

# ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

FACULTAD DE CIENCIAS

RESOLUCIÓN DE UN PROBLEMA INVERSO PARA LA ACTIVIDAD  
ELÉCTRICA DEL CORAZÓN USANDO EL MODELO DE BEELER  
REUTER

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
INGENIERA MATEMÁTICA

MARÍA GABRIELA NOROÑA PACHECO  
magabbyn@myself.com

Director: Juan Carlos de los Reyes Bueno, Ph.D.  
juan.delosreyes@epn.edu.ec

2013

## **DECLARACIÓN**

Yo MARÍA GABRIELA NOROÑA PACHECO, declaro bajo juramento que el trabajo aquí escrito es de mi autoría; que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

La Escuela Politécnica Nacional puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su Reglamento y por la normatividad institucional vigente.

---

María Gabriela Noroña Pacheco

## **CERTIFICACIÓN**

Certifico que el presente trabajo fue desarrollado por MARÍA GABRIELA NOROÑA PACHECO, bajo mi supervisión

---

Juan Carlos de los Reyes Bueno, Ph.D.  
DIRECTOR

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi director de tesis el Dr. Juan Carlos de los Reyes, quien hizo posible mi participación en este proyecto de investigación, por sus consejos, su guía, y el tiempo dedicado a la revisión y supervisión de este trabajo.

De manera muy especial, agradezco a mis padres por el apoyo, el esfuerzo y la orientación que siempre supieron brindarme. Agradezco también a mi hermana, por la confianza que puso y pone en mí.

Finalmente agradezco a Mario, mi compañero de estudio y mi compañero de vida, por ser mi fuente de calma, por su apoyo constante, su comprensión y su amor incondicional.

**María Gabriela Noroña Pacheco**

*Para Emilio Valentino.*

*Nunca dejes que alguien te diga que no puedes hacer algo. Ni siquiera yo. Tienes un sueño, tienes que protegerlo. La gente que no puede hacerlo por sí misma quiere decirte que tú tampoco puedes. Quieres algo, ve y consíguelo.*

# Índice de Contenido

<b>Lista de Figuras</b>	<b>iii</b>
<b>Lista de Tablas</b>	<b>v</b>
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Abstract</b>	<b>3</b>
<b>Introducción</b>	<b>5</b>
<b>1 Potencial de Acción</b>	<b>8</b>
1.1 Transporte a través de la Membrana Celular . . . . .	8
1.1.1 Transporte no facilitado . . . . .	8
1.1.2 Transporte facilitado . . . . .	9
1.1.3 Transporte vesicular . . . . .	11
1.2 Potenciales Transmembrana . . . . .	11
1.3 Potencial de Acción Ventricular . . . . .	12
1.3.1 Fases del Potencial de Acción Ventricular . . . . .	13
1.3.2 Período Refractario . . . . .	14
<b>2 Modelo de Beeler-Reuter</b>	<b>15</b>
2.1 Descripción del Modelo de Beeler-Reuter para el Potencial de Acción Ventricular . . . . .	18
2.1.1 Corriente de sodio $i_{Na}$ . . . . .	19
2.1.2 Corriente de entrada lenta de calcio $i_s$ . . . . .	19
2.1.3 Corriente saliente de potasio $i_{K_1}$ , independiente del tiempo . . . . .	20
2.1.4 Corriente saliente de potasio $i_{x_1}$ , dependiente del tiempo . . . . .	21
<b>3 Control Óptimo</b>	<b>22</b>
3.1 Introducción al Control Óptimo . . . . .	22
3.1.1 El Problema Fundamental y las Condiciones Necesarias . . . . .	23
3.1.2 El Principio del Máximo de Pontryagin . . . . .	27

3.1.3	Control Óptimo de Varias Variables . . . . .	28
3.2	Obtención del Sistema de Optimalidad . . . . .	29
3.2.1	Lagrangianos . . . . .	29
3.3	El Control en las Condiciones Iniciales . . . . .	31
3.4	Formulación del Problema Inverso (Control Óptimo en las Condiciones Iniciales) para el Modelo de Beeler-Reuter . . . . .	33
<b>4</b>	<b>Resolución Numérica</b>	<b>40</b>
4.1	Métodos Numéricos . . . . .	40
4.1.1	Método de Euler Explícito . . . . .	40
4.1.2	Método de Bogacki-Shampine . . . . .	41
4.1.3	Método del Gradiente . . . . .	42
4.1.4	Método Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS) . . . . .	45
4.2	Resolución Numérica con MATLAB . . . . .	46
4.2.1	Resolución del Sistema de Ecuaciones de Estado . . . . .	47
4.2.2	Resolución del Sistema de Ecuaciones Adjuntas . . . . .	48
<b>5</b>	<b>Resultados</b>	<b>51</b>
5.1	Modificación de las Condiciones Iniciales . . . . .	51
5.2	Resultados del Problema Inverso . . . . .	57
5.2.1	Resultados obtenidos con <i>InversoGradiente.m</i> . . . . .	58
5.2.2	Resultados obtenidos con <i>InversoBFGS.m</i> . . . . .	62
<b>6</b>	<b>Conclusiones y Recomendaciones</b>	<b>66</b>
6.1	Conclusiones . . . . .	66
6.2	Recomendaciones . . . . .	68
	<b>Referencias</b>	<b>69</b>
	<b>Anexos</b>	<b>72</b>
<b>A</b>	<b>Programa BeelerReuter.m</b>	<b>73</b>
<b>B</b>	<b>Programa PABeelerReuter.m</b>	<b>76</b>
<b>C</b>	<b>Programa InversoGradiente.m</b>	<b>78</b>
<b>D</b>	<b>Programa InversoBFGS.m</b>	<b>85</b>

# Lista de Figuras

1.1	Difusión Simple . . . . .	8
1.2	Canales Iónicos . . . . .	9
1.3	Bomba de Sodio - Potasio . . . . .	10
1.4	Polarización de la Membrana . . . . .	12
1.5	Potencial de Acción Ventricular . . . . .	13
1.6	Período Refractario del Potencial de Acción Ventricular . . . . .	14
2.1	Representación de la Membrana Celular como un Circuito Eléctrico . . . . .	16
4.1	Potencial de Acción obtenido con <i>PABeelerReuter</i> . . . . .	48
4.2	Compuertas durante el Potencial de Acción obtenido con <i>PABeelerReuter</i> . . . . .	49
5.1	Modificación de los Valores Iniciales de las Corrientes Iónicas . . . . .	51
5.2	Modificación de la Concentración Inicial del Calcio . . . . .	52
5.3	Modificación del valor inicial del parámetro $x_1$ (Meseta Estable) . . . . .	52
5.4	Modificación del valor inicial del parámetro $x_1$ (Meseta Inestable) . . . . .	53
5.5	Modificación del valor inicial del parámetro $m$ (Meseta Estable) . . . . .	53
5.6	Modificación del valor inicial del parámetro $m$ (Meseta Inestable) . . . . .	53
5.7	Modificación del valor inicial del parámetro $h$ (Meseta Inestable) . . . . .	54
5.8	Modificación del valor inicial del parámetro $j$ . . . . .	55
5.9	Modificación del valor inicial del parámetro $d$ (Meseta Estable) . . . . .	55
5.10	Modificación del valor inicial del parámetro $d$ (Meseta Inestable) . . . . .	56
5.11	Modificación del valor inicial del parámetro $f$ . . . . .	56
5.12	Esquema del Problema inverso . . . . .	57
5.13	Potencial de Acción obtenido con <i>PABeelerReuter</i> . . . . .	58
5.14	Potencial de Membrana con $m$ estimado con método del gradiente . . . . .	59
5.15	Potencial de Membrana con $h$ estimado con método del gradiente . . . . .	59
5.16	Potencial de Membrana con $j$ estimado con método del gradiente . . . . .	60
5.17	Potencial de Membrana con $m, h, j$ estimados con método del gradiente . . . . .	60
5.18	Potencial de Membrana con $m, h$ estimados con método del gradiente . . . . .	61

5.19	Potencial de Membrana con $m, j$ estimados con método del gradiente	61
5.20	Potencial de Membrana con $h, j$ estimados con método del gradiente	62
5.21	Potencial de Membrana con $m, h, j$ estimados con método del gradiente	62
5.22	Potencial de Membrana con $h$ estimado con BFGS . . . . .	63
5.23	Potencial de Membrana con $j$ estimado con BFGS . . . . .	63
5.24	Potencial de Membrana con $h, j$ estimados con BFGS . . . . .	64
5.25	Potencial de Membrana con $h$ y $j$ estimados a la vez con BFGS . . .	64
5.26	Potencial de Membrana con métodos del Gradiente y BFGS . . . . .	65

# Lista de Tablas

5.1	Estimación del Modelo de Beeler-Reuter . . . . .	58
5.2	Estimación de las condiciones iniciales de los parámetros del Modelo de Beeler-Reuter (Método del Gradiente) . . . . .	59
5.3	Estimación de las condiciones iniciales de los parámetros del Modelo de Beeler-Reuter (Método del Gradiente) . . . . .	61
5.4	Estimación de las condiciones iniciales de los parámetros del Modelo de Beeler-Reuter (Método BFGS) . . . . .	63

# Resumen

El modelo de Beeler-Reuter del potencial de acción miocárdial ventricular es un modelo biofísico que describe la actividad eléctrica de una célula cardíaca. En este trabajo, dicho modelo es implementado y utilizado en un problema inverso, el cual nos permite estimar las condiciones iniciales óptimas de las sustancias químicas sensibles involucradas.

Existe muy poca teoría sobre los problemas con el control en las condiciones iniciales; esta es la razón por la cual se propone el método del lagrangiano para obtener dichas condiciones. La formulación de un problema inverso también requiere de controles admisibles, la descripción matemática del sistema que va a ser controlado, el costo y las restricciones que deben ser satisfechas.

La resolución del problema inverso involucra además la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias; por esta razón, cuatro métodos numéricos fueron implementados para aproximar dichas ecuaciones.

El primer método numérico utilizado es el de Bogacki-Shampine, el cual está implementado en la función `ode23` de MATLAB. Este es un método Runge-Kutta de tercer orden que cuenta con un método anidado de segundo orden. Con su ayuda, el sistema de ecuaciones que describe el modelo de Beeler-Reuter puede ser resuelto, y el potencial de membrana puede ser obtenido, así como cada una de las corrientes iónicas que intervienen en él. En esta primera parte, con ayuda de las gráficas, se hacen suposiciones iniciales sobre la estabilidad de los parámetros del modelo.

De los resultados del modelo de Beeler-Reuter, se derivan las ecuaciones adjuntas del problema de control. Éstas también son ecuaciones diferenciales ordinarias y se resuelven con el segundo método: Euler hacia atrás. La condición de transversalidad  $\lambda(T) = 0$  se utiliza como valor inicial.

Finalmente, para calcular el costo de la función a minimizar, se incluye la condición de optimalidad y se utilizan el método del gradiente (método de descenso) y el método Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno o BFGS (método cuasi-Newton). El costo debe ser especificado para evaluar el rendimiento del sistema cuantitativamente.

**Palabras clave:** Potencial de acción miocárdial ventricular, Potencial de membrana, Control en las condiciones iniciales, Ecuación de estado, Ecuación adjunta, Condición de transversalidad, Condición de optimalidad.

# Abstract

Beeler-Reuter model of ventricular myocardial action potential is a biophysical model that describes the electrical activity of a cardiac cell. In this work, such model is implemented and it is used in an inverse problem, which allows us to estimate the initial optimal conditions of the sensitive chemical substances involved.

There is very few theory about problems with the control at the initial values; this is the reason for which a lagrangian method is proposed in order to obtain such values. The formulation of an inverse problem also requires admissible controls, the mathematical description of the system to be controlled, the cost and the constraints that should be satisfied.

The solution of the inverse problem also involves the solution of systems of ordinary differential equations; for this reason, four numerical methods were implemented in order to approximate such equations.

The first numerical method that was used is Bogacki-Shampine, which is implemented in the ode23 MATLAB's function. This is a third order Runge-Kutta method which has an embedded second order method. With it's help, the equation system that describes the Beeler-Reuter model can be solved, and the membrane potential can be obtained, as well as each of the ionic currents that are part of it. In this first part, along the plots help, assumptions on the model's parameters stability are made.

With the Beeler-Reuter model results, the adjoint equations of the control problem are derived. These are also differential ordinary equations and they are solved with the second method: backward Euler. The transversality condition  $\lambda(T) = 0$  is used as the initial value.

Finally, to include the cost of the function that is going to be minimized, optimality condition is included and the gradient method (a steepest descent method) and

the Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno or BFGS method (a quasi-Newton method), are used. The cost must be specified for evaluating the performance of the system quantitatively.

**Key words:** Ventricular myocardial action potential, Membrane potential, Control at the initial values, State equation, Adjoint equation, Transversality condition, Optimality condition.

# Introducción

El potencial de acción miocárdial ventricular es el impulso eléctrico que viaja a lo largo de la membrana celular del miocardio, llevando información que permite la activación de las aurículas, y por lo tanto, el flujo de sangre hacia los ventrículos, los mismos que también son activados por este impulso eléctrico. Los modelos matemáticos que describen la actividad eléctrica de una célula cardíaca se pueden dividir en dos grupos: modelos biofísicos y modelos simplificados. Los modelos biofísicos como el de Noble, Beeler-Reuter o DiFrancesco-Noble, buscan describir la electrofisiología celular cardíaca [1]. Los modelos simplificados como el de van Capelle-Durrer o el de Fenton-Karma, se enfocan en simular las propiedades básicas del potencial de acción, sin tratar los procesos subyacentes, por lo que sus variables no suelen tener significado físico [2].

El modelo de Beeler Reuter simula el potencial de acción en el miocardio ventricular de los mamíferos. Su importancia radica en la información que brinda sobre las arritmias y el transporte iónico en las células cardíacas. La formulación sigue aquella del modelo de Hodgkin y Huxley, en la cual se incluyen conductancias membranales modelizadas usando puertas de activación e inactivación, con tasas de apertura y cierre que dependen del voltaje [3]. Sin embargo, el modelo de Beeler Reuter es más complejo porque incluye una corriente de sodio que se activa e inactiva más rápido, y además incluye una corriente de calcio y una de potasio que son totalmente dependientes del voltaje.

El potencial de acción puede medirse como en los experimentos de fijación de voltaje<sup>1</sup> (*voltaje clamp*), llevados a cabo en corazones de perros y terneros [10]. En los humanos en cambio es medido indirectamente a través de los electrocardiogramas.

---

<sup>1</sup>Técnica que implica fijar y mantener de forma constante el potencial de membrana en una célula en registro. De este modo se pueden diseñar protocolos para establecer los distintos valores de potencial a los que quiere someter una membrana, y así estudiar la cinética y comportamiento de los canales iónicos y sus corrientes asociadas en todo el rango de potenciales de una célula [4].

La determinación de las concentraciones de iones de sodio, potasio y calcio, y de las tasas de apertura y cierre de los canales iónicos, son de gran importancia para saber el estado de salud del paciente, sin embargo, no pueden ser medidas directamente. En este proyecto se determinan cuáles son las tasas y concentraciones iniciales de las distintas sustancias químicas que intervienen en el potencial de acción cardíaco, a través de un problema inverso, con el control en las condiciones iniciales. Para la implementación de este problema se crearon los programas *InversoGradiente* e *InversoBFGS*, en los cuales se utilizaron distintos métodos numéricos que permitieron dar solución a los sistemas de ecuaciones de estado, así como los sistemas de ecuaciones adjuntas. Además, el programa permite graficar los potenciales de acción del miocardio ventricular.

Este trabajo se organiza de la siguiente manera. En el Capítulo 1 se describe cómo se produce un potencial de acción, sus fases y las sustancias químicas que intervienen en él. En el Capítulo 2 se describe el modelo de Beeler-Reuter. En el Capítulo 3 se presenta una breve introducción al Control Óptimo y luego se formula el problema inverso, derivando las restricciones de los problemas con el control en las condiciones iniciales, mediante el método del lagrangiano. En el Capítulo 4 se explican los diferentes métodos numéricos utilizados en los dos programas. Luego, se describe la implementación de dichos métodos; se hace referencia a la resolución del sistema de ecuaciones de estado y al sistema de ecuaciones adjuntas. En el Capítulo 5 se muestran y discuten los resultados de los programas *InversoGradiente* e *InversoBFGS*, y también se discute la estabilidad de los parámetros del modelo de Beeler-Reuter. En el Capítulo 6 se presentan las conclusiones obtenidas en el presente trabajo, y las recomendaciones y posibles trabajos futuros que surgen a partir de este proyecto.

A continuación se presenta un esquema de los objetivos que se plantearon al inicio de esta investigación.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Estimar las condiciones iniciales de las sustancias químicas involucradas en la actividad eléctrica del corazón mediante un problema inverso que involucre el modelo de Beeler Reuter como ecuación de estado.

## Objetivos Específicos

- Simular la actividad eléctrica del corazón mediante el modelo de Beeler Reuter y determinar la influencia de las sustancias químicas involucradas.
- Plantear un problema inverso de estimación de parámetros para el modelo de Beeler Reuter y probar condiciones necesarias de optimalidad.
- Resolver numéricamente el problema inverso para encontrar las concentraciones iniciales de las sustancias químicas sensibles involucradas.

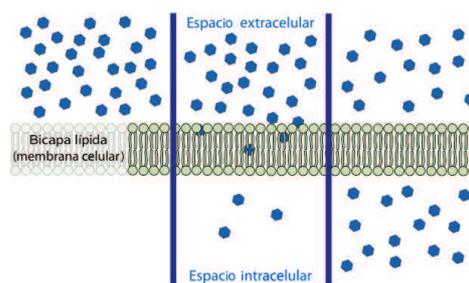
# CAPÍTULO 1

## Potencial de Acción

### 1.1 Transporte a través de la Membrana Celular

La membrana celular es la estructura externa de las células que separa el ambiente intracelular del extracelular. Está compuesta en su mayoría de lípidos, los mismos que están dispuestos en una capa doble [5]. La membrana provee una barrera que impide el movimiento libre de agua y otros iones entre el interior y el exterior celular; sin embargo, estas sustancias son esenciales para el funcionamiento y sustento vital de la célula. Para permitir el movimiento de los iones, la membrana celular cuenta con proteínas especializadas que se encuentran en su parte interna, externa, o bien la atraviesan formando un puente entre el interior y el exterior de la misma [2][6].

#### 1.1.1 Transporte no facilitado



*Figura 1.1: Difusión Simple.[7]*

Se da mediante la difusión simple; es un transporte pasivo que no requiere gasto de energía química ni de la intervención de moléculas proteicas. La difusión simple es el movimiento pasivo de moléculas desde regiones de alta a baja concentración hasta que se establece el equilibrio [8].(Ver figura 1.1)

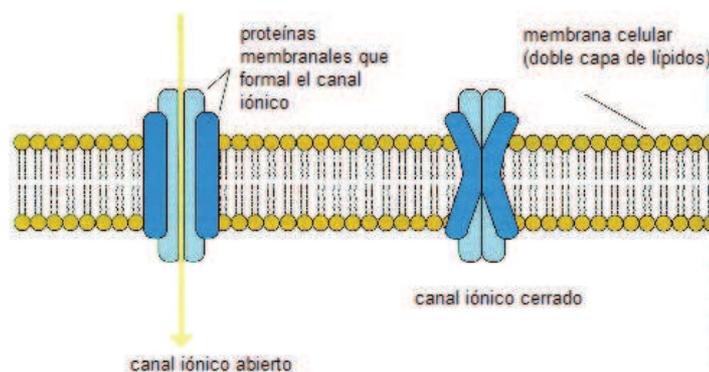
## 1.1.2 Transporte facilitado

### 1.1.2.1 Transporte pasivo facilitado

Se produce cuando algunas moléculas atraviesan la membrana por medio de proteínas (canales y transportadores).

- Canales iónicos

Los canales iónicos contienen poros que cuando se abren permiten el paso selectivo de iones específicos a través de la membrana celular [5][6]. Estos canales son una especie de compuertas que se abren o cierran en función de estímulos eléctricos (como voltajes), mecánicos o ante factores químicos. (Ver figura 1.2)



*Figura 1.2:* Un canal iónico puede estar abierto o cerrado, como resultado de cambios en las proteínas membranales que forman el canal.

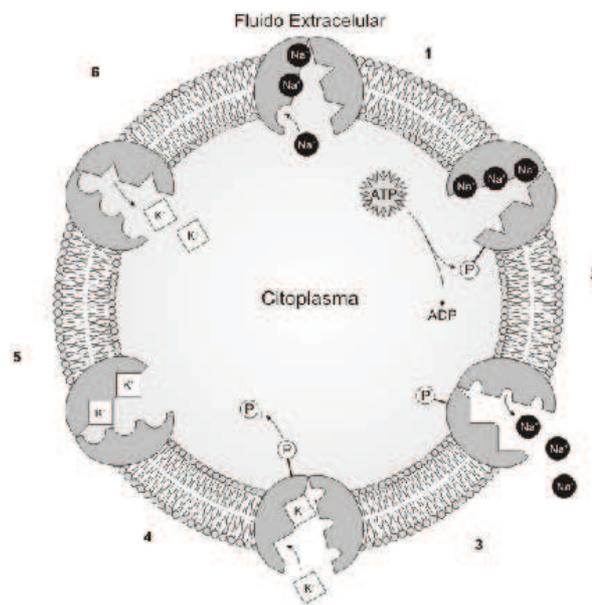
En este proyecto se hablará sobre canales iónicos selectivos para iones de sodio, potasio y calcio, que pueden ser dependientes de voltaje u operados por receptores. Los canales dependientes de voltaje se abren o cierran en respuesta a cambios en el *Potencial de Membrana*, mientras que los operados por receptores se abren o cierran en respuesta a señales químicas detectadas por receptores en la membrana celular [5].

### 1.1.2.2 Transporte activo

Durante el transporte activo los iones o moléculas son transportados a través de la membrana en contra del gradiente de concentración. Este proceso utiliza energía almacenada en el ATP [9], como la bomba de sodio - potasio.

- Bombas

En el caso de la transportación activa en las células cardíacas, se utiliza energía extra proveniente del ATP (Adenosín Trifosfato) para mover a los iones en dirección opuesta al desplazamiento impuesto por ciertas condiciones electroquímicas [5][10]. Este es el caso de la bomba de sodio-potasio (figura 1.3), que bombea iones de sodio hacia el exterior de la célula y al mismo tiempo bombea iones de potasio desde el exterior hacia el interior celular [11].



*Figura 1.3: Proceso que realiza la Bomba de Sodio - Potasio.*

El funcionamiento de esta bomba se puede explicar en seis pasos (ver figura 1.3):

1. Tres iones  $Na^+$  se unen a una proteína y esto estimula la fosforilación del ATP, que ahora se convierte en ADP.
2. La fosforilación hace que la proteína cambie su forma.
3. El cambio de forma produce la expulsión de los iones  $Na^+$  al exterior celular, mientras que dos iones  $K^+$  se unen a la proteína.
4. La unión de los iones  $K^+$  libera un fosfato.

