



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS IRAPUATO - SALAMANCA
DIVISIÓN DE INGENIERÍAS

“Estudio de señales bioeléctricas del estómago y modelado de su propagación como ondas tipo bio-soliton”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA ELÉCTRICA
(Opción: Instrumentación y sistemas digitales)

PRESENTA:

Ing. Reyna Cristina Pernía Pérez

ASESOR:

Dr. Edgar Alvarado Méndez

Salamanca, Guanajuato

Diciembre, 2020

Dedicado

*A mis amados padres, mi novio y mi patria Venezuela,
que siempre están en mi mente y mi corazón.*

Agradecimientos

A Dios Todopoderoso.

A mis amados padres Jesús y Cristina, por su amor incondicional, su apoyo desde la distancia, sus enseñanzas y estar siempre presentes. Muchas Gracias.

A mi novio Luis, por su amor y apoyo incondicional desde el día 1 en que decidí iniciar este camino. Por estar siempre, a pesar de la distancia, en los días más difíciles y los no tan difíciles también. Gracias.

A mi familia, por siempre creer en mí y animarme en todo momento.

A mi asesor Dr. Édgar Alvarado Méndez, por creer en mí, por el tiempo dedicado, por compartir su conocimiento académico y de la vida conmigo y por su paciencia durante estos últimos meses. Muchas gracias.

Al Dr. David Camarena Martínez, quien fue mi primer contacto con la Universidad de Guanajuato, por su apoyo para emprender este camino.

Al Dr. José Merced Lozano por apoyarme en el inicio de esta experiencia, sin siquiera conocerme. Muchas gracias.

Al Dr. Gustavo Cerda Villafaña, por su tiempo, enseñanzas y comprensión en momentos difíciles.

Al Dr. José Andrade Lucio, el Dr. Raúl Sánchez Yañez y el Dr. Roberto Rojas por aportar útiles conocimientos para la elaboración de este documento.

A Carlos Moreno y Dayana Toro, por insistirme para que tomara esta oportunidad y por el apoyo y cariño en el inicio de esta nueva experiencia.

A Erika Silva, por ser siempre una persona llena de luz en los días más oscuros y difíciles.

A George Arguello, mi hermano de la UG, sólo puedo decir Muchas Gracias, por tanto.

A la Psic. Erandi Solorio, por su tiempo y consejos durante esta etapa.

A los amigos que la UG me regaló: Alan, Isis, Uriel, Cristian, Jorge, Juan y Marco, no pude haber pedido mejores compañeros de maestría. Gracias, porque desde el día 1, sin conocerme, me brindaron su apoyo y su cariño. Me dieron una lección de vida.

A María Gracia Moreno, María Andrea Rosas y Christian Delgado por seguir siendo mis amigos incondicionales a pesar de la distancia y aún sin ella.

A mis roomies y amigas: Karen, Yareth, Fátima y Julieth, por convertir nuestra casa en un hogar, por acompañarme, apoyarme y animarme durante este camino.

A mis amigos venezolanos: Miguel Gayón, Jesús Yañez, Renny Guillén, Daniel Zambrano y Grecia Duque, por cuidarme y apoyarme siempre que lo necesité.

A la Universidad Nacional Experimental del Táchira, mi alma máter en Venezuela, por mi formación profesional, a pesar de todas las dificultades.

A mis compañeros del laboratorio de postgrado: Miguel, Felipe, Victor, Andrés y Avendaño por compartir generosamente sus ideas y conocimientos conmigo.

Por último, a la Universidad de Guanajuato, a CONACYT y a México, por acogerme y brindarme la oportunidad de aprender, crecer y vivir esta experiencia. Muchas Gracias.

Agradecimientos institucionales

Quiero expresar mi gratitud hacia la Universidad de Guanajuato, especialmente a los profesores y el personal de la División del Ingenierías del Campus Irapuato – Salamanca, por la formación y el apoyo recibido.



Este trabajo fue realizado gracias al apoyo recibido a través del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México, CONACYT, bajo el CVU No. 966261.



Resumen

En este estudio se muestra la relación de las señales bioeléctricas del estómago con ondas tipo solitón. A través de esta relación es posible diagnosticar enfermedades gástricas, que en los últimos años han demostrado ser el génesis de otras enfermedades como las inmunológicas y/o mentales. La investigación se basa inicialmente en estudiar un modelo termodinámico ligado al concepto de ondas tipo solitón, llamado el “modelo del solitón”, en el que se estudia el potencial de acción responsable de la comunicación entre neuronas, acompañado de solitones mecánicos reversibles, llamados bio-solitones. Por medio del modelado de variantes de la ecuación no lineal de Schrödinger y manipulando la variación de cuatro de los parámetros característicos de los solitones, análogos al medio biológico, se realizan simulaciones en Matlab® donde se muestra el comportamiento de estos obteniendo resultados cuantitativos y cualitativos. Estos resultados vinculan los principios físicos del solitón y los procesos biológicos correspondientes al sistema gástrico estudiado. Los resultados obtenidos se comparan con los mostrados en investigaciones previamente estudiadas del estado del arte, para su comprobación. El enfoque del solitón abre la puerta a grandes posibilidades en la investigación de complejos procesos biológicos en un futuro.

Palabras claves: Bio-solitones, Potencial de acción, Modelo del solitón, Ecuación No lineal de Schrödinger, Señales bioeléctricas del estómago.

Abstract

This study shows the relationship between the bioelectric signals of the stomach with soliton-like waves. Through this relationship, it is possible to diagnose gastric diseases, which in recent years have proven to be the genesis of other diseases such as immunological and/or mental. The research is based on studying a thermodynamic model linked to the concept of soliton-type waves, called the “soliton model”, in which the action potential responsible for communication between neurons is studied, accompanied by reversible mechanical solitons, called bio - solitons. Through the modeling of variants of the non-linear Schrödinger equation and manipulating the variation of four of the characteristic parameters of solitons, analogous to the biological medium, simulations are carried out in Matlab® where the behavior of these is shown, obtaining quantitative and qualitative results. These results link the physical principles of the soliton and the biological processes corresponding to the gastric system studied. The results were obtained compared with those shown in previously studied investigations of the state of the art, for their verification. The soliton approach opens the door to great possibilities in the investigation of complex biological processes in the future.

Keywords: Bio solitons, Action potential, Soliton model, Nonlinear Schrödinger Equation, Bioelectric signals of the stomach.

Índice general

Justificación	1
Hipótesis	3
Objetivo General.....	4
Objetivos específicos	4
Descripción de la tesis	5
Capítulo 1	7
1.1 Neurona	9
1.2 Potencial de acción	11
1.3 Solitón	12
1.4 Antecedentes del potencial de acción	14
1.5 Modelo de Hodgkin-Huxley (HH)	16
1.6 Modelo del solitón	17
1.7 Electrogastrograma (EGG)	19
Capítulo 2	21
2.1 Introducción	21
2.2 Modelo de Hodgkin-Huxley	22
2.2.1 Circuito equivalente de membrana nerviosa	24
2.2.2 Modelo matemático de la corriente de membrana	26
2.2.3 Flujo iónico a través de la membrana	30
2.2.4 Experimentos de fijación de voltaje	42
2.2.5 Generación del potencial de acción	46
2.3 Fenómenos que no explica el modelo de Hodgkin- Huxley	53
Capítulo 3	55
3.1 Introducción	55

