

Recibido: 07.02.2018 | Aceptado: 26.05.2018

Palabras clave: Célula excitable, dolor, modelo electrónica, modelo H-H y potencial de acción.

La investigación del dolor clínico en la UASLP

JUAN ALBERTO VÉRTIZ HERNÁNDEZ

vertizalberto@gmail.com

EGRESADO DE LA MAESTRÍA DE CIENCIAS APLICADAS, UASLP

ISAAC CAMPOS CANTÓN

FACULTAD DE CIENCIAS, UASLP

ÁNGEL ANTONIO VÉRTIZ HERNÁNDEZ

COORDINACIÓN ACADEMICA REGIÓN ALTIPLANO, UASLP

En el transcurso de los años se ha estudiado el dolor y se han identificado sus orígenes; éste ha sido tratado por diversas disciplinas, las corrientes filosóficas, la religión y la ciencia; una de estas perspectivas, la religiosa, considera que el dolor es un castigo de los dioses (Cabral, 1993); años más tarde, este concepto religioso y filosófico se consideró arcaico, ya que las investigaciones en la ciencia empezarían a tomar auge y formalidad al momento de explicar los diferentes procesos fisiológicos que resultaron en postulados acerca del dolor.



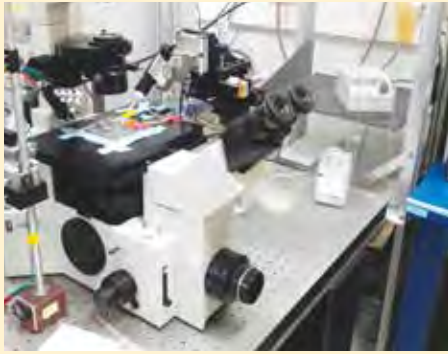


Figura 1. Departamento de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina, UASLP.



Figura 2. Laboratorio de Ciencias Básicas. Facultad de Estomatología, UASLP.



Figura 3. Laboratorio de Farmacología de Investigación. Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.



Existe una gran discusión sobre su origen, ya que algunas corrientes mencionan al corazón como la fuente y otras al cerebro. Estudios mencionan que el cerebro es el órgano principal que dirige todas las actividades eléctricas, ayudado por el sistema nervioso que se divide en: central y periférico (Fernández *et al.*, 1999). Por lo tanto, El dolor es una sensación emocional y sensorial desagradable que afecta a los seres vivos de manera física o emocional (Fernández Santarén, 2006).

Investigación sobre el dolor en la UASLP

Los estudios sobre el dolor se han realizado desde hace varios siglos por diferentes áreas e investigadores. Tal es el caso de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), donde los especialistas desarrollan estudios preclínicos y clínicos para contribuir con una solución. En la Facultad de Medicina (figura 1), el doctor Ulises Meza Villanueva y su grupo de colaboradores, estudian las propiedades biofísicas y fisiológicas de proteínas de la membrana plasmática, denomi-

nados canales iónicos. En particular, están interesados en los mecanismos moleculares que regulan su actividad a nivel de canales iónicos, ya que determinan las propiedades eléctricas de la membrana plasmática, los cuales son responsables de la generación del potencial de membrana en reposo y del disparo de potenciales de acción. Les interesa conocer qué vías de señalización al interior de la célula son capaces de modular (inhibir o estimular) su actividad por medio de fijación de voltaje o *patch-clamp*.

Los grupos de investigación tienden a favorecer el entendimiento de la fisiología del dolor, así como de los posibles tratamientos que a ello se relacione; sin embargo, contar con un modelo electrónico les permitirá tener mayor conocimiento de ello sin la intervención directa en los seres vivos a través de técnicas que pudieran ser invasivas.

El grupo encabezado por el doctor Amaury de Jesús Pozos Guillén de la Facultad de Estomatología (figura 2) se enfoca en la paliación del dolor



Figura 4. Laboratorio de Tecnología y Salud. Coordinación Académica Región Altiplano, UASLP.

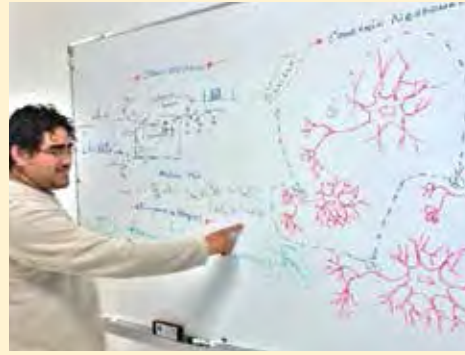


Figura 5. Laboratorio de Circuitos no Lineales. Facultad de Ciencias, Laboratorio de Comunicación. IICO, UASLP.

desde el punto de vista preclínico en modelos animales y clínico, en humanos, asociado al modelo del tercer molar retenido. También, por medio del modelaje isoblográfico (método para conocer la interacción entre fármacos) y pruebas de formalina en roedores, para conocer el dolor agudo se buscan las interacciones farmacológicas entre analgésicos biomédicos para el tratamiento del dolor. Asimismo, en el Laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas (figura 3), la doctora Patricia Aguirre Bañuelos realiza estudios preclínicos en los que trata de analizar y observar los límites soportables de dolor ante un estímulo de origen mecánico, térmico y químico mediante el tratamiento de opioides para el dolor agudo y crónico inflamatorio.

