



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Área Académica de Matemáticas y Física

Un enfoque de orden fraccional para el análisis del ritmo cardíaco

Tesis para obtener el título de

Maestra en Matemáticas

presenta

Diana Janice Templos Hernández

bajo la dirección de

Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres

Dr. Luis Alberto Quezada Téllez

PACHUCA, HIDALGO. JULIO DE 2021.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences

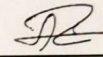




Mineral de la Reforma, Hgo., a 6 de julio de 2021

Número de control: ICBI-D/584/2021
Asunto: Autorización de impresión de tesis.

M. EN C. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Por este conducto le comunico que el comité revisor asignado a la C. Diana Janice Templos Hernández, alumna de la Maestría en Matemáticas, con número de cuenta 259498, autoriza la impresión del proyecto de tesis titulado " Un enfoque de orden fraccional para el análisis del ritmo cardíaco", en virtud de que se han efectuado las revisiones y correcciones pertinentes.

A continuación, se registran las firmas de conformidad de los integrantes del comité revisor.

PRESIDENTE	Dr. Arturo Criollo Pérez	
SECRETARIO	Dr. Luis Alberto Quezada Téllez	
VOCAL	Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres	
SUPLENTE 1	Dr. Jorge Viveros Rogel	
SUPLENTE 2	Dr. Benjamín Alfonso Itzá Ortiz	

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI



OAAS/BAIO

Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 ext. 2231 Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx



www.uaeh.edu.mx

Resumen

En esta investigación, se ha incorporado la dinámica fraccional a un modelo no lineal de tres osciladores acoplados para capturar el comportamiento cardíaco más de cerca. Para el caso de los ritmos asociados a un corazón normal, así como para el caso de los ritmos asociados a corazones de individuos temerosos a las arañas, se ha incorporado dinámica fraccional a cada oscilador. La dinámica fraccional exhibida en el caso de los ritmos de corazones de participantes temerosos ha sido basada en que el miedo es un estado motivacional inducido por estímulos específicos que dan lugar a conductas de escape o defensivas. Además observamos que en el caso de los ritmos asociados con un corazón normal, los órdenes fraccionarios son cercanos a 1. Mientras tanto, en el caso de los ritmos cardíacos asociados con participantes hipertensos, solo el primer oscilador, el nódulo sinoauricular, tiene dinámica fraccional. Esto puede tener relevancia fisiológica si se considera que la hipertensión es, en primer lugar, un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares. En segundo lugar, la circulación hiperkinética está orquestada por el nódulo sinoauricular, en interacción con el sistema nervioso autónomo, lo que conduce a la hipertrofia del músculo cardíaco. Los resultados obtenidos muestran que el electrocardiograma (formas de onda de ECG) se puede simular cuando ocurren diversas condiciones fisiológicas en el corazón humano, por lo que el modelo propuesto puede encontrar aplicaciones en la medicina clínica.

Abstract

In this research, fractional dynamics has been incorporated into a nonlinear model of coupled three oscillators to capture cardiac behavior more closely. In the case of the rhythms associated with a normal heart, as well as in the case of the rhythms associated with the hearts of spider-fearful individuals, fractional dynamics has been incorporated into each oscillator. The fractional dynamics exhibited in the case of the heart rhythms of fearful participants has been based on the fact that fear is a motivational state induced by specific stimuli that give rise to escape or defensive behaviors. We also observe that in the case of the rhythms associated with a normal heart, the fractional orders are close to 1. Meanwhile, in the case of the heart rhythms associated with hypertensive participants, only the first oscillator, the sinoatrial node, has fractional dynamics. This may have physiological relevance if it is considered that hypertension is, first at all a risk factor for cardiovascular diseases. Second at all, hyperkinetic circulation

is orchestrated by the sinoatrial node, in interaction with the autonomic nervous system, which leads to cardiac muscle hypertrophy. The results obtained show that electrocardiogram (ECG waveforms) can be simulated when various physiological conditions occur in the human heart, which is why the proposed model may find applications in clinical medicine.

A mis padres, Reyna Hernández Hernández y Adan Abel Templos Torres.

Agradecimientos

A mis padres, quienes me han brindado su apoyo incondicional en todo momento de mi vida académica, me han motivado a continuar con mis estudios, han confiado en mí y me han alentado a tener constancia en mi trabajo.

A mis asesores de tesis, la Dra. Erika Elizabeth Rodríguez Torres por el apoyo brindado y por sus enseñanzas sobre la parte anatómica del corazón, así como del funcionamiento cardíaco. Al Dr. Luis Alberto Quezada Téllez, por su apoyo para atender cuestiones asociadas al modelado matemático, por cada una de sus sugerencias y enseñanzas.

Al Dr. Guillermo Fernández Anaya por cada una de sus recomendaciones para mejorar la redacción en la sección asociado al modelo matemático. Al Dr. José E. Pineda Sánchez que en colaboración con el Mtro. Gerardo Rojas Vite y el Lic. Brian M. González Hernández realizaron los registros de las señales de ECG que fueron empleadas en este trabajo, por proporcionarme las características de las señales y las condiciones en que estas fueron grabadas.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada durante mi posgrado.

Índice

Introducción	1
1 El oscilador de van der Pol	5
1.1 Oscilador armónico amortiguado	6
1.2 Oscilador de van der Pol modificado	6
2 Cálculo fraccional	9
2.1 La integral fraccional	12
2.2 La derivada fraccional de Caputo	13
2.3 Definiciones básicas	14
2.4 Esquema Predictor-Corrector para una ecuación fraccional con retardo	15
3 El corazón y su actividad eléctrica	19
3.1 Activación del potencial	21
3.2 El electrocardiograma	24
3.3 Relación entre el potencial de acción y el electrocardiograma	28
3.4 Bases fisiológicas del ECG	31
4 Metodología	33
4.1 Grupo I: Jóvenes saludables	33
4.2 Grupo II: Grupo normotenso e hipertenso	34
4.3 Grupo III: Participantes temerosos a las arañas	35
5 Modelo matemático cardíaco	37
5.1 El modelo de orden entero	37
5.2 El modelo de orden fraccional	41
5.3 Simulaciones numéricas	42
Conclusión	53
Bibliografía	55

Introducción

Imagine miles de millones de partes microscópicas trabajando en conjunto y de una manera organizada en beneficio de un ser total. El cuerpo humano, es una máquina asombrosa, está formado por estructuras más pequeñas clasificadas en cuatro tipos principales: células, tejidos, órganos y sistemas. Gracias a estos niveles de organización es posible que se efectúen procesos que nos mantienen vivos.

Sin embargo, debido a diversas causas, el funcionamiento del cuerpo se ve alterado, lo cual provoca una amenaza para la salud del individuo. Al mismo tiempo, el cuerpo humano se encuentra expuesto a múltiples factores externos que ocasionan cambios fisiológicos temporales, como por ejemplo: cambios en la frecuencia respiratoria, cambios en la frecuencia cardíaca, etc.

El modelado matemático es una de las herramientas que se han utilizado para analizar y predecir el comportamiento en múltiples sistemas biológicos. Estos se pueden modelar utilizando un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales. Uno de los sistemas que ha llamado la atención de los investigadores es el estudio del sistema cardiovascular en el cuerpo humano. Las señales cardiovasculares exhiben algún tipo complejo de forma de onda periódica y, por lo tanto, se han considerado modelos de oscilador acoplado.

Kaplan, B. Z., Gabay, I., Sarafian, G., & Sarafian, D. [1] mostraron que induciendo osciladores de relajación derivados del conocido oscilador de van der Pol (vdP), es posible la generación de señales de tipo ECG. En su trabajo, utilizan un modelo de dos osciladores vdP filtrados idénticos, el sistema en cuestión es no lineal y este consiste de ecuaciones diferenciales con retardo (DDEs, por sus siglas en inglés). Además, estos autores encontraron en su modelo una interesante afinidad con el oscilador del puente de Wien.

Grudziński, K., & Żebrowski, J. J. [2] proponen un modelo de oscilador de tipo vdP modificado para reproducir algunas características importantes de los potenciales de acción cardíacos generados por los marcapasos naturales del corazón: nodo sinoauricular (SA) y nodo auriculoventricular (AV). Otras investigaciones como Gois, S. R., & Savi, M. A. [3] y Ferreira, B. B., Savi, M. A., & de Paula, A. S. [4] implementan tres osciladores vdP modificados en su modelo, agregando un par de términos de acoplamiento. Cada uno de los osciladores representa una región cardíaca diferente, el primero representa el nodo SA, el segundo representa el nodo AV y el tercero representa el sistema His-Purkinje.

Los modelos de orden entero no tienen la capacidad de generalizar diferentes formas de onda de ECG, por lo que se ha requerido explorar más a fondo a los modelos dinámicos fraccionales para generar señales de ECG. El cálculo fraccional (FC, por sus siglas en inglés) tiene más de 300 años y representa una generalización de la diferenciación e integración de orden entero. El operador diferencial fraccional (FDO, por sus siglas en inglés) es de naturaleza no local, a diferencia del operador diferencial entero. Es por eso que dicho operador puede formular procesos que tienen memoria y propiedades hereditarias.

El cálculo fraccional tiene aplicaciones en diversas áreas de la ciencia, como electromagnetismo [5], procesamiento de señales [6], viscoelasticidad [7], mecánica de fluidos [8], población de modelos biológicos [9], óptica [10], electroquímica [11], procesos de difusión anormales [12]. Un sistema de orden fraccional es un sistema dinámico que se puede modelar mediante ecuaciones diferenciales que incluyen derivadas de orden no entero [13]. Se dice que tales sistemas tienen dinámica fraccional. Recientemente, el tema de las ecuaciones diferenciales con retardo de orden fraccional (FDDEs, por sus siglas en inglés) ha sido de interés dadas las aplicaciones en matemáticas y física, entre otros ejemplos notables [14–17].

Se pueden encontrar investigaciones adicionales en el campo del modelado biomédico, aunque a menudo hay críticas a los sistemas de modelado debido a su poder predictivo [18]. En Clayton, R. H., & Panfilov, A. V. [19] se discute el modelado de la actividad eléctrica cardíaca en ventrículos anatómicamente detallados, ya que la actividad mecánica de los ventrículos no se incluye en modelos puramente eléctricos. En Gomes, J. M., Dos Santos, R. W., & Cherry, E.M. [20], Karavaev, A. S., Ishbulatov, Y. M., Ponomarenko, V. I., Prokhorov, M.D., Gridnev, V. I., Bezruchko, B. P., and Kiselev, A. R. [21], por un lado, se estudia la alternancia entre potenciales de acción largos y cortos y esto se asocia frecuentemente con afecciones cardíacas nocivas, por otro lado, el fenómeno de sincronización del sistema regulador de la presión arterial media se analiza mediante la señal de respiración con el período básico cercano a los 10 segundos, lo que se observa experimentalmente. Cabe señalar que ambos modelos se describen mediante un sistema de ecuaciones diferenciales con retardo.

Para analizar el electrocardiograma también se han presentado enfoques alternativos a los mencionados anteriormente. En McSharry, P. E., Clifford, G. D., Tarassenko, L., & Smith, L. A. [22] los autores introducen un modelo dinámico basado en tres ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas que es capaz de generar señales electrocardiográficas sintéticas más realistas. Mientras que en Niederer, S. A., Lumens, J., & Trayanova, N. A. [23] mediante el uso de imágenes avanzadas, detección genética y dispositivos, se tiene un enorme potencial para

lograr el nuevo enfoque cuantitativo para la detección y el tratamiento de enfermedades cardíacas, con análisis rápidos, a bajo costo y con bajo riesgo.

El objetivo de este trabajo es analizar una señal electrofisiológica del cuerpo humano comúnmente conocida como electrocardiograma (ECG). En contraste con los trabajos mencionados en los párrafos anteriores, en esta tesis se propone un nuevo modelo matemático para generar señales de ECG utilizando tres osciladores de van der Pol modificados conectados por términos de acoplamiento. Cabe señalar que, a diferencia de los modelos de retardo antes mencionados, este nuevo modelo implica un término de orden fraccional dependiente del tiempo (α_i), que permite un parámetro adicional que se ajusta mejor a la señal de ECG experimental.

El propósito es analizar las señales de ECG de participantes sanos jóvenes, adultos, hipertensos y personas que manifiestan miedo, utilizando el cálculo fraccional para detectar cambios en la dinámica del corazón. Estas características se combinan en este trabajo ya que el objetivo es mostrar un mejor modelado del ECG, independientemente de la patología o condición de los sujetos. Es conveniente comprender los conceptos y distinguir las variaciones en la morfología de onda en las condiciones mencionadas.

En muchas ocasiones el ser humano se ha sentido amenazado por hechos reales o por hechos imaginarios. El miedo generalmente se ha visto como una emoción negativa, sin embargo, experimentar esta emoción nos ha permitido movilizarnos para enfrentar el peligro. Los etólogos definen el miedo como un estado motivacional suscitado por estímulos específicos que dan lugar a conductas defensivas o de escape [24].

Bachman, S., Sparrow, D., & Smith, L. K. [25] señalaron que en los adultos, las amplitudes de las ondas R y S son más bajas que en los jóvenes, lo que sugiere que hay menos fuerza eléctrica ventricular en el corazón a medida que aumenta la edad. Además, hay amplitudes de onda T más bajas entre las personas mayores, lo que sugiere una disminución de las corrientes de repolarización con la edad.

Se sabe que la hipertensión puede ser causada por varios factores: desregulación, enfermedades vasculares, patologías renales, etc., algunas condiciones de estrés también pueden mostrar dinámicas de ECG similares a las de la hipertensión [26, 27]. Por otro lado, Riabykina, G. V., Liutikova, L. N., Saidova, M. A., Botvina, I. V., E III, K., Shchedrina, E. V., & Sobolev, A. V. [28] evaluaron la depresión del segmento ST (intervalo durante el cual los ventrículos permanecen en un estado activo) en pacientes hipertensos. En su investigación, distinguieron dos tipos de depresión, la primera de las cuales se refiere a la depresión transi-

toria por períodos cortos, mientras que la segunda indica depresión persistente en todo el registro. Se indica que la causa de depresión del segmento ST en pacientes hipertensos con mayor frecuencia se debe a alteraciones secundarias de los procesos de repolarización relacionados con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Rodrigues, J. C., Amadu, A. M., Ghosh Dastidar, A., McIntyre, B., Szantho, G. V., Lyen, S.,...& Hamilton, M. C. [29] en su análisis electrocardiográfico detectaron una inversión asimétrica de la onda T en pacientes con hipertensión.

Este trabajo se divide en cinco capítulos. En el primer capítulo se aborda el tema del oscilador de van der Pol, se discute una modificación de dicho oscilador con la finalidad de preparar al lector para la posterior comprensión del modelo matemático. En el capítulo dos se presentan algunos antecedentes del cálculo fraccional, así como algunas definiciones y propiedades básicas que se tomarán en consideración. En el capítulo tres se habla sobre la parte fisiológica del corazón, así como de la descripción de su actividad eléctrica mediante el ECG. En el capítulo cuatro se describen las características y las condiciones en las que fueron grabadas las señales de ECG. En el capítulo cinco se presenta el modelo matemático así como los resultados obtenidos. Por último, se exponen las conclusiones de este trabajo.

Los resultados de esta investigación han sido presentados en el 15^o Congreso Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación del Estado de Michoacán, así como en el 53^o Congreso Nacional de la Sociedad Matemática Mexicana. Así mismo, este trabajo forma parte de un artículo que ha sido publicado por la revista *Chaos, Solitons and Fractals: the interdisciplinary journal of Nonlinear Science, and Nonequilibrium and Complex Phenomena* (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077921002964?dgcid=coauthor>). Finalmente, se está trabajando en una investigación asociada con análisis multifractal de señales de ECG, la cual está por someterse a una revista científica para su posterior publicación.

1. El oscilador de van der Pol

Se le llama oscilador armónico a aquel sistema que cuando se deja en libertad fuera de su posición de equilibrio, regresa a dicha posición trazando oscilaciones sinusoidales alrededor de dicha posición [30]. El oscilador armónico ha servido como prototipo en el tratamiento matemático de diversos fenómenos: circuitos AC, campos electromagnéticos, elasticidad, acústica, etc.

Hace 300 años Robert Hooke descubrió que cuando un sistema se desplaza fuera de su posición de equilibrio, este experimenta una fuerza restauradora F proporcional a su desplazamiento x ,

$$F = -kx, \quad k > 0, \quad (1)$$

dicho hallazgo se conoce como la ley de Hooke. El oscilador armónico clásico es un sistema mecánico que se basa en el uso de esta ley, dicho sistema (Figura 1) considera una masa puntual m unida a un muelle que no tiene masa, donde el desplazamiento x está dado en una única dimensión [31].