3.2	Naturaleza del solitón	56
3.3	Solitón óptico	59
3.4	Modelo matemático del solitón óptico	61
3.4.1	Método de Fourier de división de pasos	67
3.5	Solitón en medios biológicos	70
3.6	Modelo del solitón	72
3.7	Modelo del solitón en medios biológicos	75
3.8	Comparación entre el solitón biológico y el solitón óptico	81
3.9	Comparación entre el modelo HH y el modelo del solitón	82
Capítulo 4	85
4.1	Introducción	85
4.2	Señales bioeléctricas	87
4.3	Generación de señales bioeléctricas	87
4.3.1	Generación y estudio de señales bioeléctricas en el estómago	88
4.4	Relación de las señales bioeléctricas del estómago con bio-solitones	93
Capítulo 5	96
5.1	Introducción	96
5.2	Modelos utilizados	97
5.3	Software utilizado para elaborar los códigos numéricos	99
5.4	Descripción de las pruebas realizadas	100
5.4.1	Estabilidad del solitón	100
5.4.2	Propagación de solitones ante fricción	101
5.4.3	Colisión de solitones	101
Capítulo 6	104
6.1	Introducción	104

6.2	Protocolo de pruebas	104
6.3	Presentación de resultados	105
6.3.1	Estabilidad del solitón	105
6.3.2	Propagación de solitones ante fricción	113
6.3.3	Colisión de solitones	120
Capítulo 7	132
Apéndice I	134
Bibliografía	138

Índice de figuras

Figura 1.1. Ilustración esquemática de una neurona típica.....	9
Figura 1.2. Esquema simple de una membrana celular	11
Figura 1.3. Gráfico de un potencial de acción típico.....	12
Figura 2.1: Diagrama esquemático del circuito de Hodgkin-Huxley de los experimentos de fijación de voltaje	25
Figura 2.2. Corrientes longitudinales dentro de la célula, corrientes de membrana y corrientes capacitivas para un segmento de un axón.....	27
Figura 2.3. Diagrama de axón o segmento de la dendrita representado como un cilindro...	27
Figura 2.5. Gráfico de las constantes de proporción como funciones de V a $t = 6.3\text{ }^{\circ}\text{C}$	40
Figura 2.6. Gráfico de las constantes de proporción como funciones de V a $t = 11\text{ }^{\circ}\text{C}$	41
Figura 2.7. Gráfico de las constantes de proporción como funciones de V a $t = 18.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. .	41
Figura 2.8 Gráfico de las variables de activación.....	42
Figura 2.9. Ejemplificación de experimento de fijación de voltaje en el axón de un calamar	43
Figura 2.10. Variación en las variables de compuerta (Na y K), conductancias (gNa y gK) y densidades de corriente (J) para una pinza de voltaje aplicada al axón de calamar. ($dV = 20mV$)	45
Figura 2.12. Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo $J_{ext} = 0.06\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$	47
Figura 2.13. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = 0.06\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$	48
Figura 2.14. Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo $J_{ext} = 0.1\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$	48
Figura 2.15. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = 0.1\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$	49

Figura 2.16. Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo $J_{ext} = 0.2 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$	50
Figura 2.17. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = 0.2 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$	50
Figura 2.18. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = -0.1 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$	51
Figura 2.19. Estímulo externo como una entrada escalonada	52
Figura 2.20. Potencial de membrana para una $J_{ext} = 0.007 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$	52
Figura 2.21. Tren de pulsos del potencial de membrana para una $J_{ext} = 0.008 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$	53
Figura 3.1. Recreación del solitón.....	57
Figura 3.2 Los delfines generan anillos de vórtice.....	58
Figura 3.3. Nubes giratorias como ejemplos de vórtices de solitones.....	58
Figura 3.4. Solitón brillante en el plano	68
Figura 3.5. Vista frontal de la propagación de un solitón brillante	69
Figura 3.6. Vista lateral y superior de la propagación de un solitón brillante.....	69
Figura 3.7. Solitón oscuro en el plano	69
Figura 3.8. Vista frontal de la propagación de un solitón oscuro.....	70
Figura 3.9. Vista lateral y superior de la propagación de un solitón oscuro	70
Figura 3.10. Membrana biológica, cuyos principales componentes son los lípidos (fosfolípidos y colesterol), las proteínas y grupos de carbohidratos	72
Figura 3.11. Representación esquemática de un solitón mecánico que viaja en una fibra nerviosa.....	73
Figura 4.1. Generación de ondas lentas en el estómago.....	89
Figura 4.2. Control de la contracción del músculo liso en el antro del estómago.....	91
Figura 4.3. Ejemplos de mapeo de alta resolución de ondas lentas gástricas en vivo.....	95

Figura 6.1. Condición inicial $ux, 0 = u_0 \operatorname{sech}(x)$	106
Figura 6.2. Condición inicial $ux, 0 = u_0 e^{-x^2 t^2}$	106
Figura 6.3. Propagación de un pulso con condición inicial Gaussiana	107
Figura 6.4. Solitón con no linealidad $\sigma=0.1$	108
Figura 6.5. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=0.1$ en 3D	108
Figura 6.6. Solitón con no linealidad $\sigma = 0.5$	109
Figura 6.7. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=0.5$ en 3D	109
Figura 6.8. Solitón con no linealidad $\sigma = 1$	110
Figura 6.9. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=1$ en 3D	111
Figura 6.10. Solitón con no linealidad $\sigma = 10$	111
Figura 6.11. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=10$ en 3D	112
Figura 6.12. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha=0.01$	114
Figura 6.13. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.01$ en 3D	115
Figura 6.14. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha = 0.05$	115
Figura 6.15. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.05$ en 3D.....	116
Figura 6.16. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha=0.1$	116
Figura 6.17. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.1$ en 3D	117
Figura 6.18. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha= 0.5$	117
Figura 6.19. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.5$ en 3D.....	118
Figura 6.20. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha = 0.5$	118
Figura 6.21. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 5$ en 3D.....	119
Figura 6.22. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = 0^\circ$	123
Figura 6.24. Colisión de pulsos con fase $\theta = 0^\circ$ en 3D.....	123
Figura 6.25. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = \pi/4$	123
Figura 6.26. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi/4$	123

Figura 6.27. Colisión de pulsos con fase $\theta = \pi/4$ en 3D	123
Figura 6.28. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = \pi/2$	123
Figura 6.29. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi/2$	123
Figura 6.30. Colisión de pulsos con fase $\theta = \pi/2$ en 3D	123
Figura 6.31. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = 3\pi/4$	123
Figura 6.32. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = 3\pi/4$	123
Figura 6.33. Colisión de pulsos con fase $\theta = 3\pi/4$ en 3D	123
Figura 6.35. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi$	123
Figura 6.36. Colisión de pulsos con fase $\theta = \pi$ en 3D	123
Figura 6.37. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = 0^\circ$	127
Figura 6.38. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = 0^\circ$..	127
Figura 6.39. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = 0^\circ$ en 3D	127
Figura 6.40. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = \pi/4$	127
Figura 6.41. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi/4$	127
Figura 6.42. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = \pi/4$ en 3D	127
Figura 6.43. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = \pi/2$	127
Figura 6.44. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi/2$	127
Figura 6.45. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = \pi/2$ en 3D	127
Figura 6.46. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = 3\pi/4$	127
Figura 6.47. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = 3\pi/4$	127
Figura 6.48. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = 3\pi/4$ en 3D	127
Figura 6.49. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = \pi$	128
Figura 6.50. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi$...	128
Figura 6.51. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = \pi$ en 3D	128