5. La pérdida del fosfato hace que la proteína retome su forma original.
6. Los iones  $K^+$  son expulsados y nuevamente los iones  $Na^+$  toman sus lugares en la proteína. El ciclo se repite.

### 1.1.3 Transporte vesicular

Es el transporte de macromoléculas, partículas grandes y fluidos. Cuando el transporte se realiza desde el interior hacia el exterior de la célula se conoce como *exocitosis*; por medio de ella se forman vesículas que se fusionan con la membrana celular para secretar, por ejemplo, enzimas u hormonas. Si el transporte se realiza desde el exterior hacia el interior de la célula, se llama *endocitosis*; en este proceso la membrana forma vesículas que ingresan llevando partículas grandes (*fagocitosis*), partículas pequeñas (*pinocitosis*), o partículas específicas (*endocitosis mediada por receptores*). [12].

## 1.2 Potenciales Transmembrana

El transporte activo de iones genera *gradientes iónicos* que dan origen a una diferencia de potencial en la membrana celular. La diferencia de potencial en la membrana  $V_m$ , también es conocida como *potencial de membrana* y se define como la diferencia de potencial entre la parte interna y externa de la membrana celular:

$$V_m = V_i - V_e,$$

donde  $V_i$  es el potencial eléctrico intracelular y  $V_e$  es el potencial eléctrico extracelular.

En reposo, el interior de una membrana está cargado negativamente con respecto al exterior; por lo general el *potencial de reposo* transmembrana está entre  $-80mV$  y  $-90mV$  en el tejido ventricular [2]. Si el potencial de membrana se hace menos negativo, el proceso se llama *despolarización*, y si se hace más negativo el proceso se llama *hiperpolarización*. (Ver figura 1.4)

Las distribuciones iónicas que generan el potencial de membrana están fuera del equilibrio. Si las concentraciones se equilibraran, la diferencia de potencial que se establecería en la membrana se conoce como *Potencial de Nernst*, y está dado por:

$$E_y = \frac{RT}{FZ} \ln\left(\frac{[y]_o}{[y]_i}\right), \quad (1.1)$$

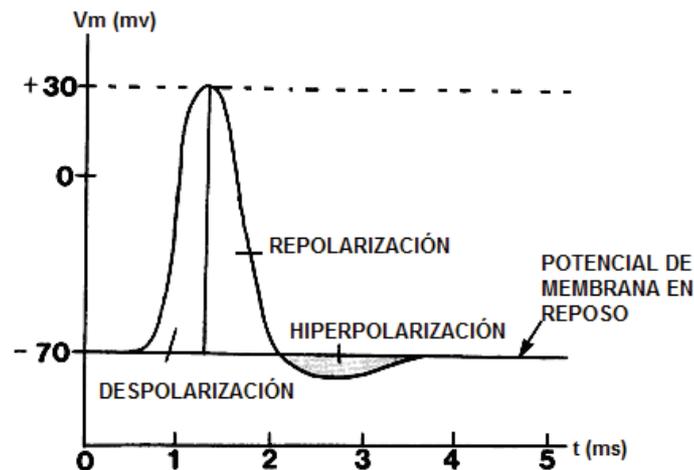


Figura 1.4: Polarización de la membrana celular.

donde "y" es un ion,  $R$  es la constante universal de gas,  $T$  es la temperatura absoluta,  $Z$  es la valencia del ion  $y$ ,  $F$  es la constante de Faraday, y  $[y]_o$  y  $[y]_i$  son las concentraciones extracelular e intracelular del ion  $y$ , respectivamente.

La fuerza motriz que actúa sobre un ion específico es la diferencia entre el potencial de membrana y su potencial de Nernst. Cuando los iones flotan a través de canales iónicos, dan lugar a una corriente que viene dada por:

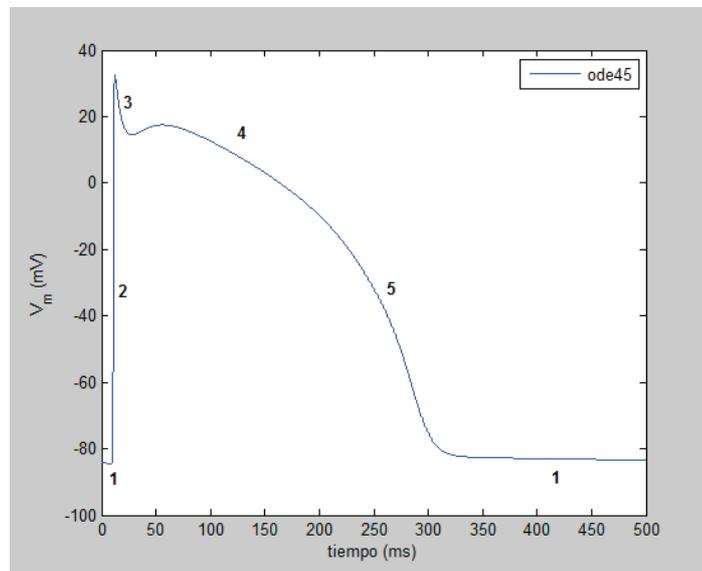
$$I_y = g_y(V_m - E_y) \quad (1.2)$$

Esta ecuación representa la ley de Ohm, donde  $I_y$  es la *intensidad de corriente* o *corriente transmembrana* llevada por el ion  $y$ ,  $g$  es la *conductancia* de la membrana, y la diferencia de potenciales,  $V_m - E_y$ , representa un *voltaje*.

### 1.3 Potencial de Acción Ventricular

Si la membrana se despolariza hasta un nivel crítico llamado *nivel umbral*, se genera un **potencial de acción**. Entonces, un potencial de acción es un cambio rápido en la polaridad de la membrana de negativo a positivo y de vuelta a negativo, en un determinado ciclo que dura unos milisegundos. El potencial de acción o impulso eléctrico viaja a lo largo de la membrana celular, llevando información entre tejidos [8]. El potencial de acción ventricular es un potencial de acción especializado que tiene lugar en el corazón y que presenta propiedades únicas necesarias para el funcionamiento del sistema de conducción eléctrica del corazón.

### 1.3.1 Fases del Potencial de Acción Ventricular



*Figura 1.5: Fases del Potencial de Acción Ventricular.*

- **Fase 1**

En reposo, los canales de sodio y potasio están cerrados, por lo que el potencial de reposo de la membrana se mantiene. La célula permanece en este período hasta que es activada por un estímulo eléctrico que normalmente proviene de una célula adyacente. Cuando debido a un estímulo el potencial de membrana pasa de  $-90mV$  a  $-70mV$ , se inicia la *fase 2*. (Ver figura 1.5).

- **Fase 2**

Se produce una despolarización rápida debido a la apertura de canales de sodio; esto genera un incremento de la conductancia de la membrana para el sodio ( $g_{Na}$ ), y por tanto también se incrementa la entrada de iones de sodio ( $I_{Na}$ ) al interior celular. A la vez, la conductancia para el potasio ( $g_K$ ) disminuye, y el potencial de membrana empieza a modificarse hasta alcanzar los  $20mV$ . (Ver figura 1.5).

- **Fase 3**

En esta fase se desactivan los canales de sodio y se activan las corrientes de potasio, produciéndose una pequeña repolarización. (Ver figura 1.5).

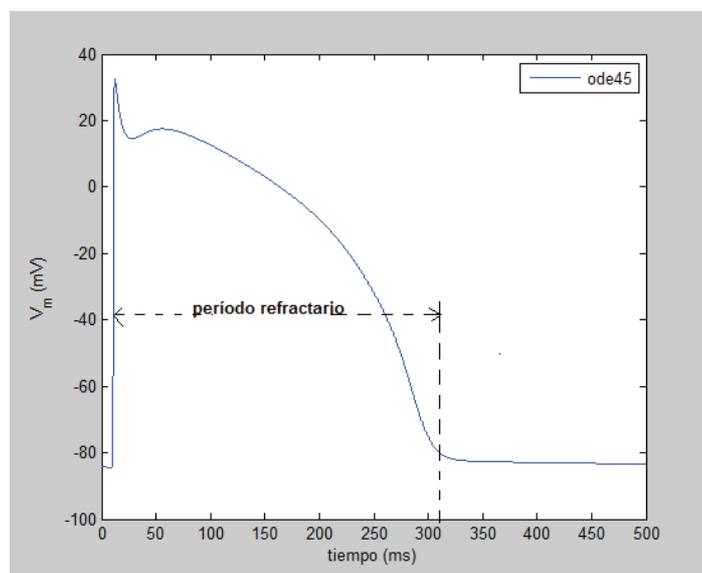
- **Fase 4**

Es la *meseta* del potencial de acción. Se produce debido a la compensación entre la salida de iones de potasio y la entrada de iones de calcio. (Ver figura 1.5).

- **Fase 5**

Es la fase de repolarización del potencial de acción. Los canales de calcio que estaban abiertos se desactivan y aumentan los iones de potasio; así el potencial de acción disminuye gradualmente. Algunas corrientes de potasio se desactivan cuando el potencial de membrana recupera un valor de  $-80mV$  a  $-85mV$ , y otras corrientes de potasio permanecen funcionando a través de la fase 1, contribuyendo con mantener el potencial de reposo. (Ver figura 1.5).

### 1.3.2 Período Refractario



*Figura 1.6: Período refractario del potencial de acción ventricular.*

No se puede producir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana siga despolarizada por el potencial de acción precedente [5][2][13]; esto se conoce como *período refractario* en un potencial de acción (Ver figura 1.6). El motivo de esto es que poco después del inicio del potencial de acción se desactivan los canales de sodio, o los de potasio o ambos, y ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a estos canales en ese momento abrirá las compuertas de desactivación. La única situación que permitirá que se vuelvan a abrir es que el potencial de membrana vuelva al nivel del potencial de membrana en reposo original o cerca del mismo.[13][14][15]. Entonces, en una pequeña fracción de segundo se abren las compuertas de desactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.[4]

# CAPÍTULO 2

## Modelo de Beeler-Reuter

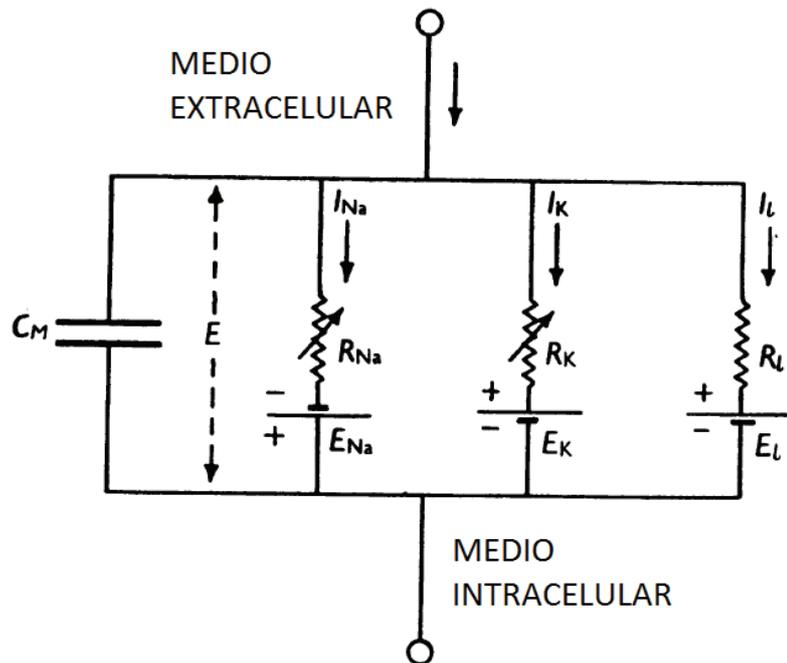
Antes de describir el modelo de Beeler-Reuter, es necesario mencionar el trabajo realizado por Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley, con respecto a los estudios que realizaron sobre el potencial de acción a través de la superficie de la membrana de un axón de calamar gigante.

Hodgkin y Huxley describieron los mecanismos iónicos subyacentes en la iniciación y propagación de los potenciales de acción en el axón de calamar gigante. La corriente a través de la membrana se representa por el circuito eléctrico de la figura 2.1. La corriente puede ser llevada a través de la membrana celular ya sea cargando la capacidad de la membrana o por el movimiento de los iones a través de las resistencias en paralelo con la capacidad. La corriente iónica es dividida en componentes llevados por iones de sodio y potasio ( $I_{Na}$  y  $I_K$ ), y una pequeña corriente de fuga ( $I_l$ ) compuesta por cloro y otros iones. Cada componente de la corriente iónica está determinada por una fuerza que puede ser medida como una diferencia de potencial eléctrico y un coeficiente de permeabilidad que tiene las dimensiones de una conductancia. Entonces, la corriente de sodio ( $I_{Na}$ ) es igual a la conductancia del sodio ( $g_{Na}$ ) multiplicada por la diferencia entre el potencial de membrana ( $E$ ) y el potencial de equilibrio para el ion de sodio ( $E_{Na}$ ). Ecuaciones similares se aplican a  $I_K$  y a  $I_l$  [4].

Para la descripción matemática, primero se divide la corriente total de la membrana en una corriente de capacidad y una corriente iónica:

$$I = C_m \frac{dV}{dt} + I_i, \quad (2.1)$$

donde  $I$  es la densidad de corriente de membrana total,  $I_i$  es la densidad de corriente iónica,  $V$  es el desplazamiento del potencial de membrana de su valor de



**Figura 2.1:** Circuito eléctrico que representa un segmento de membrana celular.  $R_{Na} = 1/g_{Na}$ ;  $R_K = 1/g_K$ ;  $R_l = 1/\bar{g}_l$ .  $R_{Na}$  y  $R_K$  varían con el tiempo y el potencial de membrana; las otras componentes son constantes [4].

reposito,  $C_m$  es la capacitancia de la membrana por unidad de área (que se asume constante), y  $t$  es el tiempo [4].

La justificación para esta ecuación es que es la más simple que puede ser usada y que entrega valores para la capacidad de la membrana que son independientes de la magnitud de  $V$ , y que no son afectados significativamente por la evolución en el tiempo de  $V$  (ver [15] y [4]). La evidencia de que la corriente de capacidad y la corriente iónica están en paralelo (como lo sugiere la ecuación 2.1) está dada por la similitud entre las corrientes iónicas medidas con  $\frac{dV}{dt} = 0$  y aquellas calculadas con  $-C_m \frac{dV}{dt}$ , con  $I = 0$  ([13][14]).

La corriente de la membrana se puede subdividir, separando la corriente iónica en los componentes llevados por los iones de sodio, potasio y otros iones (ver [4]):

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l \quad (2.2)$$

En [15] se demuestra que la permeabilidad iónica de la membrana puede expresarse en términos de las conductancias iónicas ( $g_{Na}$ ,  $g_K$ ,  $\bar{g}_l$ ). Las corrientes iónicas individuales se obtienen a partir de estas conductancias mediante las siguientes

relaciones:

$$I_{Na} = g_{Na}(E - E_{Na}),$$

$$I_K = g_K(E - E_K),$$

$$I_l = \bar{g}_l(E - E_l),$$

donde  $E_{Na}$  y  $E_K$  son los potenciales de Nernst para los iones de sodio y potasio; y  $E_l$  es el potencial en el cual la corriente de fuga debida al cloro y otros iones es igual a cero. Por aplicaciones prácticas, se suele escribir estas ecuaciones como:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na}), \quad (2.3)$$

$$I_K = g_K(V - V_K), \quad (2.4)$$

$$I_l = \bar{g}_l(V - V_l), \quad (2.5)$$

donde

$$V = E - E_r,$$

$$V_{Na} = E_{Na} - E_r,$$

$$V_K = E_K - E_r,$$

$$V_l = E_l - E_r,$$

y  $E_r$  es el valor absoluto del potencial de reposo.  $V$ ,  $V_{Na}$ ,  $V_K$  y  $V_l$  pueden entonces medirse directamente como desplazamientos del potencial de reposo.

Finalmente, también se puede describir las conductancias. El modelo de Hodgkin-Huxley describe la conductancia del potasio como  $g_K = \bar{g}_K n^4$ , donde  $\bar{g}_K$  es una constante con las dimensiones de conductancia/cm<sup>2</sup> [4].

La dependencia con respecto al tiempo de la compuerta  $n$  está dada por:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n, \quad (2.6)$$

donde  $\alpha_n$  y  $\beta_n$  son variables conocidas como *tasas constantes* que varían con el voltaje pero no con el tiempo (son funciones de  $V$  pero no de  $t$ );  $n$  es una variable adimensional que puede variar entre 0 y 1 [15][4][13].

Así mismo, se describe la conductancia del sodio:  $g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na}$ , donde  $\bar{g}_{Na}$  es constante. De manera similar que con el potasio, la dependencia con respecto al tiempo de las compuertas  $m$  y  $h$  están dadas por:

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m, \quad (2.7)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (2.8)$$

donde las  $\alpha$ 's y las  $\beta$ 's son funciones de  $V$  pero no de  $t$ .

La forma general para describir la dependencia con respecto al tiempo de cualquier compuerta "y", queda dada por la ecuación:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha_y(1 - y) - \beta_y y, \quad (2.9)$$

Usualmente  $\alpha_y$  y  $\beta_y$  son descritas por una formulación empírica, en general dependiente del voltaje. Se puede revisar más detalladamente la formulación de estas tasas y del modelo de Hodgkin-Huxley en [15] y [4].

## 2.1 Descripción del Modelo de Beeler-Reuter para el Potencial de Acción Ventricular

En 1976 G.W. Beeler y H. Reuter propusieron un modelo matemático del potencial de acción sobre las membranas de fibras miocárdicas ventriculares de los mamíferos. La construcción del modelo se basa, lo más cercanamente posible, en las corrientes iónicas que fueron medidas mediante métodos de fijación de voltaje [3].

El modelo incorpora cuatro corrientes iónicas formuladas matemáticamente en términos de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley; dos corrientes de entrada dependientes del tiempo y voltaje, la corriente de entrada de sodio excitadora,  $i_{Na}$ , y una corriente de entrada lenta secundaria,  $i_s$ , compuesta principalmente por iones de calcio. Una corriente de salida de potasio independiente del tiempo,  $i_{K1}$ , y una corriente de salida dependiente del tiempo y voltaje,  $i_{x1}$ , compuesta principalmente por iones de potasio [3][16]. Además, se pone un especial énfasis en el rol que juega la corriente debida a iones de calcio en la creación de la fase de la meseta en el potencial de acción [17].

### 2.1.1 Corriente de sodio $i_{Na}$

Es la corriente responsable de provocar la despolarización inicial en el potencial de acción (ver fase 2 1.3.1), y se produce debido a la entrada rápida de iones de sodio, hacia el interior de la célula.

Recordemos que una corriente se describe como una conductancia multiplicada por un voltaje. La conductancia de un canal permeable a  $Na^+$ , es expresada como la máxima conductancia  $\bar{g}_{Na}$  multiplicada por parámetros de activación e inactivación (apertura y cierre respectivamente), más una conductancia constante de sodio  $\bar{g}_{NaC}$ . El parámetro de activación  $m$  se adopta de la formulación que se explicó en el modelo de Hodgkin-Huxley. La inactivación corresponde a los cambios en el parámetro  $h$ , desde la unidad hasta cero, mientras que la reactivación corresponde al retorno de este parámetro a la unidad [3]. El proceso de reactivación es mucho más lento que el de inactivación, por lo tanto se introduce en el modelo un segundo parámetro de inactivación designado  $j$  [3], de tal manera que la formulación para la corriente de sodio es

$$i_{Na} = (\bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j + \bar{g}_{NaC})(V_m - E_{Na}) \quad (2.10)$$

$E_{Na}$  es el potencial de Nernst para iones de sodio y en este modelo toma el valor de  $50mV$ ,  $\bar{g}_{Na}$  y  $\bar{g}_{NaC}$  toman los valores de 4 y  $0,003mmho/cm^2$ , respectivamente [3]. Las variables  $m, h$  y  $j$  son las compuertas de activación e inactivación, que poseen tasas constantes fijadas por las siguientes expresiones descritas en [3]:

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{-(Vm + 47)}{\exp[-0,1(Vm + 47)] - 1} \\ \beta_m &= 40\exp[-0,056(Vm + 72)] \\ \alpha_h &= 0,126\exp[-0,25(Vm + 77)] \\ \beta_h &= \frac{1,7}{1 + \exp[-0,082(Vm + 22,5)]} \\ \alpha_j &= \frac{0,055\exp[-0,25(Vm + 78)]}{1 + \exp[-0,2(Vm + 78)]} \\ \beta_j &= \frac{0,3}{1 + \exp[-0,1(Vm + 32)]} \end{aligned} \quad (2.11)$$

### 2.1.2 Corriente de entrada lenta de calcio $i_s$

Esta corriente toma en consideración la captación de iones de calcio dentro de la célula, y juega un papel determinante en la aparición de la meseta en el potencial

de acción (ver fase 4 en 1.3.1). La corriente se describe con una conductancia máxima,  $\bar{g}_s$ , una compuerta de activación  $d$ , y una de inactivación  $f$ . La magnitud de la corriente iónica queda dada por

$$i_s = \bar{g}_s \cdot d \cdot f \cdot (V_m - E_s) \quad (2.12)$$

En el modelo,  $\bar{g}_s$  toma el valor de 0.09 [3]. Para tratar con la variación en la concentración intracelular de calcio,  $[Ca^{2+}]_i$ , en el transcurso de un potencial de acción, el potencial  $E_s$  fue calculado con la ecuación de Nernst [3], como

$$E_s = -82,3 - 13,0287 \cdot \ln([Ca^{2+}]_i) \quad (2.13)$$

La dependencia del tiempo de la concentración intracelular del calcio, es a su vez dependiente de la magnitud de  $i_s$  [3], y se describe por

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = -10^{-7}i_s + 0,07(10^{-7} - [Ca^{2+}]_i) \quad (2.14)$$

Las tasas constantes para las compuertas de activación e inactivación del calcio,  $d$  y  $f$ , son las siguientes (ver [3]):

$$\begin{aligned} \alpha_d &= 0,095 \frac{\exp[-0,01(V_m - 5)]}{1 + \exp[-0,072(V_m - 5)]} \\ \beta_d &= 0,07 \frac{\exp[-0,017(V_m + 44)]}{1 + \exp[0,05(V_m + 44)]} \\ \alpha_f &= 0,012 \frac{\exp[-0,008(V_m + 28)]}{1 + \exp[0,15(V_m + 28)]} \\ \beta_f &= 0,0065 \frac{\exp[-0,02(V_m + 30)]}{1 + \exp[-0,2(V_m + 30)]} \end{aligned} \quad (2.15)$$

### 2.1.3 Corriente saliente de potasio $i_{K_1}$ , independiente del tiempo

La evidencia experimental sugirió que, en segundo plano, existía una corriente independiente del tiempo producida por iones de potasio dentro de la célula ventricular [18]. Esta es una corriente de salida, cuya magnitud está dada por

$$i_{K_1} = 0,35 \left\{ \frac{4\{\exp[0,04(V_m + 85)] - 1\}}{\exp[0,08(V_m + 53)] + \exp[0,04(V_m + 53)]} + \frac{0,2(V_m + 23)}{1 - \exp[-0,04(V_m + 23)]} \right\} \quad (2.16)$$

### 2.1.4 Corriente saliente de potasio $i_{x_1}$ , dependiente del tiempo

Esta corriente está controlada por una sola compuerta  $x_1$ , y se expresa como

$$i_{x_1} = x_1 \cdot 0,8 \left\{ \frac{\exp[0,04(V_m + 77)] - 1}{\exp[0,04(V_m + 35)]} \right\} \quad (2.17)$$

Las tasas constantes para la compuerta  $x_1$  se calculan como sigue (ver [3]):

$$\begin{aligned} \alpha_{x_1} &= 0,0005 \frac{\exp[0,083(V_m + 50)]}{1 + \exp[0,057(V_m + 50)]} \\ \beta_{x_1} &= 0,0013 \frac{\exp[-0,06(V_m + 20)]}{1 + \exp[-0,04(V_m + 20)]} \end{aligned} \quad (2.18)$$

En las ecuaciones anteriores, las corrientes  $i$  están en  $\mu A/cm^2$ , los voltajes  $E, V$  están en  $mV$ , las conductancias  $g$  están en  $mmho/cm^2$ , y  $m, h, j, d, x_1$  y  $f$  son adimensionales [3].