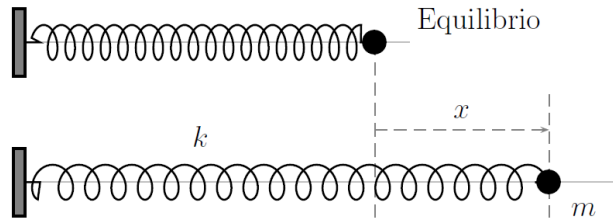


Figura 1: Masa m unida a un muelle. Recuperado de [31]

Por otra parte, la segunda ley de Newton establece lo siguiente:

$$F = m \frac{d^2x}{dt^2} = m\ddot{x}. \quad (2)$$

Por lo que combinando la ley de Hooke (1) y la segunda ley de Newton (2), se obtiene:

$$m\ddot{x} = -kx \Leftrightarrow m\ddot{x} + kx = 0 \Leftrightarrow \ddot{x} + \frac{k}{m}x = 0. \quad (3)$$

Si se define $w_0 = \sqrt{\frac{k}{m}}$, es posible reescribir la ecuación de movimiento (3) de forma sencilla:

$$\ddot{x} + w_0^2x = 0. \quad (4)$$

1.1. Oscilador armónico amortiguado

En el oscilador armónico clásico se tiene que F es la única fuerza que actúa, ahora sí el sistema además presenta una fuerza de fricción (amortiguamiento) proporcional a la velocidad $F_f = -bv = -b\frac{dx}{dt}$ (b es un coeficiente que mide el amortiguamiento), entonces se trata de un oscilador amortiguado [30].

Añadiendo F_f a la primera igualdad en (3), se obtiene:

$$m\frac{d^2x}{dt^2} = -kx - b\frac{dx}{dt}. \quad (5)$$

Es posible clasificar al sistema según el valor de $b^2 - 4km$ de la siguiente manera: si $b^2 - 4km > 0$, entonces el sistema está sobreamortiguado, si $b^2 - 4km = 0$ entonces el sistema tiene amortiguamiento crítico y por último si $b^2 - 4km < 0$ entonces el sistema oscila con amplitud decreciente [30].

La ecuación de van der Pol surgió en relación con los circuitos eléctricos no lineales utilizados en las primeras radios y es en esencia un oscilador armónico con un amortiguamiento no lineal [32].

Por lo que si en (5) se toma $m = 1$, $b = \mu(x^2 - 1)$, $k = 1$, se obtiene la ecuación de van der Pol:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \mu(x^2 - 1)\frac{dx}{dt} + x = 0, \quad \mu > 0. \quad (6)$$

O bien,

$$\ddot{x} + \mu(x^2 - 1)\dot{x} + x = 0, \quad \mu > 0. \quad (7)$$

1.2. Oscilador de van der Pol modificado

Grudziński, K., & Żebrowski, J. J. [2] propusieron un oscilador de van der Pol modificado en orden de reproducir algunas características importantes de los potenciales de acción cardíaca. En este oscilador, el término asociado a la fuerza en (7) ha sido reemplazado por un término cúbico, la fuerza de amortiguamiento $\mu(x^2 - 1)$ ha sido sustituida por un término asimétrico respecto de la variable x : $\mu(x - \nu_1)(x - \nu_2)$, (ν_1 y ν_2 se consideran de signo opuesto), dando lugar al siguiente oscilador de vdP modificado:

$$\frac{d^2x}{dt^2} + \mu(x - \nu_1)(x - \nu_2)\frac{dx}{dt} + x(x + d)(x + e)/ed = 0, \quad d, e, \mu > 0. \quad (8)$$

O bien,

$$\ddot{x} + \mu(x - \nu_1)(x - \nu_2)\dot{x} + x(x + d)(x + e)/ed = 0, \quad d, e, \mu > 0. \quad (9)$$

Si se añade un forzamiento externo $F(t)$ en el lado derecho de (9), se obtiene la siguiente ecuación:

$$\ddot{x} + \mu(x - \nu_1)(x - \nu_2)\dot{x} + x(x + d)(x + e)/ed = F(t), \quad d, e, \mu > 0. \quad (10)$$

Luego, si $u = x$ y $v = \dot{x}$, entonces $\dot{u} = \dot{x} = v$ y $\dot{v} = \ddot{x}$, por lo que (10) puede reescribirse como un sistema de dos ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} \dot{u} &= v \\ \dot{v} &= F(t) - \mu(u - \nu_1)(u - \nu_2)v - u(u + d)(u + e)/ed. \end{aligned} \quad (11)$$

2. Cálculo fraccional

El cálculo fraccional es un tema tan antiguo como lo es el cálculo diferencial ordinario, debido a que se remonta a tiempos en el que Newton, Leibniz y Gauss inventaron ese tipo de cálculo. El término cálculo fraccional tiene más de 300 años y este representa una generalización de la diferenciación e integración de orden entero. En 1695, en una carta dirigida a L'Hopital, Leibniz abordó la siguiente pregunta: “¿Puede el significado de una derivada de orden entero $\frac{d^n f(x)}{dx^n}$ ser extendida para tener un significado cuando n es una fracción?”. Más tarde L'Hopital respondió con la siguiente cuestión: “¿Qué pasaría si $n = 1/2$?”, posteriormente en una carta con fecha del 30 de septiembre de ese mismo año Leibniz contestó: “Conducirá a una paradoja, de la cual algún día consecuencias útiles serán extraídas” [33].

En 1772, J.L. Lagrange contribuyó en el cálculo fraccional indirectamente, desarrollando las leyes de los exponentes para derivadas de orden entero:

$$\frac{d^m}{dx^m} \cdot \frac{d^n}{dx^n} f(x) = \frac{d^{m+n}}{dx^{m+n}} f(x),$$

tiempo después se establecería una regla análoga para m y n arbitrarios [33].

En 1812, P.S. Laplace definió a la derivada fraccional mediante una integral, y más tarde S. F. Lacroix escribió una expresión para la n -ésima derivada de la función $f(x) = x^m$, donde m es un entero positivo:

$$\frac{d^n f(x)}{dx^n} = \frac{m!}{(m-n)!} x^{m-n}, \quad m \geq n.$$

Usando el símbolo de Legendre para el factorial generalizado, es decir, utilizando la función Gamma, se obtiene lo siguiente:

$$\frac{d^n f(x)}{dx^n} = \frac{\Gamma(m+1)}{\Gamma(m-n+1)} x^{m-n}.$$

Lacroix ilustró su fórmula tomando $m = 1$ y $n = 1/2$. Reemplazando dichos valores en la expresión anterior, se obtiene: $\frac{d^n f(x)}{dx^n} = \frac{\Gamma(2)}{\Gamma(3/2)} x^{1/2}$.

Luego, haciendo uso de las siguientes identidades:

$$\Gamma(n) = (n-1)!$$

$$\Gamma\left(\frac{n}{2} + 1\right) = \sqrt{\pi} \frac{n!!}{2^{\frac{n+1}{2}}}, \quad n \text{ impar},$$

se tiene que la expresión final para $\frac{d^{1/2}x}{dx^{1/2}}$ es igual a $\frac{2\sqrt{x}}{\sqrt{\pi}}$. Sin embargo, el método de Lacroix no ofreció ningún indicio para una aplicación a derivadas de orden arbitrario [33].

El siguiente en mencionar a las derivadas de orden arbitrario fue Joseph B. J Fourier, quien consideró una función de la siguiente forma

$$f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(\alpha) d\alpha \int_{-\infty}^{\infty} \cos p(x - \alpha) dp,$$

para la cual estableció lo siguiente:

$$\frac{d^n}{dx^n} \cos p(x - \alpha) = p^n \cos[p(x - \alpha) + \frac{1}{2}n\pi], \quad n \text{ entero.}$$

Posteriormente, reemplazando n por u obtuvo la siguiente generalización:

$$\frac{d^u}{dx^u} f(x) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} f(\alpha) d\alpha \int_{-\infty}^{\infty} p^u \cos[p(x - \alpha) + \frac{1}{2}u\pi] dp,$$

donde el número u puede ser considerado como cualquier cantidad, positiva o negativa [33]. Niels Henrik Abel fue probablemente el primero en dar una aplicación al cálculo fraccional, en 1823 Abel usó derivadas de orden arbitrario para resolver el problema de la tautócrona¹. La integral con la que Abel trabajó, es comúnmente conocida como “ecuación integral de Abel”:

$$k = \int_0^x (x - t)^{-1/2} f(t) dt,$$

la cual es precisamente la misma que utilizó Riemman para definir a las operaciones fraccionales. En 1832, Liouville comenzó sus estudios sobre cálculo fraccional partiendo del siguiente hecho:

$$D^m e^{ax} = a^m e^{ax}, \quad m \text{ entero,}$$

luego procedió extendiéndolo de manera muy natural reemplazando m por ν , donde ν es cualquier número ya sea racional, irracional o complejo.

Liouville asumió que la derivada de orden arbitrario de una función $f(x)$ puede ser expandida en una serie de la forma:

$$D^\nu f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} c_n a_n^\nu e^{a_n x},$$

¹Curva para la cual el tiempo tomado por un objeto que se desliza sin rozamiento en gravedad uniforme hasta su punto más bajo es independiente de su punto de partida.

donde

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} c_n e^{a_n x}, \quad \operatorname{Re}(a_n) > 0.$$

Más tarde, Liouville consideraría una segunda definición partiendo de una integral definida asociada con la función gamma:

$$I = \int_0^{\infty} u^{a-1} e^{-xu} du, \quad a > 0, \quad x > 0,$$

y mediante el cambio de variable $xu = t$, se tiene que:

$$\begin{aligned} I &= \int_0^{\infty} \frac{1}{x} \left[\frac{t}{x} \right]^{a-1} e^{-t} dt \\ &= \frac{1}{x^a} \int_0^{\infty} t^{a-1} e^{-t} dt \\ &= x^{-a} \Gamma(a), \end{aligned}$$

lo cual implica que

$$x^{-a} = \frac{1}{\Gamma(a)} I.$$

Luego, Liouville operó con D^ν en ambos lados de la ecuación anterior. Usando el supuesto básico descrito previamente, obtuvo:

$$\begin{aligned} D^\nu x^{-a} &= \frac{1}{\Gamma(a)} D^\nu \left(\int_0^{\infty} u^{a-1} e^{-xu} du \right) \\ &= \frac{(-1)^\nu}{\Gamma(a)} \int_0^{\infty} u^{a+\nu-1} e^{-xu} du \end{aligned}$$

De esta manera obtuvo su segunda definición de derivada fraccional:

$$D^\nu x^{-a} = \frac{(-1)^\nu \Gamma(a+\nu)}{\Gamma(a)} x^{-a-\nu}, \quad a > 0.$$

Sin embargo ninguna definición es adecuada para ser aplicada a una clase amplia de funciones [33].

2.1. La integral fraccional

Hasta ahora se han introducido algunas definiciones de derivada fraccional para clases especiales de funciones. A continuación se presenta una definición más general, tomando como punto de partida a la fórmula de Cauchy para la integración repetida. Una vez derivada adecuadamente una integral fraccional I^α , se obtiene una definición satisfactoria de una derivada fraccional, si se asume que

$$\frac{d^\alpha}{dx^\alpha} = I^{-\alpha}, \quad (12)$$

es decir que una integral de orden fraccional es la inversa de una derivada de orden fraccional [34].

Sea f una función continua definida cuando $t > a$. Considere a la siguiente integral definida de f desde a hasta t , la cual se denotará con ${}_a I f(t)$:

$${}_a I f(t) = \int_a^t f(\tau) d\tau, \quad (13)$$

Si se repite este proceso, es decir, si (13) se integra nuevamente, se obtiene la segunda integral repetida:

$$\begin{aligned} {}_a I^2 f(t) &= \int_a^t {}_a I f(\tau_1) dt\tau_1 \\ &= \int_a^t \left(\int_a^{\tau_1} f(\tau) d\tau \right) d\tau_1 \end{aligned} \quad (14)$$

Otra integración da la tercera integral repetida:

$$\begin{aligned} {}_a I^3 f(t) &= \int_a^t {}_a I^2 f(\tau_2) d\tau_2 \\ &= \int_a^t \left[\int_a^{\tau_1} \left(\int_a^{\tau_2} f(\tau) d\tau \right) d\tau_2 \right] d\tau_1 \end{aligned} \quad (15)$$

La n -ésima integral repetida de f desde a

$${}_a I^n f(t) = \int_a^t \int_a^{\tau_1} \cdots \int_a^{\tau_{n-1}} f(\tau) d\tau \cdots d\tau_2 d\tau_1, \quad (16)$$

puede ser expresada mediante una integración simple [34, 35]:

$${}_a I^n f(t) = \frac{1}{(n-1)!} \int_a^t (t-\tau)^{n-1} f(\tau) d\tau, \quad n \in \mathbb{N} \quad (17)$$

La igualdad indicada en (17) es conocida como Fórmula de Cauchy para integración repetida. Si n se substituye por un número real positivo α , y $(n-1)!$ por su generalización $\Gamma(\alpha)$, entonces se obtiene la siguiente fórmula para la integración fraccional:

$${}_a I^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_a^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau, \alpha \in \mathbb{R}^+ \quad (18)$$

La integral fraccional de Riemann-Liouville

El operador fraccional de Riemann-Liouville se obtiene de manera sencilla tomando $a = 0$ en (18):

$$I^\alpha f(t) = \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{\alpha-1} f(\tau) d\tau. \quad (19)$$

Dicho operador tiene las siguientes propiedades [36]:

- $I^0 f(t) = f(t)$, es decir, el operador I^0 es el operador identidad.
- I^α es lineal: $I^\alpha(\lambda f(t) + g(t)) = \lambda I^\alpha f(t) + I^\alpha g(t)$, $\alpha \in \mathbb{R}_+$, $\lambda \in \mathbb{C}$.
- Si $f(t)$ es continua para $t \geq 0$ las siguientes igualdades son válidas [35]:

$$\begin{aligned} \lim_{\alpha \rightarrow 0} I^\alpha f(t) &= f(t), \\ I^\alpha(I^\beta f(t)) &= I^\beta(I^\alpha f(t)) = I^{\alpha+\beta} f(t), \alpha, \beta \in \mathbb{R}_+, \lambda \in \mathbb{C}. \end{aligned}$$

2.2. La derivada fraccional de Caputo

Los conceptos de integración y diferenciación fraccional están estrechamente relacionados. Adopte la siguiente notación:

$$\frac{d^\alpha}{dt^\alpha} = D^\alpha, \quad (20)$$

es posible dividir el operador diferencial fraccional, de la siguiente manera [34]:

$$\begin{aligned} D^\alpha &= D^m D^{\alpha-m}, m \in \mathbb{N} \cup 0 \\ &= \frac{d^m}{dt^m} {}_a I^{m-\alpha}. \end{aligned} \quad (21)$$

Esto significa que se puede interpretar la derivada fraccional como una integral fraccional seguida de una derivada de orden entero. También se tiene la siguiente secuencia invertida de operadores:

$$\begin{aligned} D^\alpha &= D^{\alpha-m} D^m, \quad m \in \mathbb{N} \cup 0 \\ &= {}_a I^{m-\alpha} \frac{d^m}{dt^m}. \end{aligned} \quad (22)$$

Lo cual lleva a una descomposición alternativa de la derivada fraccional como una derivada ordinaria seguida de una integral fraccional. Ambas descomposiciones nos llevan a diferentes resultados [34].

El operador al que se refiere en este capítulo fue introducido por el matemático italiano Caputo en 1967. Se denotará con $D_*^\alpha f(t)$ a dicho operador, y mediante el uso de la segunda secuencia invertida de operadores (22) y del operador fraccional de Riemman-Liouville definido en (19) se tiene lo siguiente:

$$\begin{aligned} D_*^\alpha f(t) &= {}_a I^{m-\alpha} \frac{d^m}{dt^m} f(t) \\ &= \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{m-\alpha-1} \frac{d^m f(\tau)}{d\tau^m} d\tau \\ &= \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{m-\alpha-1} f^{(m)}(\tau) d\tau \end{aligned} \quad (23)$$

donde $m-1 < \alpha < m$ ($m \in \mathbb{N}$).

Observe que la derivada en el sentido de Caputo satisface que si $f(t) = \text{cte}$, entonces $D_*^\alpha f(t) = 0$ [34].

2.3. Definiciones básicas

A continuación se presentan algunas definiciones y propiedades básicas que se toman en consideración en el presente estudio [35, 37-39].