Figura 6.52. Pulsos de igual amplitud resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 2$	128
Figura 6.53. Colisión de pulsos de igual amplitud con una velocidad transversal $v = 2$..	128
Figura 6.54. Pulsos de igual amplitud resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 5$	128
Figura 6.55. Colisión de pulsos de igual amplitud con una velocidad transversal $v = 5$..	128
Figura 6.56. Pulsos de igual amplitud resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 10$	129
Figura 6.57. Colisión de pulsos de igual amplitud con una velocidad transversal $v = 10$	129
Figura 6.58. Pulsos de amplitudes diferentes resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 2$	129
Figura 6.59. Colisión de pulsos de diferente amplitud con una velocidad transversal $v = 2$	129
Figura 6.60. Pulsos de amplitudes diferentes resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 5$	129
Figura 6.61. Colisión de pulsos de diferente amplitud con una velocidad transversal $v = 5$	129
Figura 6.62. Pulsos de amplitudes diferentes resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 10$	129
Figura 6.63. Colisión de pulsos de diferente amplitud con una velocidad transversal $v = 10$	129
Figura 0.1. Partes del estómago.....	135
Figura 0.2. Actividad de reservorio gástrico	136
Figura 0.3. Actividad de mezcla y vaciamiento postprandial.....	137

Índice de tablas

Tabla 4.1. Características de las diferentes señales bioeléctricas.....	88
Tabla 6.1. Colisión de dos solitones variación de fase con amplitudes iguales.	123
Tabla 6.2. Colisión de dos solitones variación de fase con amplitudes diferentes.	127
Tabla 6.3. Colisión de dos solitones variando su velocidad transversal.....	128
Tabla 6.4. Colisión de dos solitones variando la velocidad transversal con amplitudes diferentes	129

Justificación

Actualmente muchas personas en todo el mundo enfrentan problemas de salud relacionados con el consumo de alimentos o los desórdenes en el sistema digestivo causados por estas ingestas [1]. Estos problemas van desde enfermedades estomacales y del sistema digestivo propiamente, hasta enfermedades mentales y del sistema inmunológico. Se ha demostrado que el 70% de las células de nuestro sistema inmune vive en el intestino y que este está ligado a los niveles de estrés y del estado de ánimo de una persona ya que se estima que, entre el 80% y 90% de la serotonina del cuerpo se encuentra en el tracto gastrointestinal. El aparato digestivo está controlado por el sistema nervioso entérico (SNE) apodado en los últimos años como el “segundo cerebro” y que se extiende por el tejido que reviste el estómago y el sistema digestivo, tiene sus propios circuitos neuronales y aunque funciona de manera independiente del Sistema Nervioso Central (SNC) se comunica con él a través de los sistemas simpático y parasimpático [2].

Las investigaciones realizadas establecen que la comunicación entre los sistemas biológicos se hace a través de ondas de descargas eléctricas que viajan a lo largo de las membranas celulares, formando lo que se conoce como potencial de acción. A.L. Hogdkin y A.F. Huxley propusieron, en 1952, un modelo (Modelo de Hogdkin-Huxley, modelo HH) para el pulso nervioso basado en el equilibrio de los gradientes de iones a través de la membrana, que se puede modelar físicamente a través de circuitos compuesto por capacitores (representan la membrana nerviosa), resistores (simulan los canales iónicos) y las corrientes eléctricas introducidas por el flujo de iones.

Sin embargo, el modelo falla en explicar varias propiedades y fenómenos no eléctricos observados durante los experimentos [3], por lo que estudios recientes proponen una alternativa termodinámica en la cual el pulso nervioso es un pulso de densidad localizada, conocido como solitón, en la membrana de acción. De esta manera se contemplan variables que no explica el modelo HH [4].

De acuerdo con investigaciones basadas en la nueva teoría del solitón, se ha logrado determinar que posibles patologías en el sistema vascular cambian el espectro de las ondas tipo solitón y de esta manera ha permitido el diagnóstico de una variedad de enfermedades

de los nervios y el sistema circulatorio. El modelo matemático proporciona los resultados analíticos y la forma de identificar los principios físicos del proceso biológico [5].

La investigación propuesta, en este tema de tesis, permitirá estudiar señales bioeléctricas generadas por el estómago y relacionarlas con ondas de tipo solitón y buscar posibles vínculos con enfermedades gástricas.

Hipótesis

Los pulsos nerviosos que se propagan a lo largo de las membranas celulares son solitones electromecánicos, y guardan una relación con las señales gástricas, lo cual deberá probarse mediante simulaciones numéricas como el estudio de la colisión de solitones y la generación de solitones múltiples.

Objetivo General

Estudiar señales bioeléctricas generadas en el estómago y su relación con ondas tipo solitón

Objetivos específicos

1. Investigar las señales bioeléctricas que genera el estómago.
2. Investigar modelos físicos y matemáticos de la propagación de ondas tipo bio solitón.
3. Simular la colisión de dos ondas tipo bio-solitón en membranas celulares.
4. Encontrar la equivalencia entre la ecuación no lineal de Schrödinger y no linealidades térmicas en nervios.

Descripción de la tesis

El presente trabajo de tesis está organizado en siete capítulos, que se describen a continuación:

Capítulo 1: esta sección contiene una introducción general, a su vez se explican conceptos fundamentales para la comprensión del trabajo de investigación, tales como la neurona, el potencial de acción, solitón, modelo HH, modelo del solitón, electrogastrograma y se mencionan los antecedentes generales y biológicos del tema.

Capítulo 2: se basa en el potencial de acción, se explica que propone el modelo HH, se describe su circuito equivalente, así como su modelo matemático. Se explica el experimento de fijación de voltaje realizado por Hodgkin y Huxley y se detalla a través de simulaciones ¿cómo se genera el potencial de acción? La sección concluye destacando los fenómenos que el modelo HH no logra explicar.

Capítulo 3: contiene todo lo relacionado con el solitón, necesario para la comprensión de la investigación, su naturaleza, ¿qué es el solitón óptico? y la deducción del modelo matemático que lo describe y que se estudiará en la presente investigación. Se explica en qué consisten los solitones biológicos, el modelo del solitón y la aplicabilidad de este en medios biológicos. Se finaliza con la comparación entre los solitones ópticos y biológicos, así como la comparación entre el modelo HH y el modelo del solitón.

Capítulo 4: este capítulo describe de forma somera el funcionamiento del estómago y se aborda lo relacionado a las señales bioeléctricas del estómago, ¿cómo se generan?, y la relación de estas con los bio-solitones.

Capítulo 5: describe la metodología utilizada, se describen los modelos, programas y pruebas realizadas para cumplir los objetivos e hipótesis planteados.

Capítulo 6: corresponde a los resultados, se muestran los resultados obtenidos a través de las pruebas detalladas en el capítulo anterior con su respectivo análisis.

Capítulo 7: en esta sección final se enuncian las conclusiones pertinentes y las posibles recomendaciones y observaciones, así como posibles trabajos futuros en el área de los bio-solitones.

Capítulo 1

Introducción

El funcionamiento de la actividad cerebral y el ¿por qué? del comportamiento humano y en general de todos los seres vivo ha sido el centro de intensos estudios y debates durante gran parte de la historia del mundo. La generación de la sensibilidad, definida como la capacidad de percibir sensaciones a través de los sentidos, es una fuente clara y puntual de interrogantes, así como otros comportamientos que se supone deben depender de la capacidad del cerebro a nivel de neuronas para calcular los impulsos nerviosos según el tiempo definido por los procesos biológicos presentes. Para comprender cómo se calcula la sensibilidad, primero es necesario comprender cómo se calculan los potenciales de acción en el espacio temporal dentro de la red neuronal del cerebro [6].

Se sabe que las neuronas son diversas y tienen muchas formas, tamaños y funciones y aunque se sabe que muchas de ellas del circuito local en vertebrados e invertebrados no conducen impulsos nerviosos, el descubrimiento de la naturaleza del potencial de acción fue crítico para el desarrollo de la neurofisiología moderna y por consiguiente de ciencias como la inteligencia artificial [6].