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que modela el potencial de acción es el siguiente [3]:

$$\begin{aligned} \frac{dV_m}{dt} &= -\frac{1}{C_m} (i_{K_1} + i_{x_1} + i_{Na} + i_s - i_{stim}) \\ \frac{d[Ca]_i}{dt} &= -10^{-7} i_s + 0,07(10^{-7} - [Ca]_i) \\ \frac{dd}{dt} &= \alpha_d(1 - d) - \beta_d d \\ \frac{df}{dt} &= \alpha_f(1 - f) - \beta_f f \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \\ \frac{dj}{dt} &= \alpha_j(1 - j) - \beta_j j \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dx_1}{dt} &= \alpha_{x_1}(1 - x_1) - \beta_{x_1} x_1 \end{aligned} \quad (2.19)$$

Las células ventriculares no son autoexcitables, por lo tanto es preciso que se aplique un estímulo eléctrico externo  $i_{stim}$  inicial de corta duración [3], y suficientemente grande para que alcance un nivel umbral [11][6], dando así comienzo al potencial de acción. Las gráficas resultantes de resolver este sistema se presentan en el capítulo 4.

# CAPÍTULO 3

## Control Óptimo

El principal objetivo de este capítulo es obtener las condiciones de optimalidad para el problema inverso o de control óptimo.

### 3.1 Introducción al Control Óptimo

En esta sección se pondrá énfasis en la teoría de control óptimo de ecuaciones diferenciales ordinarias.

La teoría del control óptimo es una herramienta matemática poderosa que puede ser usada para tomar decisiones que involucran situaciones biológicas complejas; por ejemplo, el porcentaje de la población que debería ser vacunada mientras el tiempo transcurre en un modelo epidémico dado, que permita minimizar el número de infectados y el costo de implementar esta estrategia de vacunación. Otro ejemplo sería minimizar cierto virus mortal para la población, mientras que la droga curativa administrada se mantiene en niveles bajos; en tal caso, se podría modelizar los niveles del virus y de la droga como funciones del tiempo que aparecen juntas en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias [19]

El comportamiento del sistema dinámico subyacente es descrito por una **variable de estado**. Suponemos que existe una manera de dirigir el estado actuando sobre ella con una función de **control** adecuada. El control entra en el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias y afecta a la dinámica del sistema del estado. La meta es ajustar el control con el fin de maximizar (o minimizar) un determinado **funcional objetivo**. Un funcional se refiere a un mapeo de un determinado conjunto de funciones a los números reales (una integral por ejemplo) [19]. A menudo, este funcional va a equilibrar la meta deseada con el costo necesario para llegar a ella. El costo no siempre representa dinero, también puede referirse a efectos secundarios o daños causados por el control. En general, el funcional objetivo depende de una o más variables de estado y control, y, con frecuencia, está dado por una integral

de las variables de estado y / o control.

### 3.1.1 El Problema Fundamental y las Condiciones Necesarias

En un problema de control óptimo para ecuaciones diferenciales ordinarias, se llama  $u(t)$  al *control* y  $x(t)$  a la *variable de estado*. El estado o variable de estado satisface una ecuación diferencial que depende de la variable de control:

$$x'(t) = g(t, x(t), u(t)) \quad (3.1)$$

Mientras cambia el control, la solución a la ecuación diferencial también cambia. Entonces, se puede ver la relación control-estado como un mapeo  $u(t) \rightarrow x = x(u)$ . Se debe recordar que  $x$  es en realidad una función de la variable independiente  $t$ ; se escribe  $x(u)$  solamente para recordar la dependencia de  $u$ . El problema básico de control óptimo consiste en encontrar un control  $u(t)$  continuo a trozos y la variable de estado asociada  $x(t)$ , para maximizar el funcional objetivo dado. El problema se puede formular de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \max J(u) &= \int_{t_0}^T F(t, x(t), u(t)) dt \\ \text{suje}to \quad a & \quad x'(t) = f(t, x(t), u(t)) \\ & \quad x(t_0) = x_0 \\ & \quad x(T) \text{ libre} \\ & \quad u(t) \in U, \forall t \in [0, T] \end{aligned} \quad (3.2)$$

Se establece que  $x(T)$  sea libre, es decir que el valor de  $x(T)$  no tenga restricciones.

Como se estableció anteriormente, el espacio en el cual buscamos el control es el espacio de las funciones continuas a trozos. Asumiendo que  $F$  y  $f$  son continuas y que sus derivadas parciales con respecto a sus dos primeras componentes son continuas, se obtiene que la variable de estado pertenece al espacio de las funciones absolutamente continuas (su derivada no es absolutamente continua).

La ecuación (ecuaciones) de estado es una ecuación diferencial de primer orden. Si se involucran derivadas de orden superior, se las debe transformar en un sistema de ecuaciones de primer orden.

La principal técnica para un problema de control óptimo es resolver un conjunto de

*condiciones necesarias* que un control y su respectiva variable de estado deben satisfacer.

Las condiciones necesarias fueron desarrolladas por Pontryagin y sus colaboradores en 1950 [20]. Pontryagin introdujo la idea de las **funciones adjuntas** para añadir la ecuación diferencial al funcional objetivo. A continuación se escriben las condiciones apropiadas que las funciones adjuntas deberían satisfacer.

Supóngase que existe un control óptimo  $u^*$  (continuo a trozos), con  $x^*$  su variable de estado correspondiente. Esto es,  $J(u) \leq J(u^*) < \infty$  para todo control  $u$ . Sea  $h(t)$  una función continua a trozos y  $\epsilon \in \mathbb{R}$  una constante. Entonces

$$u^\epsilon(t) = u^*(t) + \epsilon h(t)$$

es otro control continuo a trozos.

Sea  $x^\epsilon$  el estado correspondiente al control  $u^\epsilon$ , es decir,  $x^\epsilon$  satisface

$$\frac{d}{dt}x^\epsilon(t) = f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \quad (3.3)$$

siempre que  $u^\epsilon$  sea continua. Como todas las trayectorias empiezan desde la misma posición, tomamos un  $x^\epsilon(t_0) = x_0$ . Luego,  $u^\epsilon(t) \rightarrow u^*(t)$  para todo  $t$  mientras  $\epsilon \rightarrow 0$ . Entonces, para todo  $t$

$$\left. \frac{\partial u^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0} = h(t)$$

Algo similar ocurre para  $x^\epsilon$ ; debido a las suposiciones hechas sobre  $f$ , se tiene que

$$x^\epsilon(t) \rightarrow x^*(t), \epsilon \rightarrow 0$$

para cada  $t$  fijo. Además, la derivada

$$\left. \frac{\partial x^\epsilon(t)}{\partial \epsilon} \right|_{\epsilon=0}$$

existe para cada  $t$ .

El funcional objetivo en  $u^\epsilon$  es

$$J(u^\epsilon) = \int_{t_0}^T F(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) dt$$

Sea  $\lambda(t)$  una función diferenciable por trozos en  $[t_0, T]$  a ser determinada. Por el

Teorema Fundamental del Cálculo tenemos que

$$\int_{t_0}^T \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt = \lambda(T)x^\epsilon(T) - \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0),$$

lo que implica que

$$\int_{t_0}^T \frac{d}{dt} [\lambda(t)x^\epsilon(t)] dt - \lambda(T)x^\epsilon(T) + \lambda(t_0)x^\epsilon(t_0) = 0.$$

Añadiendo esta expresión a  $J(u^\epsilon)$  se obtiene

$$\begin{aligned} J(u^\epsilon) &= \int_{t_0}^T [F(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \frac{d}{dt} (\lambda(t)x^\epsilon(t))] dt - \lambda(T)x^\epsilon(T) + \lambda(t_0)x_0 \\ &= \int_{t_0}^T [F(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t)f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] dt - \lambda(T)x^\epsilon(T) + \lambda(t_0)x_0. \end{aligned}$$

Como  $J$  alcanza su máximo en  $u^*$ , la derivada de  $J(u^\epsilon)$  con respecto a  $\epsilon$  (en la dirección  $h$ ) es cero, es decir,

$$0 = \left. \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \right|_{\epsilon=0} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\epsilon) - J(u^*)}{\epsilon}$$

El Teorema de la Convergencia dominada de Lebesgue [19][21][22] permite que el límite (y por ende la derivada) se mueva dentro de la integral; esto se debe al intervalo compacto de integración, y a la diferenciabilidad a trozos del integrando. Por lo tanto,

$$\begin{aligned} 0 &= \left. \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \right|_{\epsilon=0} \\ &= \int_{t_0}^T [F_x(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \lambda'(t)x^\epsilon(t) + \lambda(t)f_x(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t))] dt - \left. \frac{d}{d\epsilon} \lambda(T)x^\epsilon(T) \right|_{\epsilon=0}. \end{aligned}$$

Aplicando la regla de la cadena a  $F$  y  $f$  se sigue que

$$\begin{aligned} 0 &= \int_{t_0}^T \left[ F_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + F_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda'(t) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + \lambda(t) \left( f_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + f_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right) \right] \Big|_{\epsilon=0} dt \\ &\quad - \left. \lambda(T) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(T) \right|_{\epsilon=0}. \end{aligned}$$

(3.4)

Reordenando los términos de 3.4 tenemos

$$0 = \int_{t_0}^T \left[ (F_x + \lambda'(t) + \lambda(t)f_x) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t) \Big|_{\epsilon=0} + (F_u + \lambda(t)f_u) h(t) \right] dt - \lambda(T) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(T) \Big|_{\epsilon=0}. \quad (3.5)$$

Se desea elegir una función adjunta que simplifique 3.5, haciendo que los coeficientes de  $\frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t) \Big|_{\epsilon=0}$  se vuelvan cero. Para esto, se escoge la función adjunta  $\lambda(t)$  que satisfaga

$$\lambda'(t) = -[F_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)f_x(t, x^*(t), u^*(t))] \quad (3.6)$$

y la condición de frontera

$$\lambda(T) = 0 \quad (3.7)$$

Las ecuaciones 3.6 y 3.7 se conocen como **ecuación adjunta** y **condición de transversalidad**, respectivamente.

Ahora, 3.5 se reduce a

$$0 = \int_{t_0}^T (F_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)f_u(t, x^*(t), u^*(t))) h(t) dt$$

Como ésto es válido para cualquier función continua a trozos  $h(t)$ , es válido para

$$h(t) = F_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)f_u(t, x^*(t), u^*(t)).$$

En este caso

$$0 = \int_{t_0}^T (F_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)f_u(t, x^*(t), u^*(t)))^2 dt,$$

Lo que implica la **condición de optimalidad**

$$F_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \lambda(t)f_u(t, x^*(t), u^*(t)) = 0, \forall t_0 \leq t \leq T.$$

Estas ecuaciones forman el conjunto de condiciones necesarias que tanto el con-

trol óptimo como el estado deben satisfacer. Se pueden generar las condiciones necesarias anteriores, a partir del **Hamiltoniano**  $H$ , que se define como sigue

$$H(t, x, u, \lambda) = F(t, x, u) + \lambda f(t, x, u) \quad (3.8)$$

Maximizando  $H$  con respecto a  $u$  en  $u^*$ , se obtienen las condiciones anteriores en términos del hamiltoniano:

- Condición de optimalidad

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Rightarrow F_u + \lambda f_u = 0$$

- Ecuación adjunta

$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} = 0 \Rightarrow \lambda' = -(F_x + \lambda f_x)$$

- Condición de transversalidad

$$\lambda(T) = 0$$

### 3.1.2 El Principio del Máximo de Pontryagin

Si  $u^*(t)$  y  $x^*(t)$  son óptimos para el problema 3.2, entonces existe una variable adjunta diferenciable a trozos  $\lambda(t)$  tal que

$$H(t, x^*(t), u(t), \lambda(t)) \leq H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t)) \quad (3.9)$$

para todos los controles  $u$  en cada tiempo  $t$ , donde el Hamiltoniano  $H$  es

$$H = f(t, x(t), u(t)) + \lambda(t)f(t, x(t), u(t)),$$

y

$$\begin{aligned} \lambda'(t) &= -\frac{\partial H(t, x^*(t), u^*(t), \lambda(t))}{\partial x} \\ \lambda(T) &= 0 \end{aligned}$$

A la condición 3.9 se le conoce precisamente como *principio del máximo*. Anteriormente se mostró que  $H_u = 0$  en  $u^*$  para cada  $t$ ; es decir que  $H$  tiene un punto crítico en la variable  $u$ , en  $u^*$ , para cada  $t$ .

En el caso en el que  $H$  es lineal con respecto a  $u$ , el problema se reduce a determinar en qué extremo del intervalo considerado se alcanza el máximo.

Se denomina sistema Hamiltoniano a las ecuaciones

$$x' = \frac{\partial H}{\partial \lambda} \quad (3.10)$$

$$\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad (3.11)$$

y la condición de transversalidad para determinar el estado final es  $\lambda(T) = 0$ .

### 3.1.3 Control Óptimo de Varias Variables

A menudo se examinan problemas con más de una variable de control y de estado. Por ejemplo, considérese un sistema para modelar los antibióticos que combaten una infección viral. Además del número de partículas virales en la sangre, también debería tomarse en cuenta el número de anticuerpos o células sanguíneas blancas. Estas cantidades se representarían como variables de estado adicionales. Si a esto se suma el hecho de que el paciente está tomando dos clases de antibióticos que hacen que el cuerpo genere anticuerpos en diferentes tiempos o tasas, también se necesitarían dos variables de control por separado. A continuación se describe un problema de control óptimo con varias variables de estado, así como de control.

Sea  $n$  el número de variables de estado,  $m$  el número de variables de control, y  $\phi$  una función de costo. El problema se define como

$$\begin{aligned} \max_{u_1, \dots, u_m} \quad & \int_{t_0}^T F(t, x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t)) dt + \phi(x_1(T), \dots, x_n(T)) \\ \text{suje}to \quad & a \\ & x'_i(t) = f_i(t, x_1(t), \dots, x_n(t), u_1(t), \dots, u_m(t)), \\ & x_i(t_0) = x_{i0} \forall i = 1, \dots, n, \end{aligned} \quad (3.12)$$

donde  $F$  y  $f$  son continuamente diferenciables en todas las variables. No se necesitan restricciones sobre  $m$  y  $n$ . De hecho, es aceptable que  $m < n, m = n$ , o que  $m > n$ . Usando notación vectorial, el problema queda como

$$\begin{aligned} \max_{\vec{u}} \quad & \int_{t_0}^T F(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) dt + \phi(\vec{x}(T)) \\ \text{suje}to \quad & a \\ & \vec{x}'(t) = \vec{f}(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)), \\ & \vec{x}(t_0) = \vec{x}_0. \end{aligned} \quad (3.13)$$

Sea  $\vec{u}^*$  el vector de controles óptimos y  $\vec{x}^*$  el vector de las correspondientes va-

riables de estado. Para  $n$  estados son necesarias  $n$  adjuntas, una por cada estado. Entonces se introduce un vector de funciones diferenciables a trozos  $\vec{\lambda}(t) = [\lambda_1(t), \dots, \lambda_n(t)]$ , donde cada  $\lambda_i$  es la variable adjunta correspondiente a  $x_i$ . El Hamiltoniano se define como sigue:

$$H(t, \vec{x}, \vec{u}, \vec{\lambda}) = F(t, \vec{x}, \vec{u}) + \vec{\lambda}(t) \cdot \vec{f}(t, \vec{x}, \vec{u}). \quad (3.14)$$

Esencialmente por los mismos argumentos expuestos anteriormente, las variables satisfacen las mismas condiciones de optimalidad, transversalidad y ecuación adjunta, para cada componente del vector. Es decir,  $\vec{u}^*$  maximiza  $H(t, \vec{x}^*, \vec{u}, \vec{\lambda})$  con respecto a  $\vec{u}$  en cada  $t$ , y  $\vec{u}^*$ ,  $\vec{x}^*$  y  $\vec{\lambda}$  satisfacen

$$\begin{aligned} x'_i(t) &= \frac{\partial H}{\partial \lambda_i} = f_i(t, \vec{x}, \vec{u}), x_i(t_0) = x_{i0}, \forall i = 1, \dots, n \\ \lambda'_j(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x_j}, \lambda_j(t_1) = \phi_{x_j}(\vec{x}(t_1)), \forall j = 1, \dots, n \\ 0 &= \frac{\partial H}{\partial u_k} \quad \text{en } u_k^*, \forall k = 1, \dots, m \end{aligned}$$

donde

$$H(t, \vec{x}, \vec{u}, \vec{\lambda}) = F(t, \vec{x}, \vec{u}) + \sum_{i=1}^n \lambda_i(t) f_i(t, \vec{x}, \vec{u}).$$

## 3.2 Obtención del Sistema de Optimalidad

### 3.2.1 Lagrangianos

Recordemos el problema 3.2; el sistema de optimalidad que se describe ahí también puede formularse usando el *Lagrangiano*:

$$L(x(t), u(t), \lambda(t)) := \int_{t_0}^T F(t, x(t), u(t)) dt - \int_{t_0}^T \lambda(t)(x' - f(t, x(t), u(t))) dt \quad (3.15)$$

Mediante  $L$  se puede eliminar la restricción del problema 3.2, incluso, se pueden obtener la ecuación adjunta, la condición de transversalidad, la condición de optimalidad y la misma restricción de 3.2 mediante los gradientes de  $L$ .

Para obtener la restricción del problema, derivamos con respecto a  $\lambda$  en una dirección  $w$  e igualamos a cero:

$$\begin{aligned}
\nabla_{\lambda} L = \frac{\partial L}{\partial \lambda} \cdot w &= - \int_0^T (x' - f(t, x(t), u(t))) w(t) dt \\
\Rightarrow x' - f(t, x(t), u(t)) &= 0 \\
x' &= f(t, x(t), u(t)) \quad \text{restricción}
\end{aligned} \tag{3.16}$$

Para obtener la ecuación adjunta y la condición de transversalidad, derivamos con respecto a  $x$  en una dirección  $v$  con  $v(0) = 0$ , e igualamos a cero:

$$\begin{aligned}
\nabla_x L = \frac{\partial L}{\partial x} \cdot v &= \int_0^T F_x(t, x(t), u(t)) v(t) dt - \int_0^T \lambda(t) (v' - f_x(t, x(t), u(t)) v(t)) dt \\
&= \int_0^T F_x(t, x(t), u(t)) v(t) dt - \lambda(t) v(t) \Big|_0^T + \int_0^T \lambda' v(t) dt + \\
&\quad \int_0^T \lambda(t) f_x(t, x(t), u(t)) v(t) dt \\
\Rightarrow \int_0^T (F_x(t, x(t), u(t)) + \lambda' + \lambda(t) f_x(t, x(t), u(t))) v(t) dt - \lambda(t) v(t) \Big|_0^T &= 0 \\
\lambda(T) &= 0 \quad \text{condición de transversalidad} \\
\lambda' &= -(F_x + \lambda f_x) = -\frac{\partial H}{\partial x} \quad \text{ecuación adjunta}
\end{aligned} \tag{3.17}$$

Para obtener la condición de optimalidad, derivamos con respecto a  $u$  en una dirección  $g$  e igualamos a cero:

$$\begin{aligned}
\nabla_u L = \frac{\partial L}{\partial u} \cdot g &= \int_0^T F_u(t, x(t), u(t)) g(t) dt - \int_0^T \lambda(t) f_u(t, x(t), u(t)) g(t) dt \\
&= \int_0^T (F_u(t, x(t), u(t)) + \lambda(t) f_u(t, x(t), u(t))) g(t) dt \\
\Rightarrow F_u(t, x(t), u(t)) + \lambda(t) f_u(t, x(t), u(t)) &= 0 \\
\frac{\partial H}{\partial u} &= F_u(t, x(t), u(t)) + \lambda(t) f_u(t, x(t), u(t)) = 0 \quad \text{condición de optimalidad}
\end{aligned} \tag{3.18}$$

### 3.3 El Control en las Condiciones Iniciales

En el presente estudio se tiene un problema con el control en las condiciones iniciales, de la forma:

$$\begin{aligned} \min \quad & \int_0^T F(t, x(t)) + \frac{\alpha}{2T} u^2 dt \\ \text{suje}to \quad & a \quad x'(t) = f(t, x(t)) \\ & x(0) = u \end{aligned} \quad (3.19)$$

La teoría es escasa en el caso de las condiciones iniciales, por lo que a continuación se derivan esas condiciones iniciales con el método del lagrangiano. El hamiltoniano y el lagrangiano para nuestro problema son los siguientes:

$$H = F(t, x(t)) + \frac{\alpha}{2T} u^2 + \lambda f(t, x(t)) \quad (3.20)$$

$$\begin{aligned} L(x(t), u(t), \lambda(t)) = & \int_0^T F(t, x(t)) dt + \frac{\alpha}{2} u^2 - \int_0^T \lambda(t)(x' - f(t, x(t))) dt \\ & - \xi(x(0) - u) \end{aligned} \quad (3.21)$$

Igualando a cero las derivadas de  $L$  se obtienen las condiciones para el problema.