Definición 2.1 Una función $f(t)$, $t > 0$ se dice que pertenece al espacio C_α , $\alpha \in \mathbb{R}$ si existe un número real $r > \alpha$, tal que $f(t) = t^r f_1(t)$ donde $f_1(t) \in C[0, \infty)$.

Definición 2.2 Una función real $f(t)$, $t > 0$ se dice que pertenece al espacio C_α^m , $\alpha \in \mathbb{R}$, $m \in \mathbb{N} \cup \{0\}$, si $f^m \in C_\alpha$.

Definición 2.3 Sea $f \in C_\alpha$ y $\alpha \geq -1$, entonces la integral de Riemann-

Liouville de orden μ , $\mu > 0$ está dada por

$$I^\mu f(t) = \frac{1}{\Gamma(\mu)} \int_0^t (t - \tau)^{\mu-1} f(\tau) d\tau, \quad (24)$$

donde $\Gamma(\cdot)$ es la función Gamma.

Existen diversas definiciones de derivada fraccional, tales como la derivada de Grunwald-Letnikov, Riemann-Liouville, Liouville, Caputo, Liouville-Caputo, etc. En este trabajo, se empleará a la derivada fraccional de Caputo.

Definición 2.4 La derivada fraccional de Caputo $f(t)$, $f(t) \in C_{-1}^m$, $m \in \mathbb{N} \cup \{0\}$, está definida como:

$$\begin{aligned} D_*^\alpha f(t) &= I^{m-\alpha} \frac{d^m}{dx^m} f(t) \\ &= \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{m-\alpha-1} \frac{d^m f(\tau)}{dt^m} d\tau \\ &= \frac{1}{\Gamma(m-\alpha)} \int_0^t (t-\tau)^{m-\alpha-1} f^{(m)}(\tau) d\tau, \end{aligned} \quad (25)$$

$\alpha > 0$,

donde $m - 1 < \alpha < m$.

2.4. Esquema Predictor-Corrector para una ecuación fraccional con retardo

El algoritmo numérico para resolver ecuaciones diferenciales fraccionales fue propuesto por Diethelm, K., Ford, N. J., & Freed, A. D. [40]. El esquema que se presenta a continuación es una modificación del esquema predictor-corrector de Adams-Bashforth-Moulton. Bhalekar, Sachin and Daftardar-Gejji, Varsha [37] extendieron este algoritmo al considerar un sistema de ecuaciones diferenciales con retardo.

Considere la siguiente FDDE: una ecuación diferencial en la que la derivada de orden no entero de una función en cualquier momento depende de la solución en el momento anterior

$$\begin{aligned} D_*^\alpha y(t) &= f(t, y(t), y(t-\tau)), \quad t \in [0, T], \quad T \in \mathbb{Z}^+, \quad \tau > 0, \quad 0 < \alpha \leq 1; \\ y(t) &= g(t), \quad t \in [-\tau, 0] \end{aligned} \quad (26)$$

Considere una malla uniforme $\{t_n = nh : -k, -k + 1, \dots, -1, 0, 1, \dots, N\}$, donde k y N son enteros tales que $h = \frac{T}{N} = \frac{\tau}{k}$, sea

$$y_h(t_j) = g(t_j), \quad j = -k, -k + 1, \dots, -1, 0 \quad (27)$$

y note que

$$y_h(t_j - \tau) = y_h(jh - kh) = y_h(t_{j-k}), \quad j = 0, 1, \dots, N. \quad (28)$$

Suponga que ya se han calculado las siguientes aproximaciones

$$y_h(t_j) \approx y(t_j), \quad (j = -k, -k + 1, \dots, -1, 0, 1, \dots, n),$$

y queremos calcular $y_h(t_{n+1})$ usando

$$y(t_{n+1}) = g(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{t_{n+1}} (t_{n+1} - \xi)^{\alpha-1} \times f(\xi, y(\xi), y(\xi - \tau)) d\xi. \quad (29)$$

Note que (29) es obtenida aplicando $I_{t_{n+1}}^\alpha$ en ambos lados de (26). Se han usado aproximaciones $y_h(t_n)$ para $y(t_n)$ en (29). Además la integral en (29) es evaluada usando la fórmula de cuadratura trapezoidal. La fórmula del corrector es la siguiente

$$\begin{aligned} y_h(t_{n+1}) &= g(0) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} f(t_{n+1}, y_h^p(t_{n+1}), y_h(t_{n+1} - \tau)) \\ &\quad + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(t_j, y_h(t_j), y_h(t_j - \tau)) \\ &= g(0) + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} f(t_{n+1}, y_h^p(t_{n+1}), y_h(t_{n+1-k})) \\ &\quad + \frac{h^\alpha}{\Gamma(\alpha + 2)} \sum_{j=0}^n a_{j,n+1} f(t_j, y_h(t_j), y_h(t_{j-k})), \end{aligned} \quad (30)$$

donde

$$a_{j,n+1} = \begin{cases} n^{\alpha+1} - (n - \alpha)(n + 1)^\alpha, & \text{si } j = 0 \\ (n - j + 2)^{\alpha+1} + (n - j)^{\alpha+1} - 2(n - j + 1)^{\alpha+1}, & \text{si } 1 \leq j \leq n \\ 1, & \text{si } j = n + 1. \end{cases} \quad (31)$$

El término desconocido $y_h^p(t_{n+1})$ que aparece en el lado derecho de (30) es llamado predictor. La regla del producto del rectángulo es usada en (29) para evaluar el término predictor

$$\begin{aligned} y_h^p(t_{n+1}) &= g(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(t_j, y_h(t_j), y_h(t_j - \tau)) \\ &= g(0) + \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \sum_{j=0}^n b_{j,n+1} f(t_j, y_h(t_j), y_h(t_{j-k})), \end{aligned} \quad (32)$$

donde

$$b_{j,n+1} = \frac{h^\alpha}{\alpha} ((n+1-j)^\alpha - (n-j)^\alpha). \quad (33)$$

Consideraciones de los parámetros del esquema predictor-corrector:

T , es la cota superior del intervalo donde la solución de (26) se aproximará, este parámetro indica el tiempo de simulación, por lo que este se considera un entero positivo; τ se considera un número real positivo, y en la práctica este es considerado un número pequeño en comparación con T (algunos ejemplos de consideración de estos parámetros se muestran en [14] en la sección IV y en [37] en la sección 4); N indica el número de iteraciones que se realizarán y k junto con el tamaño del paso h , determinan los valores de t de la malla. En la práctica, N es considerado un número suficientemente grande para poder ilustrar el comportamiento del sistema con el que se está trabajando, algunos ejemplos de elección de este parámetro se indican en [41] en la sección 3.2

3. El corazón y su actividad eléctrica

El sistema cardiovascular es un sistema cerrado que consiste de vasos sanguíneos y el corazón. Las arterias y las venas están conectadas por estructuras más pequeñas en las que se intercambian electrolitos² a través de las membranas celulares. El corazón, ubicado en el mediastino, es la estructura central del sistema cardiovascular. Está protegido por las estructuras óseas del esternón anterior, la columna vertebral posterior y la caja torácica [42].

La función principal del corazón es bombear sangre rica en oxígeno por todo el cuerpo, el corazón está dividido en dos lados “espejados”: izquierdo y derecho. Cada lado del corazón consta de dos cámaras, la aurícula donde entra la sangre y el ventrículo donde la sangre se ve obligada a circular más. Los dos lados están divididos por una pared muscular llamada tabique.

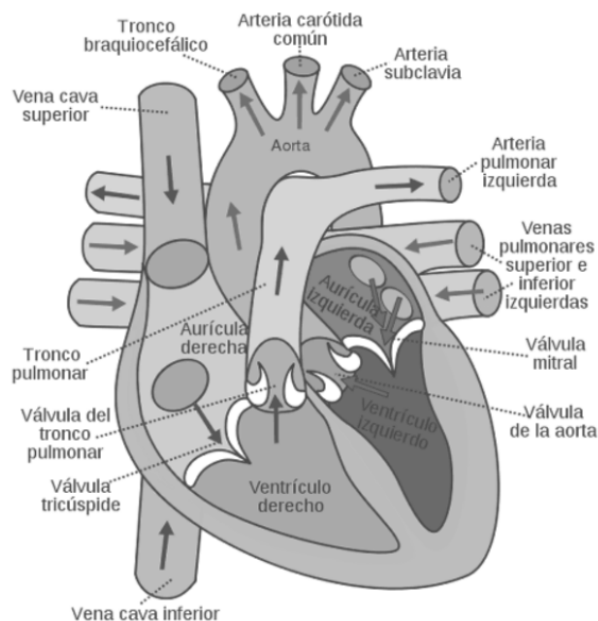


Figura 2: Anatomía cardíaca. Adaptado de [43].

La sangre pasa a través de una válvula antes de salir de cada cavidad del corazón. Las válvulas (Figura 2) evitan el retroceso del flujo de sangre y son cuatro: la válvula tricúspide la cual controla el flujo sanguíneo entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho, la válvula pulmonar la cual controla el flujo

²Sustancia que contiene aniones y cationes y que por lo tanto es capaz de conducir la corriente eléctrica.

sanguíneo del ventrículo derecho a las arterias pulmonares (transportan la sangre a los pulmones para oxigenarla), la válvula mitral o válvula bicúspide, la cual permite que la sangre rica en oxígeno proveniente de los pulmones pase de la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo y finalmente la válvula aórtica o de la aorta, la cual permite que la sangre rica en oxígeno pase del ventrículo izquierdo a la aorta (la arteria más grande del cuerpo, la cual transporta la sangre al resto del organismo).

La pared del corazón se llama miocardio y está compuesta principalmente de células musculares que producen fuerza mecánica durante la contracción del corazón. Existen células musculares especializadas que están conectadas a una red llamada sistema de conducción (Figura 3), que permite que un impulso eléctrico se propague rápidamente por todo el corazón [44].

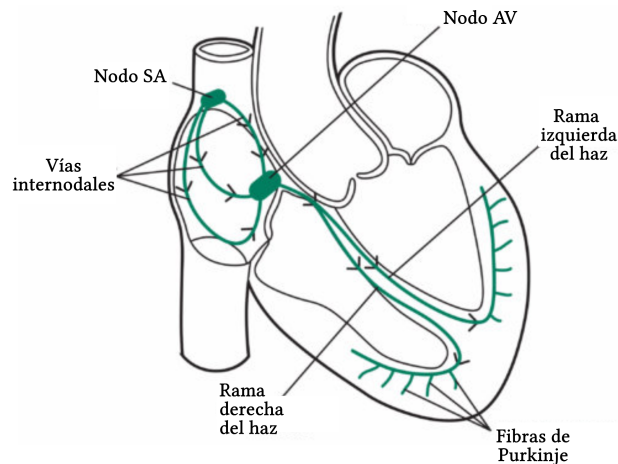


Figura 3: Sistema de conducción cardíaco. Adaptado de [47].

El impulso eléctrico se origina en el nodo sinoauricular (SA) el cual está situado en la aurícula derecha y consta de una masa de células marcapasos con la capacidad de disparar frentes de onda. El impulso primero inicia una depolarización (activación) donde los frentes de onda se propagan a través del músculo auricular dando lugar a su contracción, luego un conjunto de células marcapasos localizadas en la frontera entre las aurículas y los ventrículos, conocido como nodo auriculoventricular (AV) retardan la señal para permitir a los músculos auriculares completar la contracción y así poder llenar las cámaras ventriculares

de sangre. El nodo AV dispara el impulso, el cual viaja rápidamente a través de las fibras del sistema His-Purkinje ³ (HP) a los ventrículos. El impulso envía un frente de onda de depolarización en los ventrículos, lo cual da como resultado su eficiente contracción, bombeando sangre a través del cuerpo [48].

El nodo SA es el marcapasos natural del corazón y determina la frecuencia de los latidos bajo condiciones normales, el nodo SA genera impulsos eléctricos con una tasa de 60-80 latidos por minuto (bpm, por sus siglas en inglés), las células del nodo SA tienen la tasa de marcapasos más rápida, por lo que el resto de las células siguen en sincronía. En caso de que el impulso no se genere en el nodo SA, el nodo AV toma lugar como marcapasos principal y estimula el corazón con una tasa intrínseca de alrededor de 40-60 bpm. Más aún, si la excitación de la señal no es entregada por ninguno de los nodos, entonces las células del sistema HP pueden disparar su propia tasa de aproximadamente 20-40 bpm.

3.1. Activación del potencial

Las células son la unidad más pequeña de un organismo vivo, todas las células comparten ciertos elementos esenciales, como son la membrana celular (estructura fina que envuelve a la célula y es la encargada de permitir o bloquear la entrada de sustancias), el citoplasma y el núcleo (“cerebro” organizador de la célula). El cuerpo humano se compone de más de 30 billones de células, por lo que éstas se hallan en cada tejido humano y en consecuencia en cada órgano, por ende el corazón no es excepción.

Los cardiomiocitos, células musculares cardíacas, son células excitables que en respuesta a un estímulo generan un potencial de acción (AP, por sus siglas en inglés) asociado a una respuesta contráctil. El potencial de membrana se refiere a la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la membrana plasmática de una célula viva, un cambio reversible en el potencial de membrana es conocido como potencial de acción.

Cada ciclo cardíaco se compone de dos fases, activación y recuperación, que se denominan en términos eléctricos como depolarización y repolarización y en términos mecánicos como contracción y relajación. La depolarización se manifiesta por un cambio rápido en el potencial de membrana de la célula y constituye la fase inicial (fase 0) del potencial de acción cardíaca. El cambio rápido en el voltaje hace que células vecinas se despolaricen, y, como resultado se produce que

³El sistema His-Purkinje recibe señales del nodo AV y está compuesto por fibras que regulan la contracción del músculo cardíaco en los ventrículos.

el impulso eléctrico se propague de una célula a otra por todo el miocardio, por esta razón, la despolarización puede entenderse como una onda de propagación dentro del tejido cardíaco. La depolarización es seguida inmediatamente por la repolarización, durante la cual el potencial de membrana de las células vuelve gradualmente a su estado de reposo [44].

La actividad eléctrica está íntimamente relacionada con los ritmos celulares regulados por el bombeo de sodio (Na) y potasio (K). La fase 0 se caracteriza por la apertura de canales Na^+ dependientes de voltaje con la consecutiva entrada de este ion, también se observa una apertura de canales lentos de Calcio (Ca^{2+}) y la entrada del ion al espacio intracelular. Los canales Na^+ permiten el paso de iones de Na^+ durante 1 o 2 ms y posteriormente estos quedan inactivos (se cierran).

Durante la repolarización se distinguen 3 fases, la fase 1 constituye la apertura de los canales de K^+ , la fase 2 se caracteriza por la presencia de una meseta en el potencial de acción. La meseta y el potencial de acción prolongado son producidos debido a que los canales rápidos (ya que permanecen abiertos unas diezmilésimas de segundos para cerrarse bruscamente después) de sodio, permiten la entrada de grandes cantidades de iones sodio mientras que los canales lentos de calcio (debido a que se abren lentamente y permanecen abiertos por un periodo de tiempo mayor que los primeros), permiten que fluyan al interior de la fibra muscular cardíaca grandes cantidades de iones sodio y calcio.

Durante la fase 3 la permeabilidad⁴ iónica del potasio aumenta. Una vez repolarizada la célula, el nivel de potencial de membrana permanece estable hasta que la célula es despolarizada de nuevo, a esta fase entre dos AP se le denomina fase 4 y se corresponde con la diástole. Figura 4 muestra un esquema de flujo iónico que genera la activación del potencial.

En base a la configuración iónica de cada grupo de células cardíacas se tienen distintas velocidades de impulso de acción, las células de potencial de acción de respuesta lenta son aquellas que están ubicadas en el músculo auricular y ventricular, el haz de His y las fibras de Purkinje, mientras que las células de potencial de acción de respuesta rápida son aquellas que se localizan en los nodos SA y AV.

⁴Capacidad de una molécula particular para cruzar la membrana plasmática de una célula por difusión. Si una molécula puede atravesar la membrana, se dice que la membrana es permeable a esa molécula, en cambio, si una molécula no puede cruzar la membrana, la membrana no es permeable (es impermeable) a esa molécula.