El potencial de acción es un pulso de voltaje que se propaga a lo largo de los nervios. Desde la primera descripción de sus características eléctricas hechas por Luigi Galvani y Volta en la última década del siglo XVIII, su naturaleza ha sido objeto de constantes estudios durante los últimos 200 años. Pero no fue hasta 1952, cuando Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley, ambos provenientes de la Universidad de Cambridge, producto de estudios y experimentos desarrollados entre 1930 y 1950 y basados en trabajos de científicos anteriores, propusieron un modelo llamado el “Modelo de Hodgkin-Huxley” o modelo HH, que explica la generación y la propagación del potencial de acción en células nerviosas, a través de una ecuación y un circuito eléctrico equivalente [3], [6], [7].

El modelo HH supuso que las membranas excitables de las células nerviosas contenían suficientes canales iónicos, lo suficientemente cerca como para que la propagación de la carga de un canal pudiera afectar a otro. Ahora es sabido que este no es el caso, y que debe realizarse un método alternativo de propagación para tener en cuenta la velocidad de propagación. Aunado a esto, la teoría propuesta por Hodgkin y Huxley falla en explicar varias propiedades no eléctricas observadas durante los experimentos, como el intercambio de calor cero durante la propagación del pulso nervioso o los efectos de los anestésicos en la conducción del pulso. Por lo que, los Físicos de la Universidad de Copenhage, Thomas Heimburg y Andrew D. Jackson, propusieron en el 2005 una teoría alternativa basada en la termodinámica de la propagación nerviosa, en la cual el potencial de acción va acompañado de un pulso electromecánico reversible (solitón) [3], [7].

Este pulso electromecánico conocido como solitón siempre viaja con el potencial de acción a la misma velocidad. Estudios como el propuesto por Johnson et al. en [6] demuestran que este pulso define la velocidad de propagación del potencial de acción. Se dice que el pulso de potencial de acción está compuesto del potencial de acción combinado con un solitón sincronizado y acoplado, en la membrana celular. Se describe un modelo de un canal iónico en una membrana donde un solitón deforma el canal lo suficiente como para destruir el aislamiento electrostático; instigando una contracción mecánica a través de la membrana por fuerzas electrostáticas. Tal contracción tiene el efecto de redistribuir la fuerza longitudinalmente aumentando el volumen del canal iónico en la membrana. Los iones de sodio (Na^+), una vez atraídos por el interior, equilibran las fuerzas y el canal regresa a su forma original [6].

Basándose en investigaciones de la nueva teoría del solitón, en los últimos años se ha logrado determinar y diagnosticar enfermedades, por ejemplo, en el sistema vascular, en el cual, las patologías cambian el espectro de las ondas tipo solitón y de esta manera ha permitido el diagnóstico de una variedad de enfermedades de los nervios y el sistema circulatorio. El modelo matemático proporciona los resultados analíticos y la forma de identificar los principios físicos del proceso biológico [5].

La presente investigación, abordará y presentará temas relacionados con la no linealidad de la teoría del solitón enfocadas en su propagación en nervios y buscará relacionarlas con señales bioeléctricas generadas por el estómago, para determinar posibles vínculos con enfermedades gástricas.

Este trabajo de tesis abarca varias áreas de conocimiento, por lo que es importante definir los conceptos claves pertinentes que le faciliten al lector la comprensión de este. El presente capítulo se enfoca en explicar los términos ‘potencial de acción’ y ‘solitón’, hacer una introducción a la comparación que surge entre los modelos que los defienden: el modelo de Hodgkin-Huxley y el modelo del solitón respectivamente, para posteriormente contextualizar dichos conceptos a través de los antecedentes generales, que se profundizarán por medio de la mención de los antecedentes de aplicaciones biológicas de la teoría del solitón. También se explicará el término ‘electrogastrograma’ relacionado con el estudio de las señales bioeléctricas del estómago y por consiguiente con la investigación.

1.1 Neurona

Una neurona también conocida como célula nerviosa, es la unidad básica del sistema nervioso y uno de los componentes básicos del cerebro. Las neuronas tienen varias formas y tamaños. Por lo general, una neurona consta de un cuerpo celular (soma), dendritas, un axón y un axón terminal, como se muestra esquemáticamente en la Fig. 1.1 [8].

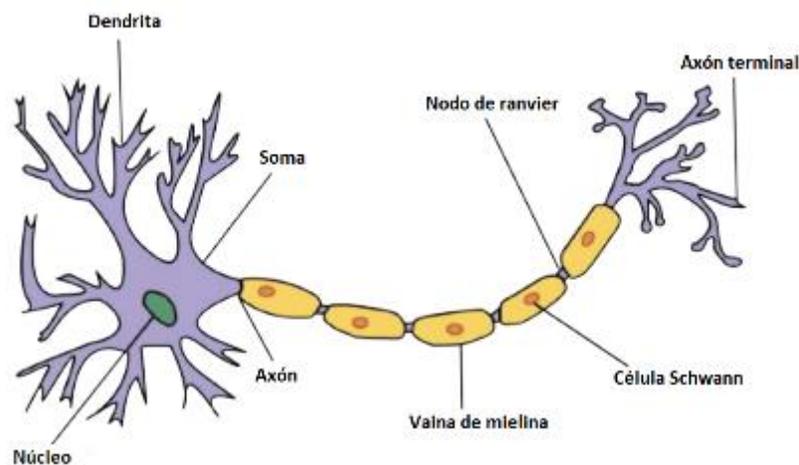


Figura 1.1. Ilustración esquemática de una neurona típica [8].

El soma es el centro metabólico de la neurona y consiste en un núcleo que contiene genes de la célula y orgánulos, mitocondrias y polirribosomas libres, proporcionando sitios para la síntesis de proteínas, etc. Las dendritas se ramifican del soma formando una especie de árbol y recibe la estimulación electroquímica de otro nervio. Los cuerpos celulares de las neuronas del sistema nervioso periférico están agrupados en masas, que se denominan ganglios [8].

Los axones surgen del soma y se extienden desde menos de un milímetro hasta más de dos metros de largo. La señal nerviosa eléctrica, que se llama potencial de acción (también llamado "impulso nervioso" o "pico"), generalmente se inicia en el segmento inicial cerca del origen del axón del soma y se propaga por el axón sin distorsión a una velocidad de hasta 120 m / s. En el extremo distal del axón, se divide en ramas (terminales de axón) que contactan con otras neuronas y transmiten impulsos a la siguiente neurona. La transmisión es a través de un pequeño espacio que forma una sinapsis junto con las dos terminales nerviosas [8].

En grandes grupos de células nerviosas de vertebrados, una capa de mielina rodea el axón. Por lo tanto, estos nervios se denominan nervios mielinizados. La vaina de mielina es principalmente hecha de lípidos que forman una capa eléctricamente aislante alrededor del axón. La vaina de mielina se interrumpe a intervalos regulares por espacios llamados nodos de Ranvier, que son segmentos cortos no mielinizados. El potencial de acción salta entre nodos, moviéndose significativamente más rápido que en las neuronas amielínicas. Los axones de las neuronas mielinizadas se conocen como fibras nerviosas [8].

El interior de las neuronas, como otras células, está separado del medio ambiente por una membrana llamada plasmática. Se cree que la membrana celular de las neuronas juega un papel clave para la generación y propagación de impulsos nerviosos [8].