La restricción es  $x' = f(t, x(t))$ :

$$\begin{aligned} \nabla_{\lambda} L = \frac{\partial L}{\partial \lambda} w &= - \int_0^T (x' - f(t, x(t))) w dt = 0 \\ \Rightarrow x' &= f(t, x(t)) \end{aligned} \quad (3.22)$$

La condición de transversalidad es  $\lambda(T) = 0$ , mientras que  $\lambda(0) = \xi$  y la ecuación adjunta es  $\lambda' = -\frac{\partial H}{\partial x}$ :

$$\begin{aligned} \nabla_x L &= \frac{\partial L}{\partial x} v = \int_0^T F_x(t, x(t)) v(t) dt - \lambda(t) v(t) \Big|_0^T + \int_0^T \lambda' v(t) dt + \\ & \int_0^T \lambda(t) f_x(t, x(t)) v(t) dt - \xi v(0) \\ &= \int_0^T [F_x(t, x(t)) + \lambda' + \lambda f_x(t, x(t))] v(t) dt - \lambda(T) v(T) + \\ & \lambda(0) v(0) - \xi v(0) = 0 \end{aligned} \quad (3.23)$$

(3.24)

Como  $v$  es una dirección arbitraria, si  $v(0) = v(T) = 0$ , entonces:

$$[F_x(t, x(t)) + \lambda' + \lambda f_x(t, x(t))]v(t) = 0 \quad (3.25)$$

Si se cumple la condición 3.25 y si  $v(0) = 0$ , entonces:

$$\lambda(T)v(T) = 0 \quad (3.26)$$

Si se cumplen las condiciones 3.25 y 3.26, entonces:

$$\lambda(0)v(0) - \xi v(0) = 0 \quad (3.27)$$

Y así,

$$\begin{aligned} \lambda' &= -(F_x(t, x(t)) + \lambda f_x(t, x(t))) = -\frac{\partial H}{\partial x} \\ \lambda(T) &= 0 \\ \lambda(0) &= \xi \end{aligned}$$

Finalmente, de la condición de optimalidad tenemos:

$$\begin{aligned} \nabla_u L &= \alpha u g + \xi g = \frac{\partial H}{\partial u} g \\ \Rightarrow \alpha u + \xi &= 0 \end{aligned}$$

Como  $\lambda(0) = \xi$  y  $\alpha u + \xi = 0$ , entonces  $\lambda(0) + \alpha u = 0$ .

En síntesis, las condiciones para el sistema que va a desarrollarse para optimizar las condiciones iniciales del modelo de Beeler-Reuter tienen la siguiente estructura:

$$\begin{aligned} x' &= f(t, x(t)) \\ \lambda' &= -\frac{\partial H}{\partial x} \\ 0 &= \lambda(T) \\ 0 &= \lambda(0) + \alpha u \end{aligned} \quad (3.28)$$

### 3.4 Formulación del Problema Inverso (Control Óptimo en las Condiciones Iniciales) para el Modelo de Beeler-Reuter

Recordando las condiciones de 3.28, la forma general del problema para optimizar las condiciones iniciales de Beeler-Reuter puede verse de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
 \min \quad & \int_0^T F(t, x(t)) + \frac{\alpha}{2T} (u_1^2 + u_2^2 + \dots + u_n^2) dt & (3.29) \\
 \text{sujeto a} \quad & \\
 & x'_1 = f_1(t, x_1(t), \dots, x_n(t)) \quad x_1(0) = u_1 \\
 & \vdots \\
 & x'_n = f_n(t, x_1(t), \dots, x_n(t)) \quad x_n(0) = u_n
 \end{aligned}$$

El Hamiltoniano está dado por:

$$H = F(t, x(t)) + \frac{\alpha}{2T} \|u\|_{\mathbb{R}}^2 + \sum_{i=1}^n \lambda_i f_i \quad (3.30)$$

Las ecuaciones de estado están dadas por:

$$\begin{aligned}
 x'_1 &= f_1(t, x_1(t), \dots, x_n(t)) \\
 &\vdots \\
 x'_n &= f_n(t, x_1(t), \dots, x_n(t))
 \end{aligned} \quad (3.31)$$

Las ecuaciones adjuntas están dadas por:

$$\begin{aligned}
 \lambda'_1 &= -\frac{\partial H}{\partial x_1} \\
 &\vdots \\
 \lambda'_n &= -\frac{\partial H}{\partial x_n}
 \end{aligned} \quad (3.32)$$

Las condiciones de transversalidad están dadas por:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1(T) &= 0 \\
 &\vdots \\
 \lambda_n(T) &= 0
 \end{aligned} \quad (3.33)$$

Y finalmente, de la condición de optimalidad se obtiene:

$$\begin{aligned}\lambda_1(0) &= -\alpha u_1 \\ &\vdots \\ \lambda_n(0) &= -\alpha u_n\end{aligned}\tag{3.34}$$

En síntesis, para todo  $i \in \{1, \dots, 8\}$ , se tiene:

$$\begin{aligned}x'_i &= f_i(t, x(t)) \\ \lambda'_i &= -\frac{\partial H}{\partial x_i} \\ \lambda_i(T) &= 0 \\ \lambda_i(0) &= -\alpha u_i\end{aligned}$$

En el presente estudio, lo que se quiere encontrar es el control  $u$ , es decir el vector de condiciones iniciales, que permita aproximar de la mejor manera el potencial de membrana calculado  $V$ , con el potencial de membrana medido  $Z$  que ha sido obtenido como resultado de varios experimentos (potencial de membrana que se describe en el Capítulo 2). Dicho de otra manera, se quiere minimizar las distancias entre  $V$  y  $Z$ , controlando las condiciones iniciales de los parámetros que más influyen en el potencial de membrana.

La formulación del problema inverso se parece a la de un problema de control óptimo, que consiste en definir el funcional objetivo y las condiciones a las que está sujeto dicho funcional, y a partir de ello, construir el Hamiltoniano y las ecuaciones adjuntas. Luego se debe definir el gradiente del funcional de un problema reducido, obtenido a partir de nuestro problema de optimización. A continuación se presenta el problema que fue resuelto en este proyecto:

El funcional:

$$\min \int_0^T (V - Z)^2 + \frac{\alpha}{2T} (u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2 + u_5^2 + u_6^2 + u_7^2 + u_8^2) dt \tag{3.35}$$

donde  $V$  es el potencial de membrana teórico y  $Z$  es el potencial de membrana medido. Este funcional está sujeto a las ecuaciones de Beeler-Reuter (ocho ecuaciones de estado):

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1 - m) - \beta_m(V)m \tag{3.36}$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1 - h) - \beta_h(V)h \quad (3.37)$$

$$\frac{dj}{dt} = \alpha_j(V)(1 - j) - \beta_j(V)j \quad (3.38)$$

$$\frac{dd}{dt} = \alpha_d(V)(1 - d) - \beta_d(V)d \quad (3.39)$$

$$\frac{df}{dt} = \alpha_f(V)(1 - f) - \beta_f(V)f \quad (3.40)$$

$$\frac{dx_1}{dt} = \alpha_{x_1}(V)(1 - x_1) - \beta_{x_1}(V)x_1 \quad (3.41)$$

$$\frac{d[Ca]_i}{dt} = -10^{-7}i_s + 0,07(10^{-7} - [Ca]_i) \quad (3.42)$$

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} = & -\frac{1}{C_m} \left( 0,35 \left( \frac{4(\exp[0,04(V + 85)] - 1)}{\exp[0,08(V + 53)] + \exp[0,04(V + 53)]} + \right. \right. \\ & \left. \left. \frac{0,2(V + 23)}{1 - \exp[-0,04(V + 23)]} \right) + 0,8x_1 \frac{\exp[0,04(V + 77)] - 1}{\exp[0,04(V + 35)]} + \right. \\ & \left. (\bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j + \bar{g}_{NaC})(V - E_{Na}) + \bar{g}_s \cdot d \cdot f(V - E_s) - i_{stim} \right) \end{aligned} \quad (3.43)$$

donde  $m, h, j, d, f, x_1, [Ca]_i$  y  $V$  son los parámetros descritos en el Capítulo 2, y las compuertas de activación e inactivación  $\alpha(V)$  y  $\beta(V)$  son las siguientes:

$$\begin{aligned} \alpha_m(V) &= \frac{-(V + 47)}{\exp[-0,1(V + 47)] - 1} \\ \beta_m(V) &= 40\exp[-0,056(V + 72)] \\ \alpha_h(V) &= 0,126\exp[-0,25(V + 77)] \\ \beta_h(V) &= \frac{1,7}{1 + \exp[-0,082(V + 22,5)]} \\ \alpha_j(V) &= \frac{0,055\exp[-0,25(V + 78)]}{1 + \exp[-0,2(V + 78)]} \\ \beta_j(V) &= \frac{0,3}{1 + \exp[-0,1(V + 32)]} \\ \alpha_d(V) &= 0,095 \frac{\exp[-0,01(V - 5)]}{1 + \exp[-0,072(V - 5)]} \\ \beta_d(V) &= 0,07 \frac{\exp[-0,017(V + 44)]}{1 + \exp[0,05(V + 44)]} \\ \alpha_f(V) &= 0,012 \frac{\exp[-0,008(V + 28)]}{1 + \exp[0,15(V + 28)]} \\ \beta_f(V) &= 0,0065 \frac{\exp[-0,02(V + 30)]}{1 + \exp[-0,2(V + 30)]} \\ \alpha_{x_1}(V) &= 0,0005 \frac{\exp[0,083(V + 50)]}{1 + \exp[0,057(V + 50)]} \\ \beta_{x_1}(V) &= 0,0013 \frac{\exp[-0,06(V + 20)]}{1 + \exp[-0,04(V + 20)]} \end{aligned}$$

Con la información anterior y recordando la ecuación 3.30, el Hamiltoniano queda como sigue:

$$H = (V - Z)^2 + \frac{\alpha}{2T}(u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2 + u_5^2 + u_6^2 + u_7^2 + u_8^2) + \lambda_1 \frac{dm}{dt} + \lambda_2 \frac{dh}{dt} + \lambda_3 \frac{dj}{dt} + \lambda_4 \frac{dd}{dt} + \lambda_5 \frac{df}{dt} + \lambda_6 \frac{dx_1}{dt} + \lambda_7 \frac{d[Ca]_i}{dt} + \lambda_8 \frac{dV}{dt} \quad (3.44)$$

Reemplazando las ecuaciones de estado, el Hamiltoniano toma la siguiente forma:

$$H = (V - Z)^2 + \frac{\alpha}{2T}(u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2 + u_5^2 + u_6^2 + u_7^2 + u_8^2) + \lambda_1(\alpha_m(V)[1 - m] - m\beta_m(V)) + \lambda_2(\alpha_h(V)[1 - h] - h\beta_h(V)) + \lambda_3(\alpha_j(V)[1 - j] - j\beta_j(V)) + \lambda_4(\alpha_d(V)[1 - d] - d\beta_d(V)) + \lambda_5(\alpha_f(V)[1 - f] - f\beta_f(V)) + \lambda_6(\alpha_{x_1}(V)[1 - x_1] - x_1\beta_{x_1}(V)) + \lambda_7(-10^{-7}i_s + 0,07(10^{-7} - [Ca]_i)) - \lambda_8 \frac{1}{C_m} (0,35 \frac{4(\exp[0,04(V + 85)] - 1)}{\exp[0,08(V + 53)] + \exp[0,04(V + 53)]} + \frac{0,2(V + 23)}{1 - \exp[-0,04(V + 23)]}) + 0,8x_1 \frac{\exp[0,04(V + 77)] - 1}{\exp[0,04(V + 35)]} + (\bar{g}_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot j + \bar{g}_{NaC})(V - E_{Na}) + \bar{g}_s \cdot d \cdot f(V - E_s) - i_{stim} \quad (3.45)$$

Las ecuaciones adjuntas son las siguientes:

$$\lambda'_1(t) = -\frac{\partial H}{\partial m} = \lambda_1(\alpha_m(V) + \beta_m(V)) + \frac{3\lambda_8}{C_m} \bar{g}_{Na} m^2 h j (V - E_{Na}) \quad (3.46)$$

$$\lambda'_2(t) = -\frac{\partial H}{\partial h} = \lambda_2(\alpha_h(V) + \beta_h(V)) + \frac{\lambda_8}{C_m} \bar{g}_{Na} m^3 j (V - E_{Na}) \quad (3.47)$$

$$\lambda'_3(t) = -\frac{\partial H}{\partial j} = \lambda_3(\alpha_j(V) + \beta_j(V)) + \frac{\lambda_8}{C_m} \bar{g}_{Na} m^3 h (V - E_{Na}) \quad (3.48)$$

$$\lambda'_4(t) = -\frac{\partial H}{\partial d} = \lambda_4(\alpha_d(V) + \beta_d(V)) + 10^{-7} \lambda_7 \bar{g}_s f (V - E_s) + \frac{\lambda_8}{C_m} \bar{g}_s f (V - E_s) \quad (3.49)$$

$$\lambda'_5(t) = -\frac{\partial H}{\partial f} = \lambda_5(\alpha_f(V) + \beta_f(V)) + 10^{-7} \lambda_7 \bar{g}_s d (V - E_s) + \frac{\lambda_8}{C_m} \bar{g}_s d (V - E_s) \quad (3.50)$$

$$\lambda'_6(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_1} = \lambda_6(\alpha_{x_1}(V) + \beta_{x_1}(V)) + \frac{0,8\lambda_8 \exp[0,04(V + 77)] - 1}{C_m \exp[0,04(V + 35)]} \quad (3.51)$$

$$\lambda'_7(t) = -\frac{\partial H}{\partial [Ca]_i} = 0,07 + \frac{13,0287 \cdot 10^{-7} \lambda_7 \bar{g}_s df}{[Ca]_i} + \frac{13,0287 \lambda_8 \bar{g}_s df}{C_m [Ca]_i} \quad (3.52)$$

$$\lambda'_8(t) = -\frac{\partial H}{\partial V} = -2(V - Z) - \lambda_1([1 - m]\alpha'_m(V) - m\beta'_m(V)) - \lambda_2([1 - h]\alpha'_h(V) - h\beta'_h(V)) - \lambda_3([1 - j]\alpha'_j(V) - j\beta'_j(V)) - \lambda_4([1 - d]\alpha'_d(V) - d\beta'_d(V)) - \lambda_5([1 - f]\alpha'_f(V) - f\beta'_f(V)) - \lambda_6([1 - x_1]\alpha'_{x_1}(V) - x_1\beta'_{x_1}(V)) - \lambda_7(-10^{-7} \bar{g}_s df) \quad (3.53)$$

$$\begin{aligned}
& + \frac{\lambda_8}{C_m} \left( 0,35 \left( \frac{0,16 \exp(0,04(85 + V))}{\exp(0,04(53 + V)) + \exp(0,08(53 + V))} \right. \right. \\
& \left. \left. - \frac{4(0,04 \exp(0,04(53 + V)) + 0,08 \exp(0,08(53 + V)))(-1 + \exp(0,04(85 + V)))}{(\exp(0,04(53 + V)) + \exp(0,08(53 + V)))^2} \right) \right. \\
& \left. - \frac{0,008 \exp(-0,04(23 + V))(23 + V)}{(1 - \exp(-0,04(23 + V)))^2} + \frac{0,2}{1 - \exp(-0,04(23 + V))} \right) \\
& + 0,09d \cdot f + 0,003 + 4h \cdot j \cdot m^3 + 0,032 \exp(-0,04(35 + V) + 0,04(77 + V))x_1 \\
& - 0,032 \exp(-0,04(35 + V))(-1 + \exp(0,04(77 + V)))x_1
\end{aligned}$$

Para finalizar con la formulación del problema inverso, se debe calcular el gradiente del funcional  $J$  con respecto al control  $u$ .

El problema del presente estudio es un problema de minimización de una función con restricciones. Sin embargo, se puede transformar en un problema de optimización *reducido*.

Hasta aquí, se tenía un problema de la forma:

$$\begin{cases} \min & f(y, u) \\ \text{sujeto a} & e(y, u) = 0, \end{cases}$$

con  $y$  una variable dependiente de  $u$ ,  $u \in \mathbb{R}^n$ . Entonces, se puede reescribir la función  $f$ , y el problema anterior, en la siguiente forma *reducida*:

$$\min J(u) = f(y(u), u).$$

Para minimizar este nuevo problema, basta con encontrar la derivada de  $J$  en una dirección arbitraria  $w$  e igualarla a cero:

$$\begin{aligned}
J'(u)w &= 0, \quad \forall w \in \mathbb{R}^n \\
J'(u)w &= (f_y(y(u), u), y'(u)w) + (f_u(y(u), u), w)
\end{aligned}$$

Derivando  $e(y, u)$  en una dirección  $w \in \mathbb{R}^n$  se obtiene:

$$0 = e_y(y(u), u)y'(u)w + e_u(y(u), u)w \quad (3.54)$$

Por definición, se tiene que:

$$e_y^*(y(u), u)\lambda = f_y(y(u), u) \quad (3.55)$$

Reemplazando los resultados obtenidos, se puede calcular  $J'(u)$ :

$$\begin{aligned}
 J'(u)w &= (e_y^*(y(u), u)\lambda, y'(u)w) + (f_u(y(u), u), w) \\
 &= (\lambda, e_y(y(u), u)y'(u)w) + (f_u(y(u), u), w) \\
 &= -(\lambda, e_u(y(u), u)w) + (f_u(y(u), u), w) \\
 &= (-e_u^*(y(u), u)\lambda + f_u(y(u), u), w)
 \end{aligned} \tag{3.56}$$

Aplicando esto a un problema genérico  $e(y, u) = \begin{pmatrix} y' - \phi(y) \\ y(0) - u \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ , con  $L = \begin{pmatrix} \lambda \\ \gamma \end{pmatrix}$ ,  $f(y, u) = \int_0^T y^2 + \frac{\alpha}{2T} u^2 dt$ , se obtiene:

Derivando  $e(y, u)$  con respecto a  $u$  en una dirección  $w$ :

$$e_u(y, u)w = \begin{pmatrix} 0 \\ -I \end{pmatrix} w$$

Derivando  $e(y, u)$  con respecto a  $y$  en una dirección  $v$ :

$$e_y(y, u)v = \begin{pmatrix} v' - \phi'(y)v \\ v(0) \end{pmatrix}$$

Derivando  $f(y, u)$  con respecto a  $u$ :

$$f_u(y(u), u) = \alpha u$$

De la ecuación 3.54 se tiene:

$$-e_u(y, u) = e_y(y, u)y' \tag{3.57}$$

Reescribiendo la derivada de  $J(u)$  descrita en la ecuación 3.56:

$$\begin{aligned}
 J'(u)w &= \int_0^T e_y(y, u) * Ly'w dt + \int_0^T f_u(y, u)w dt \\
 &= \int_0^T (e_y(y, u) * Ly' + f_u(y, u))w dt \\
 &= \int_0^T L(e_y(y, u)y' + f_u(y, u))w dt
 \end{aligned}$$

De la ecuación 3.57 se tiene:

$$J'(u)w = -e_u(y, u) * L + f_u(y, u)$$

$$\begin{aligned}
&= -(0 - I)L + f_u(y, u) \\
&= \gamma + \alpha u
\end{aligned}$$

Por otra parte, por la ecuación 3.55 se tiene:

$$\int_0^T \lambda(v' - \phi'(y)v) dt + \gamma v(0) = \int_0^T 2yv dt$$

Integrando por partes:

$$\lambda(T)v(T) - \lambda(0)v(0) - \int_0^T \lambda'v + \lambda\phi'(y)v dt + \gamma v(0) = \int_0^T 2yv dt$$

Si se toma  $v$  tal que  $v(T) = v(0) = 0$ , entonces:

$$\lambda' + \lambda\phi'(y) = -2y \quad (3.58)$$

Suponiendo que se cumple la ecuación 3.58 y que  $v(0) = 0$ , entonces:

$$\lambda(T) = 0 \quad (3.59)$$

Finalmente, si se cumplen las condiciones anteriores, 3.58 y 3.59, se tiene:

$$-\lambda(0)v(0) + \gamma v(0) = 0$$

Entonces,

$$\lambda(0) = \gamma$$

Por tanto,

$$J'(u)w = \lambda(0) + \alpha u. \quad (3.60)$$

Recordemos además, que en la subsección 3.3 la ecuación  $\lambda(0) + \alpha u = 0$  se obtuvo a partir de la derivación del lagrangiano.

Este resultado es el gradiente de  $J(u)$ , y es el gradiente  $\nabla f(x_k)$  que va a utilizarse en el *método del gradiente* y en el *método BFGS* (ambos se explicarán en el Capítulo 4), para estimar el control  $u$ .

# CAPÍTULO 4

## Resolución Numérica

### 4.1 Métodos Numéricos

Resolver el problema de control óptimo implica la resolución de sistemas de ecuaciones diferenciales. En esta sección se explican las técnicas implementadas en los programas `InversoGradiente.m` e `InversoBFGS.m` (ver sección 4.2), para la aproximación numérica de dichas ecuaciones.

#### 4.1.1 Método de Euler Explícito

Dado el problema de valores iniciales

$$\begin{cases} x' = f(t, x), & t \in [t_0, t_N] \\ x(t_0) = \bar{x}_0 \end{cases}$$

Sabemos que  $x'(t_i) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{x(t_i+h) - x(t_i)}{h}$ . El método de Euler surge de la idea de eliminar el límite del problema de valor inicial considerado; es decir, pasar de la igualdad

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{x(t_i + h) - x(t_i)}{h} = f(t_i, x(t_i))$$

para la solución exacta  $x(t)$ , a la igualdad

$$\begin{cases} \frac{x_{i+1} - x_i}{h} = f(t_i, x_i) \\ x_0 = \zeta_0 \end{cases} \quad (4.1)$$

para la solución aproximada  $x_i$ .

El algoritmo del método de Euler es el siguiente:

Se fija un valor  $h > 0$  suficientemente pequeño y se eligen los valores iniciales  $t_0$ ,

$x_0$ . Luego,

$$\begin{cases} \zeta_0 = x_0 \\ i = 0, \dots, N \\ t_{i+1} = t_i + h \\ \zeta_{i+1} = \zeta_i + hf(t_i, \zeta_i) \end{cases} \quad (4.2)$$

$t_{i+1} = t_i + h$  define una malla uniforme de  $[t_0, +\infty)$ , y los valores  $\zeta_i$  son aproximaciones de  $x_i$ . El procedimiento anterior es conocido como el *método de Euler explícito* pues la ecuación recursiva que lo define es del tipo explícita [23][1].

El método de Euler es convergente, puesto que  $\lim_{h \rightarrow 0} \varepsilon = 0$ , donde  $\varepsilon$  es el error de discretización que se define como  $\varepsilon = \max |x(t_i) - x_i|$ . Además, la convergencia del método garantiza también la consistencia y estabilidad del mismo.