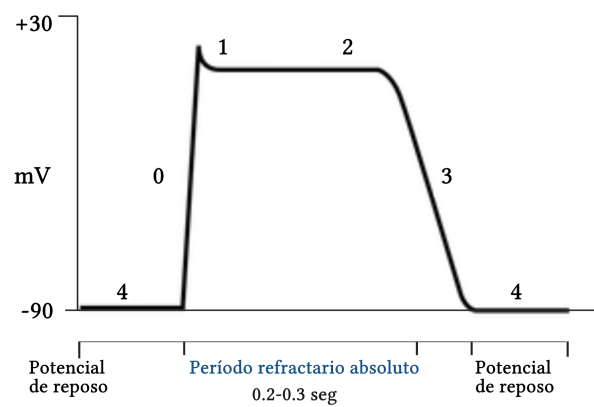


Figura 4: Activación del potencial. Fase 0: Consiste en la apertura de canales rápidos de sodio (Na^+). Fase 1: Constituye la apertura de canales de potasio (K^+). Fase 2: Se presencia una meseta en el potencial de acción donde los canales de calcio (Ca^{2+}) inactivan la permeabilidad al potasio. Fase 3: Activación de los canales de potasio (K^+). Fase 4: Se presencia una bomba de Na^+ y K^+ [45].

3.2. El electrocardiograma

Un electrocardiograma (ECG) describe la actividad eléctrica del corazón registrada por electrodos colocados en la superficie del cuerpo. El ECG ha resultado el mecanismo más utilizado para analizar el funcionamiento del corazón y se ha caracterizado por no ser invasivo, a diferencia del electrograma el cual se basa en el registro de la señal mediante electrodos implantados internamente o un catéter guiado a través de la piel y a través de un vaso sanguíneo que conduce al corazón. En contraste con el ECG, el electrograma proporciona una descripción mucho más local de las señales fisiológicas producidas en el corazón, debido a la proximidad del electrodo al miocardio. Sin embargo ha sido más ampliamente utilizado para estimular artificialmente el corazón, para ayudar a identificar la región donde se puede desarrollar una arritmia o bien para ofrecer información a un marcapasos cardíaco implantado, sobre si el marcapasos natural del corazón funciona correctamente o si necesita ser reemplazado por el marcapasos artificial.

Las primeras grabaciones de ECG en el hombre fueron hechas por Augustus Waller en la década de 1880. A principios del siglo XX, Willem Einthoven desarrolló aún más el dispositivo de grabación utilizando un galvanómetro⁵ de cuerda que era lo suficientemente sensible como para registrar potenciales eléctricos en la superficie del cuerpo. Einthoven definió los sitios para la colocación de electrodos en los brazos y las piernas que siguen en uso hoy en día [44].

Actualmente es suficiente usar algunos electrodos cuando solo se estudia el ritmo cardíaco, mientras que generalmente se usan diez electrodos para extraer información sobre la morfología de la forma de onda. Para una grabación de ECG, la diferencia de voltaje entre un par de electrodos se conoce como *derivación*. Se distinguen dos tipos de configuraciones de derivación, la unipolar, la cual refleja la variación de voltaje de un solo electrodo y se mide en relación con un electrodo de referencia (también denominado “terminal central”) que se coloca de modo que el voltaje permanezca casi constante durante todo el ciclo cardíaco, y la bipolar, la cual refleja la diferencia de voltaje entre dos electrodos, por ejemplo, entre un electrodo colocado en el brazo izquierdo y otro en el brazo derecho.

El sistema de derivación más ampliamente usado en la investigación clínica y teórica debido a la existencia de criterios bien establecidos para su interpretación, es conocido como ECG estándar de 12 derivaciones, este se registra colocando 10 electrodos en posiciones estandarizadas en la superficie del cuerpo. Se define mediante una combinación de tres configuraciones diferentes de derivaciones: las

⁵Instrumento que sirve para determinar la intensidad y el sentido de una corriente eléctrica mediante la desviación que esta produce en una aguja mecánica.

derivaciones bipolares de las extremidades, las derivaciones unipolares aumentadas y las derivaciones unipolares precordiales [44].

Las derivaciones bipolares se denominan I, II y III y se obtienen midiendo la diferencia de voltaje entre el brazo izquierdo, el brazo derecho y la pierna izquierda en las siguientes combinaciones:

$$\begin{aligned} I &= V_{LA} - V_{RA}, \\ II &= V_{LL} - V_{RA}, \\ III &= V_{LL} - V_{LA}, \end{aligned}$$

donde V_{LA} denota el voltaje registrado en el brazo izquierdo, V_{RA} en el brazo derecho y V_{LL} en la pierna izquierda. Estas tres posiciones de los electrodos pueden verse como las esquinas de un triángulo equiangular, “triángulo de Einthoven”, con el corazón en el centro (Figura 5).

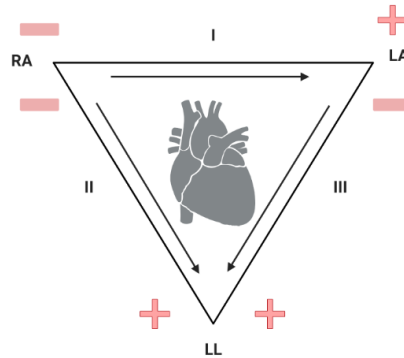


Figura 5: Triángulo de Einthoven. La ley de Einthoven explica que el complejo de la derivación II es igual a la suma de los complejos correspondientes en las derivaciones I y III y se expresa como $II = I + III$ [46].

Las derivaciones unipolares aumentadas de las extremidades: aVF, aVL y aVR (Figura 6), se definen como diferencias de voltaje entre una esquina del triángulo y el promedio de las dos esquinas restantes:

$$\begin{aligned} aVR &= V_{RA} - \frac{V_{LA} + V_{LL}}{2}, \\ aVL &= V_{LA} - \frac{V_{RA} + V_{LL}}{2}, \\ aVF &= V_{LL} - \frac{V_{LA} + V_{RA}}{2}, \end{aligned}$$

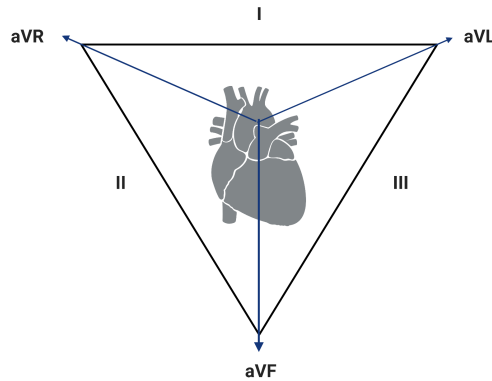


Figura 6: Derivaciones unipolares. Estas tienen un solo electrodo de registro positivo y utilizan una combinación de los otros electodos para servir como un electrodo negativo compuesto [46].

Este tipo de derivaciones se consideran unipolares porque un electrodo está explorando mientras que el promedio de los otros dos sirve como electrodo de referencia.

Las derivaciones precordiales (Figura 7) se colocan sucesivamente en el lado frontal e izquierdo del tórax para proporcionar una vista más detallada del corazón. Las seis derivaciones han sido etiquetadas como V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 , V_6 , son unipolares y están relacionadas con la terminal central de Wilson WCT , la cual está definida por:

$$V_{WCT} = \frac{V_{LA} + V_{RA} + V_{LL}}{3},$$

Las derivaciones V_1 y V_2 reflejan la actividad del ventrículo derecho, V_3 y V_4 ven principalmente el frente del ventrículo izquierdo (pared anterior), mientras que su lado (pared lateral) es visto por V_5 y V_6 .

Por otra parte, un sistema de derivación que ha resultado atractivo dado que refleja la actividad eléctrica en las tres direcciones perpendiculares X , Y y Z es conocido como derivación ortogonal. Mediante este se adquiere información adicional a partir de la visualización de un bucle tridimensional junto con su proyección en los planos XY , XZ e YZ . Este tipo de registro en el cual la punta del vector traza un bucle que describe la dirección dominante del frente de onda eléctrica durante el ciclo cardíaco se denomina vectorcardiograma (VCG). Este proporciona una descripción variable en el tiempo de cómo la magnitud y la

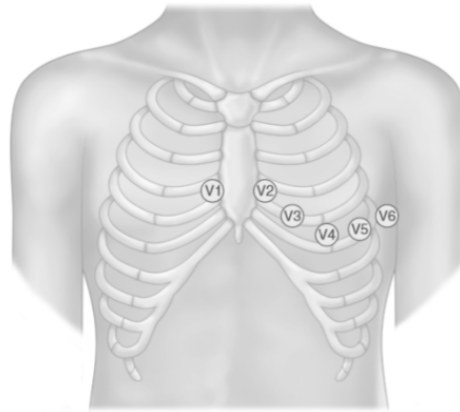


Figura 7: Derivaciones precordiales. V1: Cuarto espacio intercostal (EIC) en el ángulo esternal derecho. V2: Cuarto espacio intercostal (EIC) en el borde esternal izquierdo. V3: Equidistante entre V2 y V4. V4: Quinto espacio intercostal (EIC) en la línea medioclavicular. V5: línea axilar anterior izquierda a nivel de V4 horizontalmente. V6: línea axilar media de V4 horizontalmente. Adaptado de [49].

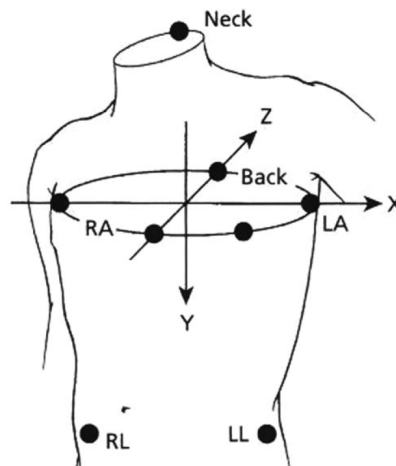


Figura 8: Configuración de derivación vectorcardiográfica de Frank. Se requieren ocho electrodos, incluidos dos en la espalda (detrás del cuello y entre las escápulas). No es práctico para la monitorización hospitalaria continua porque el paciente debe recostarse sobre dos electrodos en decúbito supino, lo que puede resultar incómodo y provocar una señal ruidosa [51].

dirección del vector dominante cambian con el tiempo, pero no proporciona una descripción anatómicamente exacta de dónde se propaga el frente de onda en el miocardio. El registro de VCG se realiza mediante la técnica de Frank [50], la cual emplea siete electrodos, de los cuales cuatro son colocados en el pecho, uno en la espalda, el cuello y el pie izquierdo, junto con un electrodo de tierra de referencia (Figura 8).

3.3. Relación entre el potencial de acción y el electrocardiograma

El ECG presenta como línea guía la denominada línea isoelectrica o línea basal (Figura 9), que puede identificarse fácilmente como la línea horizontal existente entre cada latido. Los latidos cardíacos quedan representados en el ECG normal por las diferentes oscilaciones de la línea basal en forma de ángulos, segmentos, ondas e intervalos, constituyendo una imagen característica que se repite con una frecuencia regular a lo largo de la tira de papel del ECG [52].

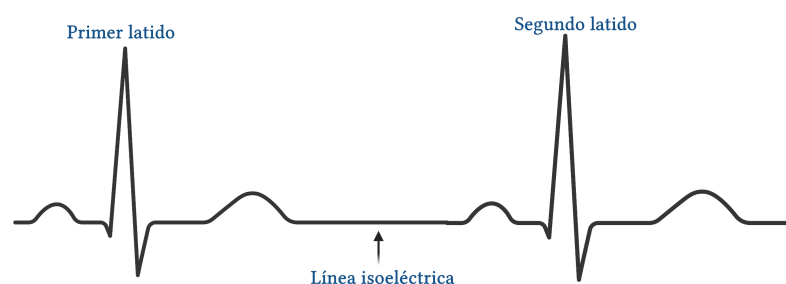


Figura 9: Representación de dos latidos cardíacos consecutivos. La línea basal o línea isoelectrica se representa como una línea recta en el trazado del ECG donde no hay cargas eléctricas positivas o negativas para crear desviaciones [53].

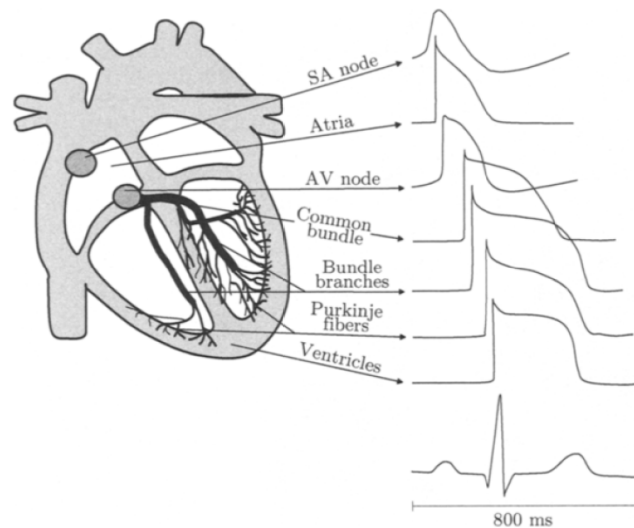


Figura 10: Diferentes formas de onda de cada célula cardíaca y su relación con la forma del ECG. Se ilustra la relación temporal entre los diferentes potenciales de acción y el ECG medido en la superficie corporal [44]. Las ondas de despolarización son generalmente más pronunciadas y puntiagudas que las relacionadas con la repolarización posterior que son suaves y redondeadas. Recuperada de [44].

El recorrido en sentido horizontal hace referencia al tiempo transcurrido y en base a ello podemos detectar la duración de una onda en particular y la distancia en sentido vertical (altura o profundidad) hace referencia al voltaje que se está produciendo, gracias a ello podemos identificar la amplitud de una onda en específico.

El ECG describe las diferentes fases eléctricas de un ciclo cardíaco y representa una suma en el tiempo y el espacio de los potenciales de acción generados por millones de células cardíacas (Figura 10). El ECG proporciona una medida de las corrientes eléctricas generadas en el líquido extracelular por estos cambios potenciales [44]. La despolarización auricular se refleja en la onda P y la despolarización ventricular se refleja en el complejo QRS, mientras que la onda T refleja la repolarización ventricular. La repolarización auricular generalmente no se puede distinguir del ECG, ya que la onda que la refleja queda oculta en el complejo QRS [44].

Se han señalado diferentes configuraciones de derivaciones, dependiendo de la configuración elegida se tendrán variaciones en las mediciones obtenidas. En general la señal de ECG contiene los siguientes intervalos, segmentos y ondas

básicas (Figura 11):

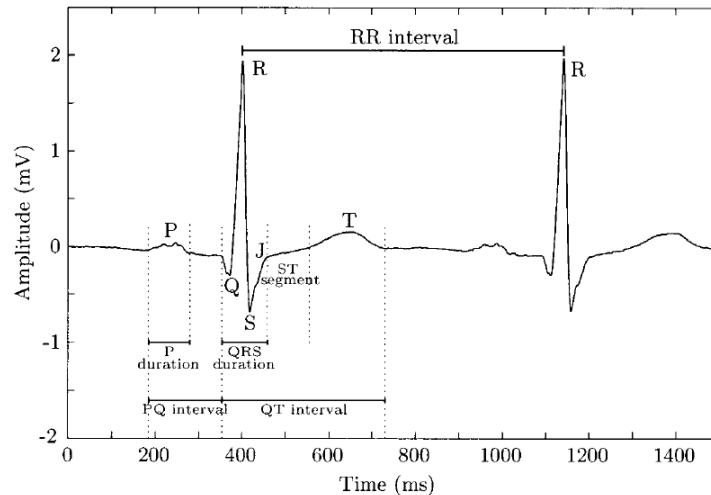


Figura 11: Ondas básicas, segmentos e intervalos en la señal de ECG. Una onda es una desviación positiva o negativa de la línea basal que indica un evento eléctrico específico. Un intervalo es el tiempo entre dos eventos de ECG específicos. Un segmento corresponde a la longitud entre dos puntos específicos en un ECG que están en la amplitud de la línea basal. Un complejo es la combinación de múltiples ondas agrupadas. Solo hay un punto en un ECG denominado punto J, que es donde termina el complejo QRS y comienza el segmento ST. Recuperado de [44].

- La onda P refleja la despolarización secuencial de las aurículas derecha e izquierda. En la mayoría de las derivaciones, la onda P tiene polaridad positiva y una morfología suave y monofásica. Su amplitud es normalmente inferior a $300 \mu\text{V}$, y su duración es inferior a 120 ms.
- El complejo QRS refleja la despolarización de los ventrículos derecho e izquierdo que en el corazón normal dura aproximadamente 70-110 ms. La primera desviación negativa del complejo QRS se denota la onda Q, y el primer positivo se denota la onda R, mientras que la desviación negativa posterior a la onda R se denota la onda S.
- El segmento ST no es realmente una onda, sino que representa el intervalo durante el cual los ventrículos permanecen en un estado activo, despolarizado. El segmento ST comienza al final de la onda S (el punto J) desde donde avanza casi horizontalmente hasta que se curva en la onda T.
- La onda T refleja la repolarización ventricular y se extiende unos 300 ms después del complejo QRS. La posición de la onda T depende en gran

medida de la frecuencia cardíaca, volviéndose más estrecha y más cercana al complejo QRS a frecuencias rápidas.

