



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 24 de noviembre 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

Neiva, Huila.

El suscrito:

Jeans Santiago Giraldo Sánchez, con C.C. No. 1018485459,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado: _____ Tesis _____

titulado: Análisis del Proceso de Comunicación Celular Según el Modelo Neuronal de Hodgkin y

Huxley, y el Modelo Auricular Courtemanche-Ramirez-Nattel.

presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de

Físico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

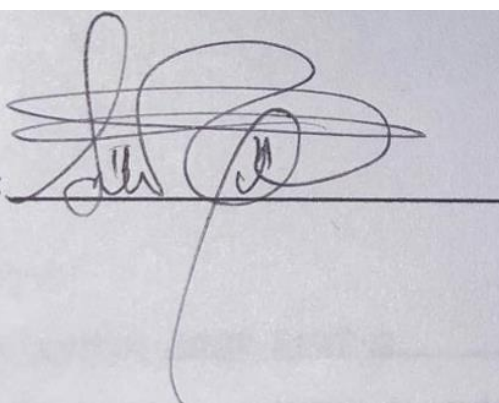
2014

PÁGINA

2 de 2

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE: JEANS SANTIAGO GIRALDO SANCHEZ

Firma: 



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO:

ANÁLISIS DEL PROCESO DE COMUNICACIÓN CELULAR SEGÚN EL MODELO NEURONAL DE HODGKIN Y HUXLEY, Y EL MODELO AURICULAR COURTEMANCHE-RAMIREZ-NATTEL.

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
GIRALDO SÁNCHEZ	JEANS SANTIAGO

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
CRISTANCHO FIERRO	JOSE MIGUEL

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
CRISTANCHO FIERRO	JOSE MIGUEL

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: PREGRADO

FACULTAD: CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

PROGRAMA O POSGRADO: FISICA

CIUDAD: NEIVA **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 107

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas ___ Fotografías ___ Grabaciones en discos ___ Ilustraciones en general X Grabados ___
Láminas ___ Litografías ___ Mapas ___ Música impresa ___ Planos ___ Retratos ___ Sin ilustraciones ___ Tablas o
Cuadros X.

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento: NO

MATERIAL ANEXO: NO

PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria): NO



PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

1. Comunicación Celular
2. Canales Iónicos
3. Uniones Gap
4. Modelo Neuronal
5. Hodgking y Huxley
6. Modelo Auricular Courtemanche

Inglés

1. Cell Communication
2. Ion Channels
3. Gap Junctions
4. Neuronal Model
5. Hodgking y Huxley
6. Courtemanche Atrial Model

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

El objetivo principal de este estudio fue analizar desde un enfoque físico el proceso de comunicación celular, su participación en la propagación de estímulos eléctricos y su relación con el modelo neuronal de Hodgkin y Huxley y el modelo auricular Courtemanche-Ramirez - Nattel; los cuales describen el proceso biológico de la comunicación celular con su medio extracelular realizado a través de los canales iónicos y/o con los medios intracelulares de las células adyacentes conectadas a través de las Uniones Gap. Este estudio se realizó bajo una metodología con enfoque cualitativo, de alcance descriptivo y diseño explicativo. De acuerdo con el análisis realizado de manera individual y comparativa de los modelos neuronal y auricular se encontró la existencia de consideraciones implícita de componentes celulares en la estructura matemática, entre los que destacan los valores de conductancia (G_x) para cada corrientes iónicas y su relación con los canales iónicos, la relación entre la constante de resistencia intracelular Rho (ρ_i) y su relación implícita con la función desempeñada por las uniones Gap en la comunicación intercelular durante la propagación de estímulos eléctricos. también se evidencian diferencias y similitudes, tales como como el valor de la capacitancia, el número de iones difusible, el número de corrientes iónicas, el tamaño celular y la existencia de corrientes iónicas encargas de la repolarización celular, estas y otras consideraciones fueron realizadas por los autores con el fin de reproducir el comportamiento electrofisiológico de la



célula en tejidos específicos, pudiendo llegar a ser adaptados a partir de características fisiológicas celular específicas de cada grupo celular.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

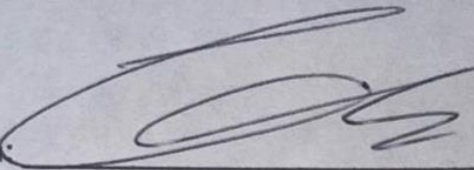
The main objective of this study was to analyze from a physical approach the process of cell communication: its participation in the propagation of electrical stimuli and its relationship with the neuronal model of Hodgkin and Huxley and the Courtemanche - Ramirez - Nattel atrial model; which describe the biological process of cell communication with its extracellular medium through ion channels and/or with the intracellular medium of adjacent cells connected through Gap Junctions.

This study was conducted under a qualitative approach, with a descriptive scope and explanatory design. According to the individual and comparative analysis of the neuronal and atrial models, we found the existence of implicit considerations of cellular components in the mathematical structure, among which the conductance values (G_x) for each ionic current and their relationship with the ionic channels stand out. The relationship between the intracellular resistance constant Rho (ρ_i) and its implicit relationship with the role played by Gap junctions in intercellular communication during the propagation of electrical stimuli; differences and similarities are also evident, such as the value of capacitance, the number of diffusible ions, the number of ionic currents, the cell size and the existence of ionic currents responsible for cell repolarization, these and other considerations were made by the authors in order to reproduce the electrophysiological behavior of the cell in specific tissues, being able to be adapted from specific cell physiological characteristics of each cell group.

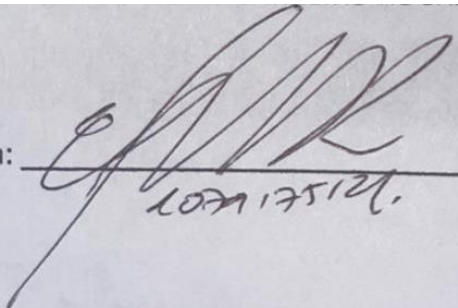


APROBACION DE LA TESIS

Nombre Jurado: EDGAR ANDRES BERNAL CASTRO.

Firma: 

Nombre Jurado: ELKIN BARREIRO ROCHA.

Firma: 
ELKIN BARREIRO ROCHA

Análisis del Proceso de Comunicación Celular Según el Modelo Neuronal de Hodgkin y Huxley, y el Modelo Auricular Courtemanche-Ramirez-Nattel.

Trabajo de grado para optar al título de Físico.

Jeans S. Giraldo

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Surcolombiana

Programa de física

Jose Miguel Cristancho Fierro

PhD. en Biofísica

10 de Octubre 2023

Análisis del Proceso de Comunicación Celular Según el Modelo Neuronal de Hodgkin y Huxley, y el Modelo Auricular Courtemanche-Ramirez-Nattel.

Trabajo de grado para optar al título de Físico.

Jeans S. Giraldo

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Surcolombiana

Programa de física

Jose Miguel Cristancho Fierro

PhD. en Biofísica

10 de Octubre 2023

Dedicatoria

Dedico este trabajo a toda mi familia, principalmente a mis padres los cuales han sido un apoyo incondicional desde el principio, inculcando el amor por el estudio y a no desfallecer en los momentos difíciles. También quiero agradecer a mi esposa Mariana quien ha sido mi compañera en los desvelos y alegrías, pues con su amor y comprensión no me permitió desfallecer en la realización de este trabajo .

Agradecimientos

Agradezco a mi familia y esposa por estar siempre presente con su amor, comprensión y apoyo incondicional en los momentos difíciles. Al docente Jose Miguel Cristancho por el apoyo académico recibido durante la realización de este trabajo y por último pero no menos importante a la planta docente que conforma el programa de física de la universidad Surcolombiana quienes me permitieron ver la física como una herramienta para describir y comprender el mundo que nos rodea.

Resumen

El objetivo principal de este estudio fue analizar desde un enfoque físico el proceso de comunicación celular, su participación en la propagación de estímulos eléctricos y su relación con el modelo neuronal de Hodgkin y Huxley y el modelo auricular Courtemanche-Ramirez-Nattel; los cuales describen el proceso biológico de la comunicación celular con su medio extracelular realizado a través de los canales iónicos y/o con los medio intracelulares de las células adyacentes conectadas a través de las uniones Gap.

Este estudio se realizó bajo una metodología con enfoque cualitativo, de alcance descriptivo y diseño explicativo. De acuerdo con el análisis realizado de manera individual y comparativa de los modelos neuronal y auricular se encontró la existencia de consideraciones implícita de componentes celulares en la estructura matemática, entre los que destacan los valores de conductancia (G_x) para cada corrientes iónicas y su relación con los canales iónicos, la relación entre la constante de resistencia intracelular Rho (ρ_i) y su relación implícita con la función desempeñada por las uniones Gap en la comunicación intercelular durante la propagación de estímulos eléctricos. también se evidencian diferencias y similitudes, tales como como el valor de la capacitancia, el número de iones difusible, el número de corrientes iónicas, la configuración cilíndrica adoptada en ambos modelos para representar la célula y la existencia de corrientes iónicas encargas de la repolarización celular, estas y otras consideraciones fueron realizadas por los autores con el fin de reproducir el comportamiento electrofisiológico de la célula, el análisis más detallado de estas consideraciones podrán ser asociadas con patologías nuevas halladas en determinados órganos.

Keywords: Comunicación celular, Canales iónicos, Uniones Gap, Modelo Neuronal, Hodgkin y Huxley, Modelo Auricular, Courtemanche

Índice General

Resumen	5
Capítulo 1: Introducción	8
1.1 Planteamiento Del Problema	10
1.2. Objetivos	13
1.2.1 Objetivo General	13
1.2.2 Objetivos Específicos	13
Capítulo 2: Marco Teórico	14
2.1. Estructura y Función de la Membrana Celular	14
2.2. Comunicación Celular	14
2.2.1. Comunicación por Moléculas Segregadas	15
2.2.2. Comunicación por Contacto	15
2.3. Canales Iónicos y Uniones Gap	16
2.3.1. Canales, Connexinas (Cx) y Patologías Específicas	18
2.4. Método de Medición	24
Capítulo 3: Bioelectricidad	28
3.1 Potencial de Acción	28
3.1.1. Transporte Activo	30
3.1.2. Transporte Pasivo	30
3.2. Capacitancia	30
3.3. Corriente Iónica	31
3.4. Resistencia	31
3.5. Potenciales Eléctricos	32
3.5.1. Ecuación de Nernst.	32
3.5.2. Ecuación de Goldman.	33
3.6. Conductancia	35
3.7. Acoplamiento Celular y Propagación del PA	35
Capítulo 4: Modelos Matemáticos	39
4.1. Modelo Matemático de la Neurona Hodgkin y Huxley	39
4.1.1. Circuito Eléctrico Equivalente.	42
4.2. Modelo auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel	42
4.2.1. Corriente Iónica	44
4.2.1.1. Corriente rápida de Sodio I_{Na}	44
4.2.1.2. Corriente de entrada rectificadora de Potasio I_{K1}	45
4.2.1.3. Corriente transitoria de salida de Potasio I_{to}	46

4.2.1.4. Corriente rectificadora ultrarrápida retardada de Potasio IK _{ur}	46
4.2.1.5. Corriente rectificadora rápida retardada de Potasio IK _r	47
4.2.1.6. Corriente rectificadora lenta retardada de Potasio IK _s	47
4.2.1.7. Corriente tipo-L de Entrada de Ca ⁺² IC _{a,l}	48
4.2.1.8. Corriente de la bomba de sarcoplasmática de Calcio I _{p,Ca}	48
4.2.1.9. Corriente de la bomba Sodio-Potasio I _{NaK}	49
4.2.1.10. Corriente de fondo de Sodio I _{b,Na}	49
4.2.1.11. Corriente de fondo de Ca ⁺² I _{b,Ca}	50
4.2.1.12. Corriente de la bomba I _{Na,Ca}	50
4.2.2. Compartimiento Sarcoplasmático (SR)	50
4.2.2.1. Corriente de relajación para JSR I _{rel}	51
4.2.2.3. Corriente de salida de NSR	52
4.2.2.4. Corriente de entrada a NSR	52
4.3. Ecuaciones de Propagación en Fibra y Tejido para el Modelo Auricular	53
4.3.1. Ecuación de Propagación Fibra	61
4.3.2. Ecuación de Propagación Tejido	64
Capítulo 5: Resultados	67
5.1. Resultados del Modelo Neuronal de Hodgkin y Huxley	67
5.2. Resultados del Modelo Auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel.	71
5.3. Resultados de la Solución de las Ecuaciones de Propagación en Tejido (1d) y Fibra (2d) por Valencia y Sanchez, (2016).	77
5.4. Resultado del Análisis Comparativo de los Modelos Neuronal, Auricular y Auricular Modificado.	81
Capítulo 6. Conclusiones	89
Recomendaciones y trabajos a futuro	91
Lista de Referencias	92

Capítulo 1: Introducción

La propagación eléctrica en la células participa en los procesos de diferenciación, control de proliferación, homeostasis celular y en la sincronía de actividades metabólicas de carácter mecánico como, el movimiento de extremidades o la contracción cardiaca, en esta última participa todo un sistema eléctrico sincronizado el cual posibilita el movimiento durante la fase de sístole y diástole del corazón permitiendo de esta manera el flujo sanguíneo. Sin embargo, también es posible que estímulos mecánicos generen estímulos eléctricos, como el proceso ocurrido entre el oído y el cerebro durante el proceso de la escucha, donde los mecanismos internos del oído traduce los estímulos externos (ondas sonoras) en estímulos eléctricos, los cuales se propagan a través del nervio auditivo al cerebro para que estos sean interpretados como sonidos. El proceso de comunicación eléctrica celular que se realiza a través de canales proteicos localizados a lo largo de la bicapa lipídica¹ permiten la interacción bidireccional entre la célula y el medio extracelular a través de los canales iónicos o la comunicación entre medios intercelulares a través de las uniones Gap.

Estas interacciones eléctricas son generadas principalmente por el flujo de los iones de Ca^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- . Según la función realizada por la célula, así mismo serán los iones difusibles que participan, en el caso de la neurona, los iones que participan son Na^+ , K^+ y Cl^- , a diferencia de las células auriculares cuyos iones son Ca^+ , Na^+ y K^+ ; estas y otras características específicas de cada grupo celular se han considerando e implementando cuantitativamente en los modelos matemáticos que describen la variación del potencial. El primer modelo electrofisiológico existente y mencionado en este documento es el Modelo matemático de la neurona Hodgkin y Huxley publicado en 1952, el cual describe el comportamiento eléctrico de la neurona y sirvió

¹ bicapa lipídica de la pared celular

como punto de partida para otras investigaciones enfocadas al comportamiento eléctrico en otros grupos celulares como el modelo auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel, el cual fue publicado en 1998 y describe el potencial de acción de las células auriculares producto de las interacciones iónicas internas y externas de la célula. Pero, los modelos antes mencionados solo describen un único potencial de acción y no cuentan con los fundamentos matemáticos que les permitan reproducir la propagación del potencial de acción realizado biológicamente a través de las uniones Gap; sin embargo, existen unas ecuaciones diferenciales adaptadas a partir del modelo auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel, las cuales describen la propagación potencial de acción en fibra y en tejido auricular; esta adaptación matemática aun cuando no fue posible adjudicar a un autor, fue retomada, solucionada y posteriormente por Valencia y Sánchez, 2016 a través del método de diferencias finitas y su programación permite ver el comportamiento del potencial de acción al ser programada en fibra y tejido.

A lo largo de este documento se realiza una descripción biológica de los canales iónicos y las uniones Gap, posteriormente se relacionan los componentes y conceptos biológicos desde una perspectiva cuantitativa que le facilitará al lector comprender los conceptos físicos implícitos existentes en los modelos antes mencionados, el orden y la elección de dichos modelos se realiza cronológicamente partiendo del modelo neuronal, por ser considerado de gran importancia en el campo de la investigación electrofisiológica, posteriormente el modelo Auricular y finalmente la adaptación matemática de este último.

Este estudio permite comprender los mecanismos biológicos implícitamente considerados por los modelos neuronal y auricular dejando en evidencia las disimilitudes y similitudes en las consideraciones y estructura matemática de estos modelos con 46 años de diferencias entre publicación, con el fin de complementar los conocimientos sobre el proceso biológico de

comunicación eléctrica celular, pues su correcta comprensión permitirá detectar anomalías, reproducir y/o modelar el comportamiento del proceso electrofisiológico realizado por la célula.

1.1 Planteamiento Del Problema

La biofísica se ha consolidado gracias al apoyo investigativo entre la biología y la física; la biología se encarga del estudio de los organismos vivos y la física centra sus esfuerzos en el estudio de la materia y las leyes de la naturaleza que la rigen con el fin de comprender el comportamiento de la materia. Este apoyo interdisciplinario le permite a la biofísica enfocarse en el estudio y comprensión cualitativa de los sistemas biológicos a nivel atómico, molecular, celular, orgánico y ambiental. Un ejemplo de esta unión fructífera entre estas áreas del conocimiento fueron los aportes realizados alrededor de 1950 sobre la estructura doble hélice del ADN por el biólogo molecular y genetista James Watson y el físico, biólogo molecular y neurocientífico británico Francis Crick, basándose en la técnica de cristalografía de rayos X. La fotografía obtenida con cristalografía de rayos X es conocida como “foto 51” nombra de esta manera por su misma autora la química británica Rosalind Franklin, este descubrimiento cuenta con varias versiones de las cuales nos ahondaremos sin embargo lo cierto es que como él mismo Martins, (2022) menciona “sin la foto y los datos de Franklin, Watson y Crick no podrían haber publicado su famoso estudio en 1953”. Como dato adicional la técnica de cristalografía de rayos X fue desarrollada en 1912 por los físicos W. H. Bragg y W. L. Bragg .

Los aportes realizados por Franklin, Watson y Crick sobre el ADN permiten analizar: **1.** Lo productivo que puede llegar a ser el trabajo multidisciplinario, **2.** los equipos y técnicas usados en la investigación le hubiese sido poco probable desarrollar biólogo(s) o químico(s) sin por lo menos una comprensión parcial del principio y leyes físicas que rigen la materia. Algunos

de los aportes realizados desde el trabajo multidisciplinario que a tenido un impacto beneficioso para la biología son los mencionados por (Euroinnova, s.f.):

Microscopio: La física logra la exactitud mecánica de uno de los instrumentos fundamentales del estudio de la biología. **Radioterapia y quimioterapia:** Utilizan ondas electromagnéticas de baja frecuencia estudiadas por la física. A su vez involucra tratamiento para las células y sus reacciones químicas. **Tratamientos genéticos:** La física estudia el genoma humano desde un punto de vista de fuerza y energía. Esto ha permitido desarrollar técnicas para prevenir y tratar enfermedades genéticas.

En Colombia La historia de la física como disciplina del conocimiento comienza con la creación de la sociedad colombiana de física en 1955, posteriormente en 1961 se creó en la Universidad Nacional de Colombia la primera carrera de Física para poco tiempo después replicarse en otras universidades del territorio colombiano: Universidad del Valle en 1962, Universidad de Antioquia en 1968, Universidad de los Andes en 1978, Universidad Industrial de Santander en 1984 menciona Niño, (2000). A la fecha las universidades que ofertan esta carrera universitaria en Colombia son: Universidad de los Andes, Universidad Nacional de Colombia, Universidad del Valle, Universidad Industrial de Santander, Universidad de Nariño, Universidad del Quindío, Universidad del Atlántico, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Universidad de Pamplona, Universidad de Córdoba, Universidad de Antioquia, Universidad Surcolombiana. De acuerdo con Crónica del Quindío, (2016) “latinoamérica cuenta con el 1% de los científicos en el mundo y de este dicho porcentaje latinoamericano, Colombia cuenta con el 1%”, esta desigualdad es más evidente al observar las cifras mencionadas por el mismo autor sobre el número de científicos por millón de

habitantes las cuales oscilan entre 3 mil a 5 mil en países desarrollados o en vías de desarrollo, valores muy desiguales con los 200 científicos por millón de habitantes que cuenta Colombia; adicional a ello el índice de publicación de artículos aportados por Colombia es del 1% de los artículos producidos en Latinoamérica.

Estos datos dejan al descubierto la falta de científicos y de producción intelectual de los mismos en Colombia, los cuales pueden estar asociados a la carencia de escenarios de investigación, equipos, apoyo económico, información, incentivos económicos o educativos que motiven al estudiantes a inclinarse a la formación académica en programas de ciencias exactas, sin embargo, dejando a un lado la búsqueda de culpables, el interés del presente documento es resaltar la física implícita presente en el proceso biológicos de la célula durante la comunicación celular, pudiendo llegar a incentivar a los estudiantes y docentes pertenecientes a la comunidad de ciencias exactas y naturales a profundizar en este y/u otros análisis que se pueden realizar desde esta área del conocimiento logrando de esta manera permanecer encendida la llama del conocimiento y seguirla pasando a las nuevas generaciones.

1.2. Objetivos

1.2.1 Objetivo General

Analizar el proceso de comunicación celular según el Modelo Neuronal de Hodgkin y Huxley y el Modelo Auricular Courtemanche-Ramirez-Nattel.

1.2.2 Objetivos Específicos

Describir cualitativamente y cuantitativamente del proceso biológico de la conducción eléctrica que se realiza a través de los canales iónicos.

Realizar un análisis comparativo de las principales características entre el modelo Neuronal Hodgkin y Huxley, Auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel y su adaptación matemática de propagación del PA.

Capítulo 2: Marco Teórico

2.1. Estructura y Función de la Membrana Celular

Basados en el modelo de la membrana “Mosaico Fluido” propuesto por Singer y Nicolson en 1972, la membrana celular está conformada por una bicapa lipídica (exterior e interior), tres tipos de proteínas: intrínsecas (atraviesan la capa interna de los lípidos), extrínsecas (atraviesan la capa externa) y transmembrana (atraviesan toda la membrana) y otros componentes, los cuales les dan una estructura definida a la célula y a sus componentes intracelulares, permitiendo delimitar su estructura, guardar su contenido citoplasmático, almacenar iones en su interior y el intercambio iónico entre los medio intra y extracelular o directamente entre medios intercelulares (fundamental en la propagación de estímulos eléctricos) a través de los distintos medios de comunicación presentes en la membrana celular con el paso selectivo de sustancia y/o iones. Este almacenamiento de carga de la célula se asemeja análogamente a la función realizada por el componente eléctrico del capacitor fijo, el cual haciendo uso del fenómeno eléctrico de la capacitancia² cuyo homólogo celular de la capacitancia es la membrana y el de la carga son los distintos iones que participan en el proceso de difusión a través de los canales iónicos y hemicanales presentes a lo largo de la pared celular.

2.2. Comunicación Celular

² Capacitancia: Capacidad de un componente de almacenar energía en forma de carga eléctrica

A nivel general, existen dos mecanismos de comunicación celular, el realizado por la molécula(s) segregada o por contacto directo. La realizada por la segregación, la célula emisora libera o segrega al medio extracelular una o más moléculas señal llamadas también ligando el cual puede recorrer grandes distancias hasta encontrar su receptor específico localizado en la célula receptora o célula diana, En cuanto a la comunicación por contacto, esta se realiza entre una o más células adyacentes, las cuales conectan los medios intracelulares de las células conectadas durante el proceso de comunicación celular u homeostasis celular como lo menciona y explica Hernández et al. 2019.

2.2.1. Comunicación por Moléculas Segregadas

- **Autocrina.** La señal parte al exterior celular y tiene como destino a sí misma.
- **Paracrina.** La célula emite al medio extracelular una molécula-signal, la cual interactúa con los receptores de las células diana situadas en su proximidad.
- **Endocrina.** La señal parte al exterior celular al torrente sanguíneo, una vez allí ingresa al sistema circulatorio, interactuando con las células que poseen el receptor correspondiente.
Sinapsis química: este mecanismo de comunicación es exclusivo de las células nerviosas y neuronas.

2.2.2. Comunicación por Contacto

- **Uniones estrechas.** Crea un sello impermeable entre las células conectadas por las proteínas Claudinas (encargadas de crear dicho sello), este tipo de mecanismo se encuentra presente entre las células epiteliales que recubren la vejiga.