El método de Euler explícito se utilizó en los programas InversoGradiente e InversoBFGS, para resolver el sistema de ecuaciones adjuntas. También se probó resolver el sistema con el método de Euler implícito sin éxito, así que se eligió Euler explícito por ser el que mejor se comportaba. Sin embargo, a futuro, vale la pena considerar métodos de orden superior.

#### 4.1.2 Método de Bogacki-Shampine

El método de Bogacki-Shampine, al igual que el método de Euler, es un método de resolución numérica de ecuaciones diferenciales ordinarias que fue propuesto por Przemyslaw Bogacki y Lawrence F. Shampine en 1989 [24][25]. El método de Bogacki-Shampine es un método Runge-Kutta de tercer orden con cuatro etapas con la propiedad del FSAL (el primero igual que el último, por sus siglas en inglés), de tal manera que usa aproximadamente tres evaluaciones de funciones por paso [26]. Tiene un método anidado de segundo orden que puede ser usado para implementar un tamaño de paso adaptable. Este método está implementado en la función de MATLAB ode23 [27], y se utilizó en los programas InversoGradiente e InversoBFGS para resolver las ecuaciones de estado que describen el modelo de Beeler Reuter.

El método de Bogacki-Shampine, al igual que otros métodos implementados en MATLAB para la resolución de ecuaciones diferenciales ordinarias, como por ejemplo Dormand-Prince (ver [28]), se utiliza para resolver problemas de la forma

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, x_3, \dots, t) \\
\frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, x_3, \dots, t) \\
\frac{dx_3}{dt} &= f_3(x_1, x_2, x_3, \dots, t) \\
&\vdots
\end{aligned}$$

Se recomienda la utilización de estos métodos puesto que son bastante precisos; son capaces de estimar el error en la solución en cada etapa temporal y decidir si el paso es demasiado grande o demasiado pequeño.

El método de Dormand-Prince, implementado en MATLAB como el solver ode45, también fue utilizado para la resolución del sistema de ecuaciones de estado; sin embargo, como se muestra en el capítulo 5, se eligió el solver ode23 porque tenía mejor velocidad de convergencia.

El algoritmo del método de Bogacki-Shampine está dado por:

$$\left\{ \begin{array}{l}
k_1 = f(x_n, y_n) \\
k_2 = f(x_n + \frac{1}{2}h_n, y_n + \frac{1}{2}hk_1) \\
k_3 = f(x_n + \frac{3}{4}h_n, y_n + \frac{3}{4}hk_2) \\
y_{n+1} = y_n + \frac{2}{9}hk_1 + \frac{1}{3}hk_2 + \frac{4}{9}hk_3 \\
k_4 = f(x_n + h_n, y_{n+1}) \\
z_{n+1} = y_n + \frac{7}{24}hk_1 + \frac{1}{4}hk_2 + \frac{1}{3}hk_3 + \frac{1}{8}hk_4
\end{array} \right.$$

Donde  $z_{n+1}$  es una aproximación de segundo orden de la solución exacta,  $y$ . El método para calcular  $y_{n+1}$  se puede consultar en [24]. Por otra parte,  $y_{n+1}$  es una aproximación de tercer orden, así que la diferencia entre  $y_{n+1}$  y  $z_{n+1}$  puede usarse para adaptar el tamaño del paso. La propiedad FSAL es que el valor del estado  $k_4$  en un paso, equivale a  $k_1$  en el siguiente paso; por tanto, solo se necesitan tres evaluaciones de la función por paso.

### 4.1.3 Método del Gradiente

El método del gradiente es un método de descenso cuyo objetivo es hallar un mínimo local  $x^*$  de  $f(x)$ .

Partiendo de un punto arbitrario  $x_0$  se obtiene una sucesión de puntos  $\{x_0, x_1, x_2, \dots\}$  que converge al mínimo local  $x^*$ . El proceso básico de todo método de descenso, es determinar un nuevo punto  $x_{k+1}$  a partir del punto anterior  $x_k$ , de forma que se cumpla  $f(x_{k+1}) < f(x_k)$ , mediante una relación del tipo:

$$x_{k+1} = x_k + \alpha_k p_k, \quad (4.3)$$

donde  $p_k$  es un vector que determina la dirección en que se busca el nuevo punto  $x_{k+1}$ , y  $\alpha_k$  es un escalar que determina la longitud de paso en la dirección  $p_k$ .

Se dice que  $p_k$  es una dirección de descenso en  $x_k$  cuando la función

$$F(\alpha_k) \equiv f(x_k + \alpha_k p_k), \quad \alpha_k \geq 0$$

es decreciente en  $\alpha_k = 0$ , es decir,  $F'(0) < 0$ . Considerando valores pequeños de  $\alpha_k p_k$ , el desarrollo de Taylor alrededor de  $x_k$  con dos términos indica que:

$$f(x_k + \alpha_k p_k) \approx f(x_k) + \alpha_k p_k^T \nabla f(x_k) < f(x_k).$$

Considerando valores  $\alpha_k > 0$  será necesario que se cumpla la condición:

$$p_k^T \nabla f(x_k) < 0.$$

Esta condición indica que  $p_k$  está en el semiespacio opuesto al gradiente  $\nabla f(x_k)$ .

Se define el ángulo  $\theta_k$  como el ángulo cuyo coseno es

$$\cos \theta_k = \frac{-p_k^T \nabla f(x_k)}{\|p_k\| \cdot \|\nabla f(x_k)\|}.$$

Para que la dirección  $p_k$  sea de descenso, es necesario que  $-\pi/2 < \theta_k < \pi/2$ .

En la práctica, para evitar direcciones de búsqueda casi ortogonales al gradiente y garantizar un descenso significativo, se suele exigir la condición:

$$-(\pi/2 - \mu) < \theta_k < (\pi/2 - \mu),$$

donde  $\mu > 0$ .

Hasta aquí, la dirección de búsqueda debe cumplir con las condiciones ya mencionadas para cualquier método de descenso. Existen diversos métodos de

optimización que se diferencian entre sí por el modo en que determinan la dirección de búsqueda, como el método del gradiente, el método del gradiente conjugado, el método de Newton y los métodos quasi-Newton.

En este caso, el método del gradiente busca el nuevo punto en la dirección opuesta al gradiente (porque  $\cos\theta_k = 1$ ):

$$p_k = -\nabla f(x_k) \equiv -g_k$$

Por otro lado, para determinar el valor más adecuado de  $\alpha_k$  en la expresión  $x_{k+1} = x_k + \alpha_k p_k$ , existen varios métodos; la solución a cualquiera de ellos es minimizar la función en  $\alpha$ :

$$\varphi(\alpha) = f(x_k + \alpha p_k).$$

Puede hacerse estrictamente o de forma inexacta a un coste en cálculos menor. En cualquier caso, hay que garantizar con algún indicador que:

$$f(x_k + \alpha p_k) < f(x_k),$$

es decir que la función decrezca suficientemente.

Algunas consideraciones para establecer esos indicadores o criterios son:

- La derivada de la función  $f(x_k + \alpha p_k)$  con respecto a  $\alpha$  es:

$$\begin{aligned} f(x_k + \alpha p_k)'_{\alpha} &= \frac{\partial f(x_k + \alpha p_k)}{\partial x_1} p_1 + \frac{\partial f(x_k + \alpha p_k)}{\partial x_2} p_2 + \dots + \frac{\partial f(x_k + \alpha p_k)}{\partial x_n} p_n \\ &= \nabla f(x_k + \alpha p_k)^T p_k. \end{aligned}$$

- En  $\alpha = 0$ :

$$f(x_k + \alpha p_k)_{\alpha=0} = f(x_k), \quad f(x_k + \alpha p_k)'_{\alpha=0} = \nabla f(x_k)^T p_k.$$

- La aproximación lineal de  $f(x_k + \alpha p_k)$  en  $\alpha = 0$  es:

$$f(x_k + \alpha p_k)_{\alpha=0} + f(x_k + \alpha p_k)'_{\alpha=0} \alpha = f(x_k) + \alpha \nabla f(x_k)^T p_k.$$

- El *criterio de Armijo* establece que  $\alpha$  debe cumplir que:

$$f(x_k + \alpha p_k) \leq f(x_k) + \rho \alpha \nabla f(x_k)^T p_k,$$

donde  $\rho \in (0, 1)$  es una constante a elegir. Garantiza que la función decrezca razonablemente.

- El *criterio de Goldstein* establece que:

$$\nabla f(x_k + \alpha p_k)^T p_k \geq \beta \nabla f(x_k)^T p_k,$$

donde  $\beta \in (\alpha, 1)$ . Es decir que el decrecimiento cualitativo previsible en el nuevo punto sea mayor que en una fracción dada del existente en el actual.

- El método inexacto más extendido para calcular la amplitud de paso  $\alpha$  se conoce como *backtracking*.

Comienza con un paso completo,  $\alpha = 1$ , y lo va reduciendo mediante un factor constante  $\beta \cdot \alpha$ ,  $\beta \in (0, 1)$ , hasta que se cumpla el criterio de Armijo.

Funciona solo si  $f(x_k + \alpha p_k)'_{\alpha=0} = \nabla f(x_k)^T p_k < 0$  (dirección de descenso).

El método del gradiente fue utilizado en el programa *InversoGradiente* para calcular los controles  $u$ .

#### 4.1.4 Método Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (BFGS)

Los métodos quasi-Newton son altamente empleados cuando se trata de resolver el problema de minimización de una función no restringida  $f$  de  $n$  variables [29]. Estos métodos construyen una secuencia de matrices que aproximan la matriz hessiana de  $f$  (o su inversa). Estas matrices son simétricas, por lo que se necesita tener un almacenamiento de  $n(n + 1)/2$  para cada una. Para problemas con grandes dimensiones, el almacenamiento de las matrices se vuelve lento, y debe recurrirse a otro tipo de algoritmos.

El método BFGS es un método cuasi-Newton. Propone un algoritmo que usa una cantidad limitada de almacenamiento y la matriz quasi-Newton se actualiza continuamente. En cada paso la información más antigua de la matriz se descarta y se reemplaza por una nueva. De esta manera se espera tener un modelo de la función  $f$  más actualizado. Este método se considera el más eficiente de los métodos quasi-Newton.

Los métodos cuasi-Newton también tienen una amplitud de paso  $\alpha_k$  que se calcula con los mismos criterios explicados en el método del gradiente, y una dirección de descenso  $p_k$ , que en este caso es igual a:

$$p_k = -H\nabla f(x_k),$$

donde  $H$  es la aproximación de la matriz inversa de la hessiana.

En el caso del método BFGS, la fórmula para obtener  $H$  es:

$$H_{k+1} = H_k + \left[ 1 + \frac{(y_k)^T H_k y_k}{(y_k)^T s_k} \right] \left[ \frac{s_k (s_k)^T}{(y_k)^T s_k} \right] - \frac{s_k (y_k)^T H_k + H_k y_k (s_k)^T}{(y_k)^T s_k},$$

donde  $y_k = \nabla f(x_{k+1}) - \nabla f(x_k)$  y  $s_k = x_{k+1} - x_k = \alpha_k p_k$ .

En el problema del presente trabajo, la variable a optimizar es  $u$ , quedando la matriz  $H$  de la siguiente manera:

$$H_{k+1} = H_k + \left[ 1 + \frac{(\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))^T H_k (\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))}{(\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))^T (u_{k+1} - u_k)} \right] * \\ \left[ \frac{(u_{k+1} - u_k)(u_{k+1} - u_k)^T}{(\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))^T (u_{k+1} - u_k)} \right] - \frac{(u_{k+1} - u_k)(\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))^T H_k}{(\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))^T (u_{k+1} - u_k)} + \\ \frac{H_k (\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))(u_{k+1} - u_k)^T}{(\nabla f(u_{k+1}) - \nabla f(u_k))^T (u_{k+1} - u_k)},$$

El algoritmo es el siguiente:

Dados  $x_0$  y  $H_0$ ,

$$\begin{cases} \text{obtener la dirección } p_k = -H_k \nabla f(x_k) \\ \text{calcular la amplitud de paso } \alpha_k \\ x_{k+1} = x_k + \alpha_k p_k \\ \text{calcular } H_{k+1} \end{cases} \quad (4.4)$$

Este método fue utilizado en el programa *InversoBFGS* para calcular los controles  $u$ .

## 4.2 Resolución Numérica con MATLAB

Para resolver el problema inverso se recurrió al uso de los métodos numéricos ya mencionados, debido a la complejidad de una solución analítica y a la discreti-

zación y el gran número de pasos necesarios para encontrar la solución del sistema.

Se crearon cuatro programas: *BeelerReuter.m*, *PABeelerReuter.m*, *InversoGradiente.m* e *InversoBFGS.m*. En el primero se describen las ecuaciones del modelo de Beeler Reuter; en el segundo se resuelve dicho sistema de ecuaciones, y en el tercer y cuarto programa se resuelve todo el problema inverso.

#### 4.2.1 Resolución del Sistema de Ecuaciones de Estado

Como se mencionó anteriormente, los programas *BeelerReuter.m* y *PABeelerReuter.m* se utilizan para describir y resolver el sistema de ecuaciones de estado, que viene dado por el modelo de Beeler Reuter.

En *BeelerReuter.m* se describen la capacitancia celular  $C_m$  y las tasas constantes  $\alpha$  y  $\beta$  para todas las compuertas de activación e inactivación. Luego, se describen la corriente de sodio entrante,  $I_{Na}$ , la corriente lenta de calcio,  $I_s$ , la corriente de potasio saliente independiente del tiempo,  $I_{K_1}$ , y la corriente de potasio saliente dependiente del tiempo,  $I_{x_1}$ . De igual manera, se describe el estímulo inicial y finalmente el sistema de ecuaciones diferenciales (Ver *BeelerReuter.m* en el Anexo A).

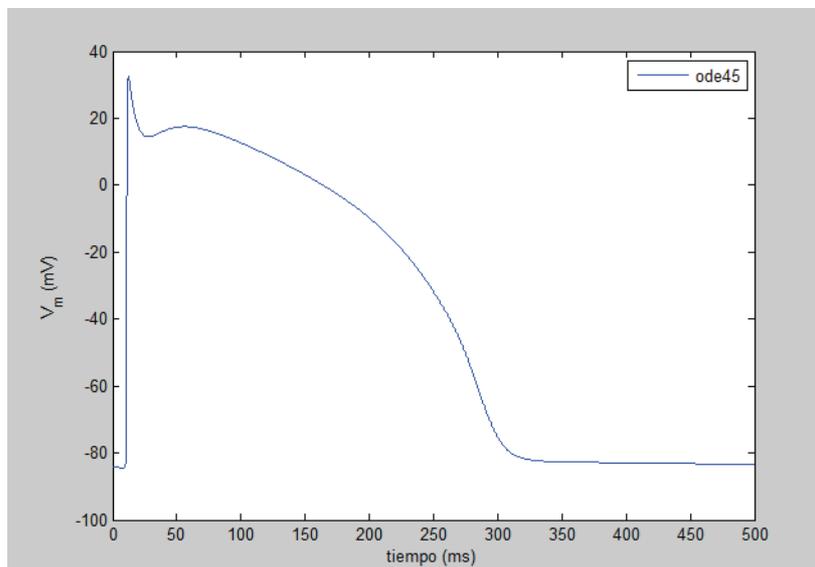
El programa *PABeelerReuter.m* resuelve el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias del modelo de Beeler Reuter usando el solver ode23, y grafica algunos resultados. *PABeelerReuter.m* llama al programa *BeelerReuter.m* y necesita dos parámetros  $(t, x)$ , donde  $t$  es el intervalo de tiempo y  $x$  es el vector de condiciones iniciales.

$$x = [m, h, j, d, f, x_1, Ca, V]$$

Se fija un tiempo de 500ms, puesto que un potencial de acción ocurre como mínimo en 300ms, y los 200ms extras son para visualizar mejor la fase del potencial de reposo. Además, se utilizan las condiciones iniciales que fueron indicadas en el Capítulo 2.

ode23 arroja como resultado una matriz  $[T, Y]$ , donde  $T$  es el vector de tiempos y  $Y$  es una matriz ( $length(T) \times 8$ ), en la cual cada columna representa una variable:  $m, h, j, d, f, x_1, Ca, V$  (Ver *PABeelerReuter.m* en el Anexo B).

Al obtener el vector  $T$  y la matriz  $Y$ , se puede graficar el potencial de acción membranar en función del tiempo, y observar la forma del potencial de acción según el modelo de Beeler Reuter (Ver figura 4.1).



*Figura 4.1: Potencial de Acción obtenido con PABeelerReuter.*

Así mismo, se pueden graficar todas las compuertas durante el potencial de acción (Ver figura 4.2).

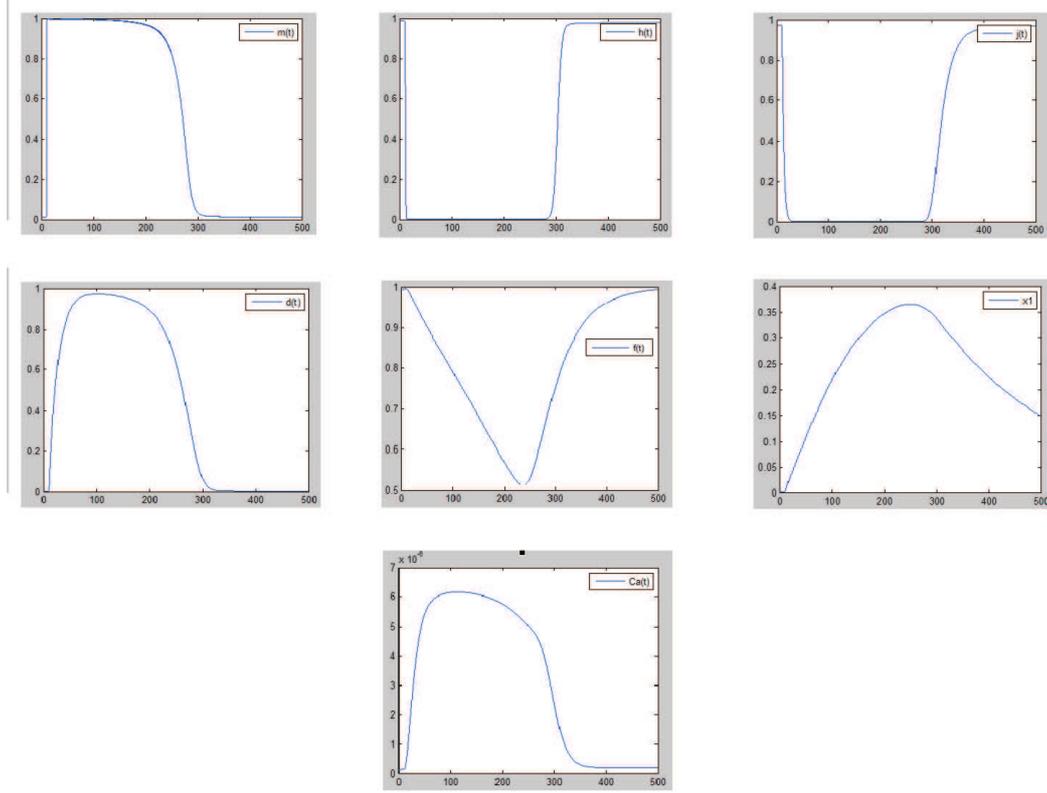
#### 4.2.2 Resolución del Sistema de Ecuaciones Adjuntas

El siguiente paso luego de haber obtenido los resultados del sistema de ecuaciones de estado, es resolver el sistema de ecuaciones adjuntas  $\lambda'_i(t)$ . Para ello, primero se obtuvieron las ecuaciones adjuntas como se indica en el Capítulo 3, en la Formulación del Problema de Control Óptimo.

Este nuevo sistema de ecuaciones fue resuelto con el método de Euler hacia atrás, teniendo como dato la *condición de transversalidad*  $\lambda_i(T) = 0$ . Las ecuaciones adjuntas pueden verse de la siguiente forma:

$$\lambda' = M\lambda + b, \quad (4.5)$$

donde  $\lambda'$  es el vector  $[\lambda'_1, \dots, \lambda'_8]$ , de igual manera,  $\lambda = [\lambda_1, \dots, \lambda_8]$ ,  $M$  es una matriz de dimensión  $8 \times 8$  que contiene los coeficientes de cada  $\lambda$ , y  $b$  es el término independiente que forma parte de  $\lambda'_8$ :  $-2(V - Z)$ . (Ver Capítulo 3, ecuaciones de la 3.45 a la 3.52)



**Figura 4.2:** Comportamiento de las compuertas  $m$ ,  $h$ ,  $j$ ,  $d$ ,  $f$ ,  $x1$  y  $Ca$  durante el Potencial de Acción obtenido con *PABeelerReuter.m*.

Del método de Euler se tiene que

$$\lambda_{n+1} = \lambda_n + \Delta_t f_{n+1} \quad (4.6)$$

En este caso,  $\lambda' = f_{n+1}$ , entonces para  $\lambda_i$ , donde  $i = 1, \dots, 7$ , se tiene que

$$\lambda_{in} = \lambda_{in+1} - \Delta_t (M_{in+1} \lambda_{n+1}) \quad (4.7)$$

Y debido al término independiente,

$$\lambda_{8n} = \lambda_{8n+1} - \Delta_t (M_{8n+1} \lambda_{n+1}) - 2(V_{n+1} - Z_{n+1}) \quad (4.8)$$

Una vez obtenidos los resultados de  $\lambda$ , se creó un vector  $L0$ , que contiene los  $\lambda_{i0}$ . Este vector sirve para calcular la dirección  $d(k)$ , como se explicó en los métodos del gradiente y BFGS (Ver Capítulo 3). Luego se calcula la función a minimizar

$$\min \int_0^T (V - Z)^2 dt + \frac{\alpha}{2} (u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + u_4^2 + u_5^2 + u_6^2 + u_7^2 + u_8^2) \quad (4.9)$$

y finalmente, se actualiza el control  $u$ . Una vez que se han realizado todos estos

procesos, la estructuración del problema inverso está terminada.

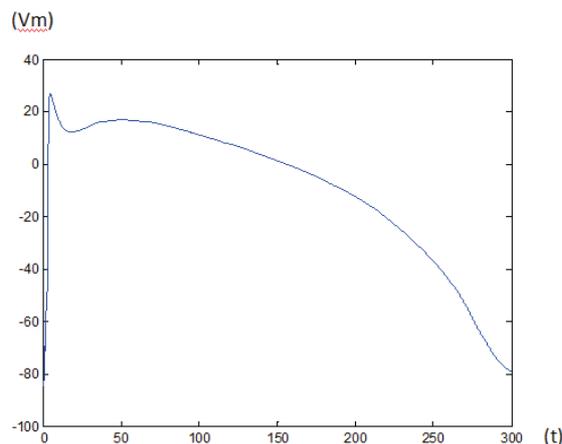
# CAPÍTULO 5

## Resultados

### 5.1 Modificación de las Condiciones Iniciales

Una vez implementado el modelo de Beeler-Reuter con ayuda de los programas *BeelerReuter.m* y *PABeelerReuter.m*, se busca identificar los elementos que sean responsables de cambios en el potencial de acción, de modo que la meseta aumente, disminuya o desaparezca. De igual manera, se busca identificar los elementos o sustancias químicas que son más sensibles a pequeñas variaciones en las condiciones iniciales.