- El intervalo RR representa la duración de un ciclo cardíaco ventricular, medido entre dos ondas R sucesivas, y sirve como indicador de la frecuencia ventricular. El intervalo RR es la cantidad de ritmo fundamental en cualquier tipo de interpretación de ECG y se utiliza para caracterizar diferentes arritmias, así como para estudiar la variabilidad de la frecuencia cardíaca.
- El intervalo PQ es el intervalo de tiempo desde el inicio de la despolarización auricular hasta el inicio de la despolarización ventricular. En consecuencia, el intervalo PQ refleja el tiempo requerido para que el impulso eléctrico se propague desde el nodo SA a los ventrículos.
- El intervalo QT representa el tiempo desde el inicio de la despolarización ventricular hasta la finalización de la repolarización ventricular. Este intervalo normalmente varía con la frecuencia cardíaca y se acorta a frecuencias más rápidas.

3.4. Bases fisiológicas del ECG

Con cada latido, el corazón empuja la sangre a través de las arterias y venas del cuerpo, entregando oxígeno y nutrientes a los órganos y músculos. Sus contracciones rítmicas están controladas por marcapasos naturales SA y AV, estos dos nodos secuencian la acción de bombeo de las cavidades auriculares y ventriculares del corazón. Un latido cardíaco es una serie bastante complicada de eventos eléctricos, que implican la despolarización y la repolarización de las fibras musculares, desencadenando la contracción, primero en las aurículas y luego en los ventrículos. La forma de onda eléctrica se propaga por todo el cuerpo y se puede recoger colocando electrodos en el pecho o en los brazos y las piernas [54].

4. Metodología

A continuación se describen las características de tres grupos de estudio que se analizarán en esta investigación.

4.1. Grupo I: Jóvenes saludables

Este estudio consiste de ciento veinticinco participantes ($n = 125$) de Pachuca de Soto, Hidalgo, México y sus alrededores. El reclutamiento se realizó con estudiantes de la carrera de psicología de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, para sujetos jóvenes sanos, con edades comprendidas entre los 18 y los 28 años, por lo que la media de edad de este grupo fue de 19.2 años ($SD = 1.6$). Se excluyeron algunos registros de electrocardiograma (ECG), con la finalidad de mantener una buena calidad de la relación señal/ruido, por lo cual se consideró una muestra de 51 participantes, sin embargo un 10 % de dicha muestra fue eliminada por no cumplir con los criterios de limpieza, por lo que la muestra final estuvo formada por 46 jóvenes participantes, donde el 33 % eran mujeres y el 57 % hombres.

Las grabaciones de las señales de ECG se realizaron utilizando el equipo Pro-Comp Infiniti¹, que es un codificador multimodal de ocho canales, dos de estos canales tienen una frecuencia de muestreo de 2048 Hz [55]. Este dispositivo cuenta con sensores (electrodos) no invasivos, para medir temperatura, sudoración, tensión muscular, respiración, electrocardiograma y electroencefalograma.

En esta investigación se recopilaron datos de electrocardiograma (ECG). En el caso de los registros de ECG, los sensores actúan detectando, amplificando y filtrando la pequeña tensión eléctrica que genera el músculo cardíaco cuando se contrae, de modo que posteriormente el codificador convierte la señal eléctrica capturada en una señal digital que será procesada, registrada y mostrada en el monitor de la computadora. La señal es medida en milivoltios mV.

En este estudio, los electrodos se colocaron en base a Shafer, F., & Venner, J. [56]: el electrodo de tierra se colocó a la altura de la clavícula izquierda, mientras que los electrodos positivo y negativo se colocaron en el segundo espacio intercostal izquierdo y derecho respectivamente. La disposición de los electrodos de ECG favorece al software y a los algoritmos la detección rápida del pico R, acelerando el análisis computarizado de la señal [57].

¹Para obtener más detalles, vaya a este enlace: <http://thoughttechnology.com/index.php/>

Es importante señalar que el protocolo de experimentación se realizó fuera de un hospital, bajo condiciones adaptadas al espacio en el que se tomó el registro. Se buscó que la colocación de los electrodos se realizara de forma no invasiva, pero siempre teniendo en cuenta todas las medidas para tener un buen registro de ECG. Esto es cada vez más común en diferentes protocolos de experimentación [57–60]. El procedimiento utilizado para registrar las señales se basó en la colocación de electrodos en la forma en la que se describió (aproximadamente 10 minutos), tiempo durante el cual se presentó el equipo y la aclimatación al espacio físico, la etapa en la que se realizaron las mediciones se denominó “fase de línea base (LB)”, y esta etapa constó de 5 minutos.

4.2. Grupo II: Grupo normotenso e hipertenso

El protocolo fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de Pachuca de Soto, Hidalgo (HGDP), con el número 2018/025. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de personas diagnosticadas con hipertensión arterial, eligiendo aquellas que presentaban hipertensión esencial según la Sociedad Mexicana de Hipertensión que sigue la Guía Europea [61]. Todas las personas con presión arterial controlada farmacológicamente (telmisartán y losartán) se incluyeron en un rango entre 35 y 55 años, excluyendo aquellas que tenían enfermedades concomitantes como obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas o respiratorias. El grupo hipertenso estuvo formado por participantes con una presión sanguínea media de 136/89 mmHg (SD = 7.78/5.03 mm/Hg) y una media de edad de 48 años (SD = 6.9), conformado por dos hombres y 6 mujeres ($n = 8$). El grupo normotenso estuvo formado por voluntarios con una presión arterial media de 107/73 mmHg (SD = 8.045/4.69 mmHg), sin enfermedades reportadas y en el mismo rango de edad que el grupo hipertenso (media de edad = 45 años, SD = 7.67). Al principio había 8 voluntarios, sin embargo, según [62–66], un participante fue descartado debido a los valores extremos más bajos de presión arterial de 92/75 mm/Hg. Es por eso que este último grupo estuvo conformado por dos hombres y cinco mujeres ($n = 7$). Todos los participantes recibieron instrucciones de no consumir bebidas estimulantes o alcohol el día anterior a la investigación y fueron citados a las 8 a.m. en el laboratorio de psicofisiología. Todos los participantes firmaron la carta de consentimiento informado para participar en el estudio. La evaluación se inició midiendo la altura y obteniendo el peso de cada participante, luego se realizó una pausa de 5 minutos sentado en reposo, luego se midió la presión arterial en el brazo izquierdo. Finalmente, se registraron 5 minutos de actividad electrocardiográfica mientras los participantes permanecían en reposo, en silencio y con los ojos abiertos. Para el

registro de la actividad cardíaca se utilizó el equipo ProComp Infinity (Thought Technology Ltd.), a través del sensor EKG-Flex/Pro. La frecuencia de muestreo del canal EKG fue de 2048 Hz. Se utilizaron electrodos de Ag/AgCl desechables. Se usó un filtro medio [67], con una ventana de 2 milisegundos, para limpiar las señales. Se utilizó un esfigmomanómetro digital Omron Hem-7320 para medir la presión arterial, siguiendo la pauta internacional [68].

4.3. Grupo III: Participantes temerosos a las arañas

Este grupo de estudio está formado por 57 sujetos, con edades comprendidas entre los 18 y los 40 años. Las señales biológicas fueron recolectadas en la Universidad de Saarland (Alemania) desde julio de 2017 hasta julio de 2018. Todos los sujetos vieron una serie de videoclips de arañas. Cada sesión comenzó con un clip de demostración de 1 minuto, seguido de 16 clips de video de arañas de 1 minuto, todos extraídos de documentales de televisión que mostraban tomas de arañas detalladas, y terminaron con una fase de descanso de 5 minutos. Los dieciséis clips de arañas se dividieron en dos grupos: clips 1-8 y clips 9-16. El orden de los clips dentro de cada grupo fue aleatorio. Se utilizó el dispositivo portátil de medición de bioseñales BITalino (PLUX - Wireless Biosignals SA, Lisboa, Portugal) con la frecuencia de muestreo establecida en 100 Hz por canal con resolución de 10 bits. Para obtener más detalles, consulte [69–71]

5. Modelo matemático cardíaco

En este capítulo se presenta un modelo que representa la señal de ECG. Primero se muestra el modelo en el que el orden de la derivada es entero, y luego el modelo en el que el orden es fraccional.

5.1. El modelo de orden entero

Todos los ritmos cardíacos están gobernados por potenciales de acción controlados por células con la capacidad de disparar espontáneamente un impulso eléctrico. El nódulo sinusal (sinoauricular o nódulo SA) consiste en una masa de células marcapasos que se encuentran en la parte superior de la aurícula derecha. Después de la activación de las aurículas derecha e izquierda, el impulso es recibido y retardado por el nodo auriculoventricular (nodo AV) que se encuentra en el límite entre las aurículas y los ventrículos. Este retraso en el impulso eléctrico permite que la contracción auricular aumente el volumen de sangre en los ventrículos antes de que se produzca la contracción ventricular. La propagación desde el nódulo AV a los ventrículos es proporcionada por un sistema de conducción especializado, que está formado por un haz común, llamado haz de His. Luego, la vía se divide en haces de conducción rápida con ramificaciones hacia ambos ventrículos, y los haces se ramifican en las llamadas fibras de Purkinje.

El ritmo cardíaco normal es generado principalmente por el nodo SA, que se considera el marcapasos normal. Además, el nodo AV es otro marcapasos. Cada uno de ellos presenta un potencial de rendimiento fundamental para la dinámica del corazón, pero no necesariamente el más expresivo para componer la señal de ECG. Cada activación (despolarización seguida de repolarización) corresponde a una región diferente del corazón y, como consecuencia, genera corrientes de diferente magnitud. Por tanto, la combinación de ondas de activación de cada región del corazón es responsable de la forma del ECG y algunas de estas señales pueden ser predominantes en esta composición, como las ondas que se originan en la aurícula y el ventrículo. Por otro lado, como estas regiones siguen de cerca la activación de los nódulos SA y AV, su firma en la señal del ECG es representativa de las señales del marcapasos y es posible asociar estas señales con la aurícula y el ventrículo, respectivamente [3].

Teniendo en cuenta lo anterior, se espera que los osciladores acoplados representen la señal de una región cardíaca diferente. Si solo se consideraran dos osciladores acoplados asociados con el nodo SA y AV respectivamente, entonces

la onda P podría reproducirse, lo que refleja la despolarización secuencial de las aurículas derecha e izquierda. Pero esto no sería suficiente para reproducir la señal del ECG, por lo que sería necesario considerar la onda que refleja la despolarización de los ventrículos derecho e izquierdo. Por tanto, se incorpora un tercer oscilador para reproducir la onda del complejo QRS. Este último oscilador representa fisiológicamente el complejo His-Purkinje, compuesto por el haz de His y las fibras de Purkinje.

El modelo considerado en este capítulo sigue la propuesta de Ferreira, B. B., Savi, M. A., & de Paula, A. S. [4]. Este modelo comprende tres osciladores acoplados, cada uno de los cuales manifiesta la señal de una región cardíaca diferente. El primer oscilador representa el nodo SA, el segundo oscilador representa el nodo AV y el tercer oscilador representa el sistema His-Purkinje. La Figura 12 presenta el modelo conceptual de dicho sistema cardíaco, donde se incorporan los acoplamientos entre los osciladores. Además, excitaciones externas son incorporadas al sistema, considerando un término de conducción periódico en cada oscilador ($F_{SA}(t)$, $F_{AV}(t)$ y $F_{HP}(t)$).

Este modelo conceptual se puede representar mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= x_2 \\
\dot{x}_2 &= F_{SA}(t) - a_{SA}x_2(x_1 - \nu_{SA_1})(x_1 - \nu_{SA_2}) \\
&\quad - \frac{x_1(x_1 + d_{SA})(x_1 + e_{SA})}{d_{SA}e_{SA}} \\
&\quad - k_{AV-SA}(x_1 - x_3^{\tau_{AV-SA}}) - k_{HP-SA}(x_1 - x_5^{\tau_{HP-SA}}) \\
\dot{x}_3 &= x_4 \\
\dot{x}_4 &= F_{AV}(t) - a_{AV}x_4(x_3 - \nu_{AV_1})(x_3 - \nu_{AV_2}) \\
&\quad - \frac{x_3(x_3 + d_{AV})(x_3 + e_{AV})}{d_{AV}e_{AV}} \\
&\quad - k_{SA-AV}(x_3 - x_1^{\tau_{SA-AV}}) - k_{HP-AV}(x_3 - x_5^{\tau_{HP-AV}}) \\
\dot{x}_5 &= x_6 \\
\dot{x}_6 &= F_{HP}(t) - a_{HP}x_6(x_5 - \nu_{HP_1})(x_5 - \nu_{HP_2}) \\
&\quad - \frac{x_5(x_5 + d_{HP})(x_5 + e_{HP})}{d_{HP}e_{HP}} \\
&\quad - k_{SA-HP}(x_5 - x_1^{\tau_{SA-HP}}) - k_{AV-HP}(x_5 - x_3^{\tau_{AV-HP}}),
\end{aligned} \tag{34}$$

donde x_1 , x_3 y x_5 corresponden a la amplitud de la señal eléctrica cardíaca, la cual

está asociada con los potenciales de acción cardíaca [48]; $F_{SA}(t) = \rho_{SA} \sin(\omega_{SA}t)$, $F_{AV}(t) = \rho_{AV} \sin(\omega_{AV}t)$ y $F_{HP}(t) = \rho_{HP} \sin(\omega_{HP}t)$ son términos de forzamiento externo. Los términos a_{SA} , a_{AV} , a_{HP} , ν_{SA_1} , ν_{AV_1} , ν_{HP_1} , ν_{SA_2} , ν_{AV_2} , ν_{HP_2} , d_{SA} , d_{AV} , d_{HP} , e_{SA} , e_{AV} , e_{HP} son parámetros del sistema; k_{AV-SA} , k_{HP-SA} , k_{SA-AV} , k_{AV-HP} son constantes de acoplamiento.

Los parámetros a_{SA} , a_{AV} , a_{HP} están asociados con el cambio de la forma del pulso, lo que da como resultado el cambio del tiempo refractario. Los términos $a_{SA}x_2(x_1 - \nu_{SA_1})(x_1 - \nu_{SA_2})$, $a_{AV}x_4(x_3 - \nu_{AV_1})(x_3 - \nu_{AV_2})$ y $a_{HP}x_6(x_5 - \nu_{HP_1})(x_5 - \nu_{HP_2})$ nos permiten manipular la frecuencia de los osciladores usando el cambio en el valor del potencial de reposo (la diferencia de voltaje a través de la membrana plasmática de una célula que no envía señales eléctricas).

Prestando atención al primer oscilador, al variar los valores de los parámetros ν_{SA_1} y ν_{SA_2} , se está disminuyendo y aumentando el valor del potencial de reposo y de esta forma se reduce o aumenta la frecuencia de generación de potenciales de acción. La interpretación fisiológica de los parámetros ν_{AV_1} y ν_{AV_2} ; ν_{HP_1} y ν_{HP_2} es similar.

Los cambios en los parámetros e_{SA} , e_{AV} , e_{HP} generan un cambio en el período de despolarización. Un aumento de estos valores hace que los intervalos entre los potenciales de acción se acorten. Cuando e_{SA} y d_{SA} son de signo opuesto, el espacio de fase del sistema adquiere la misma estructura que la de un oscilador Duffing estándar [2]. El mismo comportamiento ocurre cuando se presta atención a los términos e_{AV} y d_{AV} , y también a los términos e_{HP} y d_{HP} .

Con x_i^τ , $i = 1, 3, 5$ se denotarán a los términos de la forma $x_i(t - \tau)$, donde $i = 1, 3, 5$; τ representa el tiempo necesario para la transmisión de señales entre las diferentes regiones del corazón, por lo que τ se denomina tiempo de retardo.

La señal de ECG se obtendrá mediante la siguiente combinación lineal de las señales de cada oscilador:

$$X = ECG = \beta_0 + \beta_1x_1 + \beta_2x_3 + \beta_3x_5. \quad (35)$$

Ánalogamente se define:

$$\dot{X} = \frac{d(ECG)}{dt} = \beta_1x_2 + \beta_2x_4 + \beta_3x_6. \quad (36)$$

Para describir matemáticamente el comportamiento de un corazón sano, se asumió un acoplamiento unidireccional del nodo SA a AV y también del nodo AV al complejo HP (ver Figura 13).