- **Desmosomas.** Son una unión flexible y fuerte entre las células adyacentes conectadas, están conformadas por tres grupos distintos de proteínas: Cadherinas, Desmogleinas, Desmoplaquina, que permite configurar su estructura proteica dependiendo del tejido en el que se encuentre y soporte las tensiones a las que sea sometido el tejido epitelial y cardiaco.
- **Uniones Gap.** Está compuesta por proteínas intracelulares las cuales, al unirse con sus homólogas adyacentes, crean un canal iónico dependiente del voltaje, la cual ejerce una comunicación directa entre las células conectadas permitiendo la propagación y respuesta rápida al estímulo.

2.3. Canales Iónicos y Uniones Gap

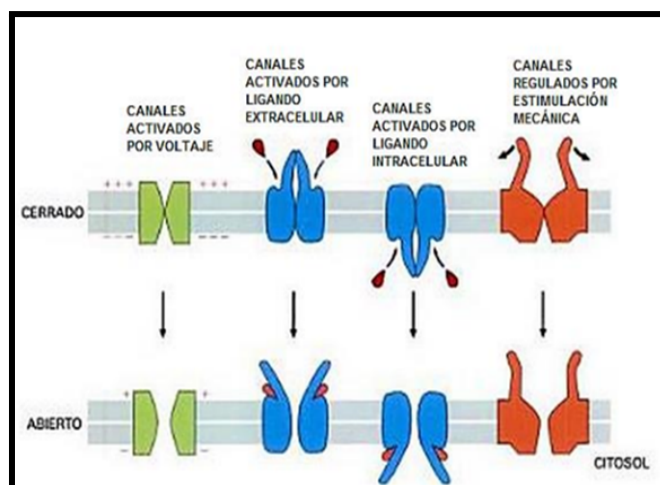
Los canales iónicos se localizan a lo largo de la pared celular y participan en los procesos de comunicación; su clasificación como se observa en la Figura 1 es realizada de acuerdo al estímulo que este requiera para su activación y desactivación. ejemplo de ellos son los dependiente del voltaje, los cuales se activan en respuesta al cambio del potencial de membrana de los iones difusibles que atraviesan estos canales, “... su velocidad de flujo puede alcanzar valores $10x^9$ iones por segundo” (Ramírez, 2015, p. 5). Los canales dependiente de ligando requieren una molécula con características específicas (receptor) en su tamaño y/o carga electroquímica (Barkhaus y Raghavan, 2019) y los canales regulados por estimulación mecánica se activan en respuesta a factores físicos como los cambios de presión, estimulación mecánica, temperatura, nivel de pH (Ramírez, 2015).

- **Canal de Potasio Dependiente del Voltaje.** Se localizan en las células musculares, epiteliales, gastrointestinales entre otras. Se le relaciona en la participación de los

movimientos peristálticos, excitación neuronal, regulación de actividad mecánica del músculo liso, etc (Zeledón et al. 2023).

Figura 1

Clasificación de los Canales Iónicos



Nota. Clasificación de los canales iónicos, en sus estados abierto y cerrado [Figura]. Recuperado y modificado de Ramírez, (2015).

- **Canal de Calcio Dependiente del Voltaje.** Se le relaciona con el proceso de muerte neuronal, contracción muscular, diferenciación celular (Bootman, 2000).
- **Canal de Sodio Dependiente del Voltaje.** Su principal papel se encuentra en la propagación de los potenciales de acción en células neuronales. Según Flórez (2003) estos canales son usados para fármacos anestésicos, tratamiento de epilepsia, hipertensión, regulación de la presión sanguínea y convulsiones.
- **Canal Dependiente del Ligando Externo.** El ligando se acopla al receptor específico ubicado en el exterior de la célula. Una vez acoplado el ligando el canal se abre permitiendo la difusión iónica (el ligando hace las veces de una llave).
- **Canal Dependiente del Ligando Interno.** El receptor específico se encuentra en el interior de la membrana celular el cual debe ser activado por el ligando correspondiente para poder dar apertura al canal.

- **Canal de Apertura Mecánica.** Los canales de apertura mecánica son sensibles al cambio de presión turgencia (hinchazón celular debido a líquidos o contenido celular). Provocando la apertura del canal, haciendo las veces de válvulas de liberación de emergencia para liberar presión (Phillips et al. 2011). Un ejemplo de ello son los canales del oído interno cuya apertura depende del movimiento de los Cilios.

2.3.1. Canales, Conexinas (Cx) y Patologías Específicas

Estos canales participan en los procesos de homeostasis, comunicación celular y propagación de estímulos; a las alteraciones en las funciones de los canales iónicos (aumento, pérdida o ineficiencia en las funciones y cinética iónica del canal) se le asocian patologías conocidas como canalopatías, En la tabla 1 se recopila alguna de las canalopatías existentes mencionadas por Martínez, (2004).

El mecanismo de comunicación intercelular surgió como hipótesis a los estudios realizados por Loewenstein y Kanno, (1966), en su búsqueda de una relación entre la proliferación de células cancerígenas y una posible comunicación entre las mismas, pero no fue hasta 1981 donde el mismo Loewenstein, (1981) comprobó la existencia de poros o canales por los cuales moléculas y iones inorgánicos los atraviesan. Suárez y Bravo, (2006) describe a las proteínas transmembrana que conforman las uniones Gap como parte de una estructura de canales de comunicación intercelular de corta distancia (2-4 nm) llamadas uniones GAP, cuya función define Suárez y Bravo. (2006). “ es un método de sincronizar celular, mediante intercambio directo de iones, pequeñas moléculas de peso molecular no superior a 1.000-1.200 dalton, como nucleótidos, azúcares y aminoácidos”. En la Figura 2 se encuentran la representación de un

hemicanal, el acoplamiento con otro hemicanal adyacente y crear una comunicación entre los citoplasma de las células acopladas.

Tabla 1

Canalopatías asociada a su canales iónico

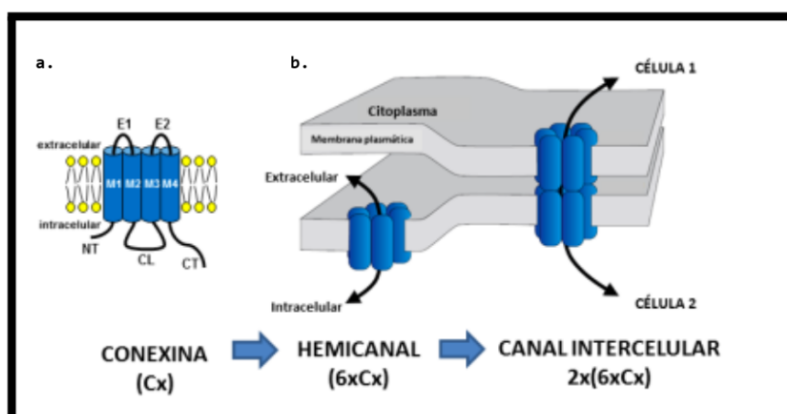
Canales	Patología
Sodio	Epilepsia, Parálisis Periódica Hiperkalemia, Síndrome De Liddle.
Calcio	Ceguera Congénita, Displasia Ventricular Derecha Tipo 2, Osteoporosis.
Potasio	Síndrome De Andersen, Ataxia Episódica, Síndrome De Qt largo (Tipo 5 Y 1), Parálisis Periódica.

Nota. Canalopatías asociada a su canal dependiente [Figura]. Recuperado y modificado de Martínez, (2004).

En la Figura 2.a se plasma la estructura de la Cx compuesta por: cuatro regiones transmembrana de aminoácidos hidrofóbicos (M1-M4), una región citoplasmática (C1), dos regiones extracelulares (E1, E2) y los dominios Amino (NH₂) y Carboxilo-terminal (COOH) orientados hacia el interior de la célula explica Cristancho, 2014. En la la Figura 2.b se representa los Hemicanales los cuales son formados por seis Cx's y como la unión de dos Hemicanales de células adyacentes dan origen a la union Gap. La distinción de la nomenclatura en las conexinas se realiza en el número que precede al acrónimo "Cx". Este número es equivalente al peso molecular en unidades de kiloDalton (KDa), p. ej: Cx43, Cx32, Cx26 et a De esta manera se diferencian cada una de las 21 conexinas identificadas hasta la fecha con un tiempo de vida media en promedio de 1 a 4 horas según Gomez et al. (2016).

Figura 2

Estructura de las Cx's



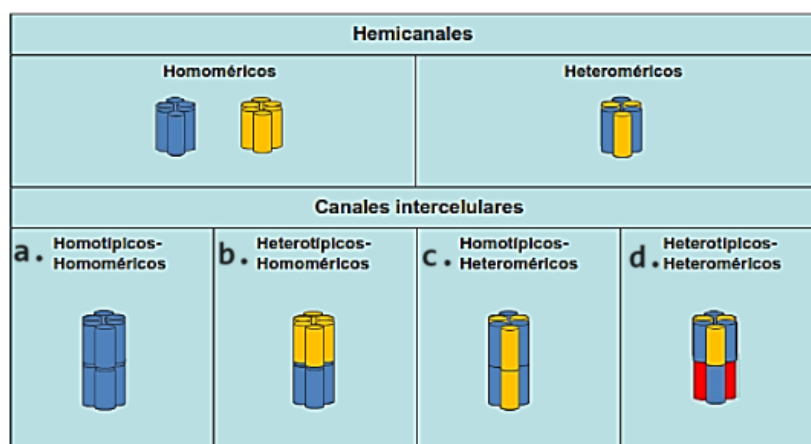
Nota. I) Cada conexina está compuesta por cuatro dominios transmembrana (M1 - M4), dos regiones extracelulares (E1, E2), una región intracelular (CL) y un grupo amino - carboxilo terminal (NH₂ - COOH). II) El canal intercelular está compuesto por dos hemicanales. [Figura]. Recuperado y modificado de Fasciani, (2013).

Los hemicanales se pueden expresarse Homéricos (Hm) o Heteroméricos (Ht), los Homomericas expresan una misma Cx en todo Hemicanal y los canales Heteromericos expresan dos o más Cx's compatibles entre sí. Como se aprecia en la Figura 3 el acoplamiento entre dos Hemicanales Hm puede generar un canal Homotípico - Homomerico u Heterotípico - Homomerico y la unión de dos Hemicanales Ht puede generar un canal Homotípico - Heteromerico u Heterotípico - Heteromerico. Estas posibles combinaciones tienen implicaciones en la comunicación la cual es explicada por Escudero, (2017) “ los canales Homotípico-Homomerico (Figura 3a.) y Homotípico - Heteromerico (Figura 3.c) generan una comunicación simétrica bidireccional y los canales Heterotípico-Homomerico (Figura 3b.) y Heterotípico - Heteromerico (Figura 3d.) generan una comunicación asimétrica con predominancia en una de sus direcciones, esto debido la diferencia entre las Cx's que conforman

los hemicanales”. Lo anterior quiere decir que los canales iónicos conformados por hemicanales iguales (Figuras 3a y 3c) se denominan canales Homotípicos (Hmt) y tienen una simetría bidireccional de comunicación, En las Figura 3b y 3d se encuentran aquellos que tienen Hemicanales diferentes se les denominan canales Heterotípicos (Htt) y tienen predominancia de comunicación en una dirección. La Figura 3 muestra las configuraciones probables entre los Hemicanales y la Tabla 2 la relación entre la compatibilidad de las Cx's y el hemicanal que pueden formarse entre ellas.

Figura 3

Compatibilidad entre Cx's



Nota. Tipos de canales intercelulares conformados por el acoplamiento entre conexiones. [Figura].

Recuperado de Fasciani, (2013).

Los canales intracelulares formados por el acoplamiento de dos hemicanales también se les denomina union Gap, los cuales crean un canal, túnel o puente que permite de comunicación directa entre los medios intracelulares de las células acopladas, la cual según Suárez y Bravo, (2006) “es fundamental para el desarrollo y funcionamiento de los tejidos y órganos que las expresan; su participación en procesos biológicos como el control de la proliferación y

diferenciación celular, transmisión de señales eléctricas, coordinación de actividades metabólicas, mantenimiento de la homeostasis celular, proceso de cicatrización de heridas, control del crecimiento, apoptosis, sincronización de funciones celulares, embriogénesis cardíaca, sincronización de la actividad contráctil cardíaca, transmisión de señales vasculares y transmisión del impulso eléctrico”.

Tabla 2

Canales intercelulares conformados por algunas Cx's en función de su compatibilidad

	Cx31.3	Cx32	Cx47	Cx26	Cx30	Cx43
Cx31.3	-	-	Htt	-	-	-
Cx 32	-	Hmt	-	Htt	Htt	-
Cx47	Htt	-	Hmt	-	-	Htt
Cx26	-	Htt	-	Hmt	Htt	-
Cx30	-	Htt	-	Htt	Hmt	Htt
Cx43	-	-	Htt	-	Htt	Hmt

Nota. Las siglas Htt³ y Hmt⁴ hace referencia respectivamente a los tipos de canales Heterotípicos y Homotípicos respectivamente, “ - ” indica la ausencia de compatibilidad entre esas Cx's, por ende no se formarán canales intercelulares. [Tabla]. Recuperado y modificado de Escudero, (2017).

Las pérdida o alteraciones en las funciones en las que participan las uniones Gap puede ser ocasionada por mutaciones en sus genes de las conexinas, deterioro celular o factores externos

³ Htt: Heterotípicos.

⁴ Hmt: Homotípicos.

y están relacionadas con patologías que se pueden expresar durante la gestación o en la edad adulta; entre las patologías existentes se encuentran: Sordera neurosensorial hereditaria no sindrómica (Wingard y Zhao, 2015), Cataratas (Beyer, 2014), Cáncer de tiroides (Jian-Guo et al. 2016), Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (Bergoffen et al. 1993), Melanoma (Stoletov et al., 2013), Displasia oculo-dento-digital (Paznekas et al. 2003), Síndrome de Vohwinkel (Florero Et al. 2017), Síndrome Bart-Pumphrey (Richard et al. 2004). En la Tabla 3 se mencionan algunas patologías relacionadas a las Cx26, Cx30, Cx43 y la Tabla 4 la ubicación de algunas Cx's en el cuerpo.

Tabla 3

Conexinopatias

Conexina	Patología
Cx 26	Sordera Neurosensorial, Síndrome de Queratitis-Ictiosis-Sordera, Síndrome de Vohwinkel, Síndrome de Bart-Pumphrey
Cx 30	Sordera Neurosensorial, Síndrome de Queratitis-Ictiosis-Sordera, Síndrome de Clouston
Cx 43	Heterotaxia Visceroatrial, Displasia Oculo-Dento-Digital

Nota. Conexinopatias asociadas a alteraciones de las Cx26, Cx30, Cx40. [Tabla]. Recuperado y modificado de Fasciani, (2013).

Tabla 4

Conexinas en el cuerpo

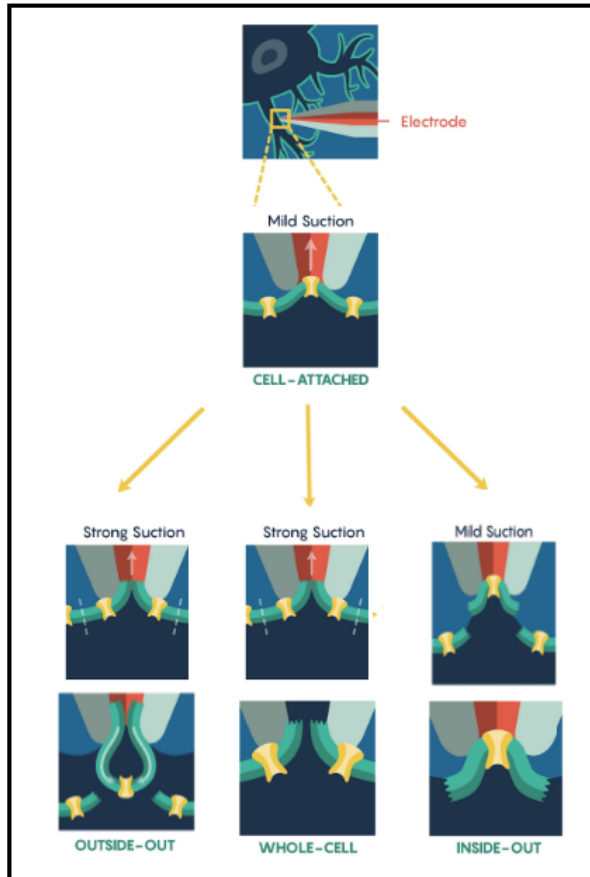
Conexinas (Cx's)	Localización En Órganos Y Tejidos Del Cuerpo Humano.
Cx 25	Pulmón, estómago, Testículo, vejiga.
Cx 30	Médula Ósea, Esófago, Vejiga, Cerebro, Piel.
Cx 31	Esófago, vejiga, cerebro, piel.
Cx 40	Placenta y Pulmones.
Cx 46	Placenta, Pulmones, Ovario, Hígado, Riñón, Testículos, Estómago.
Cx 58 Y 59	Testículo, Pie, Estómago y Colon.
Cx 62	Músculo Esquelético.
Cx 50	Cristalino del ojo

Nota. Ubicación de las conexinas en el cuerpo [Tabla]. Recuperado y modificado de Fasciani, (2013).

2.4. Método de Medición

En la Figura 4 se ilustra la técnica de medición Patch-Clamp la cual fue desarrollada por Erwin Neher y Bert Sakmann en 1970 y los hizo acreedores al Nobel en medicina de 1991 por “Desarrollar una serie de técnicas llamadas Patch-clamp, que permiten medir el flujo de iones a través de los canales de membrana celulares”. Hamill et al. (1981).

La técnica de Patch-Clamp consiste en generar un sello de alta resistencia entre el electrodo de registro (ubicado en el interior de la micropipeta de vidrio pulido) y la membrana

Figura 4*Método Patch Clamp*

Nota. Configuraciones del método Patch Clamp para registro de la actividad celular [Figura].

Recuperado y modificado de Watson, (2013).

celular de esta manera se puede analizar el comportamiento electrofisiológico de los canales iónicos y hemicanales según requiera el investigador, pues cuenta con tres posibles configuraciones: 1) *inside-out patch* (adentro hacia afuera) y 2) *outside-out patch* (afuera hacia afuera) son usadas para el estudio individual y aislado de los canales iónicos o hemicanal de interés y la técnica 3) *whole cell* (célula completa) es usada para analizar el comportamiento íntegro de la membrana la configuración usada debe ser *whole cell*, Cambridge, (2022) asegura que las interacciones entre la micropipeta y el contenido proteico intracelular no se ve comprometido, lo que permite analizar el comportamiento de los estímulos generados en los canales iónicos.

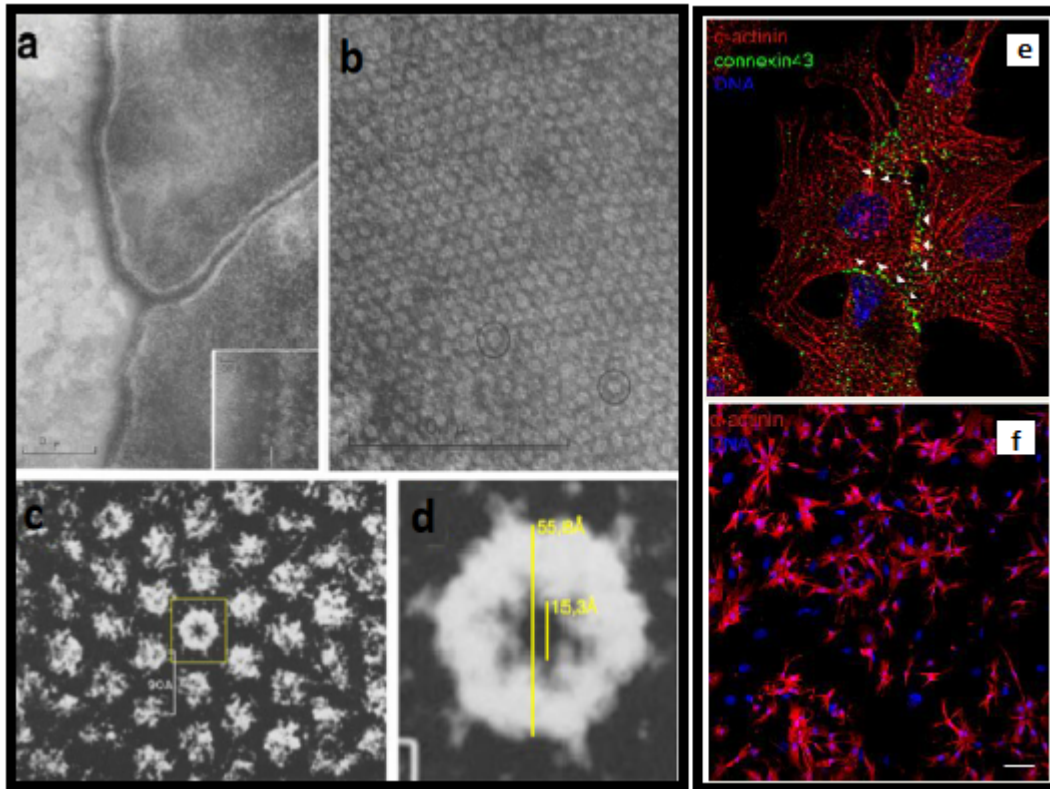
Adicionalmente, en cualquiera de las tres configuraciones mencionadas se puede mantener el voltaje fijo (Voltage Clamp) o la corriente fija (Current Clamp) de esta manera se determina el comportamiento de la corriente en la célula o el comportamiento del voltaje respectivamente, Kornreich, (2007) detalla este proceso.

2.5. Métodos de Detección

Entre los métodos de detección más usados en la ciencia biomédica para la observación y análisis del comportamiento en el tejidos orgánicos se encuentra la microscopía electrónica y la microscopía confocal. La microscopía electrónica usa electrones en lugar de luz visible o fotones para iluminar la muestra, este método fue implementado desde 1933 con la creación del microscopio electrónico por parte de Ernst Ruska, a quien lo hizo acreedor al premio Nobel de física en 1986 junto a Gerd Binning por “ sus muchos logros en óptica electrónica” comenta Megía et al. (2019). El uso de la microscopía confocal en la investigación se remonta a los años 1987 con la invención de la misma por parte de Marvin L. Minsky en 1957 . Sheppard, (1981) describe a mas detalle el principio de iluminación puntual o pinhole, pero a grueso modo esta consiste en eliminar toda información que esté fuera del plano focal y sobre saturar de iluminación la muestra con el fin de obtener imágenes con mayor calidad de imágenes respecto a las obtenidas en un microscopio de campo amplio. Maca et al. (2016) asegura que esta técnica no compromete la integridad de la muestra y permite excitar las propiedades fluorescentes de la muestra si la posee. En la Figura 5 se encuentran las imágenes obtenidas con microscopía electrónica y Confocal.

Figura 5

Visualización de las Cx's obtenidas con microscopía electrónica y Confocal.



Nota. Registro fotográfico de las conexinas obtenido con un equipo de microscopía electrónica (a,b,c y d) y confocal (e y f). **a)** Membrana celular entre dos células de hígado de rata. **b)** Una porción muy pequeña de la membrana celular. **c)** Aumento de la imagen **b**. **d)** Acercamiento digital del cuadro amarillo que denota la porción extracelular de un hemicanal. **e)** Imágenes de Conexina 43 obtenidas por el método de Microscopía confocal. **f)** Conexiones celulares presentes en un tejido obtenidas por el método de Microscopía confocal [Figura]. Recuperado de Villanelo et al. (2017) y Lemcke, (2017).