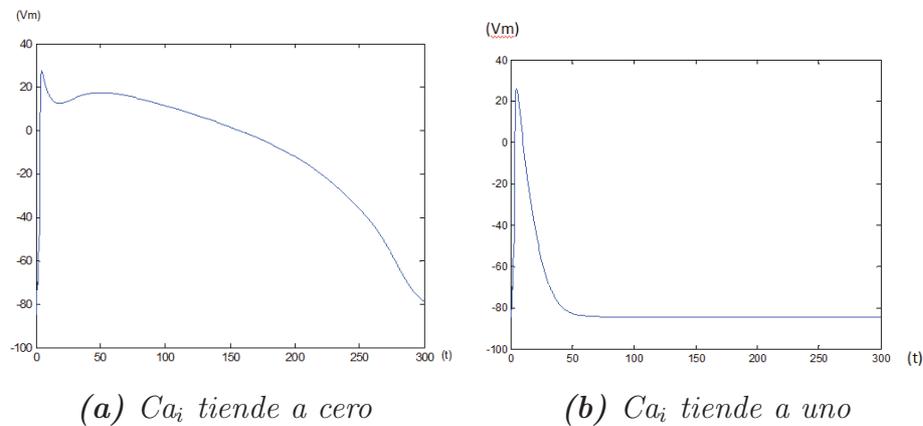
Cuando se modificaron los valores iniciales de las corrientes  $i_{K_1}$ ,  $i_{Na}$ ,  $i_{Ca}$  e  $i_{x_1}$ , se observó que el potencial de acción no se ve afectado. (Ver figura 5.1).



*Figura 5.1: Potenciales de acción modificando los valores de las corrientes iniciales*

Al modificar la concentración inicial de Calcio la meseta sufrió cambios; cuando la concentración tiende a cero el potencial de acción conserva su forma original,

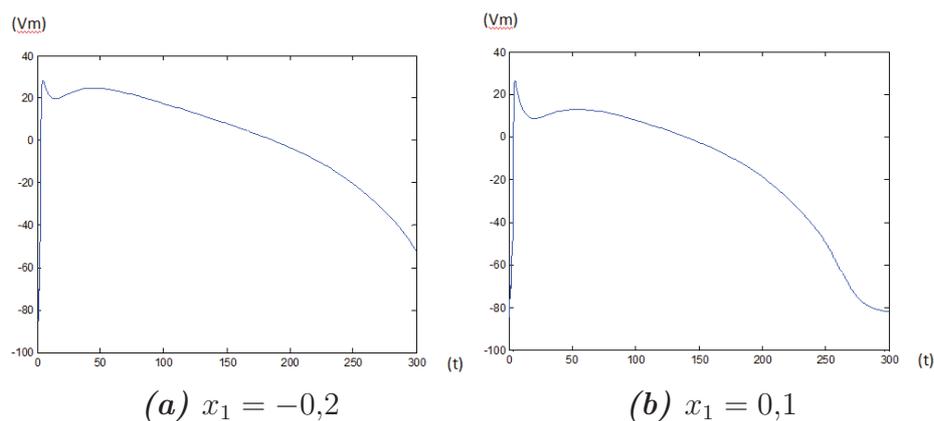
mientras que cuando tiende a uno el potencial va perdiendo su meseta. (Ver figura 5.2)



**Figura 5.2:** Potenciales de acción modificando la concentración inicial del Calcio

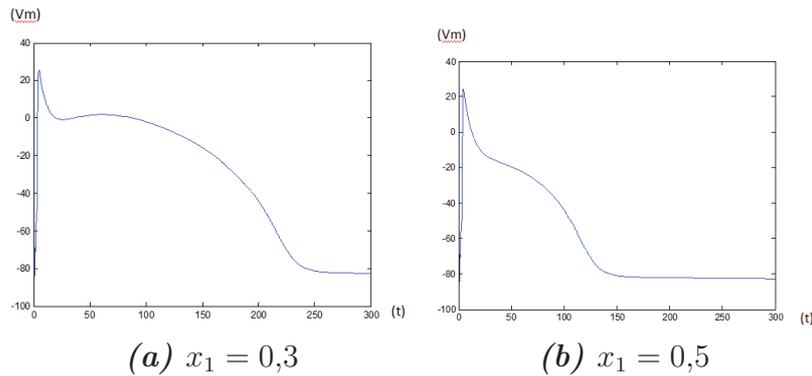
Se modificaron también los valores iniciales de los parámetros  $x_1, m, h, j, d$  y  $f$ , obteniéndose los siguientes resultados:

La meseta del potencial de acción se mantiene cuando  $x_1$  varía entre  $-0,2$  y  $0,1$ . (Ver figura 5.3)



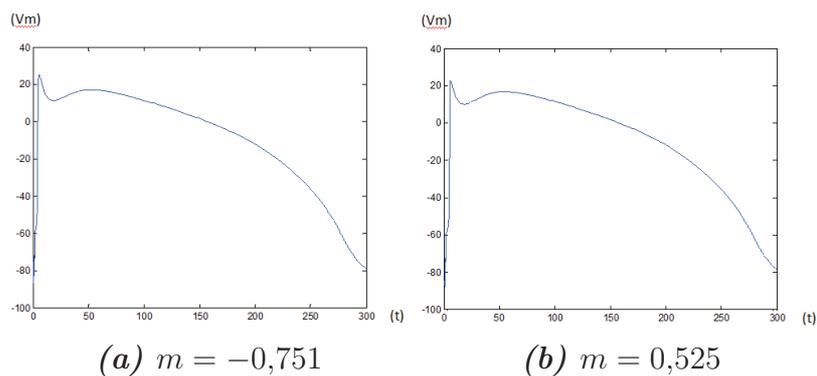
**Figura 5.3:** Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $x_1$

Si  $x_1$  toma el valor de  $0.3$ , el máximo de la meseta decae y finalmente en  $0.5$  la meseta desaparece. (Ver figura 5.4)

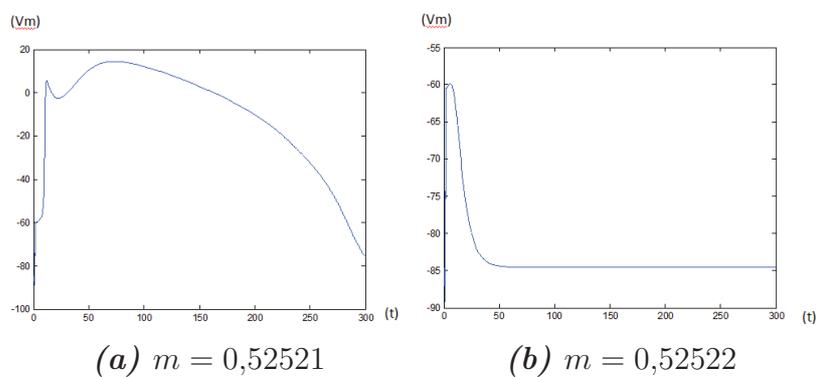


*Figura 5.4: Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $x_1$*

Cuando  $m$  varía entre  $-0,751$  y  $0,525$  la meseta del potencial de acción se mantiene estable. (Ver figura 5.5); pero cuando  $m$  toma el valor de  $0.52521$ , se presentan dos picos en la fase 2 y finalmente en  $0.52522$  la meseta desaparece (Ver figura 5.6).

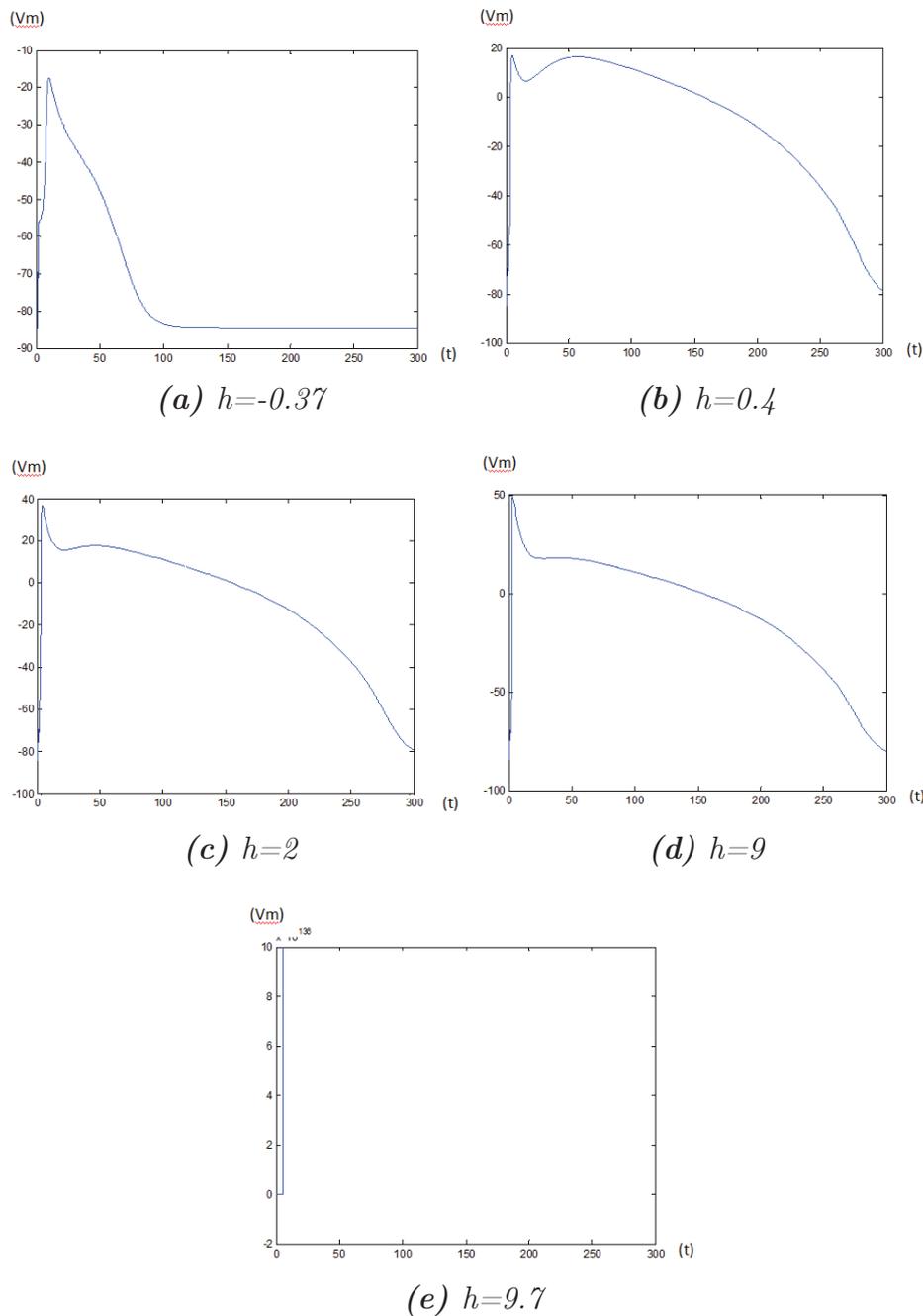


*Figura 5.5: Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $m$*



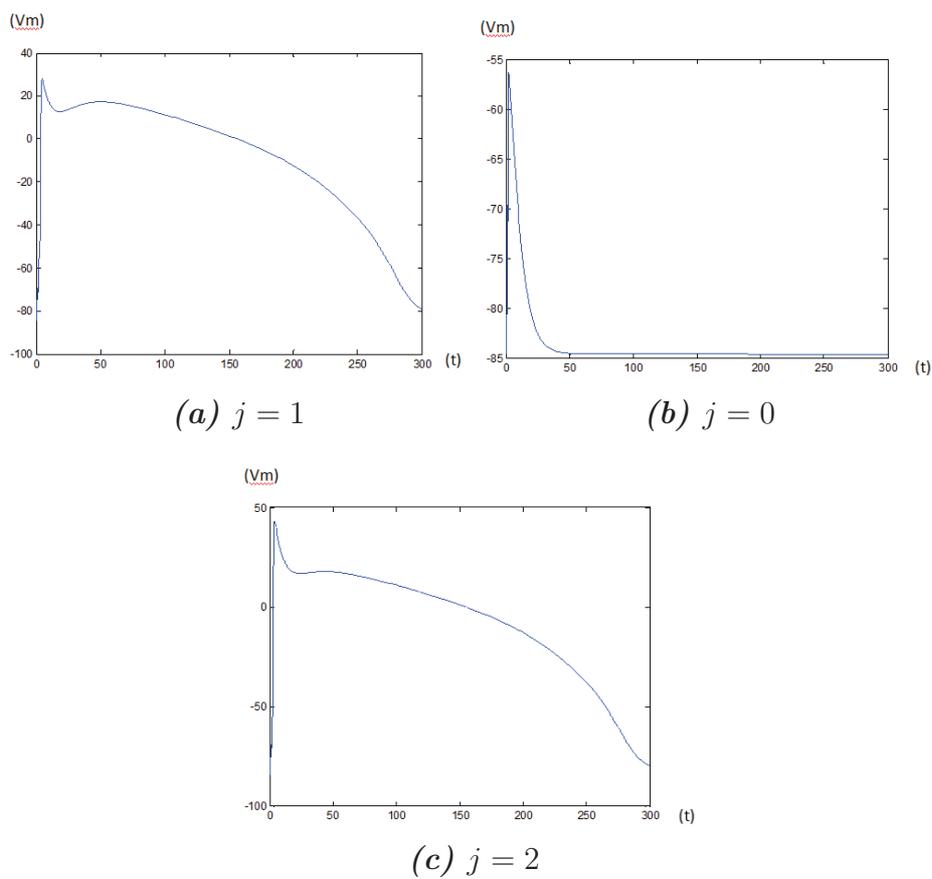
*Figura 5.6: Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $m$*

En el caso del parámetro  $h$ , la meseta sufre variaciones entre  $-0.37$  y  $0.4$ . Luego cambia entre  $2$  y  $9$ , y desaparece por completo en  $9.7$  (Ver figura 5.7).



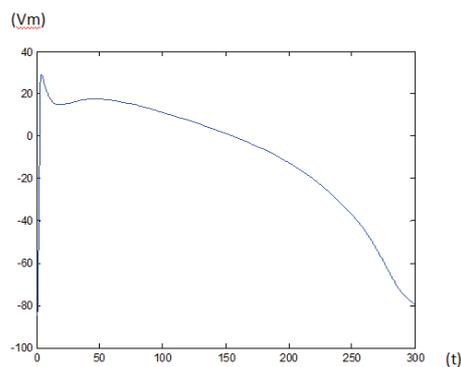
*Figura 5.7: Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $h$*

Con el parámetro  $j$ , la meseta permanece estable cuando  $j = 1$ . En  $0$  se pierde por completo la meseta y en  $2$  el máximo de la fase 2 se incrementa hasta casi  $50\text{mV}$ . (Ver figura 5.8)



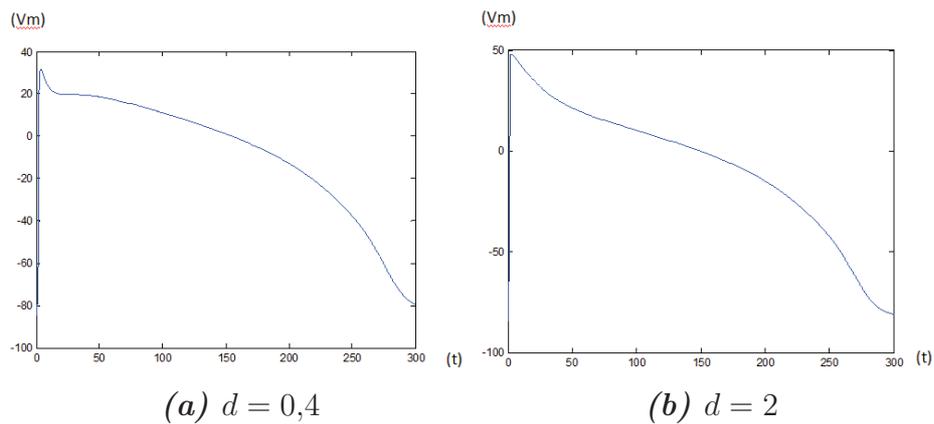
*Figura 5.8: Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $j$*

Cuando  $d$  se encuentra entre  $-0.03$  y  $0.1$ , la meseta permanece estable. (Ver figura 5.9)



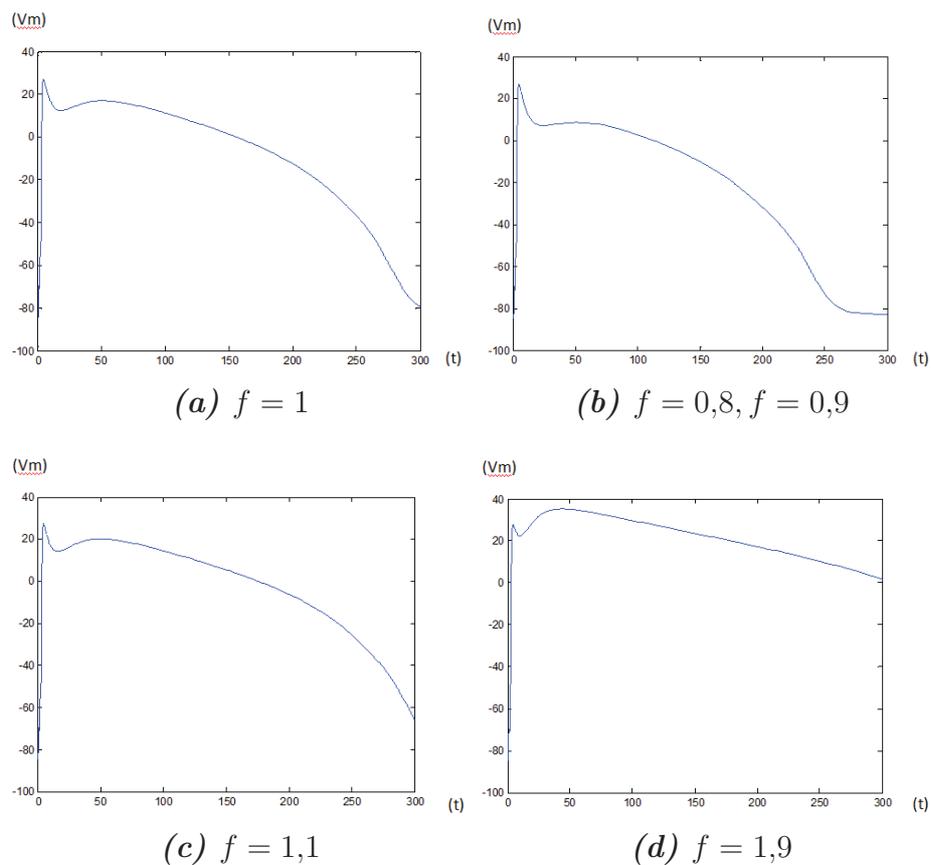
*Figura 5.9: Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $d$*

En  $0.4$ ,  $d$  pierde la despolarización antes de la meseta, y de  $0.9$  a  $2$  el máximo de la fase 2 alcanza los  $50\text{mV}$ . (Ver figura 5.10)



**Figura 5.10:** Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $d$

El potencial de acción se estabiliza cuando el parámetro  $f$  es igual a 1; de 0.8 a 0.9 no se hiperpolariza y de 1.1 a 1.9 la fase de la meseta dura más de lo debido, llegando a los 300ms. (Ver figura 5.11)



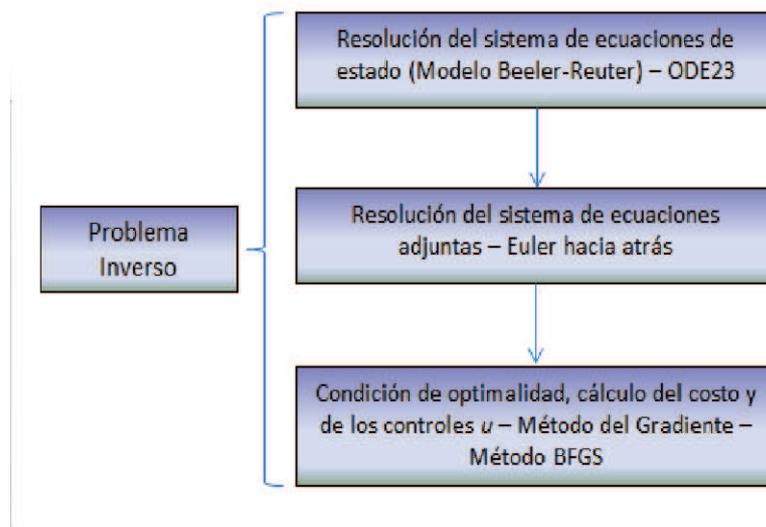
**Figura 5.11:** Potenciales de acción modificando el valor inicial de  $f$

Por los resultados obtenidos, se puede ver que el potencial de acción es bastante

sensible a los cambios en las condiciones iniciales de la mayoría de parámetros. Esto, sin embargo, deberá ser comprobado con la implementación del problema inverso, como se verá en la siguiente sección.

## 5.2 Resultados del Problema Inverso

En la figura se presenta un esquema del problema inverso.



*Figura 5.12: Esquema del Problema Inverso*

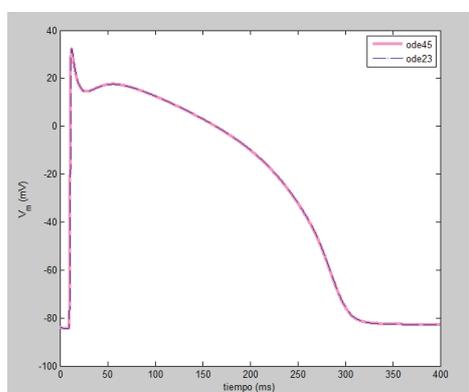
Los programas InversoGradiente e InversoBFGS (ver Anexos C y D) son la implementación del problema inverso y fueron corridos con el solver ode23 y con el solver ode45.

En la tabla 5.1, se muestran los resultados del modelo de Beeler Reuter (primera parte del problema) calculados con ambos solvers, en un lapso de 0 a 400 milisegundos.

Se puede ver que las estimaciones y las representaciones gráficas de los potenciales calculados con ode23 y ode45 son las mismas (ver figura 5.13), difiriendo solamente en  $V$ .