Describiendo brevemente, las membranas celulares, como se encuentran en las neuronas, consisten en una doble capa de fosfolípidos y proteínas. Los fosfolípidos están hechos de una cabeza polar hidrófila (que le gusta el agua) y una cola hidrófoba (que odia

el agua), no polar, compuesta de dos ácidos grasos. Para formar una membrana, se juntan muchos fosfolípidos. Dado que están rodeados de líquido que contiene agua, prefieren alejar su cola hidrófoba del agua de tal manera que se vea la cabeza – cola y cola - cabeza, si se cortara la membrana transversalmente. Los fosfolípidos, sin embargo, no están conectados entre sí prefieren "bailar" y cambiar de lugar todo el tiempo, como si fueran pelotas en el agua. Por lo tanto, a menudo se hace referencia a la membrana como un fluido. Por su parte las proteínas se encuentran enganchadas en la superficie de la membrana celular (o inseridas en ella) y permite que la célula interaccione con otras células [9], [10]. Tal como se aprecie en la figura 1.2.

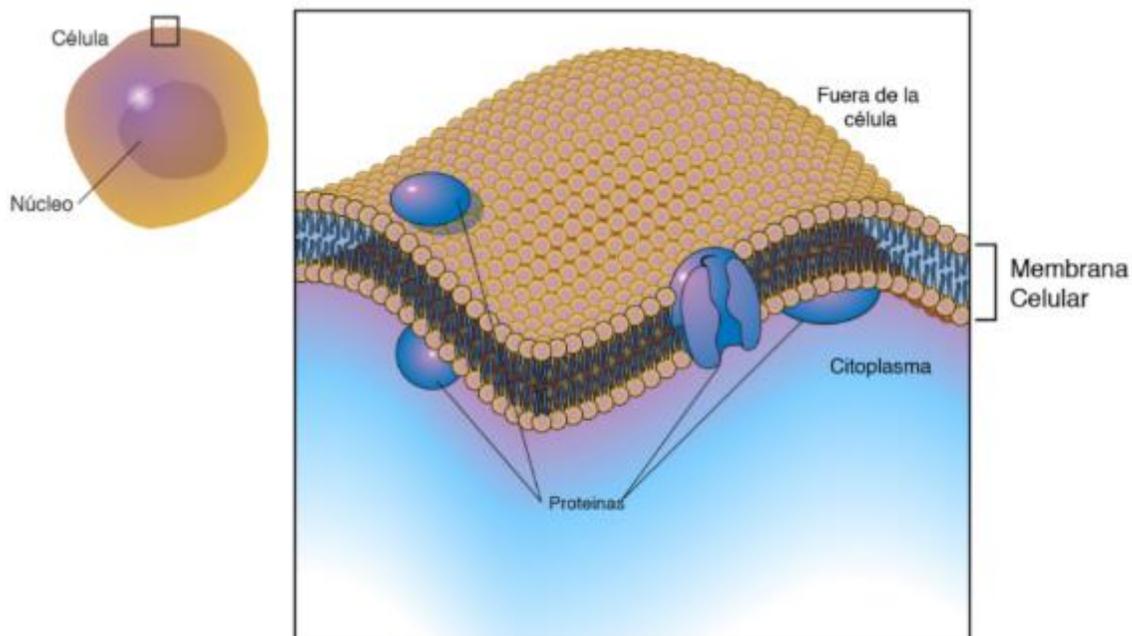


Figura 1.2. Esquema simple de una membrana celular [10].

1.2 Potencial de acción

El potencial de acción, también conocido como ‘impulso nervioso’ o ‘pico’, físicamente se explica como la propagación de pulsos de potencial eléctrico (voltaje) que viajan a lo largo de las neuronas llevando y transmitiendo información [3]. Dichos pulsos son producidos por un estímulo apropiado en la membrana de células excitables (neuronas) que generan un cambio transitorio (del orden de milisegundos) que se da en la membrana potencial [8].

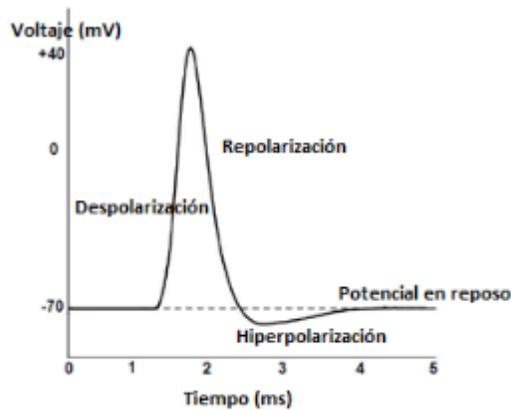


Figura 1.3. Gráfico de un potencial de acción típico [8].

En la figura 1.3 se muestra una gráfica de un potencial de acción típico. Inicialmente se muestra que cuando la membrana está en reposo y tiene un potencial de aproximadamente -70 mV ; como el potencial del medio extracelular es cero, el estado de polarización es cero. Durante un potencial de acción, el potencial de membrana primero se incrementa, invirtiendo su valor negativo a uno positivo, esto es lo que se conoce como proceso de despolarización (en inglés, *depolarization*). Posteriormente vuelve al estado de reposo, con una posible sub-estimulación en las neuronas, proceso conocido como repolarización (en inglés, *repolarization*). La sub estimulación genera una fase conocida como hiperpolarización (en inglés, *hiperpolarization*) y hace la membrana nerviosa más negativa que el potencial en reposo [8].

1.3 Solitón

La definición formal del término solitón varía conforme el área de estudio, llegando incluso a ser motivo de controversia, sin embargo, para el presente trabajo de investigación, se define el solitón de manera general como: “*una onda solitaria que no sufre deformación visible durante su evolución en un medio no lineal, por lo que no pierde su energía*”, en otras palabras, el solitón es una onda aislada que se comporta como una partícula cuando se excitan diversos fenómenos no lineales [11].

Los solitones, también conocidos como cúmulos de energía, modelan complicados fenómenos que están más allá de toda descripción lineal. En las ecuaciones solitónicas la

disipación y los efectos no lineales se compensan mutuamente, permitiendo al cúmulo viajero conservar en el tiempo su aspecto inicial y su energía [12].

Una propiedad de interés en los solitones es el estudio de las interacciones entre ellos, siendo esta propiedad por la que se sugirió originalmente el nombre de “solitón” al fenómeno, debido a su comportamiento de partícula, ya que los solitones son capaces de experimentar fenómenos de atracción, repulsión o transferencia tanto de momento lineal como de momento angular, lo que garantiza que al colisionar entre ellos no se deformen [11].

El estudio de los solitones amalgama varias ramas de la matemática, geometría diferencial, topología, teoría de grupos, análisis complejo, entre otras. La mayoría de los modelos integrables abarcan los dos tipos principales de solitones: solitón espacial y solitón temporal; como los sistemas KdV (Korteweg de Vries), seno-Gordon y la Ecuación No Lineal de Schrödinger (ENLS) [12]. Los estudios revelan que los solitones son excepcionalmente estables: no son necesarias condiciones iniciales particularmente especiales para obtener soluciones de solitones; Además los solitones son estables bajo variaciones de la ecuación diferencial que los describe. Esta estabilidad puede ser la razón de que los solitones hayan sido relacionados con muchos fenómenos diferentes [13].

Los solitones han sido identificados en diferentes fenómenos tales como: maremotos, marejadas, en biofísica se observan solitones en la molécula de ADN, y en la dinámica de proteínas, también se han observado solitones atmosféricos (nube de gloria de la mañana), gran mancha roja de Júpiter, condensados de Bose-Einstein, óptica no lineal (balas de luz, fibras ópticas, interruptores ópticos), plasmas, superconductores (uniones largas de Josephson), ondas superficiales, guías de ondas sólidas, en teoría de comunicaciones se estudia la transmisión de señales ópticas a lo largo de distancias virtualmente ilimitadas, empleando pulsos solitónicos de propagación vía fibras ópticas, etc. Además, los solitones topológicos también están presentes en la cosmología (teoría de cuerdas o super gravedad). Se cree que algunos solitones topológicos se formaron en las primeras etapas del universo, como monopolos magnéticos, cuerdas cósmicas, muros de

dominio, etc. Finalmente algunos estudios han sugerido que los impulsos eléctricos que viajan a través de los nervios podrían ser precisamente solitones electromecánicos [12], [13].