Capítulo 3: Bioelectricidad

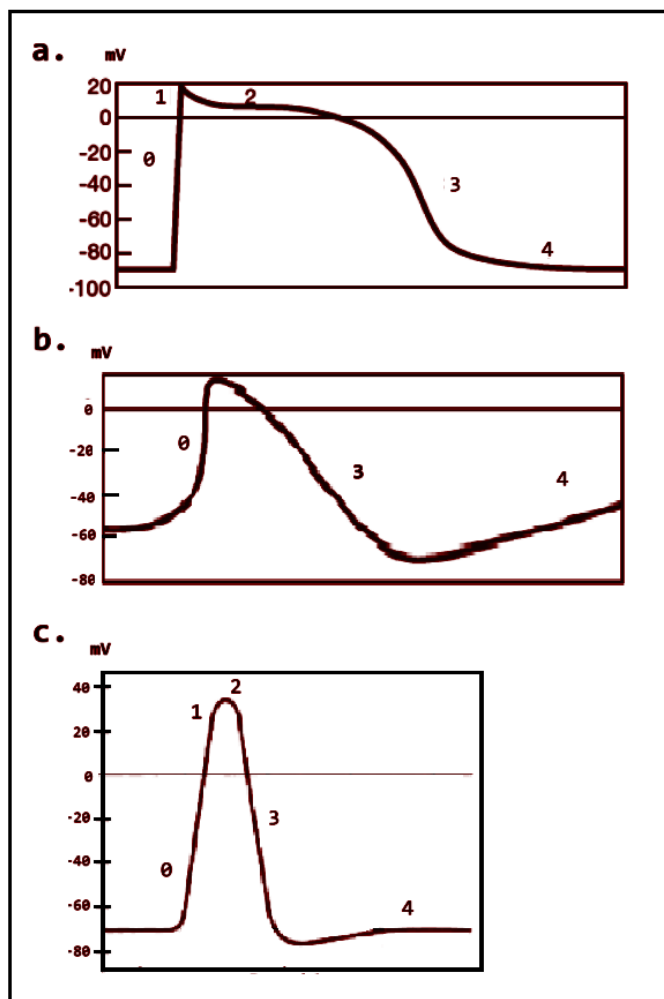
3.1 Potencial de Acción

Torres, (2022) describe cómo se genera el potencial de acción en la célula “El potencial de acción es causado por cambios temporales en la permeabilidad de la membrana a los iones difusibles, estos cambios producen la apertura de los canales iónicos y por ende una variación en los gradientes de concentración de estos iones”, cabe aclarar que no todas las células son eléctricamente excitables, Buño et al. (2007) menciona a las células cardiacas, secretoras y las neuronas como células eléctricamente excitables las cuales deben recibir un estímulo lo suficientemente “fuerte” para lograr despolarizar la membrana hasta el umbral del potencial o punto de no retorno y llevarse el potencial de acción el cual es característico para cada grupo celular, como lo menciona Fajuri, (2009). En base a la información de Cortés, (2013) se construye la Figura 6, la cual plasma los comportamientos “normales” de distintos PA, en la Figura 6a se describe el PA para las fibras de conducción rápida del corazón, las cuales están conformadas por las células de las aurículas y ventriculares, Haz de his y fibras de Purkinje, a nivel general PA de las fibras de conducción rápida se caracteriza por tener un tiempo corto entre la fase 0 y la fase 1, lo que denota una alta velocidad de conducción (0.5-5 m/S) y su potencial de reposo es de -90mV. La Figura 6b describe el comportamiento del PA de las fibras de conducción lenta conformadas por el nodo sinusal y el auriculoventricular, a diferencia del anterior, el tiempo transcurrido entre la fase 0 y la fase 1 es mayor, por lo tanto, su velocidad de conducción es menor (0.001-0.1 m/S) y con potencial de reposo de -60mV y finalmente la Figura 6c describe el comportamiento del PA en la neurona, la morfología que presenta este potencial, se caracteriza por una ausencia total en la meseta de la fase 2 presente de la Figura 6a, el valor del potencial de reposo de -70 mV y un máximo de ≈ 40 mV, al día de hoy, sabemos que los iones de

K⁺, Na⁺ y Cl⁻ son responsables del proceso de despolarización y repolarización de la célula Villagómez, (2016) y su velocidad de conducción oscila entre 30 y 150 m/S Cortés, (2013).

Figura 6

Diagrama de fibras de conducción rápida y lenta en el corazón.



Nota. Las gráfica **6a** representa el comportamiento del PA en las fibras de conducción rápida, **6b** el comportamiento del PA en las fibras de conducción lenta y la **6c** el comportamiento del PA en las fibras de conducción respectivamente [Figura]. Recuperado y modificado de Fajuri, (2009) [a,b] y Cortés, (2013) [c] .

El comportamiento de las fases del PA es producto del movimiento de los iones difusibles a favor de su gradiente iónico, este proceso es regulado por la activación o inactivación de los canales iónicos dependiente del voltaje correspondiente a cada ion descritos en la sección 2.3. Esta difusión iónica es realizada desde un medio de mayor concentración a uno de menor durante las fases 1- 4 por ende al ser a favor de su gradiente de concentración, se cataloga como

transporte pasivo, posteriormente en la fase 0 se activan las bombas repolarizadoras encargadas de llevar la célula a los gradientes de concentración inicial que les permita ser receptivas a un nuevo estímulo, esta bomba repolarizadoras pueden ser (Na-k) o (Na-Ca), este proceso si requiere gasto energético, ya que va en contra del gradiente de concentración y se cataloga como transporte activo. A continuación se describen y relacionan componentes y procesos biológicos celulares con conceptos cuantitativos necesarios para una comprensión apropiada del capítulo 4: Modelos matemáticos.

3.1.1. Transporte Activo

Este mecanismo de transporte, consiste en transportar iones y moléculas a través de la membrana celular desde un medio de menor concentración a uno de mayor concentración (en contra del gradiente de concentración), este mecanismo requiere gasto de energía metabólica ATP por parte de la célula explica Arrazola, (1994).

3.1.2. Transporte Pasivo

Es un proceso biológico sin gasto energético, presente entre el interior y exterior de la célula, el cual permite el intercambio iónico a favor del gradiente de concentración de las moléculas (de mayor a menor concentración), permitiendo así, la propagación y formación de impulsos nerviosos, secreción de sustancia desechos al medio extracelular y la regulación del volumen celular menciona Arrazola, (1994).

3.2. Capacitancia

La bicapa lipídica que compone la membrana celular es capaz de mantener cargas separadas entre los medios intra y extracelular, esta separación de carga genera una distribución

de carga de configuración bipolar a lo largo del contorno de la membrana, esto quiere decir que si en el interior de la célula hay una carga positiva en el exterior se encuentra una negativa menciona Martín y Avendaño, (2015). Este mismo comportamiento se encuentra en el condensador eléctrico, es por ello que se considera que la membrana celular posee propiedades capacitivas en los modelos neuronal y auricular y su valores son de 100 μ F y de 100 pF respectivamente.

3.3. Corriente Iónica

Las corrientes iónicas son producto del flujo de iones que atraviesan los canales iónicos correspondiente, esto quiere decir que el ion de Na⁺ logra cruzar la membrana celular únicamente por el canal iónico de Na⁺. Este movimiento de iones se puede realizar entre la célula y el medio extracelular o entre los medios intercelulares de las células que se encuentren unidas por una unión Gap. La expresión matemática general que describe las corrientes se fundamenta en la ley de Ohm, Se obtiene la expresión $I_x = V_m / R_x = V_m * \gamma_x = G_x (V_m - E_x)$. Donde V_m es el voltaje de membrana, R la resistencia, γ_x la conductividad individual del ion de interés, E_x el potencial de equilibrio del ion de interés y G_x la conductancia del ion de interés.

3.4. Resistencia

La resistencia eléctrica hace referencia a la dificultad de los iones para cruzar el canal intracelular de la bicapa lipídica. Si consideramos un elemento cilíndrico, L representa el espesor de la bicapa lipídica, A es la sección transversal del canal por donde cruzan los iones, ρ es la resistividad eléctrica que puede ser sustituida por $\frac{1}{uC}$ donde u es la movilidad de la partícula, C la

concentración, dando como resultado la expresión $R_x = \rho (L/A) = (1/uC)(L/A)$. El resultado de esta ecuación está dado en unidades OHM (Ω).

3.5. Potenciales Eléctricos

La ecuación de Nernst permite encontrar el potencial de equilibrio de un ion a partir de su concentración intra y extracelular, la temperatura del cuerpo (310°K o 36.85 °C) entre otras consideraciones que se mencionan en la sección 3.5.1. Sin embargo, estas consideraciones no se acercan al proceso biológico que ocurre en la célula, pues el potencial también depende de la permeabilidad dinámica en la se encuentre la membrana a cada ion según el instante en el que se encuentre su potencial. Por ende, Goldman adaptó la ecuación de Nernst para incorporar esta consideración y así poder encontrar el potencial de equilibrio de la membrana a la que hoy se conoce como Ecuación de Goldman.

3.5.1. Ecuación de Nernst.

Esta ecuación fue formulada por Walther Nernst en 1889, la cual permite encontrar el potencial de equilibrio de los iones difusibles a partir de los valores de concentración intra y extracelular de dicho ion; Esto quiere decir que encuentra el potencial en el cual los iones dejan de moverse a través de la membrana. La Ecuación 1 corresponde a la ecuación de Nernst.

$$E(x) = \left(\frac{RT}{ZF} \right) \text{Log} \left(\frac{[x]_{ext}}{[x]_{int}} \right) = \left(\frac{58}{Z} \right) * \text{Log} \left(\frac{[x]_{ext}}{[x]_{int}} \right) \quad (1)$$

Donde x es el ion de interés ($x = K, Na, Cl$), R es la constante universal de los gases, T la temperatura en grados Kelvin (310 °K), Z la valencia del ion de interés, F la constante de Faraday, $[x]_{ext}$ la concentración del ion en el lado externo, $[x]_{int}$ la concentración del ion en el lado interno (mEq/L = Miliequivalentes por litro). En la Tabla 4 se encuentran valores del

potencial de equilibrio para un ion a partir de la ecuación de Nernst los valores de las concentraciones de los iones de Na, K, Cl en las neuronas de los mamíferos, estos valores son tomados de (Cristancho, 2014, p. 18)

Tabla 4

Potenciales de equilibrio según sus concentraciones iónicas

Iones	Concentración extracelular (mEq/L)	Concentración intracelular (mEq/L)	Potencial de equilibrio (mV)
Na +	142	10	66.833
K +	4	140	-89.556
CL -	103	4	-81.825

Nota. Potencial de equilibrio para los iones de Na⁺, K⁺, Cl⁻, son obtenidos con la ecuación de Nernst [Tabla]. Recuperado y modificado de Cristancho, 2014, p. 18

3.5.2. Ecuación de Goldman.

Fue formulada por David Goldman, Alan Hodgkin y Bernard Katz en 1943, esta ecuación permite encontrar el potencial de equilibrio de la membrana $V(m)$ considerando las concentraciones iónicas y los estados de permeabilidad ($P[x]$) de los iones que participan en el potencial de membrana. Los posibles valores de $P(x)$ que pueden tomar cada ion, oscilan entre 0 - 1 y la suma total de los estados de permeabilidad es uno, consecuentemente si para dos de los tres iones la permeabilidad es cero, el valor de la permeabilidad del ión restante será uno, por lo tanto, el potencial de membrana será equivalente al potencial de equilibrio del ion obtenido con la ecuación de Nernst descrita en la Ecuación 2.

$$V(m) = \left(\frac{RT}{F}\right) \text{Log} \left[\frac{PNa[Na]_{ex} + PK[K]_{ex} + PCa[Cl]_{in}}{PNa[Na]_{in} + PK[K]_{in} + PCa[Cl]_{ex}} \right] \approx - 58 \text{Log} \left[\frac{PNa[Na]_{ex} + PK[K]_{ex} + PCa[Cl]_{in}}{PNa[Na]_{in} + PK[K]_{in} + PCa[Cl]_{ex}} \right] \quad (2)$$

Siendo R es la constante universal de los gases, T la temperatura en grados Kelvin (310°K), F la constante de Faraday, $P(x)$ permeabilidad de la membrana en un momento dado, $[x]_{ext}$ la concentración del ion en el lado externo, $[x]_{int}$ la concentración del ion en el lado interno (mEq/L) Miliequivalentes por litro.

En la Tabla 5 se encuentran valores del potencial de membrana, calculados con la ecuación de Goldman, se usaron los mismos valores de concentración iónica de la Tabla 4. Estudios posteriores basados en los conceptos considerados en las Ecuaciones 1 y 2 permitieron desarrollar modelos matemáticos que describen el PA en las células neuronales con el modelo matemático de la neurona de Hodgkin y Huxley, modelo auriculares de Courtemanche, Ramirez, Nattel entre otros⁵.

Tabla 5

Potenciales de membrana obtenidos con la ecuación de Goldman.

Concentración en los medios intra y extracelular. (mEq/L).	Permeabilidad iónica.	Potencial de membrana (mV)
Na + = 142 ex - 10 in	P (Na) = 0.8 P (K) = 0.1 P (Cl) = 0.1	31.854
K + = 4 ex - 140 in	P (Na) = 0.1 P (K) = 0.8 P (Cl) = 0.1	-48.751
CL - = 103 ex - 4 in	P (Na) = 0.4 P (K) = 0.5 P (Cl) = 0.1	-8.903

Nota. Datos obtenidos con la ecuación de Goldman con distintos valores de permeabilidad de membrana para los iones Na, K, Cl.

⁵ Entre otros, pero de nuestro interés son los mencionados.

3.6. Conductancia

La conductancia es la propiedad equivalente de mover los iones y su expresión matemática es $G_x = N_x * \gamma_x = N_x * 1/R_x$, esta expresión considera el número de canales pasivos (N_x) y la conductancia individual de cada canal (γ_x) o inverso de la resistencia ($1/R_x$) la unidad en la que se encuentran los resultados es el siemens (S). Los valores constantes de conductancia para los iones de K⁺, Na⁺ y Cl⁻ son:

$$G_k = 10 \times 10^{-5} S, \quad G_{Na} = 0.5 \times 10^{-5} S, \quad G_{Cl} = 2.5 \times 10^{-5} S.$$

3.7. Acoplamiento Celular y Propagación del PA

A nivel biológico, la estructura celular del tejido cardiaco está constituida por “células densamente empaquetadas en haces fibroso de longitudes que oscilan entre 30-100 μm y 8-20 μm de diámetro” como lo asegura Hoyt et al. (1989). El límite entre cada célula adyacente lo define su membrana a excepción de que estas se encuentre unidas en un punto de unión o Nexo, el cual conecta sus compartimientos intracelulares a través de las uniones Gap llegar a establecer una única célula “simultáneamente conexión con diez células adyacentes” Hoyt et al. (1989). Las células conectadas entre sí por las uniones Gap, paralelamente mantienen interacciones con su medio extracelular a través de los canales iónicos describe Hoyt et al. (1989).

Los estudios realizados sobre las propiedades de propagación de estímulos eléctricos en la célula, se remontan alrededor de 1946 donde Hodgkin y Rushton, (1946) aplicaron la teoría matemática del cable conductor sobre el axón del cangrejo de mar *Carcinus*. En las consideraciones sobre la geometría cilíndrica sobre las ecuaciones de propagación de la sección 4.3. concuerda con la estructura biológica de las células cardiacas o miocitos, cuya configuración

la realizan de manera longitudinal a través de uniones intercelulares laterales, formando de esta manera las fibras musculares alargadas llamadas Fascículos, la agrupación de varios Fascículos constituye las fibras musculares que conforman las aurículas y ventrículos del músculo cardíaco. El autor Atienza, (2008) define con más detalle al miocito.

“Los miocitos que componen una fibra muscular están conectados en serie entre sí, de tal manera que se favorece la propagación del impulso eléctrico en la dirección del eje de la fibra muscular. Se dice, por tanto, que el músculo cardíaco es un Sincitio, esto es, un agrupamiento de miocitos conectados eléctricamente en el cual cualquier excitación sobre una de estas células se propaga lateralmente por las células vecinas, alcanzando finalmente a todas las que forman parte de este sistema”.

Un estímulo eléctrico sobre una célula muscular se puede llegar a convertir en la contracción del músculo cardíaco dando origen a la fase de la sístole y diástole, es por ello que se requiere de una perfecta sincronía entre los Miocitos que conforman los Fascículos. Esta conexión lateral entre células adyacentes realizada por las uniones Gap permiten analizarlas como una única célula Sincitio funcional (estructura celular conformada por muchas células, las cuales se comportan como una sola), esta y otras consideraciones fueron consideradas en la construcción de las ecuaciones de propagación del PA con el fin de hacerlas más rentable computacionalmente. En palabras del autor Osorio, (2016) menciona.

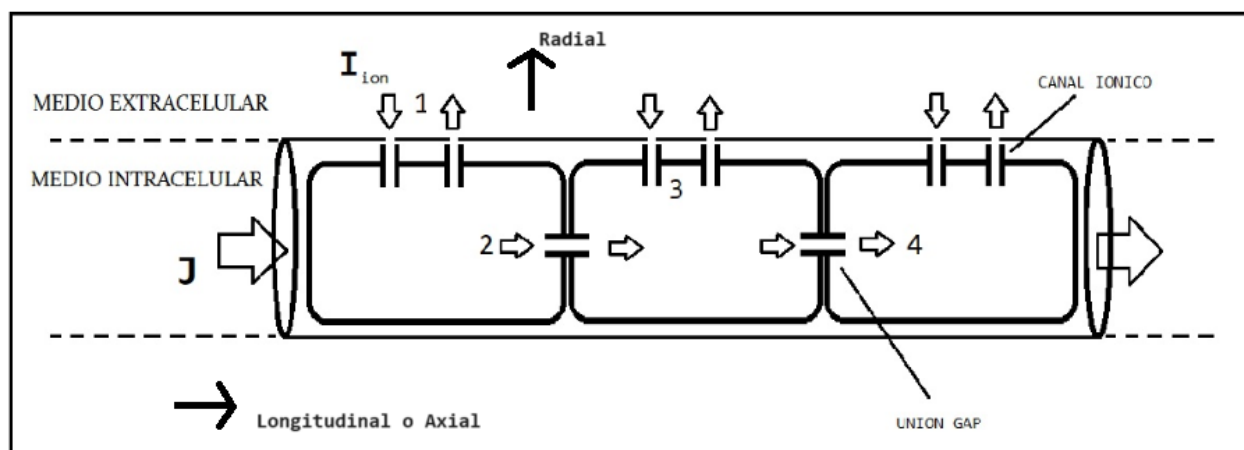
“Para la formulación del modelo se divide el cable en un número finito de trozos cortos de longitud Δx , todos de igual potencial. En cada sección del cable se balancean todas las corrientes y sólo aparecen dos tipos de corriente, la corriente axial o longitudinal y una radial (corriente transmembrana). La corriente axial tiene dos componentes, una intracelular y otra extracelular, en ambos casos se consideran óhmicas”

En la Figura 7 se encuentra la representación esquemática de las diferentes

consideraciones que permiten analizar a las células conectadas a través de las uniones Gap y sus interacciones con el medio extracelular a través de los canales iónicos.

Figura 7

Representación esquemática de una sección del cilindro



Nota. Potenciales de acción del sistema de conducción y su correlación con el ECG. [Figura].

Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

En la figura se observa la representación de una pequeña sección del cilindro compuesta por un grupo de tres células interconectadas entre sí por uniones Gap permitiendo la propagación de estímulos eléctricos y es descrita detalladamente por Valencia y Sanchez, (2016).

“Cuando se le aplica a una célula un estímulo eléctrico supraumbral, se activa la corriente entrante rápida de sodio (Paso 1), aumentando su potencial intracelular. La diferencia de potencial resultante entre el medio intracelular de la célula recién excitada y su célula vecina genera una corriente eléctrica que circula a través de las Gap junction (Paso 2), elevando consecuentemente el potencial interno de la célula vecina. Cuando el potencial del medio interno supera el potencial umbral, la célula se excita (Paso 3) y

repite el mismo proceso con sus células más cercanas, propagando así el potencial de acción de una célula a otra (Paso 4).”

En resumen, al aplicarse una un estímulo eléctrico a un medio intracelular, la energía se distribuye al medio extracelular y a la propagación a las células adyacentes a través de las uniones Gap, las cuales a su vez, propaga de nuevo la energía a las células adyacentes conectadas. En la sección 4.3 se encuentra la descripción cuantitativa de estas consideraciones que permitieron llegar a las ecuaciones de propagación en fibra y tejido cardiaco.

Capítulo 4: Modelos Matemáticos

4.1. Modelo Matemático de la Neuronas Hodgkin y Huxley

Los aportes del modelo matemático de la neurona publicados en cinco artículos publicados 1952 por Alan Lloyd Hodgkin (1914 - 1998) y Andrew Fielding Huxley (1917 - 2012) les otorgó el premio nobel de medicina en 1963 por “los descubrimientos concernientes a los mecanismos iónicos que intervienen en la excitación e inhibición en las áreas central y periférica de la membrana de la célula nerviosa” como lo menciona Espinosa, (1997). Los estudios fueron realizados sobre el axón del calamar *Loligo Pealei* ya que éste tiene un diámetro de 0.5 - 1 mm y longitud de 30 - 50 cm facilitando a los investigadores el estudio electrofisiológico gracias a su gran tamaño.

Hodgkin y Huxley en su modelo lograron explicar el proceso eléctrico por el cual las neuronas envían señales a través de potenciales de acción, ampliando de esta manera la comprensión del papel de los canales iónicos dependiente del voltaje para que se pueda realizar la propagación de dicho potencial y sin saberlo estaban sentando las bases para estudios posteriores como el realizado años más tarde por Courtemanche, Ramirez, Nattel en las células auriculares del corazón mencionadas en la sección 4.2.

Al momento de la realización del modelo matemático neuronal, los autores no conocía la participación biológica de la bomba Na-k en la fase de repolarización, por ende incorporaron una corriente de fuga I_L en la corriente iónica (I_{ion}) la cual está compuesta por la corriente iónica de Sodio (I_{Na}) y la corriente iónica de Potasio (I_K). La Ecuación 3 es la expresión matemática que describe el comportamiento de la célula en el modelo neuronal de Hodgkin y Huxley.

$$C_M \frac{dV}{dt} = -I_i - I_{st} \quad \text{Donde } I_i = I_{Na} + I_K + I_L \quad (3)$$

Donde C_M es la capacitancia de la membrana (100 μ F), V potencial de membrana, I_{st} corriente estímulo, I_L Corriente de pérdida, I_K corriente de potasio, I_{Na} corriente de sodio, g_K^{max} corresponde a la conductancia máxima de potasio, g_{Na}^{max} conductancia máxima del sodio y g_L conductancia constante de la corriente de pérdida. Los valores de las corrientes I_L , I_K , I_{Na} se expresan en las Ecuaciones 3.1 - 3.3.

$$I_L = g_L(V(t) - V_L) = g_L(V(t) - V_L) \quad (3.1)$$

g_L es la conductancia de la corriente de fuga con valor Cte de 0.3 mS/cm².

$$I_K = g_K(V(t) - V_K) = g_K^{max} n^3 (V(t) - V_K) \quad (3.2)$$

Siendo $g_K = g_K^{max} n^4$ el valor de la conductancia de potasio, g_K^{max} es la conductancia máxima (36 mS/cm²) del potasio con “n” como parámetro de activación y desactivación.

$$I_{Na} = g_{Na}(V(t) - V_{Na}) = g_{Na}^{max} m^3 h (V(t) - V_{Na}) \quad (3.3)$$

$g_{Na} = g_{Na}^{max} m^3 h$ la de Sodio, g_{Na}^{max} corresponde a la conductancia máxima (120 mS/cm²) del sodio y h , m son los parámetros de activación y desactivación.

por lo tanto, las corrientes que conforman I_{ion} son:

$$I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L \quad (3.4)$$

La Ecuación 4 describe la variación en el tiempo de las variables de activación y desactivación (n , m , h) de los canales de sodio y potasio dependiendo a su vez de los valores de α_k y β_k .

$$\frac{dk}{dt} = \alpha_k(1 - k) - \beta_k k \quad \text{Donde } K = n, m, h \quad (4)$$

Gómez et al. (2008) describe las ecuaciones 4.1.1, 4.1.2, 4.2.1, 4.2.2, 4.3.1, 4.3.2, las cuales describen las variables α_k y β_k , las cuales son las constantes de velocidad de transición entre los estados abierto - cerrado y cerrado - abierto, Estas variables dependen del valor del potencial de membrana (V) en el que se encuentre en ese momento la célula.

$$n = \alpha_n / (\alpha_n + \beta_n) \quad (4.1)$$

$$\alpha_n = 0.01(10 - V) / \left(\exp \left[\frac{10 - V}{10} \right] - 1 \right) \quad (4.1.1)$$

$$\beta_n = 0.125 \exp \left(\frac{-V}{80} \right) \quad (4.1.2)$$

$$m = \alpha_m / (\alpha_m + \beta_m) \quad (4.2)$$

$$\alpha_m = 0.1 (25 - V) / \exp \left[\frac{V + 25}{10} \right] - 1 \quad (4.2.1)$$

$$\beta_m = 4 \exp \left(\frac{-V}{18} \right) \quad (4.2.2)$$

$$h = \alpha_h / (\alpha_h + \beta_h) \quad (4.3)$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp \left(\frac{-V}{20} \right) \quad (4.3.1)$$

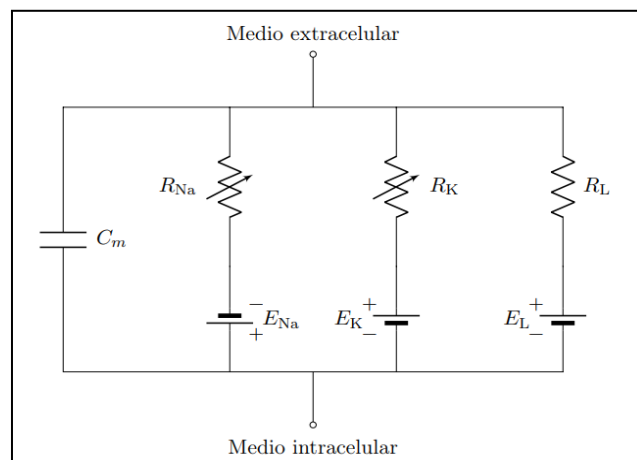
$$\beta_h = 1 / \left(\exp \left[\frac{30 - V}{10} \right] + 1 \right) \quad (4.3.2)$$

4.1.1. Circuito Eléctrico Equivalente.

El circuito eléctrico resistencia - condensador o circuito RC del modelo Hodgkin y Huxley está compuesto como su nombre lo menciona por Resistencias y Condensadores que permiten cuantificar el comportamiento eléctrico de la neurona al sustituir componentes de la célula por componentes electrónicos. En la Figura 8 se encuentra el circuito eléctrico equivalente del modelo Hodgkin y Huxley.