Por su parte, en la Coordinación Académica Región Altiplano (figura 4), algunos profesores investigadores, como el grupo de trabajo del doctor Ángel Antonio Vértiz Hernández, in-

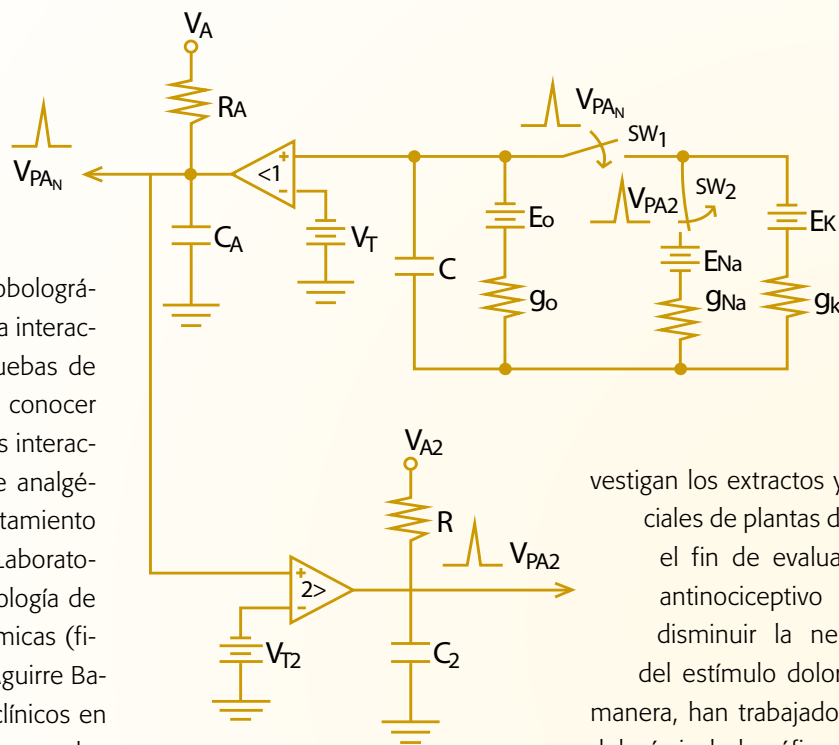


Figura 6. Circuito electrónico de la neurona

vestigian los extractos y aceites esenciales de plantas de la región con el fin de evaluar su potencial antinociceptivo (capacidad de disminuir la neurotransmisión del estímulo doloroso). De igual manera, han trabajado bajo la metodología isoblográfica para encontrar combinaciones de fármacos biomédicos y tradicionales que favorezcan una interacción sinérgica para disminuir el dolor. Este grupo ha documentado que los aceites esenciales de eugenol en el clavo de olor, *Larrea tridentata* (gobernadora) y ajo, funcionan como buenos fármacos naturales en la disminución del dolor de tipo inflamatorio.

Modelo electrónico de una célula excitable

Actualmente, en el Instituto de Investigación en Comunicación Óptica (IICO) (figura 5) el ingeniero Juan Alberto Vértiz Hernández, bajo la asesoría del doctor Isaac Campos Cantón de la Facultad de Ciencias, investiga un modelo matemático para el desarrollo de un circuito electrónico analógico de una célula excitable, enfocado a la simulación de las vías del dolor en humanos, que tiene la capacidad de comunicarse con precisión, rapidez y a distancia con otro tipo de células, ya sean nerviosas, musculares o glandulares. El proyecto tiene como objetivo desarrollar un modelo matemático de una célula excitable y entender el concepto de comunicación celular que permita la simulación de las vías del dolor en los humanos. A partir de esto, es posible crear una célula excitable electrónica capaz de reproducir la conducción de estímulos homólogos a la neurotransmisión (señal que migran de una neurona producida por un estímulo doloroso) y nocicepción del dolor (proceso neuronal mediante el cual se codifican y procesan los estímulos potencialmente dañinos contra los tejidos).