**Tabla 5.1:** Estimación del Modelo de Beeler-Reuter

Parámetro	Valor	Estimación con ode45	Estimación con ode23
$m$	0.011	0.0136	0.0136
$h$	0.988	0.9791	0.9791
$j$	0.975	0.9578	0.9578
$d$	0.003	0.0034	0.0034
$f$	0.994	0.9605	0.9605
$x_1$	0.0001	0.2253	0.2253
$Ca_i$	0.0000001	1.884e-07	1.884e-07
$V$	-84	-82.9451	-82.9452

**Figura 5.13:** Potencial de Acción con ode23 y ode45

### 5.2.1 Resultados obtenidos con *InversoGradiente.m*

Los resultados obtenidos con el programa *InversoGradiente* para el problema inverso fueron los mismos con ambos solvers, pero la velocidad de convergencia parámetro por parámetro fue más rápida utilizando ode23. La comparación de las estimaciones de los valores iniciales de los parámetros y sus velocidades de convergencia, calculadas con ode45 y ode23 se muestran en la tabla 5.2.

Para obtener estos resultados, se utilizó un  $\alpha$ , de la condición de optimalidad, igual a  $1\epsilon - 5$ , con una condición inicial  $w = 1,1$ ,  $w \in u$ , y un tiempo final  $T=10$  ms.

Se puede observar que existen parámetros para los cuales las estimaciones no son buenas o no existen. Esto se debe a que, recordando la sección 5.1, ciertos parámetros eran demasiado sensibles a las variaciones en las condiciones iniciales.

**Tabla 5.2:** Estimación de las condiciones iniciales de los parámetros del Modelo de Beeler-Reuter (Método del Gradiente)

Parámetro	Valor	Estimación con ode45	Estimación con ode23	Convergencia con ode45 (en seg.)	Convergencia con ode23 (en seg.)
m	0.011		-0.0088		24.46
h	0.988	0.9953	0.9953	1484	974.56
j	0.975	0.976	0.976	1132.31	803.52
d	0.003				
f	0.994				
$x_1$	0.0001				
$Ca_i$	0.0000001				

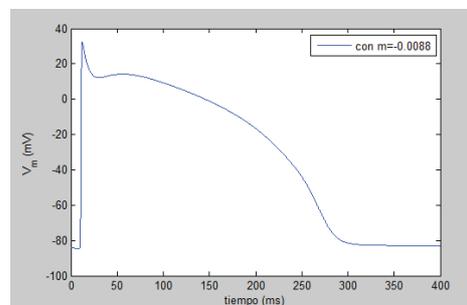
Con las estimaciones se obtienen nuevos vectores  $u$  de condiciones iniciales:

$$u_m = [-0,0088, 0,988, 0,975, 0,003, 0,994, 0,0001, 0,0000001, -84],$$

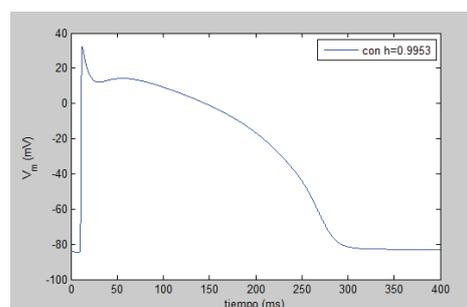
$$u_h = [0,011, 0,9953, 0,975, 0,003, 0,994, 0,0001, 0,0000001, -84],$$

$$u_j = [0,011, 0,988, 0,976, 0,003, 0,994, 0,0001, 0,0000001, -84],$$

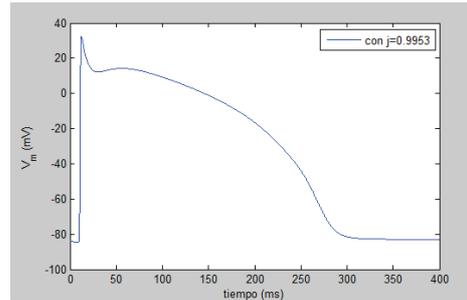
con los cuales se graficaron los potenciales de membrana siguientes.



**Figura 5.14:** Potencial de Membrana estimado con  $u_m$



**Figura 5.15:** Potencial de Membrana estimado con  $u_h$



*Figura 5.16: Potencial de Membrana estimado con  $u_j$*

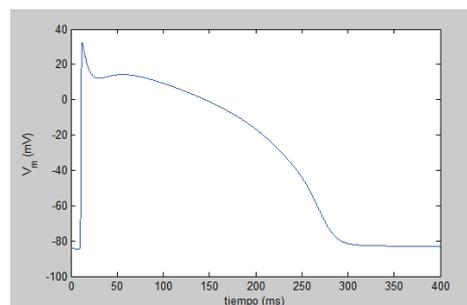
Como se puede ver, existe normalidad en las cinco fases de los tres potenciales de membrana.

En la tabla 5.2, la estimación de  $m$  fue de -0.0088 con ode23. Esta estimación se aleja del valor original 0.011; sin embargo, se observa que el potencial de membrana conserva la normalidad. Esto se debe a que  $m$  es un parámetro estable como se había visto en 5.1; recordemos que la meseta no cambiaba entre  $m = -0,751$  y  $m = 0,525$ .

De igual manera, se corrió el programa con los tres parámetros estimados, con un nuevo vector  $u$ :

$$u = [-0,0088, \quad 0,9953, \quad 0,976, \quad 0,003, \quad 0,994, \quad 0,0001, \quad 0,0000001, \quad -84],$$

obteniéndose el potencial de membrana de la figura 5.17,



*Figura 5.17: Potencial de Membrana con  $m, h, j$  estimados por separado*

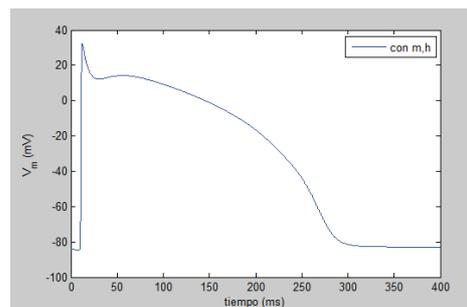
que nuevamente resulta ser normal en las cinco fases.

También se corrió el programa con dos y tres parámetros a la vez. Se obtuvieron resultados solamente para los parámetros  $m, h$  y  $j$  (ver tabla 5.3).

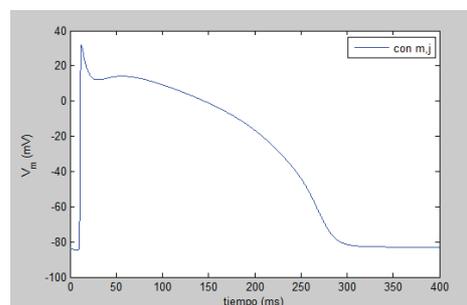
**Tabla 5.3:** Estimación de las condiciones iniciales de los parámetros del Modelo de Beeler-Reuter (Método del Gradiente)

Parámetros estimados a la vez	Estimación de m	Estimación de h	Estimación de j
m,h	-0.0098	1.0037	
m,j	-0.01		0.9469
h,j		1.0024	0.9682
m,h,j	-0.0108	1.0074	0.9405

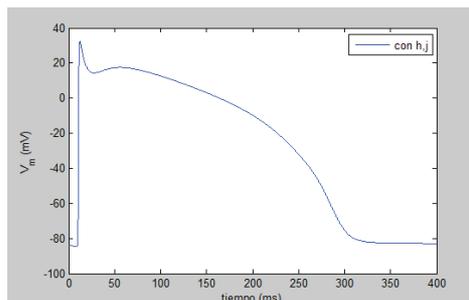
Se grafican los potenciales de membrana que resultan de estas nuevas estimaciones (ver figuras 5.18 - 5.21). Se observan potenciales de membrana con las cinco fases regulares, con la repolarización de la fase 3 y el período refractario adecuados. Esto nos ratifica la estabilidad de los parámetros  $m$ ,  $h$  y  $j$ .



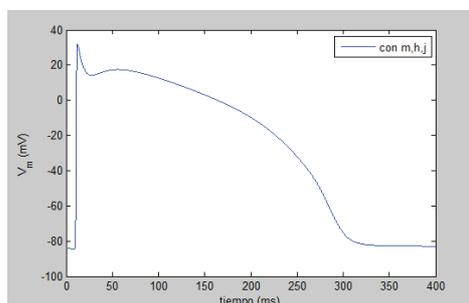
**Figura 5.18:** Potencial de Membrana con  $m, h$  estimados a la vez con el método del gradiente



**Figura 5.19:** Potencial de Membrana con  $m, j$  estimados a la vez con el método del gradiente



**Figura 5.20:** Potencial de Membrana con  $h, j$  estimados a la vez con el método del gradiente



**Figura 5.21:** Potencial de Membrana con  $m, h, j$  estimados a la vez con el método del gradiente

### 5.2.2 Resultados obtenidos con *InversoBFGS.m*

Al igual que con el programa *InversoGradiente*, el solver que brindó mayor velocidad de convergencia para el problema inverso fue *ode23*. A continuación se muestra la tabla de comparación de las estimaciones de los valores iniciales de los parámetros y sus velocidades de convergencia, calculadas con *ode45* y *ode23*, con el método BFGS (ver tabla 5.4).

Para obtener estos resultados, se utilizó un  $\alpha$ , de la condición de optimalidad, igual a  $5\epsilon - 6$ , con una condición inicial  $w = 2,1$ ,  $w \in u$ , y un tiempo final T igual a 300 ms.

Como puede observarse, los únicos dos parámetros para los cuales se obtuvieron resultados fueron  $h$  y  $j$ , que nuevamente demuestran ser parámetros estables. Esta vez el parámetro  $m$  no obtiene una estimación; además, el método BFGS permite resolver el problema inverso mucho más rápidamente que el método del gradiente.

**Tabla 5.4:** Estimación de las condiciones iniciales de los parámetros del Modelo de Beeler-Reuter (Método BFGS)

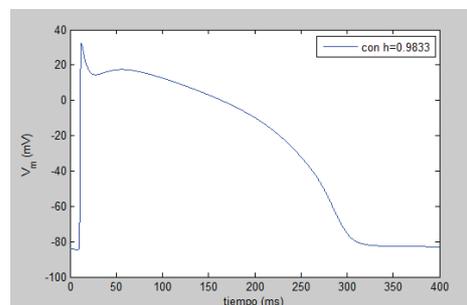
Parámetro	Valor	Estimación con ode45	Estimación con ode23	Convergencia con ode45 (en seg.)	Convergencia con ode23 (en seg.)
m	0.011				
h	0.988	0.9833	0.9833	4.126	2.512
j	0.975	0.9762	0.9762	3.646	2.518
d	0.003				
f	0.994				
$x_1$	0.0001				
$Ca_i$	0.0000001				

Con las estimaciones se obtienen nuevos vectores  $u$  de condiciones iniciales:

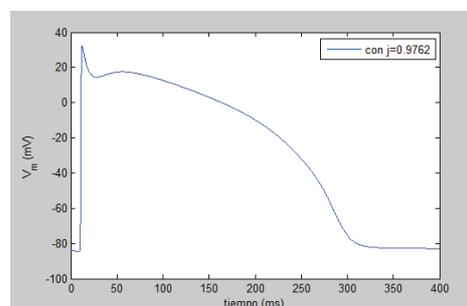
$$u_h = [0,011, 0,9833, 0,975, 0,003, 0,994, 0,0001, 0,0000001, -84],$$

$$u_j = [0,011, 0,988, 0,9762, 0,003, 0,994, 0,0001, 0,0000001, -84],$$

con los cuales se graficaron los potenciales de membrana siguientes.



**Figura 5.22:** Potencial de Membrana estimado con  $u_h$



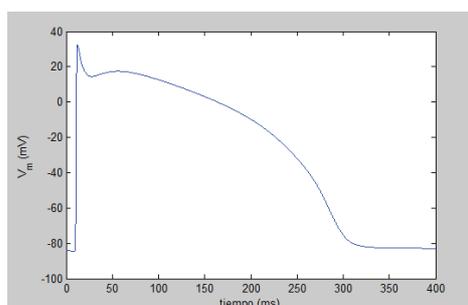
**Figura 5.23:** Potencial de Membrana estimado con  $u_j$

Como se puede ver, los potenciales de membrana conservan su normalidad.

De igual manera, se corrió el programa con los dos parámetros estimados, con un nuevo vector  $u$ :

$$u = [0,011, \quad 0,9833, \quad 0,9762, \quad 0,003, \quad 0,994, \quad 0,0001, \quad 0,0000001, \quad -84],$$

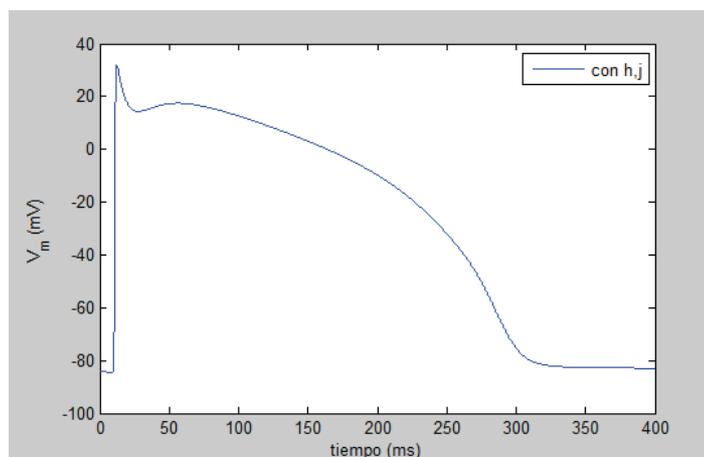
obteniéndose el potencial de membrana de la figura 5.24,



*Figura 5.24: Potencial de Membrana con  $h, j$  estimados por separado*

que nuevamente resulta ser normal en las cinco fases.

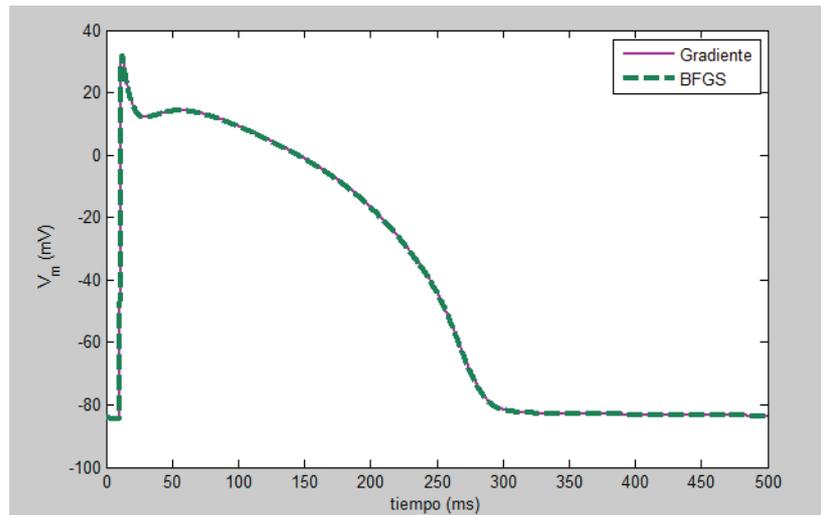
Se corrió el programa con dos y tres parámetros a la vez. Solo se obtuvo un resultado utilizando  $h$  y  $j$ , con  $\alpha = 5\epsilon - 6$ ,  $w = [2,4; 2,3]$ , y un tiempo  $T$  de 300 ms. Las estimaciones para  $h$  y  $j$  fueron de 0,9992 y 0,9576, respectivamente, y se obtuvieron en 2.83 segundos. La figura 5.25 es la representación del potencial con  $h$  y  $j$  estimados a la vez, con BFGS.



*Figura 5.25: Potencial de Membrana con  $h$  y  $j$  estimados a la vez con el método BFGS*

Se observa nuevamente un potencial de membrana con las cinco fases regulares, la repolarización de la fase 3 y el período refractario adecuados.

Finalmente, para comparar las estimaciones que realizaron el método del gradiente y el BFGS, se graficaron los potenciales de acción que resultaron de aplicar dichos métodos, y se puede ver que son casi idénticos y tienen sus fases bien definidas.



*Figura 5.26: Potencial de Membrana estimado con el método del Gradiente y con BFGS*

# CAPÍTULO 6

## Conclusiones y Recomendaciones

### 6.1 Conclusiones

Se ha implementado el modelo de Beeler-Reuter para, mediante la resolución de un problema inverso, obtener las condiciones iniciales óptimas de los parámetros que influyen en un potencial de acción miocárdial ventricular. A partir del trabajo realizado se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Resolver el problema inverso con BFGS resulta mucho más rápido que hacerlo con el método del gradiente. Mientras que usando el método del gradiente el problema inverso tardó 1175.96 segundos en dar resultados, BFGS lo hizo en 2.83 segundos.
- Los parámetros  $d$ ,  $f$ ,  $x_1$  y  $Ca$  son inestables, ya sea resolviendo el problema inverso con el método del gradiente o con BFGS.
- La corriente sobre la cual pueden trabajar los programas es la corriente de sodio. Los parámetros más estables son  $m$ ,  $h$  y  $j$ ; recuérdese que  $m$  es la compuerta de activación del sodio, y que  $h$  y  $j$  son las compuertas de inactivación y reactivación, respectivamente.
- Las estimaciones con *InversoGradiente* se acercaron más al valor real en  $T = [0 \ 10]$ . La corriente de sodio es la responsable de varios cambios en las fases del potencial de acción ventricular. Para empezar, es la responsable de la despolarización inicial en el potencial de acción. Esto nos indica que la fase que se puede controlar en el potencial de acción es la fase 2, o fase

de despolarización rápida, la misma que no dura más de 12 ms, por lo que al correr el programa con  $T = 10ms$  por ejemplo, se obtuvieron mejores estimaciones para los parámetros  $m$ ,  $h$  y  $j$ .

- Otra fase que se puede controlar parcialmente es la fase 1, ya que para permanecer en reposo, los canales de sodio y potasio deben estar cerrados. Aquí jugaría un papel importante el parámetro  $h$ , por ser la compuerta de inactivación del sodio. En la fase 3 sucede algo parecido puesto que deben desactivarse los canales de sodio para que puedan activarse las corrientes de potasio.
- El parámetro  $h$  también es de gran importancia para el período refractario, ya que gracias a él, ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a los canales de sodio en ese momento abrirá las compuertas de inactivación.
- A diferencia del método el gradiente, con BFGS mientras mayor es el intervalo de tiempo, mejor es la aproximación de los parámetros. Las estimaciones con *InversoBFGS* se acercaron más al valor real en  $T = [0 \ 300]$ , es decir, en el lapso mínimo en el cual se produce un potencial de acción completo.
- Los solvers ode23 y ode45 producen los mismos resultados para el modelo de Beeler-Reuter, ya sea con el método del gradiente o con BFGS; sin embargo, para el problema inverso, ode23 resulta ser más eficiente.
- La mejor manera de obtener estimaciones para las condiciones iniciales de los parámetros del modelo de Beeler-Reuter, es mediante un problema inverso que utilice el solver ode23 y el método BFGS.

## 6.2 Recomendaciones

- Dado que  $m$ ,  $h$  y  $j$  son los parámetros más estables del modelo de Beeler-Reuter, y que representan las tasas de activación, inactivación y reactivación de la corriente de sodio respectivamente, el estudio de esta corriente debería profundizarse en el proyecto que realiza la Escuela Politécnica Nacional sobre el funcionamiento del corazón.
- Se podrían implementar otros modelos del potencial de acción cardíaco, de tal manera que se puedan obtener estimaciones de las condiciones iniciales de otros parámetros distintos de  $m$ ,  $h$  y  $j$ .
- Si se desea estudiar más a fondo corrientes como la de calcio o potasio, existen modelos cuyas formulaciones podrían ser de más utilidad. El modelo de Beeler-Reuter toma en cuenta cuatro corrientes iónicas de sodio, potasio y calcio, y describe al potencial de acción con ocho ecuaciones diferenciales ordinarias; sin embargo, existen modelos como los de Puglisi-Bers [30] y Flaim-Giles-McCulloch [31], que incluso toman en cuenta otras corrientes como la de cloro y describen al potencial de acción con 21 y 87 ecuaciones diferenciales ordinarias, respectivamente.

# Referencias

- [1] X. Cai B. Nielsen K. Mardal A. Tveito J. Sundnes, G. Terje. *Computing the Electrical Activity in the Heart*. Springer, Lysaker, Norway, 4th edition, 2006.
- [2] Timothy J. Lewis. Modeling conduction in the ventricles. Master's thesis, McGill University, Department of Physiology, Canada, 1991.
- [3] H. Reuter G. W. Beeler. Reconstruction of the action potential of ventricular myocardial fibres. *The Journal of Physiology*, 1976.
- [4] A. F. Huxley A. L. Hodgkin. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, (Supplement 117), 1952.
- [5] J. E. Hall A. Guyton. *Fisiología Médica*. Elsevier, Barcelona, España, 11th edition, 2006.
- [6] S. Grillner. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature Reviews Neuroscience*, (4:573), 2003.
- [7] R.M. Gómez. Transporte de membrana; difusión simple. 2011.
- [8] K. Van Holde C. Mathews. *Bioquímica*. Barcelona, España, 3rd edition, 2003.
- [9] M. Brianza. 10 mecanismos de acción de la atpasa en la bomba de sodio/potasio. 2010.
- [10] A. Johnson B. Alberts. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science, New York, 2002.
- [11] E. A. Johnson L. Ebihara. Fast sodium current in cardiac muscle. a quantitative description. *Biophys Journal*, (32), 1980.
- [12] Fundación Chile. La célula: Transporte a través de la membrana. 2007.
- [13] A. L. Hodgkin. Evidence for electrical transmission in nerve. part i. *The Journal of Physiology*, 1937.

- [14] A. L. Hodgkin. Evidence for electrical transmission in nerve. part ii. *The Journal of Physiology*, 1937.
- [15] A. F. Huxley A. L. Hodgkin. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *The Journal of Physiology*, (Supplement 116), 1951.
- [16] J. M. Loma G. Puerto C. Suárez K. Cardona, J. Saiz. Modelado y simulación de la actividad eléctrica de células ventriculares. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, (46), 2008.
- [17] R.Méndez. Rigidez en la solución numérica de modelos para la electrofisiología en células cardíacas. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, D.F., 2011.
- [18] Z. Lu. Mechanism of rectification in inward rectifier  $k^+$  channels. *Annual Review of Physiology*, (66:103), 2004.
- [19] J.T. Workman S. Lenhart. *Optimal Control Applied to Biological Models*. Chapman Hall/CRC, London, 2007.
- [20] R.V. Gamkrelize E.F. Mishchenko L.S. Pontryagin, V.G. Boltyanskii. *The Mathematical Theory of Optimal Processes*. Wiley, New York, 1962.
- [21] R. Shakarchi E. Stein. *Real Analysis: Measure Theory, Integration and Hilbert Spaces*. Princeton University Press, New Jersey, 2005.
- [22] H.L. Royden. *Real Analysis*. McMillan Publishing Compañy, New York, 1968.
- [23] Fausto Saleri Alfio Quarteroni, Riccardo Sacco. *Numerical Mathematics*. Springer-Verlag, New York, 2000.
- [24] L.F. Shampine P. Bogacki. A 3(2) pair of runge-kutta formulas. *Applied Mathematics Letters*, (2:321-325), 1989.
- [25] M.K. Gordon L.F. Shampine. *Computer Solution of Ordinary Differential Equations: the Initial Value Problem*. W.H. Freeman, San Francisco, 1975.
- [26] A. Ralston. *A First Course in Numerical Analysis*. McGraw-Hill, New York, 1965.
- [27] L.F. Shampine M.W. Reichelt. The matlab ode suite. *SIAM journal on Scientific Computing*, (18), 1997.