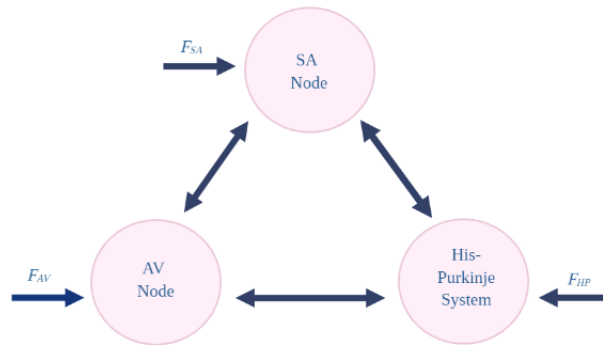


Figura 12: Modelo conceptual general. Nodo sinoauricular (nodo SA), nodo auriculoventricular (nodo AV). El sistema His-Purkinje está compuesto por células especializadas responsables de la activación sincrónica de los ventrículos. Los términos de acoplamiento y forzamiento se han incorporado a este modelo general.

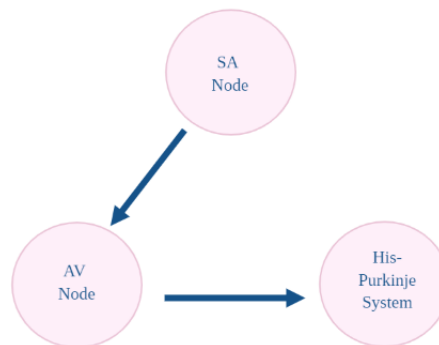


Figura 13: Modelo conceptual general del ECG normal. Nodo sinoauricular (nodo SA), nodo auriculoventricular (nodo AV). El sistema His-Purkinje está compuesto por células especializadas responsables de la activación sincrónica de los ventrículos. Como se puede ver, en este modelo se ha incorporado el acoplamiento unidireccional.

5.2. El modelo de orden fraccional

Das, S., & Maharatna, K. [72] propusieron un modelo de orden fraccional, basándose en un modelo de dos osciladores de van der Pol idénticos donde las derivadas consideradas en dicho modelo son ordinarias. A partir de esta idea se propone una extensión del modelo de orden entero presentado en la sección 5.1, se reemplazó el orden entero de la derivada de cada ecuación en (34) por un orden fraccional α , $0 < \alpha \leq 1$ (tenga en cuenta que cuando $\alpha = 1$ se recupera el modelo entero). Este modelo está representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}
\frac{d^{\alpha_1} x_1}{dt^{\alpha_1}} &= x_2 \\
\frac{d^{\alpha_2} x_2}{dt^{\alpha_2}} &= F_{SA}(t) - a_{SA} x_2 (x_1 - \nu_{SA_1})(x_1 - \nu_{SA_2}) \\
&\quad - \frac{x_1(x_1 + d_{SA})(x_1 + e_{SA})}{d_{SA} e_{SA}} \\
&\quad - k_{AV-SA}(x_1 - x_3^{\tau_{AV-SA}}) - k_{HP-SA}(x_1 - x_5^{\tau_{HP-SA}}) \\
\frac{d^{\alpha_3} x_3}{dt^{\alpha_3}} &= x_4 \\
\frac{d^{\alpha_4} x_4}{dt^{\alpha_4}} &= F_{AV}(t) - a_{AV} x_4 (x_3 - \nu_{AV_1})(x_3 - \nu_{AV_2}) \\
&\quad - \frac{x_3(x_3 + d_{AV})(x_3 + e_{AV})}{d_{AV} e_{AV}} \\
&\quad - k_{SA-AV}(x_3 - x_1^{\tau_{SA-AV}}) - k_{HP-AV}(x_3 - x_5^{\tau_{HP-AV}}) \\
\frac{d^{\alpha_5} x_5}{dt^{\alpha_5}} &= x_6 \\
\frac{d^{\alpha_6} x_6}{dt^{\alpha_6}} &= F_{HP}(t) - a_{HP} x_6 (x_5 - \nu_{HP_1})(x_5 - \nu_{HP_2}) \\
&\quad - \frac{x_5(x_5 + d_{HP})(x_5 + e_{HP})}{d_{HP} e_{HP}} \\
&\quad - k_{SA-HP}(x_5 - x_1^{\tau_{SA-HP}}) - k_{AV-HP}(x_5 - x_3^{\tau_{AV-HP}}),
\end{aligned} \tag{37}$$

donde $0 < \alpha_i \leq 1$, $i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$.

Una de las características más universales que describen el comportamiento de los sistemas de osciladores que interactúan, es la sincronización. Esta se manifiesta como un ajuste de ritmos debido a una interacción entre dos o más osciladores, y no requiere necesariamente una coincidencia temporal completa de señales. Para proporcionar la interacción en los sistemas, se debe establecer un acoplamiento

adecuado entre los osciladores o los nodos del marcapasos [48]. En virtud de lo anterior radica la importancia de la incorporación de los términos de retardo, puesto que sino se incorporaran dichos términos de retardo, entonces se experimentaría una de-sincronización, debido a que se perdería información de la señal proveniente de alguno de los nodos, ya que el primer nodo señalado en el subíndice de cada término de acoplamiento indica la variable de posición asociada al nodo que tendrá el retardo.

5.3. Simulaciones numéricas

A continuación se presentan simulaciones numéricas del modelo propuesto, dichas simulaciones han sido generadas mediante el uso de MATLAB R2016a (9.0.1) [73], y estas muestran que el modelo manifiesta concordancia cuantitativa con las señales de ECG experimentales de jóvenes y adultos, hipertensos y participantes que manifiestan miedo.

Para aproximar las soluciones al sistema descrito en (37) bajo las condiciones de acoplamiento indicadas, se requirió extender el método descrito en la sección 2.4 a seis dimensiones. En todas las simulaciones se tomó el valor de h en dicho método igual a 0.004, además en todos los casos se consideraron los siguientes parámetros [4]: $a_{SA} = 3$, $a_{AV} = 3$, $a_{HP} = 7$, $\nu_{SA_1} = 1$, $\nu_{AV_1} = 0.5$, $\nu_{HP_1} = 1.65$, $\nu_{SA_2} = -1.9$, $\nu_{AV_2} = -0.5$, $\nu_{HP_2} = -2$, $d_{SA} = 1.9$, $d_{AV} = 4$, $d_{HP} = 7$, $e_{SA} = 0.55$, $e_{AV} = 0.67$, $e_{HP} = 0.67$, $k_{SA-AV} = 3$, $k_{AV-HP} = 55$.

Para la presentación de los resultados, se seleccionaron los registros de control del participante 121 (joven) y los registros del participante 10 (adulto). En el caso del grupo de estudio de quienes manifiestan miedo a las arañas, se seleccionaron los registros de participante 61 y participante 63. Finalmente, en el caso del grupo de estudio hipertenso, se seleccionaron los registros del participante 8.

En [14] trabajaron con un modelo denominado CSOH (coconut yield-squirrel-barn owl-squirrel hunter), mediante el cual se compararon los resultados computacionales obtenidos mediante el método Predictor-Corrector (PECE) descrito en la sección 2.4, considerando el caso en el que el tiempo de retardo $\tau = 0$, y en el que el tiempo de retardo $\tau = 0.1$. Vajrapatkul, A., Sirisubtawee, S., & Koonprasert, S. [14] indicaron que la no imposición del tiempo de retardo en el sistema pospone el tiempo de alcance de los puntos de equilibrio. Esta investigación también muestra la relevancia del ajuste de parámetros tanto de los parámetros involucrados en el modelo CSOH, tanto como de los parámetros del método PECE.

Parámetros	Participante de Control (Jóven)	Participante de Control (adulto)
τ_{SA-AV}	1.2	1.4
τ_{AV-HP}	1	1.2
α_1	0.99	1
α_2	1	0.99
α_3	0.99	1
α_4	1	0.99
α_5	0.99	1
α_6	1	0.99

Tabla 1: Parámetros del sistema cardíaco asociados con el ritmo de un corazón normal, τ_{SA-AV} y τ_{AV-HP} parecen ser más altos en el modelo para el caso del participante adulto, lo que podría estar reflejando un tiempo de transmisión más largo entre los osciladores en este grupo de edad [25, 74–76].

Parámetros	Primer Participante (temeroso a las arañas)	Segundo Participante (miedo a las arañas)	Participante Hipertenso
τ_{SA-AV}	1.6	1.6	1.2
τ_{AV-HP}	1.2	1.2	1
α_1	1	1	0.92
α_2	0.92	0.94	0.92
α_3	1	1	1
α_4	0.92	0.94	1
α_5	1	1	1
α_6	0.92	0.94	1

Tabla 2: Parámetros del sistema cardíaco asociados con una condición desfavorable o patológica. Los valores de retardo del participante hipertenso son idénticos a los del participante de control (joven), sin embargo existen diferencias importantes en el orden fraccional de los osciladores.

Basados en el análisis de la investigación anteriormente mencionada, se consideraron casos en los que no se impuso el tiempo de retardo, sin embargo el ajuste de parámetros no fue exitoso, ya que tal como lo refiere [1] en su modelo de generación de formas de onda de ECG, el tiempo de retardo τ en adición con un parámetro de tiempo de filtrado, en conjunto con otros parámetros, logran dar una mejor forma de onda. Es por ello que la elección de los parámetros se realizó teniendo en cuenta las condiciones experimentales existentes, con el objetivo de comprender los ritmos cardíacos desde un punto de vista dinámico. Los parámetros asociados con los tiempos de retardo y con el orden de la derivada

fraccional de cada ecuación para cada participante se indican en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Además, se seleccionaron los valores de las constantes indicadas en (35) y (36) para manipular la amplitud de la señal ECG y de $\frac{d(ECG)}{dt}$. Los valores de estas constantes para cada uno de los participantes se seleccionaron de modo que las amplitudes de las señales simuladas en cada caso fueran lo más cercanas posible a la amplitud de las señales experimentales, y estos valores se indican en la Tabla 3. Cabe señalar que estos parámetros, así como el valor de h al que se hace referencia en la sección 2.4, se seleccionaron considerando el mejor ajuste a los datos experimentales, es decir, se eligieron de manera que el error cuadrático medio MSE (un estimador que mide el promedio de los errores al cuadrado) entre las simulaciones y los datos experimentales fuera mínimo.

	β_0	β_1	β_2	β_3
Participante de Control (joven)	0.4 mV	0.024 mV	0.04 mV	0.12 mV
Participante de Control (adulto)	0.2 mV	0.012 mV	0.02 mV	0.06 mV
Primer Participante (temeroso a las arañas)	0.7 mV	0.042 mV	0.07 mV	0.21 mV
Segundo Participante (temeroso a las arañas)	0.55 mV	0.033 mV	0.055 mV	0.165 mV
Participante Hipertenso	0.5 mV	0.03 mV	0.05 mV	0.15 mV

Tabla 3: Valores de las constantes indicadas en (35) y (36).

La Figura 14 a) muestra una comparación entre el ECG real de un participante joven y la simulación. La Figura 14 b) muestra una comparación entre el ECG real de un participante adulto y la simulación. La Figura 14 muestra que las simulaciones capturan las características generales de un ECG normal, presentando las ondas más importantes: P, complejo QRS y T. Además, en la Figura 14 se puede distinguir una notable diferencia entre las amplitudes de onda entre las señales de ECG de estos participantes. La amplitud de onda del participante joven es mayor que la amplitud de onda del participante adulto. Por otro lado, note que en el caso de los ritmos cardíacos asociados a un corazón normal, los valores de α_i son muy cercanos a 1, además cada oscilador presenta dinámica fraccional (Tabla 1).

La Figura 15 a) y b) muestra una comparación entre el ECG real de los participantes que expresan miedo y la simulación, la Figura 15 c) muestra una comparación entre el ECG real de un participante hipertenso y la simulación. Mediante el

análisis visual proporcionado por la Figura 15 a) y b) se puede distinguir que las amplitudes de onda entre la señal de ECG del primer participante son mayores que la señal del segundo. En la Figura 15 se puede ver que la señal del participante hipertenso muestra que se realizaron más ciclos cardíacos que en el caso de las señales de los participantes temerosos de las arañas. Además, en la Figura 15 se observan diferencias en las amplitudes de onda de estos participantes y estas diferencias pueden ser confirmadas mediante la Tabla 4.

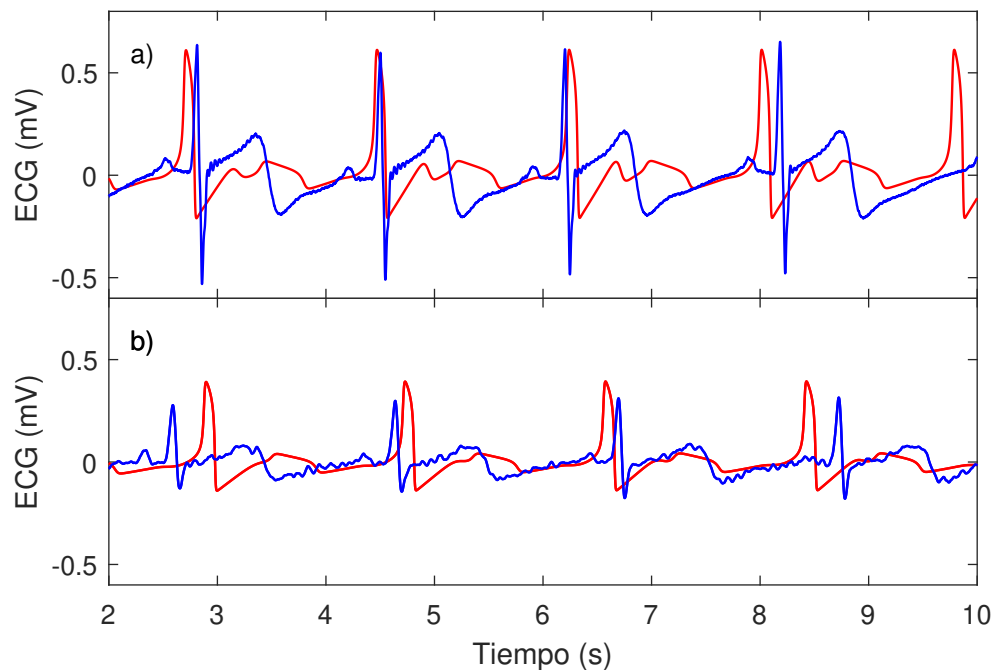


Figura 14: Comparación entre ECG real (línea azul) y ECG simulado (línea roja): a) joven; b) adulto. El ECG de un participante joven (a) tiene mayor amplitud que el de un adulto (b). Los ritmos asociados con un corazón normal tienen órdenes fraccionales cercanos a 1.

La Tabla 2 muestra que en el caso de las simulaciones asociadas a los registros de los participantes que manifiestan miedo, cada oscilador tiene dinámica fraccional, mientras que en el caso de la simulación asociada al participante hipertenso, solo el primer oscilador adopta dinámica fraccional. Esto puede tener relevancia fisiológica si consideramos que la hipertensión es, por un lado, un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y, por otro, una manifestación de la circulación

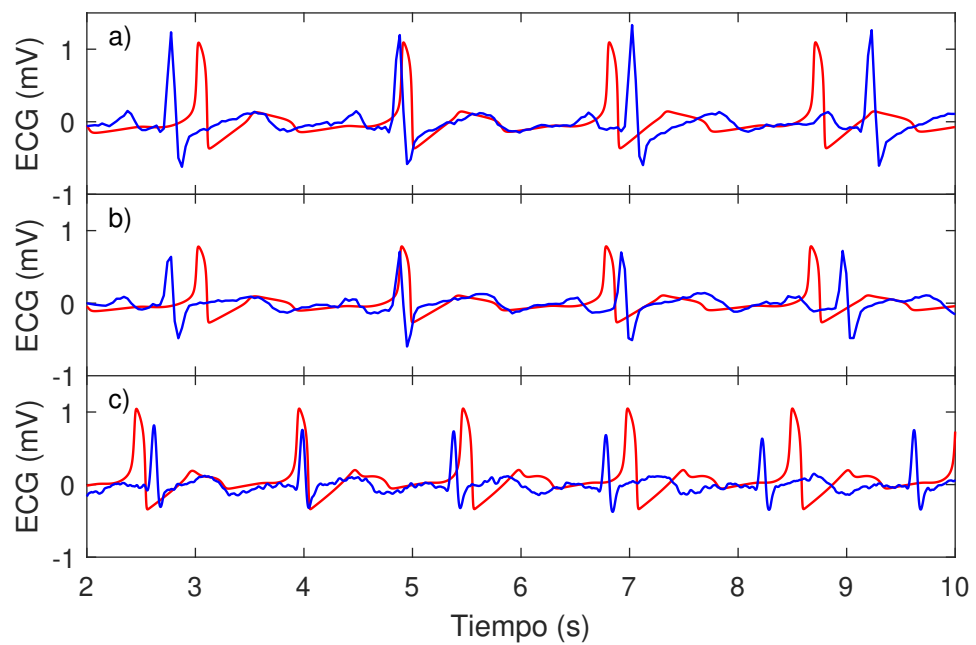


Figura 15: Comparación entre ECG real (línea azul) y ECG simulado (línea roja): a) un participante que le teme a las arañas; b) segundo participante temeroso a las arañas; c) participante con hipertensión. En el caso de los individuos temerosos de las arañas (a y b), se incorporó dinámica fraccional en cada oscilador. En contraste con el participante hipertenso (c) en el que se manifiestan cambios fraccionales solo en el primer oscilador, el cual representa el nodo SA.