Hasta el momento se ha desarrollado un circuito electrónico que permite simular una señal de una neurona biológica (Campos-Cantón *et al.*, 2014). Campos-Cantón y colaboradores implementan el modelo de la célula neuronal eléctrica basándose en el modelo de Hodgkin y Huxley (H-H) (Lamberti, 2007) que realiza un potencial de acción (PA), y posteriormente establecen el modelo bajo tres condiciones:

cuando ocurre el PA, cuando no ocurre y cuando se genera uno nuevo, así se obtiene el circuito electrónico de la neurona (figura 6 y 7).

A partir de esta neurona electrónica, se plantea modelar e implementar una célula excitable que permita la simulación de la vía ascendente del dolor y, por ende, la sinapsis (comunicación entre neuronas) se hace presente entre células de manera interna en el cuerpo, es elemental en la conducción nerviosa, ya que al contacto del axón de una neurona con otra mediante los neurotransmisores que se difunden por las hendiduras sinápticas se generan los cambios eléctricos, denominados estímulos excitatorios o inhibitorios (Coaquira *et al.*, 2012) permitiendo enviar información dolorosa. Así, la sinapsis química y eléctrica juegan un papel importante en el desarrollo del modelo celular excitable que está desarrollándose en este trabajo, donde se da más énfasis a la sinapsis eléctrica; a la par se trabaja de la mano

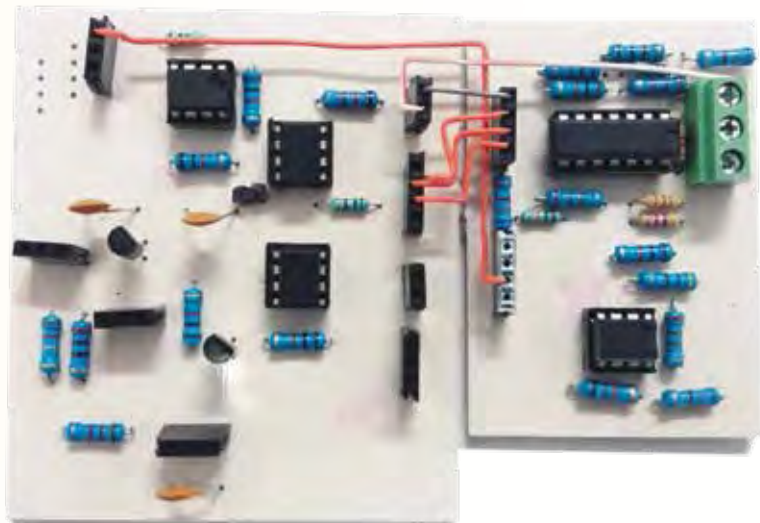


Figura 7. Circuito electrónico de la neurona y Módulo de voltaje

con una de las ramas de la química conocida como electroquímica que estudia la transformación entre las energías eléctrica y química.

Modelo matemático de una célula excitable

Se toma como base el modelo matemático H-H, el cual consiste en la visualización del comportamiento de los componentes moleculares en la generación de los cambios de la absorción y el flujo iónico de la neurona. En este contexto, el modelo propone las ecuaciones para calcular la conductancia (corriente eléctrica) del sodio (g_{Na^+}) y potasio (g_{K^+}). Aunado a lo anterior, el trabajo de Campos-Cantón implementa el circuito electrónico de la célula neuronal bajo el modelado matemático, observando un comportamiento idéntico a la neurona biológica. Bajo estas condiciones se plantea un nuevo conjunto de ecuaciones (o modelo matemático) que describan el comportamiento de la célula excitable que se propone, en la cual se añaden dos elementos químicos, calcio (Ca^{2+}) y cloro (Cl^-). Estos dos últimos elementos en conjunto con sodio (Na^+) y potasio (K^+) son esenciales y pueden encontrarse en una célula real. La finalidad del modelado es obtener los valores equivalentes de cada una de las capacitancias (propiedad que tienen los cuerpos para mantener una carga eléctrica. Se utiliza como una medida de la cantidad de energía eléctrica almacenada para una diferencia de potencial eléctrico dada) y conductancias, en el circuito eléctrico, que equivaldrían a los iones de una célula real.