- [28] P.J. Prince J.R. Dormand. A family of embedded runge-kutta formulae. *Computational and Applied Mathematics*, (6:19-26), 1980.
- [29] Jorge Nocedal. Updating quasi-newton matrices with limited storage. *Mathematics of Computation*, 1980.
- [30] C. Lloyd. An interactive computer model of rabbit ventricular myocyte ion channels and ca transport. *CellML*, 2001.
- [31] F. Lionetti S. Flaim, A. McCulloch. Multi-scale cardiac modeling. *National Biomedical Computation Resource*, 2006.

# Anexos

# ANEXO A

## Programa BeelerReuter.m

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% PROGRAMA BeelerReuter
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

function dxdt = BeelerReuter(t,x)

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Capacitancia de la membrana
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

Cm = 1;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Compuertas
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

alfa_m = -(x(8) + 47)/(exp(-0.1*(x(8) + 47)) - 1);
beta_m = 40*exp(-0.056*(x(8) + 72));
alfa_h = 0.126*exp(-0.25*(x(8) + 77));
beta_h = 1.7/(exp(-0.082*(x(8) + 22.5)) + 1);
alfa_j = 0.055*exp(-0.25*(x(8) + 78))/(exp(-0.2*(x(8) + 78))...
+ 1);
beta_j = 0.3/(exp(-0.1*(x(8) + 32)) + 1);
alfa_d = 0.095*exp(-0.01*(x(8) - 5))/(exp(-0.072*(x(8) - 5))...
+ 1);
beta_d = 0.07*exp(-0.017*(x(8) + 44))/(exp(0.05*(x(8) + 44))...
+ 1);
```



```
I_x1 = x(6)*0.8*(exp(0.04*(x(8) + 77)) - 1)/exp(0.04*(x(8) ...
+ 35));
```

```
%%%%%%%%%%
```

```
% Estímulo
```

```
%%%%%%%%%%
```

```
e(1) = 10; %Inicial
```

```
e(2) = 50000; % final
```

```
e(3) = 50; %Amplitud
```

```
e(4) = 1000; %Periodo
```

```
e(5) = 1; %Duraci?n del pulso
```

```
if (t >= e(1))&&(t <= e(2))&&...
```

```
((t - e(1) - floor((t - e(1))/e(4))*e(4))<= e(5))
```

```
Iext = e(3);
```

```
else
```

```
Iext = 0;
```

```
end
```

```
%%%%%%%%%%
```

```
% Sistema de Ecuaciones Diferenciales Ordinarias
```

```
%%%%%%%%%%
```

```
dxdt = [alfa_m*(1 - x(1)) - beta_m*x(1); ...
```

```
alfa_h*(1 - x(2)) - beta_h*x(2); ...
```

```
alfa_j*(1 - x(3)) - beta_j*x(3); ...
```

```
alfa_d*(1 - x(4)) - beta_d*x(4); ...
```

```
alfa_f*(1 - x(5)) - beta_f*x(5); ...
```

```
alfa_x1*(1 - x(6)) - beta_x1*x(6); ...
```

```
-10(-7)*I_s + 0.07*(10(-7) - x(7)); ...
```

```
(Iext -(I_Na + I_s + I_K1 + I_x1))/Cm ];
```

# ANEXO B

## Programa PABeelerReuter.m

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%PROGRAMA PABeelerReuter
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

close all
clear
clc

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Intervalo de tiempo
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

t = [0 400];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Condiciones iniciales
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

x = [ 0.011 0.9992 0.9576 0.003 0.994 0.0001 .0000001 -84];
%x = [.011 1.0024 0.9681 0.003 0.8875 0.0001 .0000001 -84];
%u = [.011 0.9998 0.9998 0.003 0.9956 0.0001 .0000001 -84];
%u = [0.0159 0.9998 0.9998 0.003 0.9956 0.0001 .0000001 -84];
u = [-0.0108 1.0074 0.9405 0.003 0.994 0.0001 .0000001 -84];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Resolviendo con ode45 y ode23
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```

[T,Y] = ode23(@BeelerReuter,t,u);
[T2,Y2] = ode23(@BeelerReuter,t,x);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%Para graficar Vm(t)
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

figure('NumberTitle','off','FileName', ...
'c4BelerReuter_PA_ode15sode45', 'Name', ...
'Beeler-Reuter Potencial de Accion', 'Position', ...
[100 , 300,550,350])
plot(T,Y(:,8),T2,Y2(:,8))
%plot(T2,Y2(:,8))
legend('Gradiente','BFGS')
%legend('con h,j')
xlabel('tiempo (ms)')
ylabel('V_m (mV)')

```

# ANEXO C

## Programa InversoGradiente.m

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%PROGRAMA InversoGradiente
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

close all
clear
clc
tic
global x_1 h m j d f Ca Vm Z Cm

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% vector u de condiciones iniciales para generar Z
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

u = [0.011 0.988 0.975 0.003 0.994 0.0001 0.0000001 -84];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% componente w de u que va a ser estimada
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%w=0.5;
w=[1.1;1.1;1.1];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% alpha de la condición de optimalidad
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```

```

alfa=1e-5;

cond = 2;

n=500;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% se trabaja en el intervalo de tiempo de 0ms a 10ms
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

T=10;

%%%%%%%%
% malla
%%%%%%%%

delta=(T)/n;
tn=[0:delta:T];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Condición de transversalidad: lambda(T)=0
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

lambda=zeros(8,n+1);
y=zeros(8,n+1);
iter=0;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% intervalo de tiempo de 0ms a Tms
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

t = [0 T];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Para generar Z (potencial de membrana observado):
% Resolución del modelo de Beeler Reuter con ode23 con las condiciones
% iniciales u, y el intervalo de tiempo t. Los resultados se almacenan
% en un vector de tiempos T1 y una matriz Y1.

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
[T1,Y1] = ode23(@BeelerReuter,t,u);
Vm1=Y1(:,8);
Z=interp1(T1, Vm1,tn);
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
while(cond >= 0.00001) % condición de parada
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

    iter=iter+1;
    lambdaold=lambda;
    wold=w;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Condiciones iniciales para el modelo de Beeler-Reuter
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

u = [w(1) w(2) w(3) 0.003 0.994 0.0001 0.0000001 -84];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Resolución del sistema de ecuaciones de estado con ode23, con
% condiciones iniciales u e intervalo de tiempo t
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

[T1,Y1] = ode23(@BeelerReuter,t,u);

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Cada columna de la matriz Y1 representa a un parámetro del modelo
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

m1=Y1(:,1);
h1=Y1(:,2);
j1=Y1(:,3);
d1=Y1(:,4);
f1=Y1(:,5);
x1_1=Y1(:,6);
Ca1=Y1(:,7);
Vm1=Y1(:,8);

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Interpolación de los parámetros con la malla de tiempo t
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

m=interp1(T1,m1,tn);
h=interp1(T1,h1,tn);
j=interp1(T1,j1,tn);
d=interp1(T1,d1,tn);
f=interp1(T1,f1,tn);
Ca=interp1(T1,Ca1,tn);
Vm=interp1(T1,Vm1,tn);
x_1=interp1(T1,x1_1,tn);
Cm=1;

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Resolución del sistema de ecuaciones adjuntas, con Euler explícito
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

for i=n:-1:1

    Matriz(1,:)=[(40*exp(-0.056*(72+Vm(i+1)))+(Vm(i+1)+47)/(1-exp( ...
    -0.1*(Vm(i+1)+47)))) 0 0 0 0 0 0 ((12*h(i+1)*j(i+1)*(m(i+1))^2*...
    (-50+Vm(i+1)))/Cm)];
    Matriz(2,:)=[0 (0.126*exp(-0.25*(77+Vm(i+1)))+1.7 / ( 1 + exp( ...
    -0.082*(22.5+Vm(i+1)))) 0 0 0 0 0 (((4*j(i+1)*(m(i+1))^3*(-50+...
    Vm(i+1))))/Cm)];
    Matriz(3,:)=[0 0 (0.3/(1 + exp(-0.1*(32 + Vm(i+1))))+0.055*exp(...
    -0.25*(78 + Vm(i+1)))/(1 + exp(-0.2*(78 + Vm(i+1)))) 0 0 0 0 (...
    (4*h(i+1)*(m(i+1))^3*(-50 + Vm(i+1)))/Cm)];
    Matriz(4,:)=[0 0 0 (0.095*exp(-0.01*(Vm(i+1)-5)))/(1+exp(-0.072*...
    (Vm(i+1)-5)))+0.07*exp(-0.017*(Vm(i+1)+44))/(1+exp(0.05 * (Vm( ...
    i+1)+44))) 0 0 (0.09*f(i+1)*(82.3+Vm(i+1)+13.0287*log(Ca(i+1))...
    )/10000000) (0.09*f(i+1)*(82.3+Vm(i+1)+13.0287*log(Ca(i+1)))/Cm)];
    Matriz(5,:)=[0 0 0 0 (0.012*exp(-0.008*(28+Vm(i+1))) / (1 +exp(...
    0.15*(28+Vm(i+1))))+0.0065*exp(-0.02*(30+Vm(i+1)))/(1+exp(-0.2*...
    (30+Vm(i+1)))) 0 (0.09*d(i+1)*(82.3+13.0287*log(Ca(i+1))+Vm(i+...
    1))/10000000) (0.09*d(i+1)*(82.3+13.0287*log(Ca(i+1))+Vm(i+1))/...

```

```

Cm)];
Matriz(6,:)= [0 0 0 0 0 (0.0013*exp(-0.06*(20+Vm(i+1)))/(1 + exp...
(-0.04*(20+Vm(i+1))))+0.0005*exp(0.083*(50+Vm(i+1)))/(1 + exp( ...
0.057*(50+Vm(i+1)))) 0 (0.8*exp(-0.04*(35+Vm(i+1)))*(-1 + exp(...
0.04*(77+Vm(i+1))))/Cm)];
Matriz(7,:)= [0 0 0 0 0 0 (0.09*13.0287*d(i+1)*f(i+1)/10000000* ...
Ca(i+1)) (0.09*13.0287*d(i+1)*f(i+1)/Ca(i+1)*Cm)];
Matriz(8,:)= [((m(i+1)-1)/(1-exp(-0.1*(Vm(i+1)+47) ) ) + 0.1*(1-...
m(i+1))*(Vm(i+1)+47)*(exp(-0.1*(Vm(i+1)+47)))/(1-exp(-0.1*(Vm( ...
i+1)+47)))^2+2.24*m(i+1)*(exp(-0.056*(Vm(i+1)+72)))) (0.0315* ...
exp(-0.25*(77+Vm(i+1)))*(1-h(i+1))+0.1394*exp(-0.082*( 22.5+Vm(...
i+1)))*h(i+1)/(1+exp(-0.082*(22.5+Vm(i+1))))^2) (-0.011 * ( exp...
(-0.45*(78+Vm(i+1))))*(1-j(i+1))/(1+exp(-0.2*(78+Vm(i+1))))^2 +...
0.01375 *(exp(-0.25*(78+Vm(i+1))))*(1-j(i+1))/(1+exp(-0.2*(78 +...
Vm(i+1))))+0.03*(exp(-0.1*(32+Vm(i+1))))*j(i+1)/(1+exp(-0.1*(32...
+Vm(i+1))))^2) (-0.00684*(1-d(i+1))*exp(-0.082*(Vm(i+1)-5))/(1+...
exp(-0.072*(Vm(i+1)-5)))^2+0.00095*(1-d(i+1))*exp(-0.01*(-5+Vm(...
i+1)))/(1+exp(-0.072*(-5+Vm(i+1))))-0.0035*d(i+1) * exp (0.033 ...
*(44+Vm(i+1)))/(1+exp(0.05*(44+Vm(i+1))))^2-(0.00119*d(i+1)*exp...
(-0.017*(44+Vm(i+1)))/(1+exp(0.05*(44+Vm(i+1)))) (0.0018*(exp...
(0.142*(28+Vm(i+1))))*(1-f(i+1))/(1+exp(0.15*(28+Vm(i+1))))^2 +...
0.000096*(exp(-0.008*(28+Vm(i+1))))*(1-f(i+1))/(1+exp(0.15*(28+...
Vm(i+1))))+0.0013*(exp(-0.22*(30+Vm(i+1))))*f(i+1)/(1+exp(-0.2*...
(30+Vm(i+1))))^2-0.00013*(exp(-0.02*(30+Vm(i+1))))*f(i+1) / (1+...
exp(-0.2*(30+Vm(i+1)))) (0.0000285*exp(0.14*(50+Vm(i+1)))*(1 -...
x_1(i+1))/(1+exp(0.057*(50+Vm(i+1))))^2-0.0000415*exp(0.083*(50...
+Vm(i+1)))*(1-x_1(i+1))/(1+exp(0.057*(50+Vm(i+1))))+0.000052 * ...
exp(-0.1*(20+Vm(i+1)))*x_1(i+1)/(1+exp(-0.04*(20+Vm(i+1))))^2 -...
0.000078*exp(-0.06*(20+Vm(i+1)))*x_1(i+1)/(1+exp(-0.04*(20+Vm( ...
i+1)))) (0.09*d(i+1)*f(i+1)/10000000) (1/Cm)*(0.09*d(i+1) * f ...
(i+1)+0.003+4*h(i+1)*j(i+1)*(m(i+1))^3+0.35*(0.2/(1-exp(-0.04* ...
(23+Vm(i+1))))+0.16*exp(0.04*(85+Vm(i+1)))/(exp(0.04*(53+Vm(i+1)...
))) + exp(0.08*(53+Vm(i+1)))-4*(0.04*exp(0.04*(53+Vm(i+1)) ) + ...
0.08*exp(0.08*(53+Vm(i+1))))*(-1+exp(0.04*(85+Vm(i+1))))/(exp( ...
0.04*(53+Vm(i+1)))+exp(0.08*(53+Vm(i+1))))^2-0.008*exp(-0.04*( ...
23+Vm(i+1)))*(23+Vm(i+1))/(1-exp(-0.04*(23+Vm(i+1))))^2)+0.032*...
exp(-0.04*(35 + Vm(i+1)) + 0.04*(77 + Vm(i+1)))*x_1(i+1)-0.032*...
exp(-0.04*(35+Vm(i+1)))*(-1+exp(0.04*(77+Vm(i+1))))*x_1(i+1)];

```



```
end
```

```
toc
```

```
u = [w(1) w(2) w(3) 0.003 0.994 0.0001 0.0000001 -84]
```

# ANEXO D

## Programa InversoBFGS.m

```
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
%PROGRAMA InversoBFGS
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

close all
clear
clc
tic
global x_1 h m j d f Ca Vm Z Cm

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% vector u de condiciones iniciales para generar Z
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

u = [0.011 0.988 0.975 0.003 0.994 0.0001 0.0000001 -84];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% componente w de u que va a ser estimada
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

%w=0.5;
w=[2.4;2.3];

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% alpha de la condición de optimalidad
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
```





```

m1=Y1(:,1);
h1=Y1(:,2);
j1=Y1(:,3);
d1=Y1(:,4);
f1=Y1(:,5);
x1_1=Y1(:,6);
Ca1=Y1(:,7);
Vm1=Y1(:,8);

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Interpolación de los parámetros con la malla de tiempo t
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

m=interp1(T1,m1,tn);
h=interp1(T1,h1,tn);
j=interp1(T1,j1,tn);
d=interp1(T1,d1,tn);
f=interp1(T1,f1,tn);
Ca=interp1(T1,Ca1,tn);
Vm=interp1(T1,Vm1,tn);
x_1=interp1(T1,x1_1,tn);
Cm=1;

```

```

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% Resolución del sistema de ecuaciones adjuntas, con Euler explícito
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

```

```

for i=n:-1:1

```

```

    Matriz(1,:)=[(40*exp(-0.056*(72+Vm(i+1)))+(Vm(i+1)+47)/(1-exp( ...
    -0.1*(Vm(i+1)+47)))) 0 0 0 0 0 0 ((12*h(i+1)*j(i+1)*(m(i+1))^2*...
    (-50+Vm(i+1)))/Cm)];
    Matriz(2,:)=[0 (0.126*exp(-0.25*(77+Vm(i+1)))+1.7 / ( 1 + exp( ...
    -0.082*(22.5+Vm(i+1)))) 0 0 0 0 0 (((4*j(i+1)*(m(i+1))^3*(-50+...
    Vm(i+1))))/Cm)];

```

```

Matriz(3,:)= [0 0 (0.3/(1 + exp(-0.1*(32 + Vm(i+1))))+0.055*exp(...
-0.25*(78 + Vm(i+1)))/(1 + exp(-0.2*(78 + Vm(i+1)))) 0 0 0 0 (...
(4*h(i+1)*(m(i+1))^3*(-50 + Vm(i+1)))/Cm)];
Matriz(4,:)= [0 0 0 (0.095*exp(-0.01*(Vm(i+1)-5))/(1+exp(-0.072*...
(Vm(i+1)-5)))+0.07*exp(-0.017*(Vm(i+1)+44))/(1+exp(0.05 * (Vm( ...
i+1)+44)))) 0 0 (0.09*f(i+1)*(82.3+Vm(i+1)+13.0287*log(Ca(i+1))...
)/10000000) (0.09*f(i+1)*(82.3+Vm(i+1)+13.0287*log(Ca(i+1)))/Cm)];
Matriz(5,:)= [0 0 0 0 (0.012*exp(-0.008*(28+Vm(i+1))) / (1 +exp(...
0.15*(28+Vm(i+1))))+0.0065*exp(-0.02*(30+Vm(i+1)))/(1+exp(-0.2*...
(30+Vm(i+1)))) 0 (0.09*d(i+1)*(82.3+13.0287*log(Ca(i+1))+Vm(i+...
1))/10000000) (0.09*d(i+1)*(82.3+13.0287*log(Ca(i+1))+Vm(i+1))/...
Cm)];
Matriz(6,:)= [0 0 0 0 0 (0.0013*exp(-0.06*(20+Vm(i+1)))/(1 + exp...
(-0.04*(20+Vm(i+1))))+0.0005*exp(0.083*(50+Vm(i+1)))/(1 + exp( ...
0.057*(50+Vm(i+1)))) 0 (0.8*exp(-0.04*(35+Vm(i+1)))*(-1 + exp(...
0.04*(77+Vm(i+1))))/Cm)];
Matriz(7,:)= [0 0 0 0 0 0 (0.09*13.0287*d(i+1)*f(i+1)/10000000* ...
Ca(i+1) (0.09*13.0287*d(i+1)*f(i+1)/Ca(i+1)*Cm)];
Matriz(8,:)= [((m(i+1)-1)/(1-exp(-0.1*(Vm(i+1)+47) ) ) ) + 0.1*(1-...
m(i+1))*(Vm(i+1)+47)*(exp(-0.1*(Vm(i+1)+47)))/(1-exp(-0.1*(Vm( ...
i+1)+47)))^2+2.24*m(i+1)*(exp(-0.056*(Vm(i+1)+72)))) (0.0315* ...
exp(-0.25*(77+Vm(i+1)))*(1-h(i+1))+0.1394*exp(-0.082*( 22.5+Vm(...
i+1)))*h(i+1)/(1+exp(-0.082*(22.5+Vm(i+1))))^2) (-0.011 * ( exp...
(-0.45*(78+Vm(i+1))))*(1-j(i+1))/(1+exp(-0.2*(78+Vm(i+1))))^2 +...
0.01375 *(exp(-0.25*(78+Vm(i+1))))*(1-j(i+1))/(1+exp(-0.2*(78 +...
Vm(i+1))))+0.03*(exp(-0.1*(32+Vm(i+1))))*j(i+1)/(1+exp(-0.1*(32...
+Vm(i+1))))^2) (-0.00684*(1-d(i+1))*exp(-0.082*(Vm(i+1)-5))/(1+...
exp(-0.072*(Vm(i+1)-5)))^2+0.00095*(1-d(i+1))*exp(-0.01*(-5+Vm(...
i+1)))/(1+exp(-0.072*(-5+Vm(i+1))))-0.0035*d(i+1) * exp (0.033 ...
*(44+Vm(i+1)))/(1+exp(0.05*(44+Vm(i+1))))^2-(0.00119*d(i+1)*exp...
(-0.017*(44+Vm(i+1)))/(1+exp(0.05*(44+Vm(i+1)))) (0.0018*(exp...
(0.142*(28+Vm(i+1))))*(1-f(i+1))/(1+exp(0.15*(28+Vm(i+1))))^2 +...
0.000096*(exp(-0.008*(28+Vm(i+1))))*(1-f(i+1))/(1+exp(0.15*(28+...
Vm(i+1))))+0.0013*(exp(-0.22*(30+Vm(i+1))))*f(i+1)/(1+exp(-0.2*...
(30+Vm(i+1))))^2-0.00013*(exp(-0.02*(30+Vm(i+1))))*f(i+1) / (1+...
exp(-0.2*(30+Vm(i+1)))) (0.0000285*exp(0.14*(50+Vm(i+1)))*(1 -...
x_1(i+1))/(1+exp(0.057*(50+Vm(i+1))))^2-0.0000415*exp(0.083*(50...
+Vm(i+1)))*(1-x_1(i+1))/(1+exp(0.057*(50+Vm(i+1))))+0.000052 * ...

```



```

cond=norm(alfa*w+L0,inf)

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% función a minimizar
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

costo=norm(Vm-Z)^2+alfa*norm(w)^2

%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%
% método BFGS
%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%%

So=S;

gko=alfa*wold+L0;

%tk=0.5;
w=wold-0.31*So*(alfa*wold+L0)

gk=alfa*w+L0;

pk=w-wold;
qk=gk-gko;

S=So+(1+(qk'*So*qk)/(pk'*qk))*1/(pk'*qk)*(pk*pk')- ...
    (1/(pk'*qk))*(pk*qk'*So + So*qk*pk');

end
toc

u = [0.011 w(1) w(2) 0.003 0.994 0.0001 0.0000001 -84]

```