	Datos reales	Datos simulados
Participante de Control (joven)	-0.5460 mV to 0.6510 mV	-0.2100 mV to 0.6124 mV
Participante de Control (adulto)	-0.2129 mV to 0.3147 mV	-0.1120 mV to 0.3147 mV
Primer Participante (temeroso a las arañas)	-0.6914 mV to 1.3330 mV	-0.3685 mV to 1.0943 mV
Segundo Participante (temeroso a las arañas)	-0.5977 mV to 0.7207 mV	-0.2669 mV to 0.7834 mV
Participante Hipertenso	-0.3754 mV to 0.8165 mV	-0.2625 mV to 0.8061 mV

Tabla 4: Rango de amplitud de los picos del ECG. El extremo superior del rango de amplitud indica el pico R máximo, mientras que el extremo inferior del rango de amplitud indica el pico S mínimo. Los datos simulados indicados en esta Tabla se obtuvieron del modelo de orden fraccional.

hipercinética que está directamente orquestada por el nodo SA, en interacción con el sistema nervioso autónomo [77], y que eventualmente conduce a la hipertrofia del músculo cardíaco [78].

Las Figuras 16 y 17 proporcionan un análisis visual de las señales de ECG a partir de datos simulados (obtenidos de modelos de orden entero y fraccional) y de datos reales. La Figura 16 b) muestra que el ECG obtenido del modelo de orden entero y el ECG obtenido del modelo de orden fraccional son similares, por lo que en el análisis visual parecen coincidir. Mientras que en la Figura 16 a) se puede hacer una distinción entre las simulaciones, la Figura 17 c) muestra que el ECG obtenido del modelo de orden entero y el ECG obtenido del modelo de orden fraccional muestran mayores diferencias entre ellos. Además de forma complementaria, se añadió a este estudio un análisis cuantitativo que se muestra en la Tabla 5.

Para cuantificar una mayor precisión del modelo de orden fraccional sobre el modelo de orden entero, se realizó un análisis cuantitativo. La Tabla 5 muestra el error cuadrático medio (MSE) tomando como valores estimados los datos del modelo de orden entero y también los del modelo de orden fraccional. Se puede observar que en todos los casos, el MSE asociado con los datos simulados de orden fraccional es menor que el MSE asociado con los datos de orden entero. Lo que indica que el modelo de orden fraccional proporciona una mejor aproximación a los datos experimentales.

Adicionalmente, se halló el rango de voltaje del complejo QRS (distancia ver-

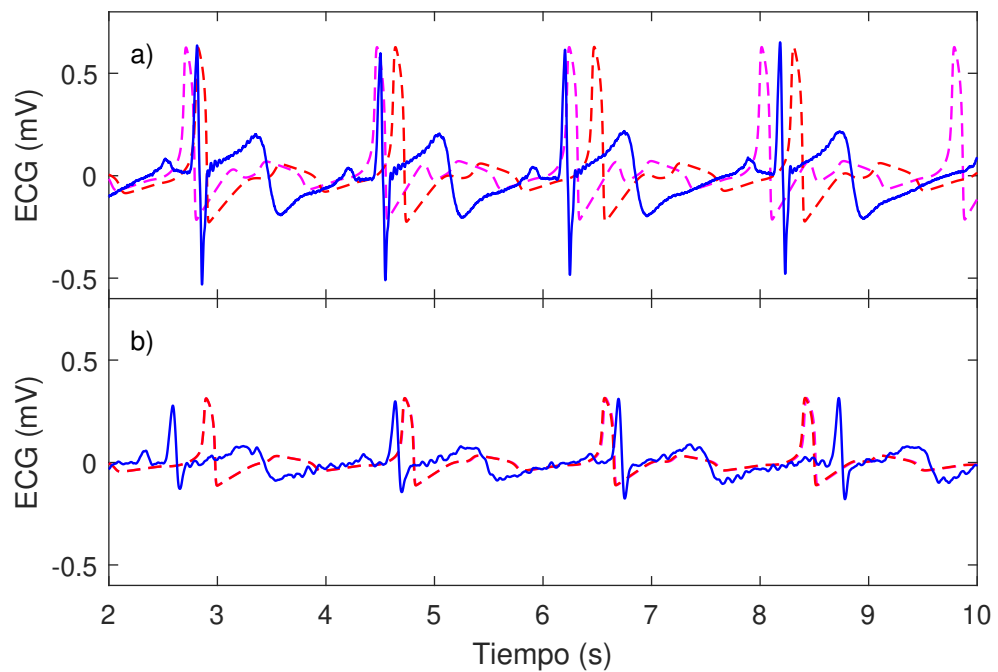


Figura 16: Comparación entre ECG experimental (línea azul), ECG modelado de orden fraccional (línea magenta) y ECG modelado de orden entero (línea roja): a) joven; b) adulto. Se puede ver en a) que los datos generados a partir del modelo de orden fraccional tienen más similitud a los datos experimentales, a diferencia de los datos generados a partir del modelo de orden entero.

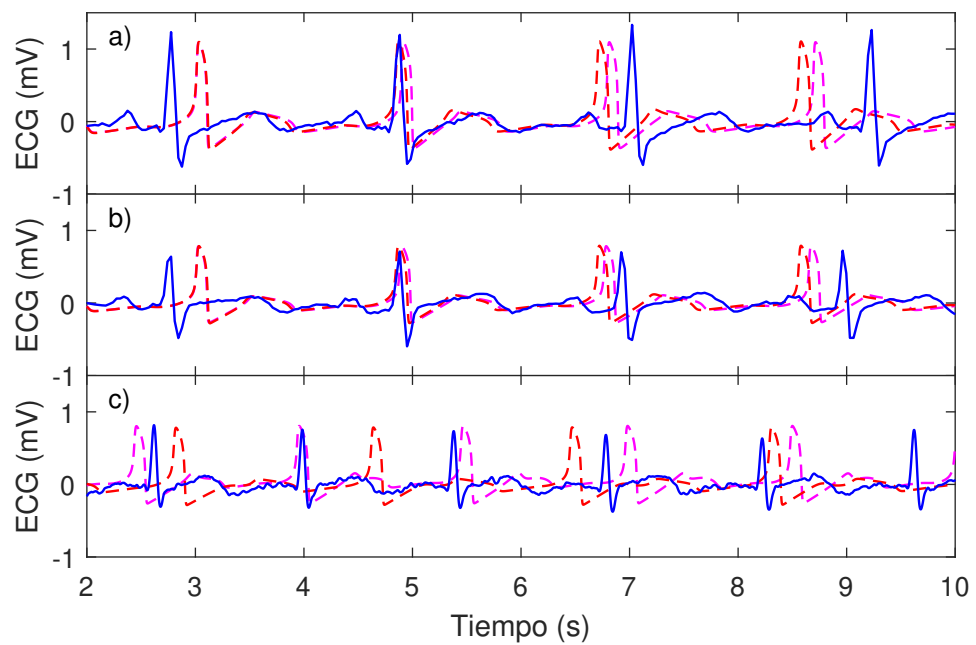


Figura 17: Comparación entre ECG experimental (línea azul), ECG modelado de orden fraccionario (línea magenta) y ECG modelado de orden entero (línea roja): a) un participante que teme a las arañas; b) segundo participante que teme a las arañas; c) participante con hipertensión. Se puede ver en todos los casos que los datos generados a partir del modelo de orden fraccional tienen más similitud a los datos experimentales, que los datos generados a partir del modelo de orden entero.

	MSE entre los datos del modelo de orden entero y los datos reales	MSE entre los datos del modelo de orden fraccional y los datos reales
Participante de Control (joven)	0.0595	0.0590
Participante de Control (adulto)	0.0139	0.0138
Primer Participante (temeroso a las arañas)	0.1899	0.1824
Segundo Participante (temeroso a las arañas)	0.0991	0.0963
Participante Hipertenso	0.1293	0.0876

Tabla 5: Error cuadrático medio (MSE) obtenido a partir de los datos simulados y los datos reales.

tical desde el pico más negativo al pico más positivo del complejo QRS [79]). El análisis cuantitativo de los rangos de amplitud de los picos de ECG de las señales experimentales así como las simuladas se muestran en la Tabla 4 y en la Tabla 6. Además así como se observa en la Figura 14 y la Figura 15, la Tabla 6 muestra que se logró una mejor aproximación a las amplitudes de los picos R, debido a que la diferencia entre los picos R es menor en todos los casos, en comparación con la diferencia entre los picos S mínimos.

Una forma de observar el comportamiento del ECG es a través del espacio de fase. A partir de la información proporcionada por el modelo y mediante la señal descrita en (35) y (36), fue posible construir proyecciones de espacio de fase bidimensionales. La Figura 18 presenta los planos de fase asociados con el ECG de cada participante. Estas proyecciones muestran un comportamiento regular caracterizado por curvas cerradas. Esta característica regular se puede estudiar estimando los exponentes de Lyapunov. Ferreira, B. B., Savi, M. A., & de Paula, A. S. [4] reportan un ECG que no presenta una secuencia de picos repetidos, lo que caracteriza una respuesta no periódica. También indican que el espacio de fase asociado a dicho ECG presenta un aspecto irregular caracterizado por divergencia local de órbitas cercanas.

Es importante señalar que en este estudio, las proyecciones de retrato de fase no se hicieron a partir de los datos experimentales, ya que esto requeriría un análisis de caos. Y para ello, el sistema dinámico tendría que reconstruirse a partir de

	Diferencia entre los picos S mínimos de los datos reales y de los datos simulados.	Diferencia entre los picos máximos R de los datos reales y los datos simulados
Participante de Control (joven)	0.3360 mV	0.0386 mV
Participante de Control (adulto)	0.1009 mV	0 mV
Primer Participante (temeroso a las arañas)	0.3229 mV	0.2387 mV
Segundo Participante (temeroso a las arañas)	0.3308 mV	0.0627 mV
Participante Hipertenso	0.1129 mV	0.0104 mV

Tabla 6: Diferencia entre los picos extremos de ECG de los datos simulados y los datos reales. Los datos simulados indicados en esta Tabla se obtuvieron del modelo de orden fraccional.

una única serie de tiempo, como lo indica el teorema de Takens [80].

El potencial de acción cardíaco es un breve cambio de voltaje (potencial de membrana) a través de la membrana celular de las células cardíacas [81]. Los potenciales de acción varían dentro del corazón; tal como se discutió en la sección 3.1, esto se debe a la presencia de diferentes canales iónicos en diferentes células. Investigaciones como [82] y [83] informan que los potenciales de acción de una cámara cardíaca presentan características de caos. En la presente investigación, se han construido planos fase a partir de la información de las diversas señales provenientes de tres regiones del corazón que se han indicado anteriormente.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca o VFC es el fenómeno fisiológico de la variación en el intervalo de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos en milisegundos [84], en Otero-Siliceo, E., & Arriada-Mendicoa, N. [85] se indica que al analizar matemáticamente la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la conclusión es que estas frecuencias son caóticas, complicadas e impredecibles. Esto puede ser de interés para un estudio futuro, si se deseara partir de un análisis de variabilidad de frecuencia cardíaca (HRV análisis).

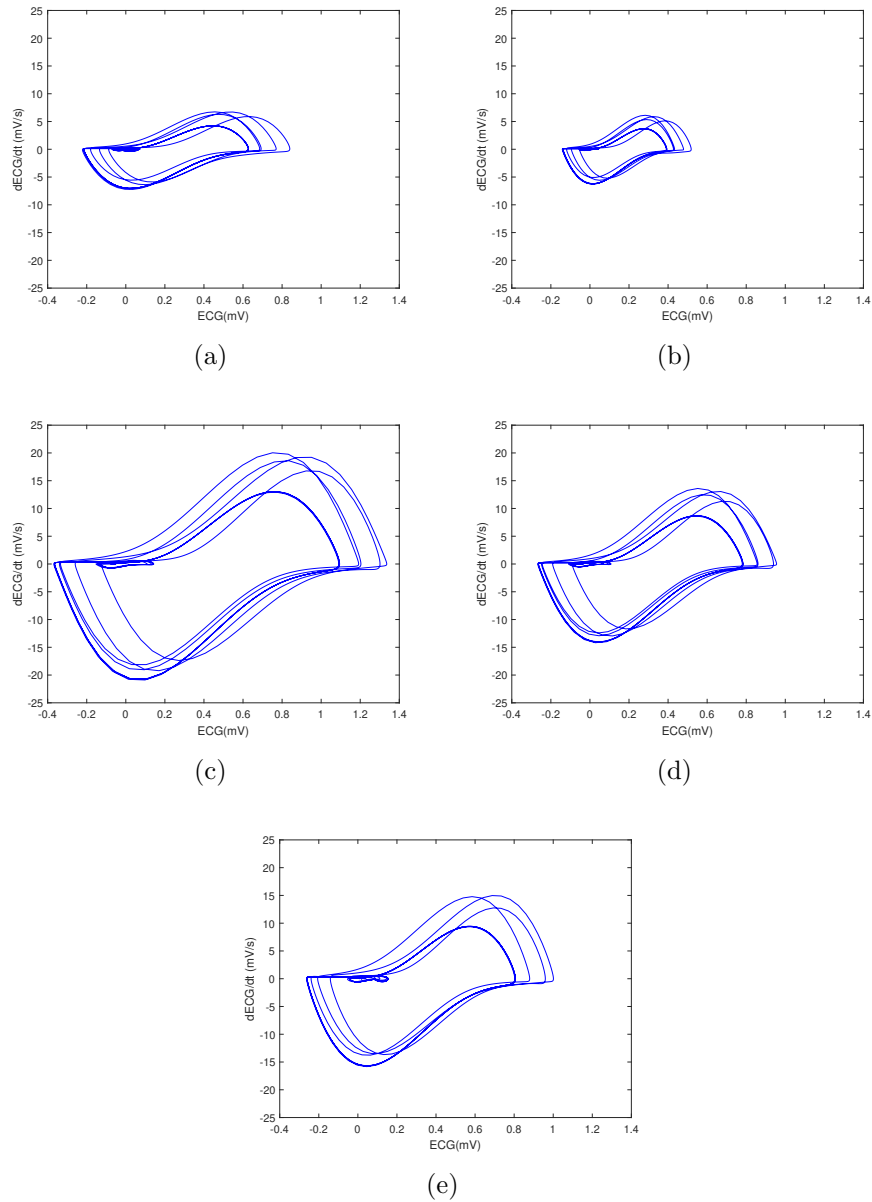


Figura 18: Proyección de espacio fase relacionada con: a) ECG de control (participante joven); b) ECG de control (participante adulto); c) primer participante temeroso de las arañas; d) segundo participante temeroso de las arañas; e) participante hipertenso.

Conclusión

En esta investigación, se propone un sistema de seis ecuaciones diferenciales con retardo de orden fraccional (FDDEs) para describir algunos ritmos cardíacos. La incorporación de dinámica fraccional en las ecuaciones diferenciales con retardo (DDE), así como las diferentes combinaciones del orden fraccional conducen a la aparición de varias formas de onda similares a los electrocardiogramas normales y patológicos.

Como se mencionó en esta investigación, el modelo de orden fraccional tiene su propio significado físico y fisiológico, lo que permitió describir el comportamiento del corazón más de cerca. Asimismo, se observó que la manipulación de los tiempos de retardo del nodo SA-AV y del nodo AV-HP en el segundo y tercer oscilador de (37), así como el orden de la derivada de cada oscilador (Tabla 1 y Tabla 2) y los parámetros que acompañan a la combinación lineal de dichos osciladores (Tabla 3), son relevantes para poder capturar diversas morfologías de onda.