Figura 8

Diagrama del circuito eléctrico equivalente del modelo Hodgkin y Huxley



Nota. Recuperado y modificado de Hodgkin y Huxley, (1952).

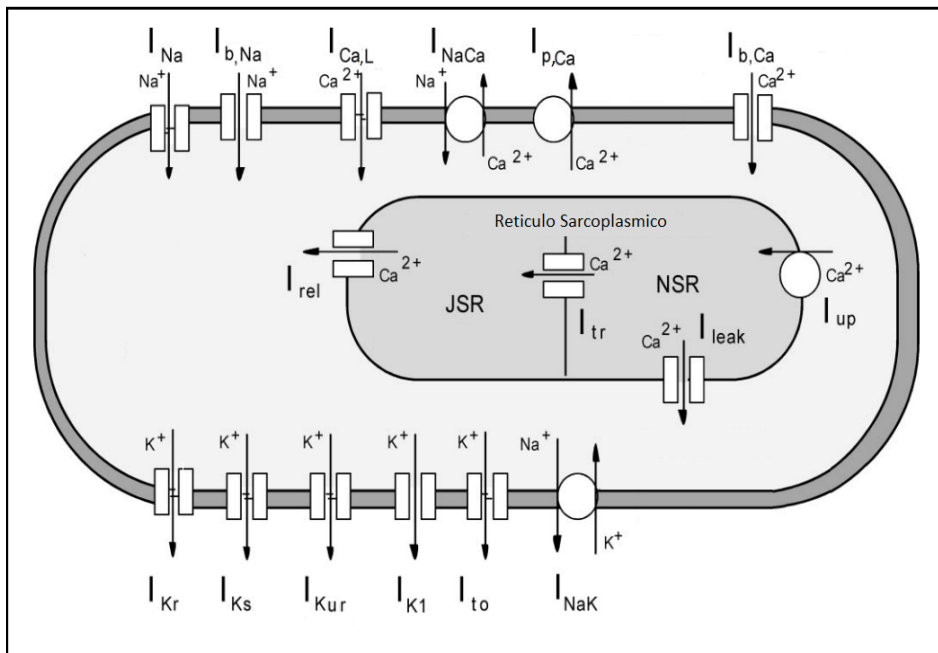
4.2. Modelo auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel

El modelo Auricular de Courtemanche et al.1998 Fue publicado en 1998 por Marc Courtemanche, Rafael J. Ramírez y Stanley Nattel, este modelo describe el comportamiento del PA en las células auriculares con su medio extracelular e internamente, en donde se considera un compartimiento interno denominado Retículo Sarcoplasmático (SR) (ver Figura 9) el cual es el encargado almacena y regula la liberación de iones Ca^{+} durante la fase de despolarización. Las

interacciones con su medio extracelular se resumen en doce corrientes que conforman la corriente iónica I_{ion} , la geometría considerada por los autores es de naturaleza cilíndrica con medidas de longitud y diámetro de 100 μm y 16 μm respectivamente. En la ecuación 5 se menciona la ecuación del modelo.

Figura 9

Representación esquemática de la célula y sus interacciones iónicas



Nota. Recuperado y modificado de Kleber y Rudy, (2004).

$$C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, t) + I_{st} = 0 \Rightarrow C_m \frac{dV}{dt} = - [I_{ion}(V, t) + I_{st}] \quad (5)$$

Donde I_{st} es la corriente de estímulo, C_m es la capacitancia de membrana (100 pF) e I_{ion} Es la corriente iónica, los valores de las constantes consideradas en el modelo y se hacen mención de ellas en la Tabla 7.

4.2.1. Corriente Iónica

En la Ecuación 5.1 se encuentra la expresión para la corriente iónica I_{ion} la cual está conformada por doce corrientes asociadas a los iones difusibles de Na⁺, K⁺, Ca⁺.

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + I_{p,Ca} + I_{Na,K} + I_{Na,Ca} + \dots$$

$$\dots + I_{b,Na} + I_{b,Ca} \quad (5.1)$$

Donde I_{Na} es la corriente rápida de sodio, I_{K1} corriente rectificadora inversa de potasio, I_{to} corriente transitoria de salida, I_{Kur} corriente rectificadora retardada, I_{Kr} corriente rectificadora rápida de potasio, I_{Ks} corriente rectificadora lenta de potasio, $I_{Ca,L}$ corriente de entrada de Ca, $I_{p,Ca}$ corriente de bomba de Ca, $I_{Na,K}$ corriente asociada a la bomba sodio-potasio, $I_{Na,Ca}$ corriente asociada al intercambiador iónico sodio-calcio, $I_{b,Na}$ corriente de fondo de sodio, $I_{b,Ca}$ Corriente de fondo de calcio, los potenciales de equilibrio E_x de cada corriente se encuentra con la Ecuación de Nernst (Ecuación 1).

4.2.1.1. Corriente rápida de Sodio I_{Na}

$$I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}) \quad (5.1.1)$$

Donde G_{Na} es la conductancia máxima de I_{Na} , E_{Na} es el potencial de equilibrio del Na⁺, V es el voltaje y m, h, j son los parámetros de activación y desactivación de los canales y cuyo comportamiento es modulados por la Ecuación 5.1.1.1 .

$$\phi = \alpha_{\phi} - \left(\alpha_{\phi} \beta_{\phi} \right) \quad (5.1.1.1)$$

Donde $\phi = m, h, j$; E_{Na} al potencial de equilibrio para el ion Na^+ y valores de las variables α_ϕ , β_ϕ están descritos en las Ecuaciones 5.1.1.1.1 - 5.1.1.1.6

$$\alpha_m = \left(0, 32 \frac{V+47,13}{1-\exp[-0,1\{V+47,13\}]} \right) \text{ ó } (3, 2) ; \text{ si } V = - 47, 13 \quad (5.1.1.1.1)$$

$$\beta_m = 0, 08 \exp \left(- \frac{V}{11} \right) \quad (5.1.1.1.2)$$

$$\alpha_h = \left(0, 135 \exp \left[- \frac{V+80}{6,8} \right] \right) \text{ ó } (0); \text{ si } V \geq - 40 \quad (5.1.1.1.3)$$

$$\beta_h = \left(3, 56 \exp [0, 079V] + 3, 1 \times 10^5 \exp [0, 35V] \right) \text{ ó} \quad (5.1.1.1.4)$$

$$\beta_h = \left(0, 13 \left[1 + \exp \left\{ - \frac{V+10,66}{11,1} \right\} \right] \right)^{-1}; \text{ si } V \geq - 40$$

$$\alpha_j = \left(\left[- 127, 140 \exp \{0, 2444 V\} - 3, 474 \times 10^{-5} \exp \{- 0, 04391 V\} \right] \frac{V+37,78}{1+\exp[0,311\{V+79,23\}]} \right) \text{ ó} \quad (5.1.1.1.5)$$

$$\alpha_j = (0); \text{ si } V \geq - 40$$

$$\beta_j = \left(0, 1212 \frac{\exp[-0.01052V]}{0,11+\exp\left[-\frac{V+10,66}{11,1}\right]} \right) \text{ ó } \left(0, 3 \frac{\exp[-2,535 \times 10^{-7}V]}{1+\exp[-0,1\{V+32\}]} \right); \text{ si } V \geq - 40 \quad (5.1.1.1.6)$$

4.2.1.2. Corriente de entrada rectificadora de Potasio I_{K1}

$$I_{K1} = \left(G_{k1} [V - E_K] \right) / (1 - \exp 0, 07[V + 80]) \quad (5.1.2)$$

Donde G_{K1} es la conductancia máxima de I_{K1} , E_K es el potencial de equilibrio del K^+ , V es el voltaje.

4.2.1.3. Corriente transitoria de salida de Potasio I_{to}

$$I_{to} = G_{to} O_a^3 O_i (V - E_K) \quad (5.1.3)$$

Donde G_{to} es la conductancia máxima de I_{to} , E_K es el potencial de equilibrio del K^+ , V es el voltaje y O_a, O_i son las comportas de activación e inactivación respectivamente, descritas en la Ecuación 5.1.3.1 y 5.1.3.2.

- **Compuerta de Activación**

$$O_{a(\infty)} = \left(1 + \exp \left[- \frac{V+20,47}{17,54} \right] \right)^{-1} \quad (5.1.3.1)$$

- **Compuerta de Inactivación**

$$O_{i(\infty)} = \left[1 + \exp \left(\frac{V+43,1}{5,3} \right) \right]^{-1} \quad (5.1.3.2)$$

4.2.1.4. Corriente rectificadora ultrarrápida retardada de Potasio I_{Kur}

$$I_{Kur} = G_{Kur} u_a^3 u_i (V - E_K) \quad (5.1.4)$$

Donde G_{Kur} es la conductancia máxima de I_{Kur} expresada en la Ecuación 5.1.4.1, E_K es el potencial de equilibrio del K^+ , V es el voltaje y u_a, u_i son las comportas de activación e inactivación respectivamente, descritas en la Ecuación 5.1.4.2 y 5.1.4.3

- **Conductancia Máxima** G_{Kur} (nS/pF)

$$G_{Kur} = 0,005 + \frac{0,05}{1 + \exp\left(-\frac{V-15}{13}\right)} \quad (5.1.4.1)$$

- **Compuerta de Activación** $u_{a(\infty)}$

$$u_{a(\infty)} = \left[1 + \exp\left(-\frac{V+30,3}{9,6}\right)\right]^{-1} \quad (5.1.4.2)$$

- **Compuerta de Inactivación** $u_{i(\infty)}$

$$u_{i(\infty)} = \left[1 + \exp\left(\frac{V-99,45}{27,48}\right)\right]^{-1} \quad (5.1.4.3)$$

4.2.1.5. Corriente rectificadora rápida retardada de Potasio I_{Kr}

$$I_{Kr} = G_{Kr} X_r (V - E_K) / 1 + \exp([V + 15]/22,4) \quad (5.1.5)$$

Donde G_{Kr} es la conductancia máxima de I_{Kr} , E_K es el potencial de equilibrio del K+, V es el voltaje y X_r es la compuerta de activación descrita en la ecuación 5.1.5.1 .

- **Compuerta de activación**

$$x_{r(\infty)} = \left[1 + \exp\left(-\frac{V+14,1}{6,5}\right)\right]^{-1} \quad (5.1.5.1)$$

4.2.1.6. Corriente rectificadora lenta retardada de Potasio I_{Ks}

$$I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_K) \quad (5.1.6)$$

Donde G_{Ks} es la conductancia máxima de I_{Ks} , E_K es el potencial de equilibrio del K+, V es el voltaje y X_s es la compuerta de activación descrita en la ecuación 5.1.6.1 .

- **Compuerta de Activación**

$$x_{s(\infty)} = \left[1 + \exp\left(-\frac{V-19,9}{12,7}\right) \right]^{-1/2} \quad (5.1.6.1)$$

4.2.1.7. Corriente tipo-L de Entrada de Ca^{+2} $I_{Ca,l}$

$$I_{Ca,l} = G_{Ca,l} d f f_{Ca} (V - 65) \quad (5.1.7)$$

Donde $G_{Ca,l}$ corresponde a la conductancia máxima de $I_{Ca,l}$; d es la compuerta de activación descrita en la Ecuación 5.1.7.1, f compuerta de inactivación dependiente del voltaje descrita en la Ecuación 5.1.7.2 y f_{Ca} es la compuerta de inactivación pendiente de Ca^{2+} descrita en la Ecuación 5.1.7.3.

- **Compuerta de Activación**

$$d_{(\infty)} = \left(1 + \exp\left[-\frac{V+10}{8}\right] \right)^{-1} \quad (5.1.7.1)$$

- **Compuerta de Inactivación Dependiente del Voltaje**

$$f_{(\infty)} = \left(1 + \exp\left[\frac{V+28}{6,9}\right] \right)^{-1} \quad (5.1.7.2)$$

- **Compuerta de Inactivación Dependiente de Ca^{2+}**

$$f_{Ca(\infty)} = \left(1 + \frac{[Ca^{+2}]_i}{0,00035} \right)^{-1} \quad (5.1.7.3)$$

4.2.1.8. Corriente de la bomba de sarcoplasmática de Calcio $I_{p,Ca}$

$$I_{p,Ca} = 0,275 \frac{[Ca^{+2}]_i}{0,0005 + [Ca^{+2}]_i} \quad (5.1.8)$$

Donde $[Ca^{+2}]_i$ es la concentración interna del Ca^{+2}

4.2.1.9. Corriente de la bomba Sodio-Potasio I_{NaK}

$$I_{NaK} = I_{NaK(Max)} f_{NaK} \left(1 + \left[\frac{1}{\left\{ \frac{K_{m.Na(i)}}{[Na]_i} \right\}^{1.5}} \right] \right)^{-1} \left(\frac{[K]_o}{[K]_o + K_{m.k(o)}} \right) \quad (5.1.9)$$

Donde $I_{NaK(Max)}$ y f_{NaK} son la conductancia máxima y el parámetro dependiente del voltaje para I_{NaK} respectivamente, $K_{m.Na(i)}$ es la constante de saturación media para el $[Na]_i$ en la corriente I_{NaK} y $K_{m.k(o)}$ es la constante de saturación media para el $[K]_o$ en la corriente I_{NaK} .

- **Parámetro dependiente del voltaje f_{NaK}**

$$f_{NaK} = \left(1 + 0,1245 \exp \left[-0,1 \frac{FV}{RT} \right] + 0,0365 \sigma \exp \left[-\frac{FV}{RT} \right] \right)^{-1} \quad (5.1.9.1)$$

$$\sigma = 1/7 \left(\exp \left[\frac{[Na]_o}{67,3} \right] - 1 \right) \quad (5.1.9.1.1)$$

4.2.1.10. Corriente de fondo de Sodio $I_{b.Na}$

$$I_{b.Na} = G_{b,Na} (V - E_{Na}) \quad (5.1.10)$$

Donde $G_{b,Na}$ corresponde a la conductancia máxima, E_{Na} potencial de equilibrio del Na^+ .

4.2.1.11. Corriente de fondo de Ca^{+2} $I_{b,Ca}$

$$I_{b,Ca} = G_{b,Ca} (V - E_{Ca}) \quad (5.1.11)$$

Donde $G_{b,Ca}$ corresponde a la conductancia máxima de $I_{b,Ca}$, E_{Ca} potencial de equilibrio del Ca^{+2} .

4.2.1.12. Corriente de la bomba $I_{Na,Ca}$

$$I_{Na,Ca} = \frac{I_{Na,Ca(Max)} \left(\exp \left[\frac{\gamma VF}{RT} \right] [Na_o^3] [Ca^{+2}]_o - \exp \left[\frac{(\gamma-1)VF}{RT} \right] [Na_o^3] [Ca^{+2}]_i \right)}{\left([K_{m,Na}^3 + [Na_o^3]] [K_{m,Ca} + [Ca^{+2}]_o] \right) \left(1 + K_{sat} \exp \left[\frac{(\gamma-1)VF}{RT} \right] \right)} \quad (5.1.12)$$

Los valores de las constantes mencionadas a continuación, se encuentran en la Tabla 7

donde $I_{Na,Ca(Max)}$ es máxima I_{NaCa} , $[Na_o]$ Concentración extracelular de Sodio, $[Na_i]$

Concentración intracelular de Sodio, $K_{m,Na}^3$ constante saturación de Sodio para $I_{Na,K}$, $K_{m,Ca}$

constante medio-saturación de $[Ca^{+2}]_o$ para $I_{Na,Ca}$, F constante de Faraday, R constante de Gas,

V voltaje de membrana, γ parámetro dependiente del voltaje para $I_{Na,Ca}$.

4.2.2. Compartimiento Sarcoplasmático (SR)

La Figura 9 se encuentra la representación esquemática de la célula usada por el autor en su artículo, allí se representan las interacciones iónicas de la célula con su medio extracelular, en este modelo resalta un compartimiento interno llamada Reticulo Sarcoplasmático (SR) el cual según Reyes et al. (2006) “es el principal almacén de calcio intracelular en el músculo estriado y participa de forma importante en la regulación del proceso acoplamiento-excitación-contracción ... regulando las concentraciones intracelulares de calcio durante la contracción y la relajación

muscular” (p.18), El compartimiento SR lo conforman los subcompartimientos JSR⁶ y NSR⁷ e interaccionan con la célula a través de las corrientes I_{rel} , I_{tr} , I_{leak} , I_{up} descritas en las Ecuaciones 6 - 9 .

4.2.2.1. Corriente de relajación para JSR I_{rel}

$$I_{rel} = K_{rel} u^2 VW \left([Ca^{+2}]_{rel} - [Ca^{+2}]_i \right) \quad (6)$$

Donde K_{rel} es máxima tasa de liberación para I_{rel} , u es la compuerta de activación descrita en la Ecuación 6.1, V es la Variable de activación de inactivación dependiente del flujo descrita en la Ecuación 6.2, W es el Interrupción de inactivación dependiente del voltaje mencionada en 15.3, $[Ca^{+2}]_{rel}$ es la concentración de calcio en el compartimiento de liberación, $[Ca^{+2}]_i$ la concentración intracelular de calcio interna y F_n es la señal de flujo sarcoplásmico

- **Compuerta de activación u**

$$u = \left(1 + \exp \left[- \left[F_n - 3.4175 \times 10^{-13} \right] / \left[13.67 \times 10^{-16} \right] \right] \right)$$

(6.1)

- **Variable de activación de inactivación dependiente del flujo V**

$$V = 1 - \left(1 + \exp \left[- \left[F_n - 6.835 \times 10^{-14} \right] / \left[13.67 \times 10^{-16} \right] \right] \right)^{-1} \quad (6.2)$$

⁶ JSR (Junctional Sarcoplasmic Reticulum)

⁷ NSR (Network Sarcoplasmic Reticulum)

- **Interrupción de inactivación dependiente del voltaje W**

$$W = 1 - \left(1 + \exp\left[-[V - 40] / 17\right]\right)^{-1} \quad (6.3)$$

4.2.2.2. Corriente de transferencia desde NSR a JSR

$$I_{tr} = \left([Ca^{+2}]_{up} - [Ca^{+2}]_{rel}\right) / 180 \quad (7)$$

Donde $[Ca^{+2}]_{up}$ es la concentración en el compartimiento de absorción y $[Ca^{+2}]_{rel}$ concentración en el compartimiento de liberación.

4.2.2.3. Corriente de salida de NSR

$$I_{up, leak} = \left([Ca^{+2}]_{up} / [Ca^{+2}]_{up(max)}\right) I_{up(max)} \quad (8)$$

Donde $[Ca^{+2}]_{up}$ es la concentración de calcio en el compartimiento de absorción $[Ca^{+2}]_{up(max)}$ la concentración de calcio máxima de I_{leak} interna.

4.2.2.4. Corriente de entrada a NSR

$$I_{up} = I_{up(max)} / \left[1 + \left(K_{up} + [Ca^{+2}]_i\right)\right] \quad (9)$$

Donde $I_{up(max)}$ es el valor máximo de la corriente I_{up} , K_{up} es la constante de semisaturación y $[Ca^{+2}]_i$ Es la concentración de calcio intracelular.

Las consideraciones matemáticas del modelo auricular buscan reproducir el comportamiento bioeléctrico de las células en la generación del PA; sin embargo con este modelo

no es posible reproducir la propagación del PA en el tejido auricular, fue por ende que tras años de investigación realizada por múltiples autores lograron asociar procesos físicos de carácter eléctrico como el realizado durante la conducción eléctrica en un cable infinito o el proceso de difusión sobre una placa a la que se le aplica una energía térmica; permitiendo relacionar modelos de PA estacionarios con modelos que consideran que el potencial dependiente de tiempo y espacio.

4.3. Ecuaciones de Propagación en Fibra y Tejido para el Modelo Auricular

En la sección 3.7 *Acoplamiento Celular y Propagación del PA* se realiza una descripción cuantitativa que permite tener una idea del acoplamiento celular y como se realiza la propagación de estímulos eléctricos. En la presente sección se describen las consideraciones que permitieron dar origen a las Ecuación 19 y 20 las cuales describen la propagación del PA en una fibra y en tejido para el modelo auricular, ya que entre los medios intra y extracelular existe una variación en el voltaje de membrana V_m los cuales se comportan como medios paralelos y continuos con coeficientes de difusión propios que se relacionan en la Ecuación 10.

$$V_m = \Phi_i - \Phi_e \quad (10)$$

Los valores Φ_i y Φ_e son los potenciales en los medios intracelular y extracelular respectivamente. El vector del campo eléctrico producido por las cargas en el medio intracelular se expresa como:

$$E = -\nabla\Phi_i \quad (11)$$

Donde ∇ corresponde al operador Nabla $\left(\nabla = \frac{\delta}{\delta x}i + \frac{\delta}{\delta y}j + \frac{\delta}{\delta z}k\right)$. Por ley de ohm, el vector de flujo J_i representa la densidad de corriente dentro del cable y es proporcional al vector

de campo eléctrico.

$$J_i = \sigma E = \frac{1}{\rho} E = -\frac{1}{\rho_i} \nabla \Phi_i \quad (12)$$

Donde E es el campo eléctrico, y σ es un parámetro dependiente del medio llamado *conductividad* y su inverso es la resistividad ($\sigma = \frac{1}{\rho}$), Entonces ρ_i Es la resistencia intracelular, el signo negativo indica que el flujo ocurre de regiones de alta densidad a regiones de baja densidad, a nivel celular, esto indica que el flujo de iones ocurre de manera pasiva (sin gasto energético). Por tanto, la densidad de corriente extracelular J_e es.

$$J_e = -\frac{1}{\rho_e} \nabla \Phi_e \quad (12.1)$$

Las interacciones eléctricas entre los medios intra y extracelular, están acopladas entre sí bajo la *Ley de la conservación de la carga eléctrica*⁸, actuando como sumidero la corriente que fluye del medio extracelular al intracelular (divergencia negativa) y como fuente el medio extracelular (divergencia positiva), Por tanto.

$$-\nabla \cdot J_i = \nabla \cdot J_e = S_v I_m \quad (13)$$

Donde I_m es la corriente transmembrana [A/m^2] y S_v es el área de la membrana por la unidad de volumen [$1/m$]. Reemplazando la Ecuación 12 y 12.1 en 13 se obtiene la expresiones 14 y 14.1

$$\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho_i} \nabla \Phi_i \right) = S_v I_m \quad (14)$$

$$\nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho_e} \nabla \Phi_e \right) = -S_v I_m \quad (14.1)$$

Las ecuaciones resultantes para el tejido bidominio requiere de un coste computacional

⁸ La ley de la conservación de la carga menciona que la carga no se crea ni se destruye, solo se puede transferir de un sistema a otro.

muy alto ya que debe calcular simultáneamente Φ_e y V_m , por ende se simplifica las ecuaciones al considerar que resistividad extracelular mucho mayor a la resistividad intracelular $\left(\frac{1}{\rho_e} \gg \frac{1}{\rho_i}\right)$, haciendo que dicho potencial extracelular sea isopotencial⁹ ($\Phi_e = 0$), por lo tanto de la Ecuación 10 se obtiene $V_m = \Phi_i$

$$I_m = \frac{1}{S_v} \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla V_m \right) \quad \rho_i = \rho \quad (15)$$

La Ecuación 15 describe la corriente I_m que circula longitudinalmente en el cable, la variable ρ_i o *parámetro de resistividad* hace referencia la resistividad que tiene los iones de propagarse longitudinalmente entre los medios intercelulares a través de las uniones Gap y S_v es el área de la membrana por la unidad de volumen o también conocido como relación superficie-volumen, en la configuración cilíndrica del cable toma valores de

$$S_v = \frac{\text{Área}}{\text{Volumen}} = \frac{2\pi r h}{\pi r^2 h} = \frac{2}{r}. \text{ Ya descrita las variables que componen esta ecuación, retomaremos}$$

la Ecuación 5 la cual permite encontrar la variación del voltaje de membrana V con respecto al tiempo (por conveniencia gramatical $V = V_m$), a partir del proceso de difusión iónica realizado a través de la membrana celular entre los medios intra y extracelular, sin embargo, para el modelo de propagación, es necesario relacionar esta expresión con la configuración cilíndrica con la que se está realizando, es por ello se divide a ambos lados de la ecuación por el Área transversal o base del cilindro ($At = \pi r^2$) obteniendo de esta manera la Ecuación 16.

$$\left(\frac{1}{At}\right) C_m \frac{dV_m}{dt} = - \left(\frac{1}{At}\right) [I_{ion} + I_{st}] \Rightarrow \left(\frac{C_m}{At}\right) \frac{dV_m}{dt} = - \left(\frac{I_{ion} + I_{st}}{At}\right) \quad (16)$$

⁹ Isopotencial: Región en el espacio donde cada punto en él está en el mismo potencial.