Para solitones de una dimensión, y para un reducido número de medios no lineales, las interacciones pueden ser tratadas de manera analítica usando la técnica matemática conocida como dispersión inversa (*Inverse Scattering*). Sin embargo, para la mayoría de los medios no lineales, el análisis mediante simulaciones computacionales se vuelve en muchas ocasiones, la única herramienta disponible actualmente para realizar estudios de solitones [11].

1.4 Antecedentes del potencial de acción

Las primeras descripciones de las características eléctricas del potencial de acción fueron hechas por Luigi Galvani y Volta en la última década del siglo XVIII, y su estudio se ha prolongado por más de 200 años, siendo origen de intensos debates. A partir de un famoso artículo de Bernstein en 1902, en el que asocia el potencial de acción en los nervios con un gran aumento en la conductancia de la membrana, se ha asumido que la permeabilidad de la membrana neural para los iones es un requisito previo necesario para la propagación del impulso nervioso en membranas excitables. Mientras Bernstein supuso que la permeabilidad de los iones se rompe de manera inespecífica, el modelo HH, propuesto en 1952, se basa en el supuesto de que la membrana contiene proteínas que conducen selectivamente iones de sodio y potasio de una manera dependiente del tiempo y el voltaje. Para ello Hodgkin y Katz explicaron el potencial de acción de rebasamiento como resultado de un aumento en la permeabilidad al sodio, posteriormente Hodgkin, Huxley y Katz desarrollaron el circuito de sujeción de voltaje para facilitar la medición cuantitativa de las corrientes iónicas del axón [3].

El modelo HH describe los procesos eléctricos durante la generación de señal y la propagación en los nervios, pero no explica varias propiedades no eléctricas observadas durante los experimentos. Por ejemplo, se ha observado que uno encuentra una liberación reversible y una recaptación de calor durante el potencial de acción. Mientras esto está en

conflicto con un modelo disipativo basado en resistencias eléctricas, es más bien consistente con una onda adiabática (por ejemplo, una onda de sonido). El modelo HH tampoco explica el efecto de anestésicos en la conducción del pulso nervioso [3]. El potencial de acción está acompañado de cambios mecánicos y térmicos, por lo que requiere una explicación termodinámica.

En 2005, Thomas Heimburg y Andrew Jackson, investigadores de la Universidad de Copenhague, desarrollaron una teoría termodinámica, en la que el potencial de acción es un solitón electromecánico reversible, a esta teoría se le conoce como “Teoría del Solitón” que se basa en la termodinámica y en particular, el comportamiento de fase de los lípidos, que son los principales componentes de las membranas celulares.

En cuanto a los solitones, su historia inicia en agosto de 1834, cuando el Ingeniero victoriano John Scott Russell observó, casi por casualidad, una onda solitaria viajando a lo largo del canal escocés [14]. En 1872, Boussinesq ofreció una descripción teórica de “*les belles expériences*” de John Scott Russell y Henry Émile Bazin con el cual proporcionó una medida cuantitativa de las ondas solitarias [4]; sin embargo, la teoría definitiva al respecto no fue publicada sino hasta 1895 por Korteweg y De Vries, en Amsterdam. El tema volvió a resurgir en la física de plasma en 1958, cuando J. H. Adlam descubrió que las ondas solitarias en el plasma sin colisión contenían campos magnéticos. En 1965, Zabusky y Krustal encontraron, por investigación numérica, que tales ondas mantenían su identidad después de colisionar. Este comportamiento particular, permitió a los autores introducir el término “solitón” para reemplazar el término de onda solitaria [14].

En los últimos años, basándose investigaciones en la nueva teoría del solitón, se ha logrado determinar y diagnosticar enfermedades. A través del modelo matemático se obtienen resultados y formas de identificar diferentes procesos físicos y biológicos[5]. La presente investigación, abordará y presentará temas relacionados con la no linealidad de la teoría del solitón enfocadas en su propagación en nervios.

1.5 Modelo de Hodgkin-Huxley (HH)

Alan Lloyd Hodgkin y Andrew Huxley, ambos provenientes de la Universidad de Cambridge, propusieron en 1952, producto de estudios y experimentos desarrollados entre 1930 y 1950, un modelo, publicado por primera vez en un artículo titulado: “*A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*” (una cuantitativa descripción de la corriente de membrana y su aplicación para la conducción y excitación en el nervios), llamado “modelo Hodgkin-Huxley” o “modelo HH” y que explica la generación y la propagación del potencial de acción, tratando los impulsos transmitidos como señales eléctricas puras, a través de un circuito eléctrico equivalente y una ecuación que describe el potencial a través de la membrana de una neurona en términos del intercambio iónico que cambia durante un período de tiempo [2], [4], [7].

Hodgkin y Huxley estudiaron las propiedades de conductancia de los axones nerviosos de los calamares en experimentos de sujeción de voltaje. En tales experimentos, un electrodo se inserta en un axón nervioso de tal manera que la diferencia de voltaje entre el interior y el exterior de la membrana es constante a lo largo de todo el axón. Bajo tales condiciones ningún pulso puede propagarse [3]. Sin embargo, en varias fases de los experimentos, se hicieron observaciones básicas que se resumen a continuación:

- Tras cambios en el potencial de membrana, la permeabilidad de la membrana para diferentes especies de iones podría cambiar.
- Las diferentes fases del potencial de acción están relacionadas con los movimientos de diferentes especies de iones a través de la membrana. La despolarización está asociada con el movimiento de iones de sodio desde el exterior hacia el interior de la membrana; la repolarización está asociada al movimiento de iones de potasio desde adentro y hacia el exterior.
- Cuando el potencial de membrana sufre un cambio repentino y se mantiene a un valor constante, se puede detectar una corriente a través de la membrana

que consiste en una corriente capacitiva instantánea y corrientes iónicas dependientes del tiempo debido al movimiento de iones [8].

1.6 Modelo del solitón

El paradigma actual de las neurociencias dice que lo que nos permite pensar, correr, comer y todo lo que hacemos los seres vivos, es producto de un sistema complejo de señales eléctricas o potenciales de acción, que se transmiten en nuestra red de neuronas [15].

Sin embargo, Thomas Heimburg y Andrew D. Jackson, replican en contraposición al modelo eléctrico, que además de potenciales de acción producidos por iones, por el cerebro se transmiten solitones, ondas solitarias que no disipan calor ni se atenúan. Argumentan que el hecho de que por el cerebro se propaguen solo corrientes eléctricas sin disipar calor no parece creíble e incluso explican que cualquier instrumento que funcione con corrientes eléctricas, se calienta y se debe enfriar, como, por ejemplo, una laptop que necesita su abanico interno de enfriamiento sucede lo mismo con el cerebro. Es por esto que propusieron en el 2005 una teoría alternativa basada en la termodinámica de la propagación nerviosa, en la cual el potencial de acción va acompañado de un pulso electromecánico reversible, conocido como solitón [3], [7], [15].

La membrana celular esta principalmente compuesta por lípidos, por lo que también se le conoce como membrana lipídica. A temperaturas fisiológicas, el estado de la membrana es fluido. Esta teoría se basa en la característica lipídica de transición de un estado fluido a un estado gel, en un rango de varios grados ligeramente por debajo de la temperatura corporal. Es decir, cuando por ejemplo se comprime una membrana biológica el fluido alcanza gradualmente un estado de gel más denso. Ahora, suficiente presión/compresión también en el área o el volumen de la membrana traerá una transición al estado de gel, asociado a la relación que existe entre la capacidad calorífica, densidad, compresión y temperatura.

