.
- [23] Hughes, T.J.R. *The Finite Element Method: Linear Static and Dynamic Finite Element Analysis*. Dover Publications, Inc. New York, 2000.

- [24] Keener, J.P., and Sneyd, J. *Mathematical Physiology*. Springer-Verlag. New York, 1998.
- [25] Keener, J.P. *Direct Activation and Debrillation of Cardiac Tissue*. *J. theor. Biol.* 178 (1996), 313-324.
- [26] Keener, J.P., Panfilov, A.V. *A biophysical model for defibrillation of cardiac tissue*. *Biophys. J.* 71 (1996), 1335-1345.
- [27] Keener, J.P. *The effect of gap junctional distribution on defibrillation*. *Chaos* 8 (1998), 175-187.
- [28] Keener, J.P., Lewis, T.J. *The biphasic mystery: Why a biphasic shock is more efective than a monophasic shock for defibrillation*. *J. Theor. Biol.* 200 (1999), 1-17.
- [29] Keener, J.P., Cytrynbaum, E. *The effect of spatial scale of resistive inhomogeneity on debrillation of cardiac tissue*. *Journal of Theoretical Biology* 223 (2003) 233-248.
- [30] Keener, J.P. *The topology of defibrillation*. *Journal of Theoretical Biology* 230 (2004) 459-473.
- [31] Krassowska, W., Pilkington, T.C., Ideker, R.E. *Periodic conductivity as a mechanism for cardiac stimulation and defibrillation*. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 34 (1987), 555-559.
- [32] Krinsky, V.I., Pumir, A. *Models of defibrillation of cardiac tissue*. *Chaos* 8 (1998), 188-203.
- [33] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the ventricular cardiac action potential: depolarization, repolarization and their interaction*. *Circ Res.* 68 (1991), 1501-1526.
- [34] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. Simulations of ionic currents and concentration changes*. *Circ Res.* 74 (1994), 1071-1096.
- [35] Luo, C.H., Rudy, Y. *A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. II. Afterdepolarizations, triggered activity, and potentiation*. *Circ Res.* 74 (1994), 1097-1113.
- [36] Miller, C.E., & Henriquez, C.S. *Finite element analysis of bioelectric phenomena*. *Crit. Rev. Biomed. Eng.* 18(3) (1990), 207-233.
- [37] Moe, G.K., Rheinboldt, W.C., Abildskov, J.A. *A computer model of atrial fibrillation*. *Am Heart J.* 67 (1964), 200-220.
- [38] Nash, M.P., Panfilov, A.V. *Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias*. *Prog Biophys Mol Biol.* 85 (2004), 501-522.

- [39] Nagumo, J., Arimoto, S., and Yoshizawa, S. *An active pulse transmission line simulating nerve axon*. Proc IRE. 50 (1962), 2061-2070.
- [40] Neu, J.C., Krassowska, W. *Homogenization of syncytial tissues*. Crit.Rev. Biomed. Eng. 21 (1993), 137-199.
- [41] Noble, D. *A modification of the Hodgkin-Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials*. J Physiol. 160 (1962), 317-352.
- [42] Panfilov, A.V. *Spiral breakup as a model of ventricular fibrillation*. Chaos 8 (1998), 57-64.
- [43] Panfilov, A.V. *Three-dimensional organization of electrical turbulence in the heart*. Phys. Rev. Lett. 59 (1999), R6251-R6254.
- [44] Pumir, A., Romey, G., Krinsky, V.I. *Deexcitation of cardiac cells*. Biophys. J. 74 (1998), 2850-2861.
- [45] Sepulveda, N.G., Wikswo, J.P. *Electric and magnetic fields from two-dimensional anisotropic bisyncytia*. Biophys. J. 51 (1987), 557-568.
- [46] Smye, S.W., Clayton, R.H. *Mathematical modelling for the new millennium: medicine by numbers*. Med Eng Phys. 24 (2002), 565-574.
- [47] Starmer, C.F., Lastra, A.A., Nesterenko, V.V., Grant, A.O. *Proarrhythmic response to sodium channel blockade. Theoretical model and numerical experiments*. Circulation. 84 (1991), 1364-1377.
- [48] Thomas, J.W. *Numerical Partial Differential Equations: Finite Difference Methods*. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 22. New York, Inc 1995.
- [49] Tortora, G.J., Derrickson, B.H. *Principles of Anatomy and Physiology*, 11 edition. Wiley. USA, 2005.
- [50] Tveito, A., Winter, R. *Introduction to Partial Differential Equations: A Computational Approach*. Springer-Verlag: Texts in Applied Mathematics 29. New York, Inc 2005.
- [51] Trayanova, N., Skouibine, L. *Modelling defibrillation effects of fiber curvature*. J. Electrophysiol. 31 (1998), 29-32.
- [52] Ujhelyi, M.R., Sims, J.J., Miller, A.W. *Induction of electrical heterogeneity impairs ventricular defibrillation: an effect specific to regional conduction velocity slowing*. Circulation. 100 (1999), 2534-2540.

[53] Winfree, A.T. *Electrical instability in cardiac muscle: phase singularities and rotors*.
J. Theor. Biol. 138 (1989), 353-405.