La expresión $\frac{C_m}{At}$ es la capacitancia por unidad de área (C) y $\frac{I_{ion} + I_{st}}{At}$ la densidad de flujo (J_{ion}), por lo tanto:

$$C \frac{dV_m}{dt} = -J_{ion} \quad \text{ó} \quad C \frac{dV_m}{dt} + J_{ion} = 0 \quad (17)$$

Al agregar el término que describe la corriente longitudinal (I_m) de la Ecuación 15, el potencial variará en el tiempo y en el espacio (Ecuación 18).

$$C \frac{dV_m}{dt} + J_{ion} - I_m = 0 \quad (18)$$

$$C \frac{dV_m}{dt} + J_{ion} - \frac{1}{S_v} \nabla \cdot \left(\frac{1}{\rho} \nabla V_m \right) = 0 \quad (18.1)$$

Por propiedad vectorial $\nabla \cdot \frac{1}{\rho} \nabla V_m = \frac{1}{\rho} \nabla^2 V_m + V_m \nabla^2 \rho^{-1}$, Como $\rho = Cte$,

entonces $\nabla \cdot \frac{1}{\rho} \nabla V_m = \frac{1}{\rho} \nabla^2 V_m$. la divergencia de un gradiente es un laplaciano o también

conocida como derivada de segundo orden, por lo tanto la expresión queda

$$C \frac{dV_m}{dt} + J_{ion} = \frac{1}{S_v \rho} \nabla^2 V_m \quad (18.2)$$

$$C \frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{S_v \rho} \nabla^2 V_m - J_{ion} \quad (18.3)$$

Despejando $\frac{dV_m}{dt}$:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{1}{S_v \rho C} \nabla^2 V_m - \frac{J_{ion}}{C} \quad (18.4)$$

Reemplazando la expresión $\frac{1}{S_v \rho C}$ por D :

$$\frac{dV_m}{dt} = D \nabla^2 V_m - \frac{J_{ion}}{C} \quad (18.5)$$

Como se mencionaba en la Figura 7, el cable infinito tiene dos interacciones simultáneas una axial o longitudinal y otra radial, las cuales son consideradas en la Ecuación 18.5. Ya que la expresión $D \nabla^2 V_m$ analiza la variación del potencial en la componente longitudinal, por ende en la propagación en fibra (monodominio) el operador nabla tomará valor de $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2}$ y el coeficiente de difusión $D = D_x$ y para la propagación en tejido (bidominio) $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2}$ y $D = D_x, D_y$. La expresión $\frac{J_{ion}}{C}$ es la misma en la propagación en fibra o tejido, de esta manera se obtienen las Ecuaciones 19 y 20, las cuales describen en la propagación en fibra y tejido.

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{J_{ion}}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (19)$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{J_{ion}}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} \quad (20)$$

Donde J_{ion} densidad de flujo $\left(\frac{I_{ion} + I_{st}}{At}\right)$, C es la Capacitancia de la membrana por unidad de área y D es la constante asociada al coeficiente de difusión asociada a su respectivo eje de propagación. De esta manera se obtienen las Ecuaciones 19 y 20 las cuales corresponden a la ecuaciones usadas por el autor Valencia y Sanchez, (2016), las cuales son solucionadas a través del método de diferencias finitas, pues este método permite aproximar la derivada de la ecuación diferencial en expresiones algebraicas sencillas de resolver, discretizando la variable dependiente en pequeños puntos o nodos, el número de puntos seleccionados son los mismo número de ecuaciones lineales y de incógnitas generadas; por ejemplo, si se considera una malla de 100 nodos, se generan 100 ecuaciones lineales con 100 incógnitas, este sistema de ecuaciones lineales resultante se pueden resolver por un sistema de matrices, el cual se puede resolver de manera

manual (poco práctica, puesto que da cabida a errores humanos) o a través de ordenadores, con herramientas de cómputo como lo realizó Valencia y Sanchez, (2016) y Osorio, (2016).

- **Método de diferencias finitas.** La discretización espacial y temporal permite al método de diferencias finitas convertir un problema de ecuaciones diferenciales parciales en uno algebraico cuya solución se obtiene a través de una matriz tipo $AX = B$. En la propagación de una fibra la discretización del espacio y el tiempo (Figura 10 - A), en el intervalo espacial $[a,b]$, separados por una distancia Δx los N nodos resultantes, el intervalo del tiempo $[t_0, t_f]$, se discretiza en N nodos iguales separados por una distancia Δt . En la propagación del tejido la discretización espacial (Figura 10 - B) se realiza en el plano cartesiano entre los intervalos $[a,b]$ con un espaciado Δx el eje X y un espaciado Δy en los intervalos $[a,c]$ para el eje Y, formando N nodos.

Las Ecuaciones 21 - 23 surgen del proceso de discretización a partir de los puntos que rodean al punto de interés. En la Figura 11 se describen los puntos tomados en cuenta para hallar la diferencia regresiva, central y progresiva correspondiente a las ecuaciones mencionadas.

Considere a continuación la equivalencia en el cambio de notación realizada por el autor

$$V(x, t) = V_x^t.$$

- ❖ **Diferencia regresiva central.** Usa el punto de interés o punto de referencia (V_x^t) y el anterior (V_{x-h}^t) , para calcular la derivada (ver Figura 11-A). Se obtiene como resultado la Ecuación 21.

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \approx \frac{V_x^t - V_{x-h}^t}{h} \quad (21)$$

❖ **Diferencial central.** Hace uso del punto vecinos al punto de interés

(V_{x-h}^t, V_{x+h}^t) para calcular la derivada (ver Figura 11-B). Se obtiene como

resultado la Ecuación 22.

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \approx \frac{V_{x+h}^t - V_{x-h}^t}{h} \quad (22)$$

❖ **Diferencial progresiva central.** Hace uso del punto siguiente al de interés o

punto de referencia, para calcular la derivada (ver Figura 11-C). Se obtiene como

resultado la Ecuación 23.

$$\frac{\partial V(x, t)}{\partial x} \approx \frac{V_{x+h}^t - V_x^t}{h} \quad (23)$$

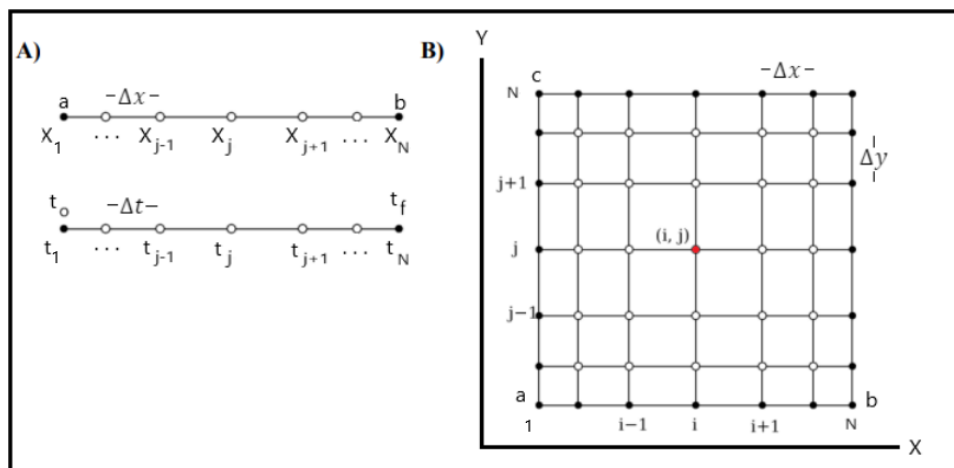
Con las Ecuaciones 21- 23 se construye la segunda derivada de la función

$V(x, t)$ dando origen a la Ecuación 24 característica del método de diferencias finitas.

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} \approx \frac{V_{x-h}^t - 2V_x^t + V_{x+h}^t}{h^2} \quad (24)$$

Figura 10

Malla discretizada modo y bidominio.

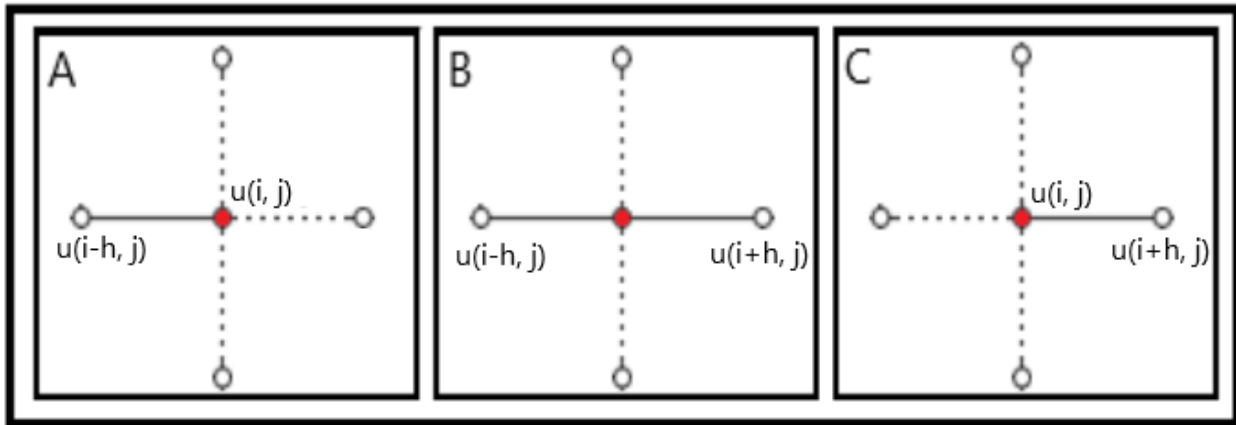


Nota. A. Discretización del espacio y el tiempo para una fibra mono-dominio. B. Discretización espacial en un tejido bi-dominio. [Figura]. Recuperado y modificado de Tobon, (2010).

- **Método de Crank Nicholson.** Este método promedia la segunda derivada de la función $V(x, t)$ de la Ecuación 24, con ella misma, evaluada en un tiempo futuro: $t + k$ en fibra o $n + 1$ en el tejido. Como resultado de esta sustitución de nomenclatura en la Ecuación 24 se obtienen las expresiones de las Ecuaciones 25 y 26, correspondiente a la Ecuaciones Crank Nicholson que serán sustituidas en las Ecuaciones de propagación del PA de el tejido o fibra correspondientemente.

Figura 11

Puntos de referencia de discretización



Nota. puntos de referencia tomados en la construcción de A). diferencia regresiva central, B) diferencia central y C) diferencia progresiva central.

$$\frac{\partial^2 V(x, t)}{\partial x^2} = \frac{V_{x-h}^t - 2V_x^t + V_{x+h}^t}{2h^2} + \frac{V_{x-h}^{t+k} - 2V_x^{t+k} + V_{x+h}^{t+k}}{2h^2} \quad (25)$$

$$\frac{\partial^2 V(\alpha, t)}{\partial \alpha^2} = \frac{V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n}{2\Delta\alpha^2} + \frac{V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1}}{2\Delta\alpha^2} \quad \text{Donde } \alpha = x, y \quad (26)$$

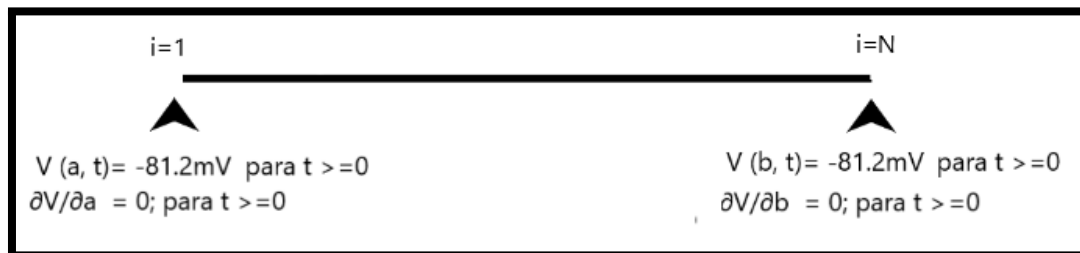
4.3.1. Ecuación de Propagación Fibra

$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{J_{ion}}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (19)$$

Antes de iniciar con el desarrollo matemático del modelo, es importante mencionar que la información suministrada sobre las ecuaciones, condiciones de frontera, algoritmos de programación etc, se pueden encontrar en Valencia y Sanchez, (2016); Pues en el presente documento nos centraremos en el desarrollo matemático y las consideraciones asumidas por los autores. En la Figura 12 se representa una fibra considerada como un medio eléctrico aislado de longitud $x \in \{a, b\}$ por lo tanto, la corriente que sale de estos límites se hace cero siguiendo la condición de contorno de Neumann, el valor inicial de V en el instante t_0 es -81.2mV .

Figura 12

Condiciones de Frontera sobre la fibra



Nota. Representación esquemática de las condiciones de frontera de una fibra.

- **Condición Inicial.** $V(x, t_0) = -81,2\text{mV}$.
- **Condición de Borde.** $V(a, t) = -81,2\text{mV}$; para $t \geq 0$ y $V(b, t) = -81,2\text{mV}$; para $t \geq 0$
- **Condición de Contorno de Neumann.** $\frac{\partial V}{\partial x} = 0\text{mV}$; para $t \geq 0$; $x \in \{a, b\}$.

Sustituyendo el método de Diferencias finitas y de Crank Nicholson sobre la ecuación 24 se obtiene la ecuación 27 .

$$\frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} - D_x \left(\frac{V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n}{2\Delta x^2} + \frac{V_{i-1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i+1}^{n+1}}{2\Delta x^2} \right) = -\frac{J_{ion}}{C} \quad (27)$$

Sacamos factor común $2\Delta x^2$

$$\frac{V_i^{n+1} - V_i^n}{\Delta t} - \frac{D_x}{2\Delta x^2} \left(\left[V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n \right] + \left[V_{i-1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i+1}^{n+1} \right] \right) = -\frac{J_{ion}}{C} \quad (27.1)$$

Multiplicando Δt a ambos lados de la expresión y sustituyendo las variables $r = \frac{\Delta t D_x}{2\Delta x^2}$

y $f(x, t) = -\frac{J_{ion}}{C}$ Se obtiene la Ecuación 27.2.

$$\begin{aligned} V_i^{n+1} - V_i^n - r \left(V_{i-1}^n - 2V_i^n + V_{i+1}^n + V_{i-1}^{n+1} - 2V_i^{n+1} + V_{i+1}^{n+1} \right) &= \dots \Rightarrow \\ &\Rightarrow \dots = f(x, t) \Delta t \quad (27.2) \end{aligned}$$

Realizando el producto de r con los términos del paréntesis y agrupando los términos que se conocen a la derecha y los desconocidos al izquierdo se obtiene la Ecuación 28. Sobre esta ecuaciones se analiza las iteraciones desde $i = 1$, hasta $i = N$, donde sería equivalente a los extremos de la fibra $x = a$ y $x = b$.

$$\begin{aligned} -r V_{i-1}^{n+1} + (1 + 2r) V_i^{n+1} - r V_{i+1}^{n+1} &= \dots \Rightarrow \\ \Rightarrow \dots &= r V_{i-1}^n + (1 + 2r) V_i^n + r V_{i+1}^n - f(x, t) \Delta t \quad (28) \end{aligned}$$

Iteraciones en las fronteras $x = a$ y $x = b$.

Límite Izquierdo. $i = 1$

El valor de V_0^t corresponde a la conducción de frontera $V(a, t) = -81,2$; para $t \geq 0$, el cual no varía en el tiempo y se pasa al lado izquierdo (valores conocidos).

$$(1 + 2r) V_1^{n+1} - r V_2^{n+1} = 2r V_0^n + (1 + 2r) V_i^n + r V_2^n - f(x, t) \Delta t \quad (28.1)$$

- **Límite Derecho.** $i = N$

El valor de V_N^t corresponde a la conducción de frontera $V(b, t) = -81,2$; para $t \geq 0$, el cual no varía en el tiempo y se pasa al lado izquierdo (valores conocidos).

$$\begin{aligned} -r V_{N-1}^{n+1} + (1 + 2r) V_N^{n+1} &= \dots \\ \dots &= r V_{N-1}^n + (1 + 2r) V_N^n + 2r V_{N+1}^n - f(x, t) \Delta t \quad (28.2) \end{aligned}$$

- **Para el resto de nodos** $N > i > 1$

$$\begin{aligned} -r V_{i-1}^{n+1} + (1 + 2r) V_N^{n+1} - r V_{N+1}^{n+1} &= \dots \\ \dots &= r V_{N-1}^n + (1 + 2r) V_N^n + r V_{N+1}^n - f(x, t) \Delta t \quad (28.3) \end{aligned}$$

Operando la Ecuación 28 a lo largo de los valores que toma i , se reescriben de manera matricial formando un sistema matricial de la forma $AX=B$ de la Figura 13, con la cual se obtiene la gráfica de propagación del PA en una fibra.

Figura 13

Matriz obtenida

$$\begin{bmatrix} (1+2r) & -r & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -r & (1+2r) & -r & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -r & (1+2r) & -r & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & -r & (1+2r) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} V_1^n \\ V_2^n \\ V_3^n \\ \vdots \\ V_N^n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2rV_0^n + (1-2r)V_1^n + rV_2^n - f(x,t)\Delta t \\ rV_1^n + (1-2r)V_2^n + rV_3^n - f(x,t)\Delta t \\ rV_2^n + (1-2r)V_3^n + rV_4^n - f(x,t)\Delta t \\ \vdots \\ rV_{N-1}^n + (1-2r)V_N^n + 2rV_{N+1}^n - f(x,t)\Delta t \end{bmatrix}$$

Nota. Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

4.3.2. Ecuación de Propagación Tejido

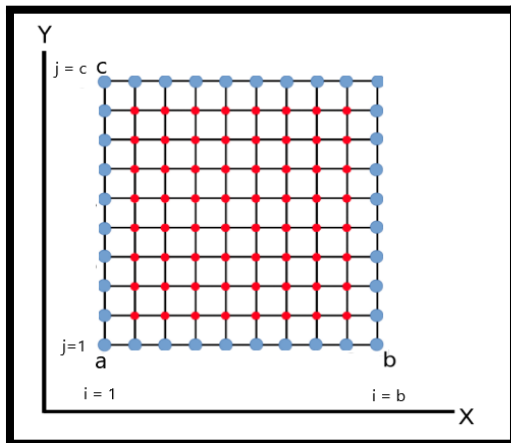
$$\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{J_{ion}}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} \quad (20)$$

La Figura 14 representa el tejido discretizado eléctricamente aislado de área $x \in \{a, b\}$; $y \in \{a, c\}$ por donde se propagara el PA.

- **Condición Inicial.** $V_{x,y}^0 = -81,2\text{mV}$.
- **Condición de borde de Neumann.** $\frac{\partial V}{\partial x} = 0\text{mV}$; para $t \geq 0$; $x \in \{a, b\}$. $\frac{\partial V}{\partial y} = 0$;
para $t \geq 0$; $y \in \{a, c\}$.

Figura 14

Discretización espacial del tejido



Nota. Los nodos azules presentes en el contorno del tejido, son sobre los que se aplica la condición de frontera. [Figura]. Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

Sustituyendo el método de Diferencias finitas y de Crank Nicholson sobre la ecuación 20 se obtiene la ecuación 29.

$$\frac{V_{ij}^{n+1} - V_{ij}^n}{\Delta t} - D_x \left[\frac{V_{i-1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i+1,j}^n}{2\Delta x^2} + \frac{V_{i-1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i+1,j}^{n+1}}{2\Delta x^2} \right] - \dots$$

$$\dots - D_y \left[\frac{V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n}{2\Delta y^2} + \frac{V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1}}{2\Delta y^2} \right] = -\frac{J_{ion}}{C} \quad (29)$$

Factor común $(2\Delta x^2)$ y $(2\Delta y^2)$ Multiplicando Δt a ambos lados de la expresión y

sustituyendo las variables $S_x = \frac{\Delta t D_x}{2\Delta x^2}$ y $S_y = \frac{\Delta t D_y}{2\Delta y^2}$ Se obtiene la Ecuación 29.1 .

$$V_{ij}^{n+1} - V_{ij}^n - \frac{\Delta t D_x}{2\Delta x^2} \left[V_{i-1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i+1,j}^n + V_{i-1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i+1,j}^{n+1} \right] - \dots$$

$$\dots - \frac{\Delta t D_y}{2\Delta y^2} \left[V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n + V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1} \right] = -\frac{J_{ion}}{C} \Delta t \quad (29.1)$$

Sustituyendo $S_x = \frac{\Delta t D_x}{2\Delta x^2}$ y $S_y = \frac{\Delta t D_y}{2\Delta y^2}$ en la Ecuación 29.1 resulta la Ecuación 29.2

$$V_{ij}^{n+1} - V_{ij}^n - S_x \left[V_{i-1,j}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i+1,j}^n + V_{i-1,j}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i+1,j}^{n+1} \right] - \dots$$

$$\dots - S_y \left[V_{i,j-1}^n - 2V_{i,j}^n + V_{i,j+1}^n + V_{i,j-1}^{n+1} - 2V_{i,j}^{n+1} + V_{i,j+1}^{n+1} \right] = -\frac{J_{ion}}{C} \Delta t \quad (29.2)$$

Realizando el producto de S_x y S_y con los términos de los paréntesis y agrupando los términos que se conocen a la derecha y los desconocidos al izquierdo se obtiene la Ecuación 30.

$$-S_y V_{i,j-1}^{n+1} - S_x V_{i-1,j}^{n+1} + (1 + 2S_x + 2S_y) V_{i,j}^{n+1} - S_x V_{i+1,j}^{n+1} - S_y V_{i,j+1}^{n+1} = \dots$$

$$\dots = S_y V_{i,j-1}^n + S_x V_{i-1,j}^n + (1 + 2S_x + 2S_y) V_{i,j}^n + S_x V_{i+1,j}^n + S_y V_{i,j+1}^n - \frac{J_{ion}}{C} \Delta t \quad (30)$$

Operando la Ecuación 30 con los valores que itera i, j , esta se reescriben de manera matricial formando un sistema matricial de la forma $AX = B$ similar a la obtenida en el fibra, sin

embargo esta requiere de consideraciones adicionales en sus bordes, la cual no profundizadas por el autor a la hora de construir la matriz $AX=B$ pero si fueron realizados, ya que se requiere de ellos para graficar la propagación del PA en un tejido.