La membrana lipídica tiene las propiedades requeridas para la generación y propagación de solitones. La membrana lipídica pura exhibe “no linealidad” (máximamente compresible cerca de la transición y compresibilidad disminuida con incrementos de la densidad o la presión) y “dispersión” (la compresibilidad de los lípidos depende de la frecuencia tanto para la compresibilidad del área como del volumen). Ambos efectos de no linealidad y dispersión producen el llamado solitón, un pulso de densidad autosostenible y localizado con segmento móvil de la membrana nerviosa en el estado de gel. La onda solitaria mantiene su forma mientras viaja con una velocidad constante menor que la velocidad del sonido en la membrana lipídica. Los solitones pueden propagarse por largas distancias sin pérdida de energía. A este pulso también se le conoce como pulso adiabático, porque no se pierde energía para el medio ambiente durante su propagación.

La onda solitaria está asociada con un voltaje transitorio debido al cambio transitorio en el estado de la membrana. Esto afecta la diferencia de potencial de la membrana, especialmente, cambia tanto el área como el grosor de ésta, por lo tanto, su capacitancia. Estos cambios parecen ser como un pulso de voltaje y conducen a una corriente capacitiva debido a la carga desequilibrada de la membrana.

El calor reversible observado durante el potencial de acción se propone como resultado de la entalpía de fusión de lípidos, es decir, la producción de calor latente durante la transición de lípidos del estado fluido a gel y la reabsorción de calor a medida que el sistema vuelve al estado fluido. Por lo tanto, el flujo de calor se correlaciona con los cambios en la densidad de membrana y el potencial [7].

También la teoría del solitón explica los efectos de los anestésicos sobre la propagación del pulso. De acuerdo con esta teoría, los anestésicos en la membrana bajan la temperatura de transición fluido-gel, un fenómeno conocido como depresión del punto de congelación. Entonces, es difícil forzar la membrana a través de la transición fluido-gel, por lo tanto, se suprime la generación del potencial de acción. Se observa que la depresión del punto de congelación es un fenómeno termodinámico general y no de naturaleza química [7].

La presente investigación busca relacionar el modelo del solitón con las señales bioeléctricas del estómago, estas últimas pueden agruparse, según su significancia biológica como consecuencia de la actividad de todos o parte de los elementos celulares (células excitables como las neuronas) del tejido del estómago y se observan a través de los registros obtenidos en un electrogastrograma [16], por lo que a continuación se explicará brevemente en que consiste esta técnica.

1.7 Electrogastrograma (EGG)

Un EGG es una técnica no invasiva utilizada para medir la actividad mioeléctrica gástrica. La actividad mioeléctrica gástrica normal consiste en un potencial de onda lenta con picos (evento electrofisiológico rítmico en el tracto gastrointestinal). El surgimiento de anomalías se da debido a recurrentes náuseas, vómitos, dispepsia (indigestión), úlceras estomacales, etc. Lo que indica que el estómago no está vaciando la comida normalmente. Si el EGG es anormal, confirma que el problema probablemente esté vinculado con los músculos del estómago o los nervios que controlan los músculos. El EGG puede considerarse como un procedimiento experimental ya que su papel exacto en el diagnóstico de trastornos digestivos del estómago no ha sido definido aún.

Un EGG es similar a un electrocardiograma. Es una grabación de las señales eléctricas que viajan a través de los músculos del estómago y controlan las contracciones musculares. Un EGG es utilizado normalmente cuando hay una sospecha de que los músculos en el estómago y los nervios que lo controlan no están funcionando bien. Un EGG se obtiene colocando los electrodos cutáneos (por lo general de Ag/AgCl) sobre el estómago de un paciente acostado relajado, y las señales eléctricas provenientes de los músculos de su estómago son detectadas por el electrodo y grabadas en una computadora para el análisis. En individuos normales, el EGG es un ritmo eléctrico regular generado por los músculos del estómago y la potencia (voltaje) de la corriente eléctrica se incrementa después de la comida. En pacientes con anomalías de los músculos o nervios del estómago, el ritmo es irregular o no hay incremento en la potencia eléctrica después de la ingesta de comida. El EGG no tiene ningún efecto secundario y es un estudio sin dolor.

Una actividad eléctrica normal en el estómago se define con una frecuencia entre 2-4 ciclos por minuto (~ 3 cpm), mientras que actividades anómalas como la bradigastria registran de 0-2 ciclos por minuto, 4-9 ciclos por minuto se toma como taquigastria, la dispepsia presenta una frecuencia entre 4-5 cpm, las náuseas presentan una frecuencia entre 3.5 y 6 cpm, úlcera péptica cuyo patrón es de 6 a 8.5 cpm y el vómito presenta entre 5.5 y 6.5 cpm [1].

Capítulo 2

Potencial de acción

2.1 Introducción

La gran mayoría de las células nerviosas generan una serie de breves pulsos de voltaje como respuesta a un estímulo. Estos pulsos se llaman potenciales de acción o espigas (*Spike*, en inglés), son originados cerca del cuerpo de la célula y se propagan a lo largo del axón a una velocidad y amplitud constante.

Hay diferentes formas de potenciales de acción, lo que tienen en común todos, es el efecto de todo o nada en la despolarización (cuando el potencial de membrana se vuelve menos negativo) de su membrana. Es decir, si el voltaje no excede un valor particular llamado umbral, no se iniciaría alguna espiga y el potencial regresará a su nivel de reposo. Si umbral de voltaje es excedido, la membrana realizaría una trayectoria del voltaje que refleja las propiedades de la membrana, pero no las del impulso [1].

Los mecanismos iónicos que subrayan la iniciación y propagación de potenciales de acción en el tejido nervioso fueron elucidados en el axón gigante de calamar por un gran número de investigadores, el trabajo más notable se atribuye a Hodgkin y Huxley en Cambridge, Inglaterra (1952). El modelo cuantitativo de Hodgkin y Huxley (HH) representa uno de los más grandes de la biofísica celular y, ha sido muy influyente en habilitar una gran clase de fenómenos de membrana para que sean analizados y modelados en términos de variables simples. Hoy en día, un gran número de artículos y libros describen a detalle varios aspectos del modelo de HH [1].

En este capítulo se describirá el modelo propuesto por Hodgkin- Huxley desde su punto de partida y cómo mediante un conjunto de conceptos eléctricos, se obtiene la expresión que modela el comportamiento de las corrientes que describen el potencial de acción. Desglosando ésta, a mayor detalle, se hace más fácil comprender las propiedades de

actividad e inactividad de la membrana nerviosa. Luego se describe cómo se utilizan los datos experimentales para proporcionar parámetros numéricos que permitan conectar a estas ecuaciones, de modo que las ecuaciones puedan reconstruir un potencial de acción. Por último, se mencionan algunos de los fenómenos que el modelo HH no satisface.

2.2 Modelo de Hodgkin-Huxley

Hodgkin y Huxley realizaron sus análisis en el axón gigante de calamar, pues éste tiene un diámetro de medio milímetro, el cual se puede considerar gigante comparado con otros axones (un axón típico tiene un diámetro 1000 veces menor).

La membrana celular tiene asociada una capacitancia eléctrica, se sabe que la membrana celular separa soluciones de diferentes concentraciones iónicas, por tanto, hay una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la célula. Una mayor concentración de K^+ en el interior que, en el exterior, y lo opuesto para el Na^+ [17].