Primeramente, se calcula el potencial de inversión, el cual permite conocer el potencial al que se activa cada ion, así se genera un movimiento de entrada y salida del ion en la membrana celular. Con el gradiente de concentración de cada ion, tanto al interior como al exterior de la célula neuronal, se aplica la ecuación de Nerst (ecuación 1, donde E_x es el potencial de Nerst o potencial de equilibrio dado en milivoltios (mV), X_0 se refiere a la concentración del ion de cada elemento químico al exterior de la célula, mientras que X_i hace referencia a la concentración del ion de cada elemento químico al interior de la membrana celular y Z es la valencia del ion. Donde el valor para el ion del Na^+ y K^+ es de +1, mientras que para el Cl^- es de -1 y para el Ca^{2+} es de +2) para obtener el potencial de activación de cada una de las moléculas en el modelo de la célula excitable electrónica permitiendo conocer el umbral de voltaje de operación de la célula excitable.

$$\frac{dV_n}{dt} = \frac{1}{C_n} \left(\sum_i I_i \right)$$

Se calcula el resultado, para el elemento químico del Na^+ se obtiene un potencial de 66 mV, mientras que para el K^+ se obtiene uno de -90 mV. Por su parte, para el Ca^{2+} se calcula un potencia a 134 mV y para el Cl^- uno de -69 mv. Dichos valores permiten visualizar el potencial de acción de la célula excitable electrónica. Con estos valores es posible realizar el cálculo matemático de la conductancia eléctrica dado en mili-siemens (mS).



**JUAN ALBERTO
VÉRTIZ
HERNÁNDEZ**

Estudió la Maestría en Ciencias Aplicadas del Instituto en Comunicación Óptica de la UASLP. Actualmente trabaja en el proyecto "Validación del modelo de célula excitable electrónica con el modelo biológico del dolor".



Los valores correspondientes a la conductancia del estado basal (g_0) es de 0.3 mS, para el calcio ($g_{Ca^{2+}}$) es de 7.46 mS, la del estado de sodio (g_{Na^+}) es de 120 mS, para el potasio (g_{K^+}) es de 36 mS y para el cloro (g_{Cl^-}) corresponde conductancia de 5.79 mS. Estos valores se obtienen aplicando la ecuación 2, la cual indica que se genera un cambio de voltaje con respecto al tiempo y que éste va a ser una constante por la sumatoria de las corrientes de la célula excitable.

$$E_x = \frac{61}{z} \log \left[\frac{X_o}{X_i} \right]$$

En la tabla 1 se pueden ver los potenciales aplicados para las fuentes del circuito y las conductancias a utilizarse en el Circuito de la célula excitable. Cada valor es para cada estado de la célula excitable electrónica: estado Basal, así como para cada estado de los iones calcio, sodio, potasio y cloro.

Dentro del área matemática pueden desarrollarse diferentes modelos para crear la función de una célula excitable (neurona) y partiendo del modelo desarrollado es posible diseñar el circuito electrónico de la célula excitable que lo simula. Debido a que se manejan potencias, corrientes, capacitancias

y conductancias, puede decirse que existen sus equivalentes analógicos en circuitos eléctricos.

Conclusión

Actualmente, la investigación fisiológica de las células excitables y la anatomía de las mismas permitieron realizar los cálculos de las conductancias y capacitancias para modelar matemática y físicamente el modelo de la célula excitable y el circuito a implementarse.

De esta forma, la investigación del dolor en la UASLP ha favorecido la integración de grupos de investigación en el área, ha logrado avances importantes en su tratamiento y conocimiento, asimismo, con este trabajo se proyecta tener una herramienta que proporcione información preliminar a los modelos biológicos, permitiendo tener un abordaje más específico e integral del estudio del dolor. **UP**

Fuentes		Conductancias	
E_0	-70 mV	g_0	0.3 mS
$E_{Ca^{2+}}$	134 mV	$g_{Ca^{2+}}$	7.46 mS
E_{Na^+}	66 mV	g_{Na^+}	120 mS
E_{K^+}	-90 mV	g_{K^+}	36 mS
E_{Cl^-}	-69 mV	g_{Cl^-}	5.79 mS

Tabla 1. Valores de las capacitancias y conductancias del circuito de la célula excitable.

Referencias bibliográficas:

Campos Cantón, I., Rangel López, A., Martel Gallegos, G., Zarazúa, S. y Vértiz Hernández, A. (2014). An Experimental Electronic Model for a Neuronal Cell. *IOPscience. European Journal of Physics*, 35(3).

Fernández, T. B., Márquez, E. C. y de las Mulas, B. M. (1999). Dolor y enfermedad: Evolución histórica. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, pp. 368-379.

Fernández Santarén, J., García Barreno, P. y Sánchez Ron, J. (2006). *Santiago Ramón y Cajal. Un siglo después del Premio Nobel*. Argentina: El Viso.

Lamberti, P. y Rodríguez, V. (2007). Desarrollo del modelo matemático de Hodgkin y Huxley en neurociencias. *Electroneurobiología*, 15(4), pp. 31-60.

Coaquira Peláez, S., Condori Quispe, A. y Fuentes de la Barra, P. (2012). Neurofisiología de la Conducción Nerviosa. *Revista Actualización Clínica*, 27. pp. 1301-1306.