De esta manera son como las ecuaciones 19 y 20 son resueltas por Valencia y Sanchez, 2016, en el siguiente capitulo que corresponde a resultados, se retoman las gráficas obtenidas por estos autores haciendo uso de la herramienta de cómputo CUDA (Compute Unified Device Architecture) “que es un modelo de programación y una arquitectura de cálculo.” explica a detalle Rivera, I y Vargas, M. (2012).

Capítulo 5: Resultados

El siguiente capítulo se divide en cuatro secciones: **1.** Resultados del Modelo Neuronal de Hodgkin y Huxley, se retoman las gráficas del comportamiento “normal” del potencial de acción, de las conductancias $g(Na)$ y $g(k)$ y de las variables de activación h , n , m durante el potencial de acción obtenidas por Valera, (2020) en base a las ecuaciones de Hodgkin y Huxley, (1952). **2.** Resultados del Modelo Auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel, y las gráficas del comportamiento de las corrientes I_{to} , I_{Kur} y $I_{Ca,L}$ al variar sus conductancias, las gráficas del comportamiento de las corrientes I_{to} , I_{Kur} , $I_{Ca,L}$, I_{Kr} , I_{Ks} al variar los valores BCL y las gráficas del comportamiento de las corrientes $I_{Ca,L}$ y I_K , y su influencia en la morfología del PA. En la sección **3.** Resultados de la Solución de las Ecuaciones de Propagación en Tejido (1d) y Fibra (2d) por Valencia y Sanchez, (2016), se retoman las gráficas que describen la propagación del potencial de acción en una fibra y en un tejido. Finalmente en la cuarta (**4**) y última sección se encuentran los resultado del Análisis Comparativo de los Modelos Neuronal, Aurícula y Auricular Modificado, allí se retoman algunas gráficas de su respectivos modelos, las cuales pueden o no encontrarse en las secciones anteriores, con el fin de complementar el análisis de los resultados.

5.1. Resultados del Modelo Neuronal de Hodgkin y Huxley

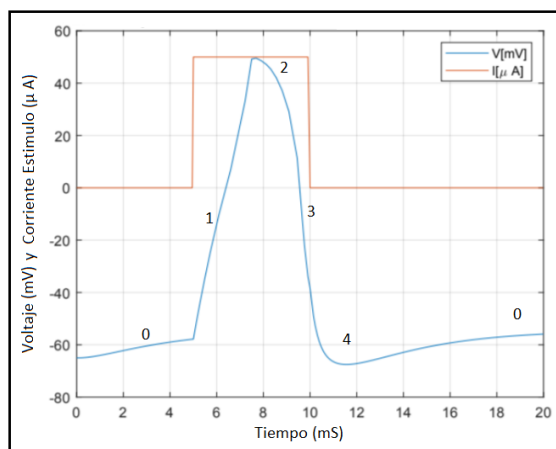
Este es un modelo matemático describe el PA haciendo uso de las leyes de Kirchhoff (las cuales describen el comportamiento de las corriente y el voltaje de una malla) a partir de las concentraciones iónicas intra y extracelular de los iones de Na^+ y K^+ los cuales participan predominantemente durante el PA en el Axón del calamar Loligo Pealei y cuyo potencial de equilibrio se pueden encontrar con la ecuación de Nernst (Ecuación 1), en los artículos

publicados por Hodgkin y Huxley describen el comportamiento de distintos parámetros como conductancias, periodos de estimulación, variación en las concentraciones iónicas etc. Lo que les permitió encontrar cambios en las conductancias durante las fases del PA. El autor Varela, (2020) realizó una simulación en Matlab del comportamiento del PA en base a la ecuación que describe el modelo de Hodgkin y Huxley (Ecuación 3). En la Tabla 6 se mencionan los parámetros usados por el autor para reproducir el modelo.

La Figura 15 describe el comportamiento del PA (Línea Azul), cuyo valor mínimo parte de -65mV Aprox y 50 mV de valor pico, el periodo refractario¹⁰ es de 10 Segundo, simultáneamente el autor grafica la corriente estímulo de $50\ \mu\text{A}$ aplicada para generar el PA en la célula (Línea roja). Con el apoyo de la Figura 16 y 17 el autor logra relacionar el comportamiento de las conductancias de los iones Na^+ , K^+ y las variables de activación (h , n , m) durante el PA cuyos valores oscilan entre 0 - 1 y son regidos por la Ecuación 7.

Figura 15

Gráfica del PA del Axón del Calamar



Nota. Recuperado y modificado de Valera, (2020)

¹⁰ Periodo Refractario: Lapso de tiempo posterior a la generación del potencial de acción durante el cual la célula excitable no puede producir otro potencial de acción.

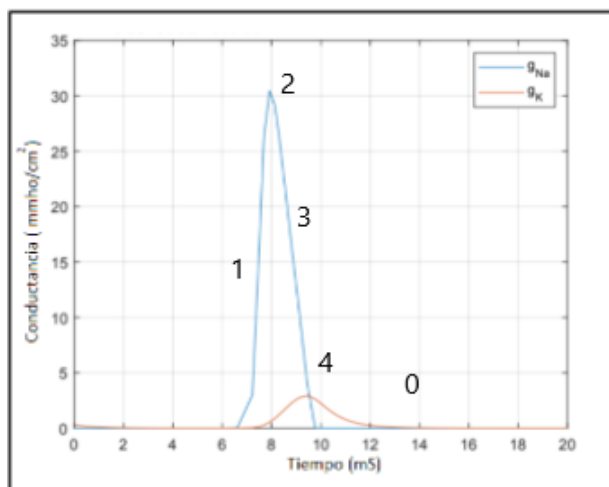
Tabla 6*Parámetros usados en la simulación*

Constantes del modelo Hodgkin y Huxley	valores de las constantes
Inicio estímulo	50 mS
corriente estímulo I_{st}	50 μ A
Temperatura	6° C
Potencial de equilibrio E_{Na}	50 mV
Potencial de equilibrio E_K	-77 mV
Potencial de equilibrio E_L	-54,4 mV
Potencial de equilibrio de la membrana V_{eq}	-65 mV

Nota. Recuperado y modificado de Valera, (2020).

Figura 16

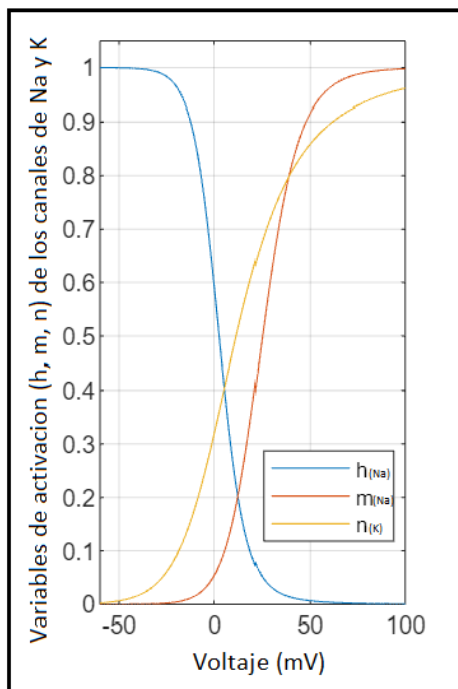
Comportamiento de la conductancia $g(Na)$ y $g(k)$ durante el PA



Nota. Recuperado y modificado de Valera, (2020).

Figura 17

Comportamiento de las variables de activación (h , n , m) en función del Voltaje. aaaa



Nota. La variable n está asociada al ion de K y las variables h , m al ion Na, Las variables de activación modulan el comportamiento de las corrientes asociadas durante el PA. Recuperado y modificado de Valera, (2020).

Las consideraciones matemáticas de este modelo sobre la estructura celular y las corrientes que participan en el PA sirvieron de base para realizar modelos de mayor complejidad y enfocado a otros grupos celulares; El modelo neuronal de Hodgkin y Huxley permiten describir el comportamiento eléctrico estacionario de una única Neurona haciendo uso variables matemáticas como los parámetros de activación y conductancias.

Los parámetros de activación n , h , m (Ecuación 4) son los encargados de regular la activación de las corrientes de Na^+ y K^+ . Estas variables adimensionales pueden tomar valores entre 0 y 1, dependiendo del potencial de membrana (V) en el que se encuentre en ese instante la célula como se observa en la Figura 17. Biológicamente esta función es realizada por los canales voltaje dependientes, los cuales al activarse permiten el intercambio iónico entre los medios intra

y extracelular generando la corriente eléctrica del ion correspondiente (Ecuaciones 3.1 - 3.3). La conductancia en electricidad está relacionada a la facilidad que tiene un material al paso de la corriente eléctrica, este mismo principio fue el aplicado por Hodgkin y Huxley al dar los valores a las conductancia a partir de sus estudios sobre el Axón del calamar, los valores de las conductancias (g_K , g_{Na} y g_L) que conforman a las corriente iónicas específica para cada ion cuyos valores máximos son de $g_K^{max} = 36 \text{ mS/cm}^2$, $g_{Na}^{max} = 120 \text{ mS/cm}^2$ y $g_L^{max} = 0.3 \text{ mS/cm}^2$; para las conductancias de los iones de K^+ y Na^+ , son reguladas matemáticamente con los valores que tomen las variables de activación n , h , m como se observan en las Ecuaciones 3.2 - 3.3, sin embargo en cuanto a la conductancia de fuga (g_L) es constante todo el tiempo, puesto que en el modelo es la encargada de repolarizar la célula (generar el gradiente iónico), cuya función biológica es realizada por la bomba Sodio-Potasio. Al día de hoy sabemos que cada célula tiene funciones específicas, sin embargo, comparten características en común, tales como una membrana celular compuesta por una bicapa lipídica, proteínas transmembrana, bombas repolarizadoras etc, las cuales son abordadas desde otros enfoques matemáticas por el modelo auricular de Courtemanche.

5.2. Resultados del Modelo Auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel.

Este modelo reproduce el PA en las células auriculares del corazón de los mamíferos, para la construcción matemática de este modelo los autores recopilaron datos hicieron uso del método de patch clamp en las celulares auriculares y en aquellos datos que no estaban disponibles, recurrieron a estudios del PA en células ventriculares en el caballo realizados por (Luo y Rudy, 1994) y auricular del conejo realizados por Lindblad et al. (1996). El valor del potencial en reposo y las concentraciones iónicas intracelulares de los iones difusibles en estado de reposo

encontrados experimentalmente por Courtemanche et al y usados en el modelos son de: Potencial de reposo -81 mV, concentraciones iónicas intracelulares para el $[Ca^{2+}]_i = 0.1 \mu M$, $[Na^+]_i = 11.2 mM$, $[K^+]_i = 139.0 mM$, siendo acordes a los valores prácticos encontrados por Wang et al. (1993). Estos valores y otras constantes usadas en el modelo, se encuentran recopilados en la Tabla 7.

Las Figuras 18, 19 y 20 hacen parte de los datos publicados por Courtemanche et al. 1998 en su trabajo. En la Figura 18 se encuentra el comportamiento del PA al variar individualmente las conductancias las corrientes I_{to} , I_{Kur} y I_{CaL} , dicha variación va desde un 10% hasta el 300%, pudiendo observar cuantitativamente cómo estas variaciones en la conductancia influyen directamente en el comportamiento del PA durante sus diferentes fases, siendo el comportamiento normal del potencial cuando el valor de la conductancia de las corrientes es del 100%. Esta variación deja al descubierto que tanto la insuficiencia en la conductancia (valores inferiores al 100%) como el exceso de la misma (valores superiores al 100%) generan cambios en el comportamiento y morfología del PA.

En la Figura 19 se observan ocho gráficas (A-H) en las que se oscilan los valores del BCL (Basic Cycle Length – Ciclo básico de estimulación) a lo que hace referencia al tiempo entre estímulos aplicados; En la gráfica A se encuentra la morfología del PA obtenido con el modelo matemático de Courtemanche et al con diferentes periodos de BCL; la gráfica B se encuentra el PA obtenido por Wang, Z et al. (1990) de manera experimental con la cual Courtemanche et al compara sus resultados, la gráfica H muestra el comportamiento de la concentración intracelular del Ca $[Ca]_i$ y las gráficas restantes indican comportamiento individual de las corrientes

I_{to} , I_{Kur} , I_{CaL} , I_{Kr} , I_{Ks} . En estas gráficas se evidencia alteraciones en el comportamiento de las

Tabla 7*Constantes usadas en el modelo*

Parámetros	Definición	Valor	Parámetros	Definición	Valor
R	Cte. de Gas	8.3143 $J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$	$g_{b,Ca}$	Conductancia máxima de $I_{b,Ca}$	0.00113 nS/pF
T	Temperatura	310 K	$g_{b,Na}$	Conductancia máxima de $I_{b,Na}$	0.000674 nS/pF
F	Cte. de Faraday	96.4867 $C/mmol$	$I_{NaK(max)}$	Corriente máxima de I_{NaK}	0.60 pA/pF
C_m	Capacitancia de la membrana	100 pF	$I_{NaCa(max)}$	Corriente máxima de I_{NaCa}	1,600 pA/pF
V_{cell}	Volumen celular	20.100 μm^3	$I_{p,Na(max)}$	Corriente máxima de $I_{p,Na}$	0.275 pA/pF
V_i	Volumen intracelular	13.668 μm^3	$I_{up(max)}$	Corriente máxima de I_{up}	0.05 mM/mS
V_{up}	SR Volumen del compartiment o de absorción	1,109.52 μm^3	K_{Q10}	Factor de escalamiento para las cinética de I_{Kur} y I_{to}	3
$[K]_o$	Concentración extracelular de K.	5.4 mM	$K_{m,Na(i)}$	Cte medio-saturación de $[Na]_i$ para I_{NaK}	10 mM

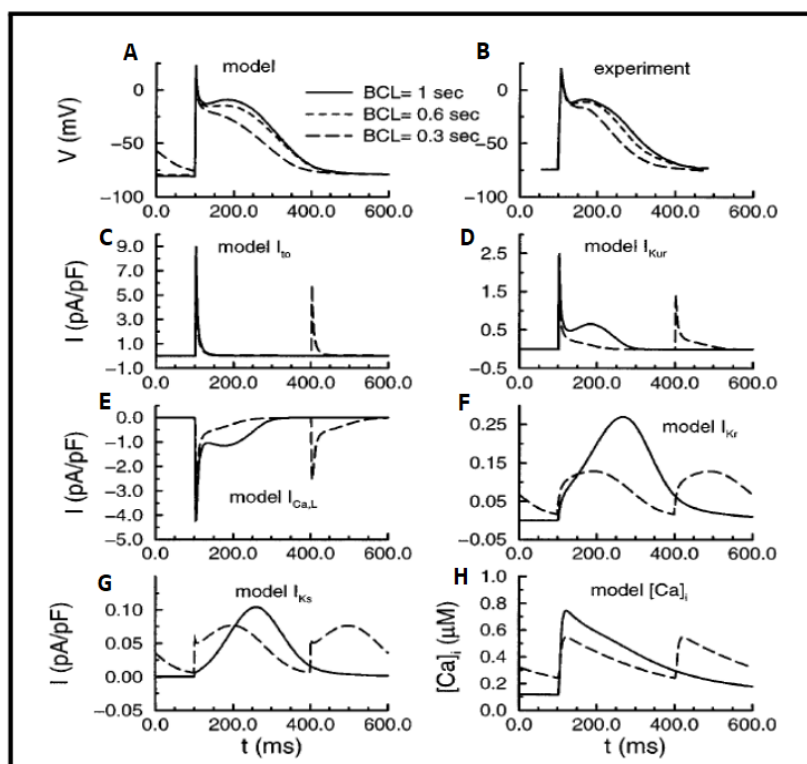
Parámetros	Definición	Valor	Parámetros	Definición	Valor
$[Na]_o$	Concentración extracelular de Na.	140 mM	$K_{m,K(o)}$	Cte medio-saturación de $[K]_o$ para I_{NaK}	1.5 mM
$[Ca^{+2}]_o$	Concentración extracelular de Ca^{+2} .	1.8 mM	$K_{m,Na}$	Cte medio-saturación de $[Na]_o$ para I_{NaCa}	87.5 mM
g_{Na}	Conductancia máxima de I_{Na}	7.8 nS/pF	$K_{m,Ca}$	Cte medio-saturación de $[Ca^{+2}]_o$ para I_{NaCa}	1.38 mM
g_K	Conductancia máxima de I_K	0.09 nS/pF	K_{sat}	Factor de saturación para I_{NaCa}	0.1
g_{to}	Conductancia máxima de I_{to}	0.1652 nS/pF	K_{rel}	Máxima liberación para I_{rel}	30 ms^{-1}
g_{Kr}	Conductancia máxima de I_{Kr}	0.0294 nS/pF	K_{up}	Cte medio-saturación de $[Ca^{+2}]_i$ para I_{up}	0.00092 mM
g_{Ks}	Conductancia máxima de I_{Ks}	0.129 nS/pF	$[Ca^{+2}]_{up(m)}$	Máxima concentración de Ca^{+2} en el compartimiento de absorción.	15 mM
$g_{Ca,L}$	Conductancia máxima de $I_{Ca,L}$	0.1238 nS/pF	$K_{m,cmdn}$	Cte medio-saturación de $[Ca^{+2}]_i$	0.00238 mM

Nota. Recuperado y modificado de Courtemanche et al. (1998).

gráficas al variar los valores de BCL, la cual se hacen más notable en valor de 300 mS, esto sucede porque la célula no podido tener el periodo de reposo necesario para regular las concentraciones iónicas intracelulares necesarias (Potencial de reposo) para iniciar un nuevo estímulo, sin embargo, un comportamiento distinto tiene estas gráficas con el valor de 1000 mS el cual el modelo lo toma como valor de referencia en donde el potencial tiene un comportamiento “normal”.

La Figura 19

Comportamiento de las corrientes I_{to} , I_{Kur} , $I_{Ca,L}$, I_{Kr} , I_{Ks} al variar los valores BCL.



Nota. Recuperado y modificado de Courtemanche et al. (1998).

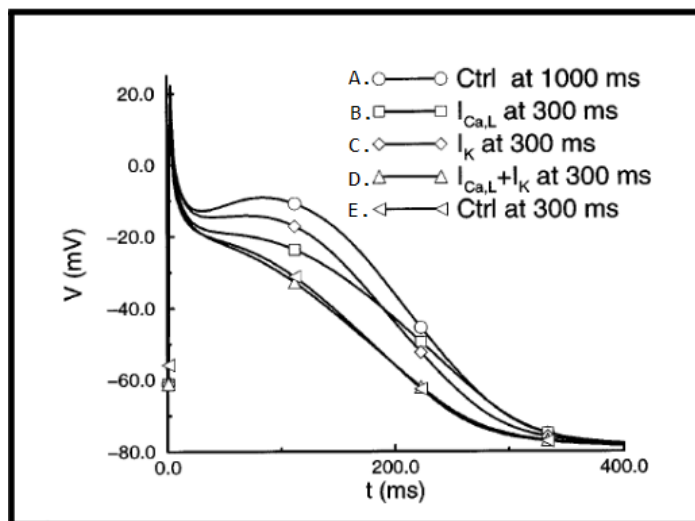
En la Figura 20 se encuentran cinco tipos distintos de gráficas (A-E): A. El PA de control (Ctrl) con un BCL de 1000 mS aplicado a todo el sistema, las gráficas B y C se encuentra el comportamiento del PA al modificar de manera aislada el BCL a 300 mS a las corrientes $I_{Ca,L}$ y I_K (Donde $I_K = I_{Kr} + I_{Ks}$), la figura D indica el comportamiento del PA al modificar

simultáneamente el BCL de las corrientes $I_{Ca,L}$ y I_K . Finalmente, la gráfica E es el PA de control al aplicar un BCL de 300 mS al sistema en su totalidad.

Estos resultados dejan en evidencia cómo la alteración en las conductancias o BCL generan cambios notables en el PA; cambios que van desde ausencia de la meseta característica de la Fase 3 (Figura 18-A, 18-B, 22-C, 19-A, 20-D), aceleración temprana en la fase de repolarización (Figura 18-A, 18-C, 19-A, 20-D) o simplemente una deformación total en la gráfica característica del PA (Figura 18-A, 18-B). A nivel biológico, estas alteraciones eléctricas están relacionadas con problemas en los canales iónicos, ya sean por causa de mutaciones genéticas, deterioro celular o factores externos los cuales afectan en el correcto funcionamiento del canal iónico y a los que se les relaciona con canalopatías (patologías relacionadas a problemas en los canales iónicos) mencionadas anteriormente.

Figura 20

Comportamiento de las corrientes $I_{Ca,L}$ y I_K , y su influencia en la morfología del PA.



Nota. La Figura modela el comportamiento del PA con periodos de estimulación de 1000 y 300 mS, y el comportamiento de las corrientes $I_{Ca,L}$, I_K a 300 mS. [Figura]. Recuperado y modificado de Courtemanche et al. (1998).

5.3. Resultados de la Solución de las Ecuaciones de Propagación en Tejido (1d) y Fibra (2d) por Valencia y Sanchez, (2016).

El trabajo realizado por Valencia y Sanchez, (2016) soluciona y grafica las ecuaciones de propagación del PA en una fibra mono dominio y un tejido bi dominio, sin embargo en su trabajo carece del desarrollo los conceptos físicos y matemáticos necesarios para obtener las Ecuaciones 19 y 20 las cuales describen el comportamiento del PA. Sin embargo, esto no es problema, puesto que el fundamento físico y matemático necesario para consolidar estas ecuaciones es mencionado en la sección de Acoplamiento celular y propagación del PA en el que se encuentra la Ecuación 10. Se decide vincular el trabajo realizado por Valencia y Sanchez, (2016) a este documento ya que estos autores solucionan y grafican el comportamiento de las ecuaciones diferenciales permitiendo analizar el comportamiento electrofisiológico de la célula auricular en el tejido cardíaco. En la tabla 9 y 11 se recopilan y mencionan los valores de las constantes y condiciones iniciales considerados por los autores para realizar las gráficas de las Figuras 21 y 22.

Tabla 9

Valores de las constantes de la propagación 1D y 2D

Parámetros	Definición	Valor	Parámetros	Definición	Valor
r	Radio celular	0.0008 cm	C	Capacitancia por unidad de área.	49735803,412 $\mu F/cm^2$
S_v	Relación superficie - volumen	$\frac{2}{r}$	ρ	Resistividad intracelular	200 Ωcm
At	Área transversal	0,000002 cm^2	D	Coefficiente de difusión	0,00004 $\frac{cm^2}{mS}$

Nota. Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

Tabla 10

Valores considerados en la programación.

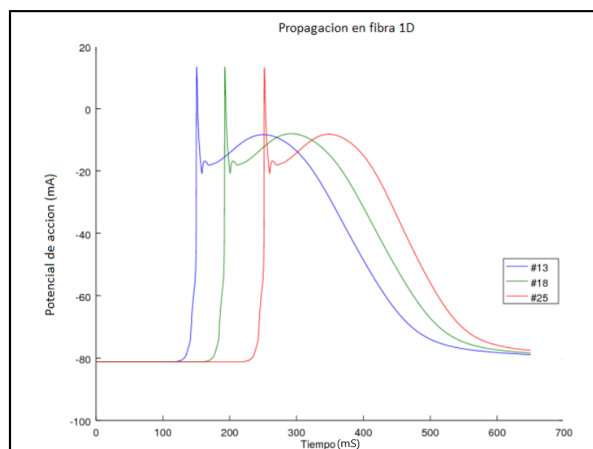
Constantes	Valores
Inicio estímulo	50 mS
Valor del estímulo	4000 pA
Duración del estímulo	2mS
Áreas en dx, dy	0.025 cm
dt	0.02 mS
$V(x, y, t_0)$	-81.2mV

Nota. Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

La Figura 21 describe la propagación del PA en las células 13,18 y 25 que conforman un grupo de 30 células en una fibra monodominio. Los valores del PA en reposo y pico son ≈ -82 mV y ≈ 18 mV respectivamente, Periodo Refractario Efectivo de ≈ 500 mS.