Analizando en detalle el ciclo cardíaco, se observa que las simulaciones de control presentan tres ondas básicas: onda P, complejo QRS y onda T. Además, la amplitud de las ondas entre los controles jóvenes y los adultos es notablemente diferente, esto se puede observar mediante el análisis visual ofrecido en la Figura 14 y mediante el análisis cuantitativo del rango de amplitud de los picos de ECG que se muestran en Tabla 4.

Por otro lado, se observó que la amplitud de las ondas del primer participante temeroso a las arañas es mayor que la del segundo participante temeroso a las arañas (Figura 15 y Tabla 4). Según Doi, Y., Yoshida, T., Hiroki, T., & Arakawa, K. [86], el mecanismo más apropiado para explicar la reducción de la amplitud de la onda R en su estudio del estrés mental, parece ser una mayor contractilidad del miocardio y un aumento del gasto cardíaco, lo que reduciría el volumen de la frecuencia cardíaca y la amplitud de la onda R disminuiría por el efecto Brody o la hipótesis de Battler, es decir, una mayor distancia entre el corazón y la pared anterior del tórax.

Se observó que el cálculo fraccional es más sensible a los cambios en la dinámica cardíaca, incluso sin que se manifieste ninguna enfermedad cardíaca. El alcance futuro de esta investigación puede estar dirigido a desarrollar una mejor comprensión de como las condiciones en el corazón humano evolucionan dinámicamente con el tiempo reflejando varios aspectos clínicos.

Bibliografía

- [1] Kaplan, B. Z., Gabay, I., Sarafian, G., & Sarafian, D. (2008). Biological applications of the “Filtered” Van der Pol oscillator. *Journal of the Franklin Institute*, 345(3), 226-232.
- [2] Grudziński, K., & Żebrowski, J. J. (2004). Modeling cardiac pacemakers with relaxation oscillators. *Physica A: statistical Mechanics and its Applications*, 336(1-2), 153-162.
- [3] Gois, S. R., & Savi, M. A. (2009). An analysis of heart rhythm dynamics using a three-coupled oscillator model. *Chaos, Solitons and Fractals*, 41(5), 2553-2565.
- [4] Ferreira, B. B., Savi, M. A., & de Paula, A. S. (2014). Chaos control applied to cardiac rhythms represented by ECG signals. *Physica Scripta*, 89(10), 105203.
- [5] Engheta, N. (1996). On fractional calculus & fractional multipoles in electromagnetism. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, 44(4), 554-566.
- [6] Gonzalez, E. A., & Petráš, I. (2015). Advances in fractional calculus: Control and signal processing applications. In *Proceedings of the 2015 16th International Carpathian Control Conference (ICCC)* (pp. 147-152). IEEE.
- [7] Ionescu, C., & Kelly, J. F. (2017). Fractional calculus for respiratory mechanics: Power law impedance, viscoelasticity, and tissue heterogeneity. *Chaos, Solitons and Fractals*, 102, 433-440.
- [8] Kulish, V. V., & Lage, J. L. (2002). Application of fractional calculus to fluid mechanics. *J. Fluids Eng.*, 124(3), 803-806.
- [9] El-Sayed, A. M. A., Rida, S. Z., & Arafa, A. A. M. (2009). Exact solutions of fractional-order biological population model. *Communications in Theoretical Physics*, 52(6), 992.
- [10] He, X. F. (1987). Dimensionality in optical spectra of solids: Analysis by fractional calculus. *Solid state communications*, 61(1), 53-55.
- [11] Oldham, K. B. (2010). Fractional differential equations in electrochemistry. *Advances in Engineering software*, 41(1), 9-12.

- [12] Meerschaert, M. M. (2012). Fractional calculus, anomalous diffusion, and probability. In *Fractional dynamics: recent advances* (pp. 265-284).
- [13] West, B., Bologna, M., & Grigolini, P. (2012). *Physics of fractal operators*. Springer Science and Business Media.
- [14] Vajrapatkul, A., Sirisubtawee, S., & Koonprasert, S. (2018). On Numerical Solutions of Fractional-Order with a Delay of CSOH Model. In *Proceedings of the International MultiConference of Engineers and Computer Scientists* (Vol. 1).
- [15] Wang, D., & Yu, J. (2008). Chaos in the fractional order logistic delay system. In *2008 International Conference on Communications, Circuits and Systems* (pp. 646-651). IEEE.
- [16] Daftardar-Gejji, V., Bhalekar, S., & Gade, P. (2012). Dynamics of fractional-ordered Chen system with delay. *Pramana*, 79(1), 61-69.
- [17] Coronel-Escamilla, A., & Gómez-Aguilar, J. F. (2020). A novel predictor-corrector scheme for solving variable-order fractional delay differential equations involving operators with Mittag-Leffler kernel. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-S*, 13(3), 561.
- [18] Guyton, A. C., Coleman, T. G., & Granger, H. J. (1972). Circulation: overall regulation. *Annual review of physiology*, 34, 13-46.
- [19] Clayton, R. H., & Panfilov, A. V. (2008). A guide to modelling cardiac electrical activity in anatomically detailed ventricles. *Progress in biophysics and molecular biology*, 96(1-3), 19-43.
- [20] Gomes, J. M., Dos Santos, R. W., & Cherry, E. M. (2017). Alternans promotion in cardiac electrophysiology models by delay differential equations. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 27(9), 093915.
- [21] Karavaev, A. S., Ishbulatov, Y. M., Ponomarenko, V. I., Prokhorov, M. D., Gridnev, V. I., Bezruchko, B. P., and Kiselev, A. R. (2016). Model of human cardiovascular system with a loop of autonomic regulation of the mean arterial pressure. *Journal of the American Society of Hypertension*, 10(3), 235-243.
- [22] McSharry, P. E., Clifford, G. D., Tarassenko, L., & Smith, L. A. (2003). A dynamical model for generating synthetic electrocardiogram signals. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 50(3), 289-294.

- [23] Niederer, S. A., Lumens, J., & Trayanova, N. A. (2019). Computational models in cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2), 100-111.
- [24] McFarland, D. D. J. (1981). *Oxford companion to animal behavior*. Oxford University Press.
- [25] Bachman, S., Sparrow, D., & Smith, L. K. (1981). Effect of aging on the electrocardiogram. *The American journal of cardiology*, 48(3), 513-516.
- [26] Kulkarni, S., O'Farrell, I., Erasi, M., & Kochar, M. S. (1998). Stress and hypertension. *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin*, 97(11), 34.
- [27] Mayo Clinic (2019). Stress and high blood pressure: What's the connection? Recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/>
- [28] Riabykina, G. V., Liutikova, L. N., Saidova, M. A., Botvina, I. V., E III, K., Shchedrina, E. V., & Sobolev, A. V. (2008). Changes in ST segment on ECG of hypertensive patients. *Therapeutic archive*, 80(5), 67-73.
- [29] Rodrigues, J. C., Amadu, A. M., Ghosh Dastidar, A., McIntyre, B., Szantho, G. V., Lyen, S., ... & Hamilton, M. C. (2017). ECG strain pattern in hypertension is associated with myocardial cellular expansion and diffuse interstitial fibrosis: a multi-parametric cardiac magnetic resonance study. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, 18(4), 441-450.
- [30] Wikipedia contributors. (2021, June 4). Harmonic oscillator. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Retrieved 23:42, July 10, 2021, from https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Harmonic_oscillator&oldid=1026869989
- [31] Nebot, M. (2019). Oscilador armónico simple y amortiguado. Recuperado de: <http://ific.uv.es/>
- [32] Strogatz, S. H. (1998). Death by delay. *Nature*, 394(6691), 316-317.
- [33] Miller, K. S., & Ross, B. (1993). *An introduction to the fractional calculus and fractional differential equations*. Wiley.
- [34] Herrmann, R. (2014). *Fractional calculus: an introduction for physicists*. World Scientific.
- [35] Podlubny, I. (1998). *Fractional differential equations: an introduction to fractional derivatives, fractional differential equations, to methods of their solution and some of their applications*. Elsevier.

- [36] Ishteva, M. (2005). Properties and applications of the Caputo fractional operator. Department of Mathematics, University of Karlsruhe, Karlsruhe, 5.
- [37] Bhalekar, Sachin and Daftardar-Gejji, Varsha (2011). A predictor-corrector scheme for solving nonlinear delay differential equations of fractional order. *Journal of Fractional Calculus and Applications*, 1(5), 1-9.
- [38] Luchko, Y. U. R. I. I., & Gorenflo, R. (1999). An operational method for solving fractional differential equations with the Caputo derivatives. *Acta Math. Vietnam*, 24(2), 207-233.
- [39] Samko, S. G., Kilbas, A. A., & Marichev, O. I. (1993). *Fractional integrals and derivatives (Vol. 1)*. Yverdon-les-Bains, Switzerland: Gordon and Breach Science Publishers, Yverdon.
- [40] Diethelm, K., Ford, N. J., & Freed, A. D. (2002). A predictor-corrector approach for the numerical solution of fractional differential equations. *Nonlinear Dynamics*, 29(1-4), 3-22.
- [41] Yuan, L., Yang, Q., & Zeng, C. (2013). Chaos detection and parameter identification in fractional-order chaotic systems with delay. *Nonlinear Dynamics*, 73(1), 439-448.
- [42] *ECG notes: Interpretation and management guide*. FA Davis.
- [43] Puig, Raquel Parada (2020). Partes del corazón y sus funciones: estructura, arterias, venas. Lifeder. Recuperado de <https://www.lifeder.com/corazon-partes-funciones/>
- [44] Sörnmo, L., & Laguna, P. (2005). *Bioelectrical signal processing in cardiac and neurological applications (Vol. 8)*. Academic Press.
- [45] Hall, J. E. (2011). *Guyton & Hall. Tratado de fisiología médica*. Elsevier Health Sciences.
- [46] Luthra, A. (2012). *ECG made easy*. JP Medical Ltd.
- [47] Medical Exam Prep (2016). *Cardiac Conduction System*. Recuperado de: <https://www.medicalexamprep.co.uk/>
- [48] Ryzhii, E., & Ryzhii, M. (2014). A heterogeneous coupled oscillator model for simulation of ECG signals. *Computer methods and programs in biomedicine*, 117(1), 40-49.

- [49] Perry, A. G., Faan, R. E., Potter, P. A., & Faan, R. M. P. (2019). *Guía Mosby de habilidades y procedimientos en enfermería*. Elsevier.
- [50] Frank, E. (1956). An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. *circulation*, 13(5), 737-749.
- [51] Drew, B. J., Califf, R. M., Funk, M., Kaufman, E. S., Krucoff, M. W., Laks, M. M., ... & Van Hare, G. F. (2004). Practice standards for electrocardiographic monitoring in hospital settings: an American Heart Association scientific statement from the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*, 110(17), 2721-2746.
- [52] Azcona, L. (2009). *El electrocardiograma*. López Farré A, Macaya Miguel C, directores. Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la fundación BBVA. 1^a ed. Bilbao: Fundación BBVA, 49-56.
- [53] Meeran Karim (SA). ECG basics. Recuperado de: <http://www.imperialendo.co.uk/>
- [54] Combatalade, D. (2010). Basics of heart rate variability applied to psychophysiology. *Signal Process*, 1, 31.
- [55] Infiniti, P. (2008). Procomp Infiniti Hardware Manual. Retrieved July.
- [56] Shaffer, F., & Venner, J. (2013). Heart rate variability anatomy and physiology. *Biofeedback*, 41(1), 13-25.
- [57] Thought Technology Ltd (2003). ProComp Infiniti System w/ BioGraph Infiniti Software - T7500M. Recuperado de: <https://thoughttechnology.com/procomp-infiniti-system-w-biograph-infiniti-software-t7500m>
- [58] Chen, Z., Schulz, S., Qiu, M., Yang, W., He, X., Wang, Z., and Yang, L. (2018). Assessing affective experience of in-situ environmental walk via wearable biosensors for evidence-based design. *Cognitive Systems Research*, 52, 970-977.
- [59] Reali, P., Tacchino, G., Rocco, G., Cerutti, S., & Bianchi, A. M. (2019, May). Heart Rate Variability from Wearables: A Comparative Analysis Among Standard ECG, a Smart Shirt and a Wristband. In *pHealth* (pp. 128-133).
- [60] Shaffer, F., & Combatalade, D. C. (2013). Don't add or miss a beat: A guide to cleaner heart rate variability recordings. *Biofeedback*, 41(3), 121-130.

- [61] Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.
- [62] MedlinePlus (2020). Low blood pressure. Rockville Pike, Bethesda: Medline Plus. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/ency/article/007278.htm>
- [63] Mayo Clinic (2020). Low blood pressure. Recuperado de: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/low-blood-pressure/symptoms-causes/syc-20355465>
- [64] Mexican Society of Hypertension (2020). Frequently asked questions. Roma sur, Mexico city. Recuperado de: http://www.sociedadmexicanadehipertension.mx/page_faq.html
- [65] National Institute for Health and Care Excellence (2019). Hypertension in adults: diagnosis and management (136). Recuperado de: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/chapter/>
- [66] European Society of Cardiology (2018). Clinical Practice Guidelines for the management of arterial hypertension. Recuperado de: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Arterial-Hypertension-Management-of>
- [67] Montenegro, D., & Gonzalez, J. AVERAGE FILTERING: THEORY, DESIGN AND IMPLEMENTATION
- [68] Kaplan, N. M. (2010). Kaplan's clinical hypertension. Lippincott Williams and Wilkins.
- [69] Ihmig, F. R., Gogeochea, A., Schäfer, S., Lass-Hennemann, J., & Michael, T. (2020). Electrocardiogram, skin conductance and respiration from spider-fearful individuals watching spider video clips (version 1.0.0). *PhysioNet*. <https://doi.org/10.13026/sq6q-zg04>.
- [70] Ihmig, F. R., Neurohr-Parakenings, F., Schäfer, S. K., Lass-Hennemann, J., & Michael, T. (2020). On-line anxiety level detection from biosignals: Machine learning based on a randomized controlled trial with spider-fearful individuals. *Plos one*, 15(6), e0231517.
- [71] Goldberger, A. L., Amaral, L. A., Glass, L., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Mark, R. G., ... & Stanley, H. E. (2000). PhysioBank, PhysioToolkit, and

- PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. *circulation*, 101(23), e215-e220.
- [72] Das, S., & Maharatna, K. (2013). Fractional dynamical model for the generation of ECG like signals from filtered coupled Van-der Pol oscillators. *Computer methods and programs in biomedicine*, 112(3), 490-507.
- [73] MATLAB. (2016). version (9.0.1) (R2016a). Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.
- [74] Christou, D. D., & Seals, D. R. (2008). Decreased maximal heart rate with aging is related to reduced β -adrenergic responsiveness but is largely explained by a reduction in intrinsic heart rate. *Journal of applied physiology*, 105(1), 24-29.
- [75] Kuo, T. B., Lin, T., Yang, C. C., Li, C. L., Chen, C. F., & Chou, P. (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 277(6), H2233-H2239.
- [76] Shannon, D. C., Carley, D. W., & Benson, H. E. R. B. E. R. T. (1987). Aging of modulation of heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 253(4), H874-H877.
- [77] Frohlich, E. D. (1972). Hyperdynamic circulation and hypertension. *Postgraduate medicine*, 52(3), 68-73.
- [78] Aronow, W. S. (2017). Hypertension and left ventricular hypertrophy. *Annals of translational medicine*, 5(15).
- [79] de Luna, A. B. (2014). *Manual de electrocardiografía básica*. Caduceo Multimedia.
- [80] Takens, F. (1981). Detecting strange attractors in turbulence. In *Dynamical systems and turbulence*, Warwick 1980 (pp. 366-381). Springer, Berlin, Heidelberg.
- [81] Rudy, Y. (2008). Molecular basis of cardiac action potential repolarization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1123(1), 113-118.
- [82] Denton, T. A., Diamond, G. A., Helfant, R. H., Khan, S., & Karagueuzian, H. (1990). Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology. *American heart journal*, 120(6), 1419-1440.
- [83] Pool, R. (1989). Is it healthy to be chaotic? *Science*, 243(4891), 604-607.

- [84] Firstbeat Technologies Oy (2021). What Is Heart Rate Variability (HRV) & Why Does It Matter? Recuperado de: <https://www.firstbeat.com/en/blog/what-is-heart-rate-variability-hrv/>
- [85] Otero-Siliceo, E., & Arriada-Mendicoa, N. (2003). Is it healthy to be chaotic? *Medical hypotheses*, 60(2), 233-236.
- [86] Doi, Y., Yoshida, T., Hiroki, T., & Arakawa, K. Effect of mental stress on R wave amplitude of the electrocardiogram in young healthy male subjects. *Japanese Heart Journal*, 24(2), 189-198.