Figura 21

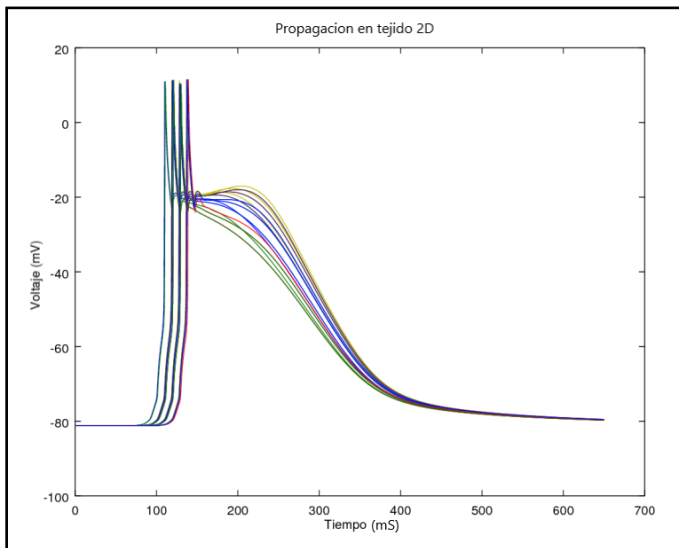
Propagación del PA en fibra 1D



Nota. Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

Figura 22

Propagación del PA en un tejido 2D

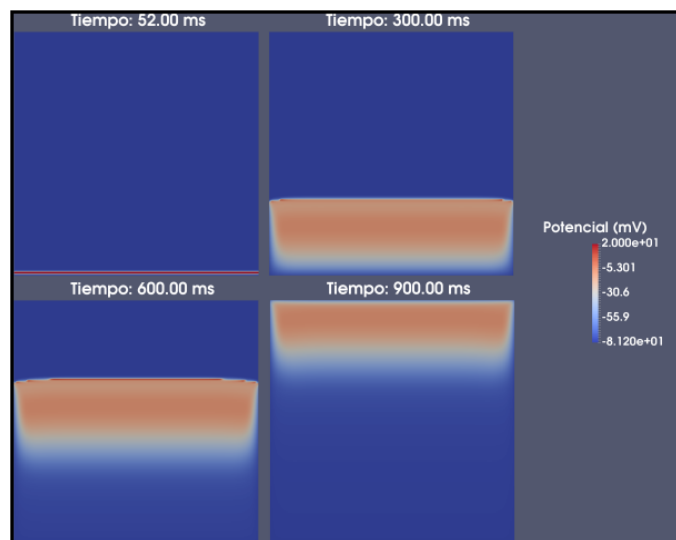


Nota. [Figura]. Recuperado y modificado de Valencia y Sanchez, (2016).

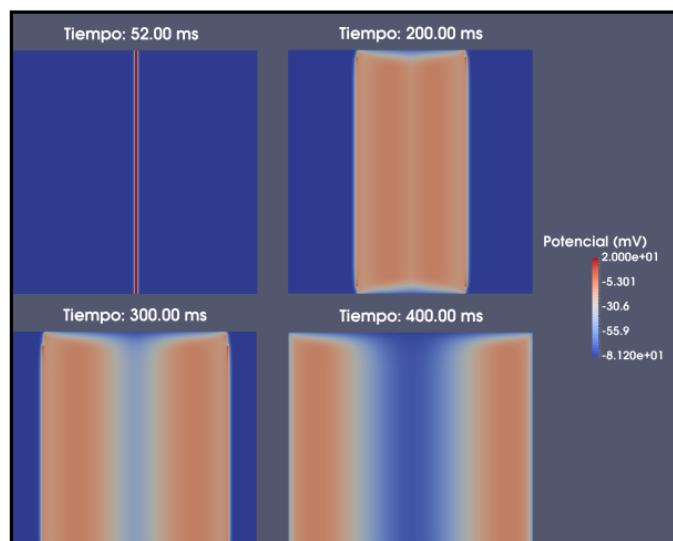
La Figura 22 describe la propagación del PA para 4 grupos de células (100-101,111-117,126-132,141-146) pertenecientes a una malla 15x15. Los valores del PA en reposo y pico son ≈ -82 mV y ≈ 18 mV respectivamente, Periodo Refractario de ≈ 500 mS.

Adicional a estos resultados, el autor Osorio, (2016) haciendo uso de las ecuaciones y de los métodos matemáticos para solucionarlas de Valencia y Sanchez, (2016); realizó la simulación del PA el programa ParaView considerando una malla de tamaño 165x165 células a la que se le aplica una estimulación horizontal y vertical, dando como resultado las Figuras 23 y 24.

La Figura 23 corresponde al comportamiento de propagación sobre una malla 165x165 a la que se le aplica el estímulo en su tercera fila de la malla generando un cambio en el potencial de membrana y una propagación con un frente de onda el cual se observa en cuanto momentos, a los 52, 300, 600 y 900 mS después del estímulo. Dichos cambios en el potencial de membrana son visibles gracias a la escalas de colores usadas corresponde al color rojo para su valor máximo de 20 mV y azul para -81.20 mV siendo este el valor de reposo del PA.

Figura 23*propagación sobre una malla*

Nota. Simulación de Propagación horizontal de una malla 165x165. Recuperado y modificado de Osorio, (2016).

Figura 24*Propagación sobre una malla*

Nota. Simulación de Propagación vertical en una malla 130x130. Recuperado y modificado de Osorio, (2016).

La Figura 24 corresponde al comportamiento de propagación sobre una malla 165x165 a la que se le aplica el estímulo vertical en la fila central, el cual genera cambios en el potencial de membrana en propagación con un frente de onda vertical, Dichos cambios en el potencial de

membrana son visibles gracias a la escalas de colores usadas corresponde al color rojo para su valor máximo de 20 mV y azul para -81.20 mV siendo este el valor de reposo del PA.

Las Figuras 21 y 22 se evidenciar una morfología diferente entre las fase 2 y la fase 3 de la gráfica del PA, estas fases se generan una vez los iones de Na^+ , han alcanzado los niveles máximos en el interior de la célula, se activan la bombas intercambiadora Na-Ca (Ecuación 5.1.12) la cual es la encargada de mover iones de Na^+ al medio extracelular y permite el paso a iones de Ca^+ . Sin embargo, se desconocen las causas de la formación de esta anomalía, pudiendo ser causada por el método matemático implementado en la solución de la ecuaciones de propagación, problemas en las consideraciones para la construcción de las ecuaciones de propagación o simplemente un error en la programación.

5.4. Resultado del Análisis Comparativo de los Modelos Neuronal, Auricular y Auricular Modificado.

En la Tabla 11 se encuentran las principales características de los modelos neuronal, auricular y auricular modificado en donde se evidencia que si bien la ecuación principal que describen el PA en los modelos neuronal y auricular (Ecuaciones 3 y 5) tienen la misma estructura general, las diferencia radica en dos cosas. 1) Los valores de la capacitancia considerada para cada célula, 100 μF en el modelo neuronal y 100 pF en el modelo auricular (un millón de veces menor) y 2). El número de corriente que conforman a I_{ion} (tres para el modelo neuronal y doce para el modelo auricular).

Tabla 11

Principales características de los modelos neuronal y auricular

Parámetros	Modelo Neuronal	Modelo Auricular	Propagación en Fibra	Propagación en tejido
Ec. del PA	Ec. 3	Ec. 5	Ec.19	Ec. 20
Corriente iónica	Ec. 3.4	Ec. 5.1	Ec. 5.1	Ec. 5.1
Número de corrientes que conforman I_{ion}	3	12	12	12
Iones difusibles	Na+, K+	Na+, K+, Ca+	Na+, K+, Ca+	Na+, K+, Ca+
Capacitancia de membrana C_M	100 μ F	100 pF	100 pF	100 pF
Propagación del PA	No	No	Si	Si
Compartimientos internos adicionales	No	Si	Si	Si
Geometría	Cilíndrica	Cilíndrica	Cilíndrica	Cilíndrica
Tamaño	Diámetro 476 μ m	Diámetro 16 μ m	Diámetro 16 μ m	Diámetro 16 μ m

Nota. Ecuaciones de propagación de PA y corrientes que los conforman para los modelos neuronal, auricular y auricular en propagación.

- Ec¹¹. 3) $C_M \frac{dV}{dt} = -I_i - I_{st}$
- Ec. 3.4) $I_{ion} = I_{Na} + I_K + I_L$
- Ec. 5) $C_m \frac{dV}{dt} + I_{ion}(V, t) + I_{st} = 0$
- Ec. 5.1) $I_{ion} = I_{Na} + I_{K1} + I_{to} + I_{Kur} + I_{Kr} + I_{Ks} + I_{Ca,L} + \dots$
 $\dots + I_{p,Ca} + I_{Na,K} + I_{Na,Ca} + I_{b,Na} + I_{b,Ca}$

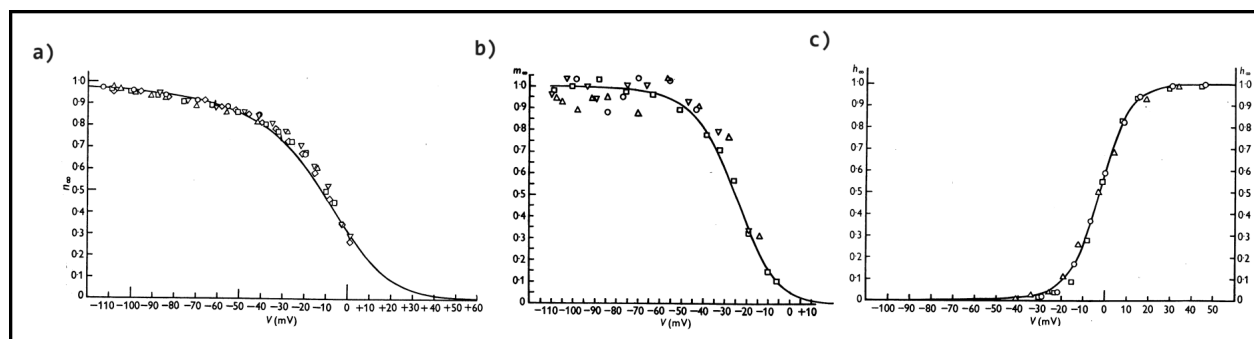
¹¹ Ec. : Ecuación

- Ec. 19) $\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{J_{ion}}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2}$
- Ec. 20) $\frac{\partial V}{\partial t} = -\frac{J_{ion}}{C} + D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2}$

La morfología de la estructura celular considerada en los modelos es de naturaleza cilíndrica, con diámetros celular de 476 μm para el modelo neuronal y de 16 μm en el auricular (26.75 veces menor), estas medidas concuerdan con los diámetros biológicos cuyos valores accionan entre 500 - 1000 μm en la neurona Pérez, (2015) y 10 - 100 μm para la aurícula asegura Megías et al, (2023). La estructura matemática que describe las corrientes iónicas de estos modelos, está fundamentada en la ley de Ohm, la cual establece: “la intensidad de corriente (I) que circula por una resistencia eléctrica (R) es proporcional a la tensión (V) aplicada a la resistencia e inversamente proporcional al valor de la resistencia eléctrica.” Martin, (2021). Esto quiere decir que la corriente se puede encontrar a partir del voltaje por el inverso de la resistencia, por lo tanto: $I_x = V_m / R_x = V_m \cdot \gamma_x = G_x \cdot (V_m - E_x)$. Donde V_m es el voltaje de membrana, R la resistencia, γ_x la conductividad individual del ion de interés, E_x el potencial de equilibrio del ion de interés y G_x la conductancia del ion de interés. Esta estructura en las corrientes fueron el punto de partida para la construcción de las corrientes iónicas cuyo comportamientos es modulado por variables adimensionales ($n, m, h, j, o, u, X, d, f$) cuyos valores oscilan entre 0-1, estos parámetros de activación y desactivación son usados en dos de las tres corrientes del modelo neuronal (Ecuación 3.2 y 3.3) y por seis corrientes en el modelo auricular (Ecuación 5.1.1, 5.1.3-5.1.7). En la Figura 25 se encuentra el comportamiento de las variables n, m y h , del modelo neuronal.

Figura 25

Comportamiento de las variables adimensionales n, m, h .



Nota. comportamiento de las variables n, m, h durante la fase de despolarización. a) comportamiento de la variable n . b) comportamiento de las variables m . c) comportamiento de la variable h . Recuperado y modificado de Hodgkin y Huxley, (1952).

En los modelos auricular y neuronal, la corriente iónica I_{ion} está conformada por diferentes número de corrientes y de iones, para el modelo neuronal, la corriente I_{ion} está constituida por tres corrientes, dos de ellas asociadas a los iones difusibles de Na^+ y K^+ y una tercera corriente I_L denominada *corriente de fuga* encargada de repolarizar la célula, sus homólogas en el modelo auricular son las corrientes repolarizadoras $I_{p,Ca}$, $I_{Na,K}$ e $I_{Na,Ca}$ (Ecuaciones 5.1.8, 5.1.9, 5.1.12), sin embargo estas tres corrientes tienen una estructura matemática de mayor complejidad pues las mismas dependen de las concentraciones iónicas intracelulares.

En el modelo auricular, la corriente I_{ion} la conforma por doce corrientes, las cuales se pueden clasificar en tres grupos:

- **Grupo 1.** Estas corrientes carecen de parámetros de activación, esto quiere decir que estas corrientes siempre están activas durante las fases de despolarización y repolarización del PA.

$$5.1.2. I_{K1} = (G_{k1} [V - E_K]) / (1 - \exp 0,07 [V + 80])$$

$$5.1.10. I_{b,Na} = G_{b,Na} (V - E_{Na})$$

$$5.1.11. I_{b,Ca} = G_{b,Ca} (V - E_{Ca})$$

Donde I_{K1} Corr¹². rectificadora inversa de potasio, $I_{b,Na}$ Corr. de fondo de sodio, $I_{b,Ca}$ Corr. de fondo de calcio.

- **Grupo 2.** Estas corrientes se caracterizan por considerar en su matemática, variables de activación (m, h, j, o, u, X, d, f), algunas de estas variables son mencionadas en las Figura 29.

$$5.1.1. I_{Na} = G_{Na} m^3 h j (V - E_{Na}); \text{ Variables de activación } m, h, j.$$

$$5.1.3. I_{to} = G_{to} O_a^3 O_i (V - E_K); \text{ Variables de activación } O_a O_i.$$

$$5.1.4. I_{Kur} = G_{Kur} u_a^3 u_i (V - E_K); \text{ Variables de activación } u_a u_i.$$

$$5.1.5. I_{Kr} = G_{Kr} X_r (V - E_K) / 1 + \exp([V + 15]/22, 4); \text{ Variable de activación } X_r.$$

$$5.1.6. I_{Ks} = G_{Ks} x_s^2 (V - E_K); \text{ Variables de activación } x_s$$

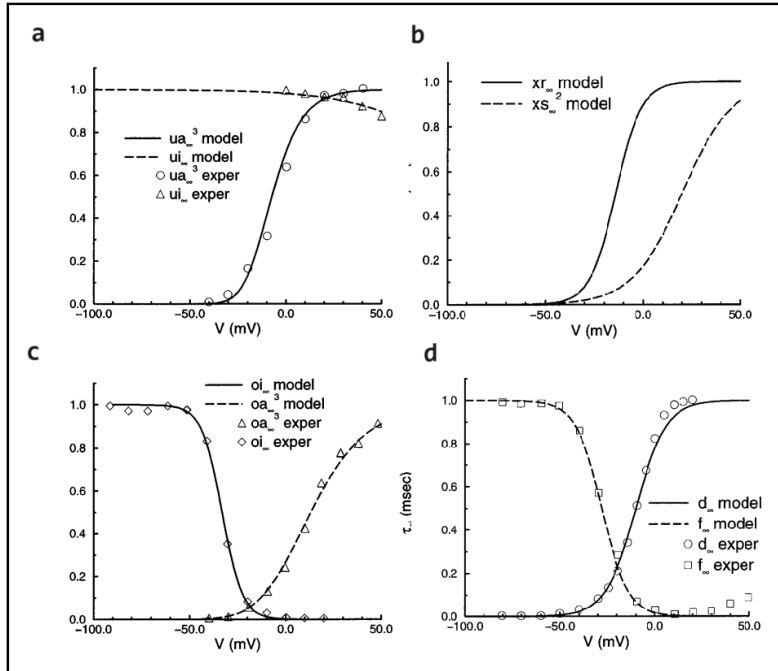
$$5.1.7. I_{Ca,l} = G_{Ca,l} d f f_{Ca} (V - 65); \text{ Variables de activación } d f f_{Ca}.$$

- **Grupo 3.** Este tipo de corrientes carecen de variables de activación, pero su comportamiento es modulado por los niveles de concentración iónica intracelular y extracelular de los iones difusibles. Las ecuaciones que describen el comportamiento de las concentraciones iónicas se encuentran en el modelo auricular Courtemanche et al. (1998).

Figura 26

¹² Corr: Corriente

Comportamiento de las variables de activación



Nota. Recuperado y modificado de Courtemanche et al. (1998).

$$5.1.8. I_{p,Ca} = 0,275 \frac{[Ca^{+2}]_i}{0,0005 + [Ca^{+2}]_i}$$

$$5.1.9. I_{NaK} = I_{NaK(Max)} f_{NaK} \left(1 + \left[\frac{1}{\left\{ \frac{K_{m,Na(i)}}{[Na]_i} \right\}^{1.5}} \right] \right)^{-1} \left(\frac{[K]_o}{[K]_o + K_{m,k(o)}} \right)$$

$$5.1.12. I_{Na,Ca} = \frac{I_{Na,Ca(Max)} \left(\exp \left[\frac{\gamma VF}{RT} \right] [Na_i^3] [Ca^{+2}]_o - \exp \left[\frac{(\gamma-1)VF}{RT} \right] [Na_o^3] [Ca^{+2}]_i \right)}{\left([K_{m,Na}^3 + [Na_o^3]] [K_{m,Ca} + [Ca^{+2}]_o] \right) \left(1 + K_{sat} \exp \left[\frac{(\gamma-1)VF}{RT} \right] \right)}$$

Sobre el modelo auricular se realizaron estudios de las propiedades de propagación de estímulos eléctricos que dieron origen a las Ecuaciones 19 y 20 las cuales describen la propagación del PA en la célula auricular que conforma una fibra y un tejido. Estas ecuaciones son una adaptación matemática del modelo auricular de Courtemanche et al. (1998) puesto que estas consideran las mismas corrientes, capacitancia, estructura y diámetro celular del modelo

auricular, en el caso de la estructura matemática que conforman I_{ion} no varían, pero pasa a ser parte de la expresión denominada densidad de flujo (J_{ion}) donde $J_{ion} = \frac{I_{ion} + I_{st}}{At}$. En cuanto a la geometría celular, esta sigue siendo de naturaleza cilíndrica de igual medida de diámetro (16 μ m), esta misma expresión de densidad de flujo es la equivalente al proceso biológico de comunicación realizado por la célula con su medio extracelular en dirección radial y la componente axial corresponde a la comunicación eléctrica realizada entre células adyacentes vía unión Gap regido por la expresión $\left(D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \right)$ en la propagación en fibra y la expresión $\left(D_x \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} \right)$ en el tejido. Los coeficientes de difusión D_x , D_y son constantes y en ellos considera un término ρ (Ecuación 18.4), este término aparece en la Ecuación 12 y corresponde análogamente a la función realizada por la unión Gap en la propagación de estímulos y cuyo valor es considerado por Valencia y Sánchez, (2016) de 200 Ω cm. A las ecuaciones resultantes de esta adaptación (Ecuaciones 19 y 20) Valencia y Sanchez, (2016) dan solución y grafican el comportamiento de estas ecuaciones, con el método de diferencias finitas para discretizar la fibra y el tejido. El autor menciona “El método de diferencias finitas es un método numérico de carácter general que permite representar de forma discreta una función continua y así poder encontrar una solución aproximada de ecuaciones diferenciales mediante derivadas parciales definidas en un espacio limitado. De esta manera se reemplaza un problema de ecuaciones diferenciales en un número finito de ecuaciones algebraicas en términos de los valores de la variable dependiente en puntos seleccionados, el valor de los puntos seleccionados se convierten en las incógnitas.” Estas ecuaciones algebraicas son solucionadas y graficadas (Figura 21 y 22) computacionalmente por el autor, en donde se aprecia el comportamiento del PA durante la

programación del impulso, así mismo el autor Osorio 2016 partiendo del mismo programa lo grafica en otro lenguaje de programación y se obtienen las Figuras 23 y 24 en donde se observa la programación horizontal y vertical en un tejido bidimensional.

Capítulo 6. Conclusiones

El estudio realizado determinó que es posible incorporar el análisis físico en la estructura matemática y en las variables que se consideran en el modelo electrofisiológico Neuronal de Hodgkin y Huxley, Auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel y en el modelo auricular modificado solucionado por Valencia y Sanchez, (2016). Los cuales describen el proceso biológico de la comunicación celular con su medio extracelular realizado a través de los canales iónicos y con medios intracelulares de células adyacentes que se encuentren acopladas a través de las uniones Gap. Esta comunicación celular permite coordinar procesos biológicos como el de la comunicación neuronal y contracciones del corazón, los cuales requieren un rápida comunicación y un alto nivel de sincronía celular.

Como producto final se realiza un análisis de los parámetros, consideraciones biológicas y variables matemáticas más relevantes encontradas entre los modelos Neuronal de Hodgkin y Huxley, Auricular de Courtemanche, Ramirez, Nattel y el modelo auricular modificado solucionado por Valencia y Sanchez; Este análisis permite apreciar diferencias y similitudes en las consideraciones en la estructura matemática de estos modelos, diferencias como el valor de la capacitancia, el cual es un millón de veces mayor en el modelo neuronal ($100\mu\text{F}$) en comparativa al auricular cuyo valor es de 100 pF , lo que sugiere una relación con el tamaño de la célula y la naturaleza eléctrica en los diferentes procesos que realiza, en comparativa a la célula auricular cuyo tamaño es inferior y su función también es de carácter mecánico (contracción muscular), otra diferencia que resalta es el número de iones difusibles (Na^+ y K^+ para el modelo neuronal y Na^+ , Ca^+ y K^+ para el auricular), número de corrientes iónicas que participan en la comunicación celular (3 para el modelo neuronal y 12 para el modelo auricular), y similitudes como la existencia de corrientes iónicas encargadas de repolarizar la célula, la configuración

cilíndrica adoptada por los dos modelos para representar la célula y la existencia de variables llamadas compuertas de activación encargadas de regular la corriente iónica propia. Adicional a las diferencias y similitudes mencionadas, se encontró relación entre componentes celulares y parámetros cuantitativos que conforman los modelos neuronal y auricular, entre los destacan los valores de conductancia (G_x) para cada corrientes iónicas y su relación con los canales iónicos, y la relación entre la constante de resistencia intracelular Rho (ρ_l) y su relación implícita con la función desempeñada por las uniones Gap en la comunicación intercelular durante la propagación de estímulos eléctricos.

Lo anterior mencionado infiere la influencia e importancia que ha tenido el modelo auricular de Hodgkin y Huxley, el cual es el primero modelo electrofisiológico de la célula y no menos importante el modelo auricular el cual se basan las ecuaciones que describen la propagación del potencial de acción solucionadas por Valencia y Sanchez. Estos aportes realizados han sido de gran utilidad en la cuantificación del comportamiento electrofisiológico de la célula, pero aún queda un largo camino por recorrer para poder modelar el comportamiento biológico realizado por esta unidad de vida tan compleja. La relación que tiene la célula con las canalopatías y conexinopatias deja en evidencia las implicaciones que conlleva el mal funcionamiento o las alteraciones de las mismas, es por ello, que se debe vincular a físicos a este esfuerzo multidisciplinario que permita afinar la comprensión y modelación de la célula y sus funciones electrofisiológicas.

Recomendaciones y trabajos a futuro

Se recomienda que para futuros trabajos se investigue a fondo el término Rho (ρ_i) con el fin de encontrar una característica resistiva propia para cada conexina que conforman las uniones Gap y pueda llegar a tener su propia expresión matemática que permita al investigador representar cuantitativamente las características individuales, el funcionamiento y las alteraciones en las Conexinas. El estudio de las conexina tiene un panorama prometedor, pues se a encontrado que el mal funcionamiento de las mismas tiene implicaciones patológicas importantes en cada tipo de tejido, se espera que este trabajo sirva de incentivo y apoyo para futuros estudios que permitan modelar el comportamiento biológico, el método de solución de las ecuaciones o la programación de los modelos matemáticos y llegar al punto de modelar el comportamiento de fármacos sobre los canales iónicos y/o uniones Gap.

Lista de Referencias

- Alonso, F. (2008). Estudio De Los Mecanismos De Las Arritmias Cardiacas Mediante Modelado Y Procesado Robusto Digital De Señal. [Tesis Doctoral, Universidad Carlos III de Madrid].
https://E-Archivo.Uc3m.Es/Bitstream/Handle/10016/4921/Tesisdoctoral_felipealonsoatinza08.Pdf?Sequence=1&Isallowed=Y
- Alvariza, S., Bentancur, C., Eiraldi, R. y Fagiolino, P. (2010). Guía de Farmacocinética. Universidad de la República.
https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/9492/1/001_CSE_alvariza_eiraldi_bentancur_fagiolino-1.pdf
- Ambiola, F. (2021). Definición de la farmacodinamia. University of California San Diego.
<https://www.msmanuals.com/es-co/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/farmacodin%C3%A1mica/definici%C3%B3n-de-la-farmacodin%C3%A1mica>
- Arrazola, A. (1994). Biología de la membrana celular. NEFROLOGIA, Vol. 14. Núm. 4. Agosto 1994. <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X021169959400663X>
- Barkhaus, P., Raghavan, M. y Fee, D. (2109). Generation and propagation of the action potential. Handb Clin Neurol. 2019; 160:3-22. doi: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00001-1. PMID: 31277855.
- Barrio, L. y Daniel, N. (2012). Comunicación intercelular mediada por canales de conexinas y enfermedades asociadas a mutaciones en los genes de conexina.

Bergoffen, J., Scherer, S., Wang, S., Scott, M., Bone, J., Paul, L., Chen, K., Lensch, W., Chance, F. y Fischbeck, H. (1993). Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science*. 1993 Dec 24;262(5142):2039-42. doi: 10.1126/science.8266101. PMID: 8266101.

Beyer, E y Berthoud, V. (2014). Connexin hemichannels in the lens, *Frontiers in Physiology*. Volume 5 - 2014. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00020>

Bootman, M., Berridge, M. J y Lipp, P. (2000). The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2000 Oct;1(1):11-21. doi: 10.1038/35036035. PMID: 11413485.

Buño, W. y Araque, A. (2007). Propiedades eléctricas de las membranas de las células excitables. Instituto Cajal. CSIC. Madrid, España.
<http://www.anep.edu.uy/ipa-fisica/document/material/primero/2008/espacio/propelec.pdf>

Calderon, J. (2016). Análisis del Modelo Neuronal de Hodgkin-Huxley sobre la transmisión de potenciales de acción en las neuronas. [Monografía de Pregrado Universidad de los Andes].
<https://repositorio.uniandes.edu.co/bitstream/handle/1992/17874/u728545.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Cambridge, MA. (2022). Patch Clamp Electrophysiology, Recuperado el 8 de febrero de 2022, de JoVE Science Education Database.
<https://www.jove.com/es/v/5202/patch-clamp-electrophysiology?language=Spanish>

Cárdenas, F. y Olivera, D. (2018). Biofísica para estudiantes de ciencias veterinarias. Cap 3 p. p 43- 63.

https://notablesdelaciencia.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/109804/CONICET_Digital_Nro.2a7e677a-7bb0-4a78-98b6-f1fe425a1e9b_B.pdf?sequence=5&isAllowed=y

Cortés, M. (2013). Módulo de autoaprendizaje del potencial de acción para estudiantes de ciencias biomédicas y profesores de química y biología. Universidad de Santiago de Chile Facultad de Química y Biología Departamento de Biología. Santiago – Chile 2013.

https://www.researchgate.net/publication/297703986_Modulo_de_autoaprendizaje_del_potencial_de_accion_para_estudiantes_de_ciencias_biomedicas_y_profesores_de_quimica_y_biologia

Courtemanche M, Ramirez R. y Nattel S. (1998). Ionic mechanisms underlying human atrial action potential properties: insights from a mathematical model. *Am J Physiol.* 1998 Jul;275(1): H301-21. doi: 10.1152/ajpheart.1998.275.1.H301. PMID: 9688927.

Cristancho, M. (2014). Principios físicos de la generación y transmisión del impulso nervioso. Universidad Surcolombiana.

Crónica del Quindío. (29 Mayo del 2016). ¿Por qué no se estudia física en Colombia?.

<https://www.cronicadelquindio.com/noticias/general-1/por-qu-no-se-estudia-fsica-en-colombia>

Escudero, A. (2017). Bases moleculares de la desmielinización causada por mutaciones en el gen *gja1* que codifica la conexina 43 astrocitaria. [Tesis doctoral Universidad de Sevilla.

España]

Espinosa, J. (1997). Retrospectiva de los premios Nobel de Medicina y Fisiología. *Rev Cubana Invest Bioméd* v.16 n.1.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001997000100003

Euroinnova. Qué relación tiene la biología con la física. (s.f).

<https://www.euroinnova.co/blog/que-relacion-tiene-la-biologia-con-la-fisica>

Fajuri, A. (2009). *Manual de Arritmias*.

https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2018/06/Arritmias_1.pdf

Fasciani, I. (2013). Caracterización electrofisiológica de los canales de cx47 Oligodendrocitos y del sincitio panglial. efecto de las mutaciones asociadas a leucodistrofia hipomielinizante (enfermedad de pelizaeus-merzbacher). [Tesis doctoral. Universidad autónoma de madrid]. <https://repositorio.uam.es/handle/10486/660260>

Fernández, C. (1994). Estudio de la absorción, distribución y eliminación de la Elgodipina en rata y en perro. Universidad complutense de madrid.

<https://hdl.handle.net/20.500.14352/62744>

Florero, V., Martínez del Sel, J., Navajas, D., Dahbar, M. y Allevato, M. (2017). Síndrome de Vohwinkel o queratoderma hereditaria mutilante. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2017; 25 : 4 (octubre - diciembre), 329-333. Doi:10.29176/2590843X.307

Flórez, J. (2003). Acciones de los fármacos II. Mecanismos moleculares. *Farmacología Humana*, (4ª. ed) Masson. Barcelona. p. 19 – 49.

<https://clea.edu.mx/biblioteca/files/original/3233e9fb8d4c9c4419774a62e7d587c6.pdf>

- Garza, G. (2011). El electrocardiograma normal Parte 1. Rev Avances. Volumen 8. No. 25. pp 35 - 39. <https://biblat.unam.mx/hevila/Avances/2011/vol8/no25/6.pdf>
- Giancoli, D. (2009). Física para ciencias e ingeniería, vol 2 ,cuarta edición, 2009, pp 670-676
<http://www0.unsl.edu.ar/~cornette/AQFISICA/Fisica%20para%20Ciencias%20e%20Ingenieria.%20Vol2.pdf>
- Gomez, D., Davila L., Cohen, A., Giacometto, M., Rojas, J., Dural, S., Rivas, M., Cerda, M., Contreras, J., Silva, R., Torres, M., Ortis, R. y Gonazales, J. (2016). New molecular approaches in adipogenesis regulation: The Connexin 43 Role.
<http://ve.scielo.org/pdf/avft/v35n4/art02.pdf>
- Gómez, I., Mendoza, A. y Arbeláez, O. (2008). La Electrofisiología Básica De La Membrana Celular Del Músculo Y Su Analogía En El Modelo Hodgkin-Huxley. Scientia Et Technica, Vol. Xiv, Núm. 38, Junio, 2008, Pp. 329-334.
<https://www.redalyc.org/pdf/849/84903858.pdf>
- González, G. (2010). La transición entre teoría y campo de investigación en la didáctica de las ciencias sociales. En Ávila, R., Rivero, P., Domínguez, P. (eds.). Metodología de investigación en Didáctica de las Ciencias Sociales.
https://www.researchgate.net/publication/301567336_Gonzalez_G_2010_La_transicion_entre_teor%C3%ADa_y_campo_de_investigacion_en_la_didactica_de_las_ciencias_sociales_En_Avila_R_Rivero_P_Dominguez_P_eds_Metodologia_de_investigacion_en_Didactica_de_las_Cienci

- Grand, B., Hatem, S., Deroubaix, E., Couetil, J. y Coraboeuf, E. (1994). Depressed transient outward and calcium currents in dilated human atria. *Cardiovasc. Res.* 28: 548–556, 1994. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.4.548>
- Guo, Y. y Yang, Y. (2022). Atrial Fibrillation: Focus on Myocardial Connexins and Gap Junctions. *Biology (Basel)*. 2022 Mar 23;11(4):489. doi: 10.3390/biology11040489. PMID: 35453689; PMCID: PMC9029470.
- Hall, E. (2006). *Guyton and Hall textbook of medical physiology / John Hall. – 12th ed. p. ; cm. Rev. ed. of: Textbook of medical physiology. 11th ed.*
<https://www.untumbes.edu.pe/bmedicina/libros/Libros10/libro125.pdf>
- Hamill, P., Marty, A., Neher, E., Sakmann, B., y Sigworth, J. (1981). Improved Patch-Clamp Techniques for High-Resolution Current Recording from Cells and Cell-Free Membrane Patches, *Pflugers Archiv-European Journal of Physiology* 1981 391 pp:85-100. DOI: 10.1007/BF00656997
- Heidenreich, A. (2009). Algoritmos para ecuaciones de reacción y difusión aplicados a electrofisiología. Departamento de Ingeniería Mecánica Universidad de Zaragoza. Zaragoza, 21 de Mayo de 2009.
<https://host170.sedici.unlp.edu.ar/server/api/core/bitstreams/14adbbde-9df9-40f4-a8d7-8572e2bd8ce0/content>
- Henriquez, C y Papazoglou, A. (1996). Using computer models to understand the roles of tissue structure and membrane dynamics in arrhythmogenesis, *Proceedings of the Ieee* 1996, vol. 84, no. 3, pp. 334-354, March 1996, doi: 10.1109/5.486738.

Hernández, O., Regado, S., Corte, J., Muñoz, M y Martínez, H., 2019. Biología celular. issuu.

https://issuu.com/omar24_ga/docs/testlapalli_7_-_completa/s/10217526

Hernández, L., Cruz, J., Pérez, C. y Ramírez, F. (2022). Connexins and exosomes: two mechanisms of communication in tumor. *Rev Med UAS*; Vol. 12: No. 1. Enero-Marzo 2022. <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n1.009>

Hodgkin, A. y Huxley, A. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *Journal of Physiology* 117 (1952), 500–544. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764

Hodgkin, A y Rushton, W. (1946). The electrical constants of a crustacean nerve fibre. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, vol. 133, pp. 444–79, Dec. 1946.
<https://doi.org/10.1098/rspb.1946.0024>

Hoyt, R., Cohen, M. y Saffitz, J. (1989). Distribution and three-dimensional structure of intercellular junctions in canine myocardium,” *Circ. Res.*, vol. 64, pp. 563-574, 1989.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.64.3.563>

Hugo, S., Hernández E. y Cortés, D. 2008. La excitabilidad neuronal y los canales de potasio. *Neuroscience*. 13(3), 195–201.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2008/ane083g.pdf>

Investigación Transicional En Arritmias Cardiacas Hereditarias. (S.F). Potencial de acción cardiaco. <https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>.
<https://www.itaca.edu.es/potencial-accion-cardiaco.htm>

- Jian-Guo, W., Bin, D., Zong-Ping, C., Kun-Kun, Z., Sai, P. y Zheng-Guo. (2016). BRMS1 and Cx43 expression in fine needle aspiration thyroid cancer tissue and their correlation with tumor malignancy, *Journal of Hainan Medical University*, 22 (2016) 112-115.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.10.043>
- Kleber, A y Rudy., Y. (2004). Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev.* 84(2):431-488, 2004. DOI: 10.1152/physrev.00025.2003
- Kornreich, B. (2007). The patch clamp technique: Principles and technical considerations. *Journal of veterinary cardiology.* 2007 May; 9(1):25-37. doi: 10.1016/j.jvc.2007.02.001. Epub 2007 May 16. PMID: 17689466.
- Le Grand, B., Heuzey, J., Perier, P., Peronneau, P., Lavergne, T., Hatem, S. y Guize, L. (1990). Cellular electrophysiological effects of flecainide on human atrial fibres. *Cardiovasc. Res.* 24: 232–238, 1990. DOI:10.1093/CVR/24.3.232
- Lemcke, H., Voronina, N., Steinhoff, G. y David, R. (2017). Analysis of the Gap Junction-dependent Transfer of miRNA with 3D-FRAP Microscopy. *J. Vis Exp.* 2017 Jun 19;(124):55870. doi: 10.3791/55870. PMID: 28654065; PMCID: PMC5608475.
- Lindblad, D., Murphey, C., Clark, J. y Giles. W. (1996). A model of the action potential and underlying membrane currents in a rabbit atrial cell. *Am J Physiol.* 1996 Oct;271(4 Pt 2):H1666-96. doi: 10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1666. PMID: 8897964.
- Loewenstein, W. (1981). Junctional intercellular communication: the cell-to-cell membrane channel. *Physiol Rev.* 1981 Oct;61(4):829-913. doi: 10.1152/physrev.1981.61.4.829. PMID: 6270711.0

- Loewenstein, W. y Kanno, Y. (1996). Intercellular Communication and the Control of Tissue Growth: Lack of Communication between Cancer Cells. *Nature* 209, 1248–1249 (1966).
<https://doi.org/10.1038/2091248a>
- Luo, C. y Rudy, Y. (1994). A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. *Circ. Res.* 74: 1071–1096, 1994. DOI: 10.1161/01.res.74.6.1071
- Macay, A., Torres, J. y Zepeda, A. (2016). Principios y aplicaciones de la microscopía láser confocal en la investigación biomédica. Vol. 5, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2016 pp 156-164. <https://www.medigraphic.com/pdfs/invis/ir-2016/ir163d.pdf>
- Martínez, R. (2004). Los canales iónicos: la biología y patología. *Archcardiolmex.* pp.205-210 v.74. n.2. <https://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2004/acs042o.pdf>
- Martín, C., 2021. La ley de Ohm. Picuino. Recupero de
https://www.picuino.com/es/_sources/electric-ley-ohm.rst.txt
- Martín, C. y Avendaño, Ó. (2015). Técnicas de medida para la capacitancia y resistencia eléctrica de una membrana de bicapa lipídica. , 2(1), 46-65.
<https://revistasdigitales.uniboyaca.edu.co/index.php/reiv3/article/view/73/74>
- Martins, A. (2022). Foto 51: la fascinante historia detrás de la célebre imagen de Rosalind Franklin sobre la estructura del ADN. *BBC News Mundo.*
<https://www.bbc.com/mundo/noticias-61335659>

- Megías, M., Molist, P. y Pombal, M. (2019). Atlas de histología vegetal y animal. Técnicas histológicas. Recuperado 05 de febrero de 2022 de:
<http://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/1-introduccion.php>
- Nerbonne, J. y Kass, R. (2005). Molecular Physiology of Cardiac Repolarization. *Physiol Rev* 85: 1205–1253, 2005; doi:10.1152/physrev.00002.2005.
- Niño, V. (2000). La física en Colombia. *Rev. Momento*, (21), 7–16.
<https://revistas.unal.edu.co/index.php/momento/article/view/35317>
- Osorio, J. (2016). Propagación del Potencial Eléctrico en un Tejido 2D de Aurícula Humana utilizando Unidades de Procesamiento Gráfico (GPU). [Tesis Maestría, Universidad Tecnológica de Pereira].
<https://repositorio.utp.edu.co/server/api/core/bitstreams/f31825d0-2cd3-464b-8750-2de048c9e9b7/content>
- Ospina, J. y Castro, R. (2009). Law Enforcement Fick And Peleg Model For Study Of Water Uptake In Navel Cargamanto Yellow (*Phaseolus Vulgaris L.*) And Peas Seca (*Pisan Sativa*) During Rehydration. *Revista Publicaciones E Investigación* 3(1), 15-28.
<https://doi.org/10.22490/25394088.565>
- Ouadid, H., Albat, B. y Nargeot, J. (1995). Calcium currents in diseased human cardiac cells. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 25: 282–291, 1995. Doi:10.1097/00005344-199502000-00014
- Paznekas, A., Shapiro, R., Daniels, O., Wollnik, B Keegan, C., Innis, J., Dinulos, M., Christian, C., Hannibal, M. y Jabs, E. (2003). Connexin 43 (GJA1) Mutations Cause the Pleiotropic

Phenotype of Oculodentodigital Dysplasia. *Am J Hum Genet.* 2003 Feb; 72(2): 408–418.

Published online 2002 Nov 27. Doi: 10.1086/346090

Pérez, J., 2015. Neuronas gigantes. *zoologik. naukas.* Recuperado 19 mayo 2023.

<https://jralonso.es/2015/12/01/el-axon-gigante-del-calamar/>

Phillips, R., Haswell, E. y Rees, D. (2011). Mechanosensitive Channels: What Can They Do and

How Do They Do It? *Structure*, 19(10), 1356–1369. Doi: 10.1016/j.str.2011.09.005

Ramírez, D. (2015). Caracterización electrofisiológica de la conotoxina gamma PIVIIA aislada

de *Conus princeps* [Tesis de maestría, Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California]. Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Baja California.

<https://cicese.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1007/653/1/242701.pdf>

Ravelo, L. (2018). Modeling of electrical transport through axons of neurons. "Tesis de grado, Universidad de la laguna, España].

<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/9681/Modelizacion%20del%20transporte%20%20electrico%20a%20traves%20de%20los%20axones%20de%20las%20neuronas.pdf;jsessionid=B0C88203E6C9B22733DC92C3DDE150B4?sequence=1>

Reyes, J. y Zarain, Á. (2006). Función del retículo sarcoplásmico y su papel en las enfermedades cardíacas. *Archivos de cardiología de México*, 76 (Supl. 4), 18-32. Recuperado en 24 de agosto de 2023, de

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000800003&lng=es&tlng=es.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000800003&lng=es&tlng=es)

Richard, G., Brown, N., Ishida, A. y Krolz, A. (2004). Expanding the phenotypic spectrum of cx26 disorders: bart–pumphrey syndrome is caused by a novel missense mutation in gjb2. *the journal of investigative dermatology* .23:856 – 863, 2004. Doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23470.x

Rivera, I y Vargas, M. (2012). Principios y Campos de Aplicación en CUDA Programación paralela y sus potencialidades. *Nexo Revista Científica*, 25(2), 39-46. <https://doi.org/10.5377/nexo.v25i2.684>

Ruiz, C. (2010). Estudio de la vulnerabilidad a reentradas a través de modelos matemáticos y simulación de la aurícula humana. [Tesis doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, España]. <https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/9104/tesisUPV3234.pdf>

Sakakibara, Y., Wasserstrom, J., Furukawa, T., Jia, H., Arentzen, C., Hartz, R. y Singer, D Characterization of the sodium current in single human atrial myocytes. *Circ Res*. 1992 Sep;71(3):535-46. doi: 10.1161/01.res.71.3.535. PMID: 1323431.

Salusplay. (s.f). Farmacocinética. Absorción.

<https://www.salusplay.com/apuntes/apuntes-de-farmacologia/farmacocinetica-absorcion/>

Suárez, J y Bravo, A. (2006). Conexinas y sistema cardiovascular. *Revista argentina de cardiología*, 74(3), 149-156.

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1850-37482006000300012&script=sci_arttext

Sanjuán, M. (2012). Andrew Huxley, Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1963, fallece a los 94 años. Recuperado el 8 de febrero 2022, de fundacion para el conocimiento madrid website: <https://www.madrimasd.org/blogs/complexidad/2012/06/17/131545>

Sheppard, W. (1981). The theory of the direct-view confocal microscope. *J Microsc.* 1981; 124: 107-117.

Stoletov, K., Strnadel, J., Zardouzian, M. Momiyama, F., Park, J., Kelber, D., Pizzo, R., Hoffman, S., VandenBerg, R. y Klemke, L. (2013). Role of connexins in metastatic breast cancer and melanoma brain colonization, *J Cell Sci.* 2013 Feb 15;126(Pt 4):904-13. doi: 10.1242/jcs.112748. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23321642; PMCID: PMC3625812.

Suárez, E. y Bravo, I. (2006). Conexinas y sistema cardiovascular *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 74, núm. 2, marzo-abril, 2006, pp. 149-156.
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1850-37482006000300012&script=sci_arttext&tlng=es

Teorell, T. (1937). Kinetics of distribution of substances administered to the body, II : The intravascular modes of administration. *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, 57, 226-240.

Tobón, C. (2010). Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación. [Tesis doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, España].
<https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/8388/tesisUPV3306.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Torres, A. (2022. 12. 12). Potencial de acción. KEN HUB.
<https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/potencial-de-accion>

- Valencia, H. y Sánchez, D. (2016). Implementación del método de diferencias finitas en cuda aplicado a un modelo 2d del comportamiento eléctrico auricular. Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Ingeniero de sistemas y computación. [Tesis de Grado, Universidad Tecnológica De Pereira, Colombia].
<https://repositorio.utp.edu.co/server/api/core/bitstreams/70a92f8b-bfe0-4513-97a4-a6679bcef34d/content>
- Varela, J. (2020). Simulación del modelo de Hodgkin-Huxley. Instituto Politécnico Nacional. Ciudad de México.
<https://drive.google.com/drive/folders/1Hd58IWIf0lnxFvMNE90n4YC3cbkEclsk>
- Varsitytutors. (s.f.). secciones transversales.
https://www.varsitytutors.com/hotmath/hotmath_help/spanish/topics/cross-sections
- Villagómez, G. (2016). Biología Dental & Craneofacial. Potencial de acción. Recuperado el 27 de Junio de 2017 de:
<https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/01/21/potencial-de-accion/>
- Villanelo, F., Escalona, Y., Barrueto C., Gárate, J., Skerrett, M y T. Pérez. (2015). Accessing gap-junction channel structure function relationships through molecular modeling and simulations. 2015.
<https://bmcmolcellbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12860-016-0121-9#Bib1>
- Wang, Z., Pelletier, L., Talajic, M. y Nattel, S. (1990). Effects of flecainide and quinidine on human atrial action potentials: role of rate-dependence and comparison with guinea pig,

rabbit, and dog tissues. *Circulation*. 1990 Jul;82(1):274-83. doi: 10.1161/01.cir.82.1.274.
PMID: 2114235.

Wang, Z., B. Fermini, and S. Nattel. (1993). Delayed rectifier outward current and repolarization in human atrial myocytes. *Circ. Res.* 73: 276–285, 1993.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.73.2.276>

Watson, N., y Breedlove, S. (2013). *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, Cognitive, and Clinical Neuroscience*. *Yale J Biol Med*. 2013 Sep 20;86(3):435–6.
PMCID: PMC3767234.

Wingard, J. y Zhao, B. (2015). Cellular and Deafness Mechanisms Underlying Connexin Mutation-Induced Hearing Loss - A Common Hereditary Deafness. *Front Cell Neurosci*. 2015 May 29;9:202. doi: 10.3389/fncel.2015.00202. PMID: 26074771; PMCID: PMC4448512.

Zeledón, S., Morales, M., Méndez, J., Induni, L. y Gutiérrez, S. (2005). Cardioprotección mediada por canales de potasio dependientes de ATP. *Revista Costarricense de Cardiología*, 7(3), 11-18. Retrieved August 21, 2023, from http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422005000300008&lng=en&tlng=es.

Zerón, M. (2006). La física en el origen de la biología molecular. *Revista de la academia mexicana de ciencia*. vol. 57 num. 3 julio-septiembre 2006.
<https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/index.php/7-vol-57-num-3-julio-septiembre-2006/comunicaciones-libres58/14-la-fisica-en-el-origen-de-la-biologia-molecular>

Zuluaga, Catalina. Modelización y Evaluación de Factores que Favorecen las Arritmias

Auriculares y su Tratamiento Mediante Técnicas Quirúrgicas. Estudio de Simulación.

2010. [Tesis Doctoral, Universidad Politécnica de Valencia, España].

<https://riunet.upv.es/bitstream/handle/10251/8388/tesisUPV3306.pdf?sequence=1&isAllowed=y>