En 1940 no había forma de medir el potencial directamente. Además de la naturaleza de los cambios de la membrana que ocurrían durante un potencial de acción, se requirieron dos importantes técnicas experimentales para la realización de los experimentos:

- **Fijación espacial (*Space Clamp*):** Consiste en mantener una distribución espacial uniforme del voltaje de membrana, sobre la región de la célula donde se intenta medir la corriente de la membrana. Para lograr esto introdujeron un alambre delgado de plata a lo largo del axón, para simular lo ocurrido con un parche de membrana.
- **Fijación de voltaje (*Voltage Clamp*):** Consiste en permitir al potencial de membrana mantenerse en un nivel de voltaje deseado.

Además, se tenía que encontrar un medio para identificar las contribuciones individuales de las diferentes especies de iones. El modelo HH demostró que el Na^+ y K^+

hacen importantes contribuciones a las corrientes iónicas. Ellos predijeron y probaron que la amplitud del potencial de acción depende de la concentración externa de sodio.

HH manipularon las concentraciones iónicas en el axón y en su medio ambiente. Eliminaron el sodio, entonces la corriente de sodio (I_{Na}) llegó a ser despreciable y así la corriente de potasio (I_K) pudo ser medida directamente. (I_{Na}) pudo ser medida sosteniendo (I_K) de su respuesta normal. Con esto HH fueron capaces de probar que hay dos componentes iónicas mayores (I_{Na}) e (I_K). Este bloqueo de corrientes se puede hacer con el uso de agentes farmacológicos [17].

El punto de partida del modelo de Hodgkin y Huxley se basa en la proposición de que la membrana tiene básicamente tres tipos de canales iónicos que son un tipo de proteína, cuya estructura se asemeja a la de un poro (sodio Na^+ , Potasio K^+ y de fuga) que permiten el paso de iones en la dirección que determine su potencial electroquímico. El primer tipo de canal iónico es conocido como canal de fuga, tiene una conductancia relativamente baja que no cambia. Aunque su conductancia general es baja, es mayor a la de iones de potasio (K^+) que a los iones de sodio (Na^+). Los canales de fuga son los principales responsables del potencial de membrana en reposo o también llamado potencial de Nernst. Los dos tipos restantes de canales iónicos experimentan un movimiento iónico que produce corrientes eléctricas y produce el cambio conocido como potencial de acción, que se debe a un aumento en la conductancia (permitividad de la membrana al paso de determinados iones y la restricción al paso de otros) del ion sodio (G_{Na}) que le permite a este ion entrar a la célula haciendo positivo el interior, lo que a su vez aumenta la G_{Na} aún más. Esa conductancia también cambia como función del tiempo y empieza a disminuir aproximadamente hacia el máximo del potencial de acción, por lo que G_{Na} depende del voltaje, es decir, $G_{Na} = F(t, V)$. Simultáneamente, la conductancia a los iones potasio también está cambiando como función del voltaje y del tiempo y, por lo tanto, $G_K = F(t, V)$. Así, el problema a resolver por el modelo HH tiene como interrogante: ¿cuál es la función del voltaje y del tiempo que describe las conductancias G_{Na} y G_K ? [17], [18].

2.2.1 Circuito equivalente de membrana nerviosa

Una de las contribuciones más importantes hechas por Hodgkin y Huxley, es sugerir el comportamiento celular con un análogo eléctrico. Ellos notaron que el comportamiento de la membrana celular puede ser descrita mediante un circuito eléctrico equivalente, como el que se muestra en la figura 2.1. En él, la membrana lipídica semipermeable es considerada como un aislante, porque separa el interior de la célula del líquido extracelular, por lo que se representa como un capacitor con capacitancia constante C , que modela la capacidad de carga atrapada en dicha membrana. Si una corriente de entrada $I(t)$ es inyectada dentro de la célula, esta puede añadir carga adicional sobre el capacitor, o filtrarse en los canales de la membrana celular.

Las concentraciones de iones en el interior y exterior de la célula son diferentes, como consecuencia, las corrientes fluyen incluso en ausencia de voltaje externo debido a los gradientes de difusión. El número de iones que se mueve a través de la membrana es pequeño comparado con los iones en los fluidos intracelulares y extracelulares, entonces las concentraciones se toman constantes, y el potencial de inversión, conocido como potencial de Nernst (2.1), provocado por, el flujo de corriente generado también es considerado constante; este se contempla en el circuito como una fuente de voltaje (E_{Na} , E_k y E_L). Si el voltaje externo es igual al voltaje de Nernst no producen una diferencia de potencial o dicho de otra manera, la diferencia de potencial es cero, por lo tanto no fluyen corrientes. Se ha encontrado que el potencial de Nernst es diferente para diferentes iones [3], [7], [19].

$$E_i = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_{out}}{c_{in}} \quad 2.1$$

En donde:

E_i : diferencia de potencial en el equilibrio

R : constante de los gases

T : temperatura absoluta

z : carga eléctrica del ión considerado

F : constante de Faraday

c_{out} y c_{in} : concentraciones iónicas

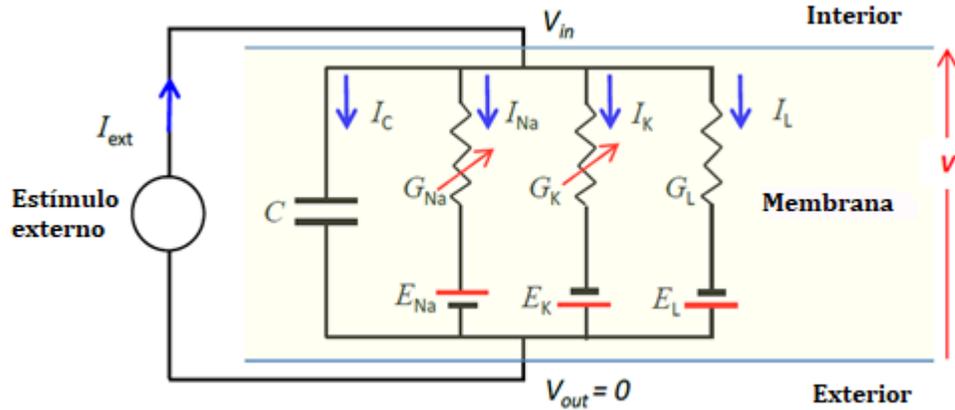


Figura 2.1: Diagrama esquemático del circuito de Hodgkin-Huxley de los experimentos de fijación de voltaje [19].

Es importante notar que el modelo describe tres tipos de canales iónicos embebidos en la membrana, que deben ser caracterizados por resistencias o su equivalente, las conductancias G_i (i representa el índice por un canal de ion particular). El canal de fuga, es descrito por una conductancia de voltaje independiente (G_L) que representa el medio por el cual pasan las llamadas “corrientes de fuga”; la conductancia de los otros canales iónicos, que emplean mecanismo de control de penetración que involucran dependencia del voltaje y del tiempo (G_{Na} , G_K) permiten o restringen el paso de corrientes iónicas de sodio y potasio [4], [5].

A través de las conductancias y las fuentes de voltaje mencionadas anteriormente, el modelo exhibe el flujo de dos componentes de corrientes mayores, una que se encuentra asociada con la capacitancia de membrana (I_C) y otra asociada con el flujo de iones a través de los canales resistivos de la membrana. Estas últimas están compuestas, básicamente por tres corrientes: la corriente I_{Na} que representa el transporte rápido de iones de sodio Na^+ , la corriente I_K que representa el transporte un poco más lento de iones de potasio (K^-) y la corriente I_L que representa el transporte de otros iones principalmente cloruro Cl^- . La diferencia de potencial de membrana V_m , se muestra como la diferencia entre el voltaje en el interior y voltaje en el exterior de la membrana (2.2) [5], [6].

$$V_m = V_{in} - V_{out} \quad 2.2$$

2.2.2 Modelo matemático de la corriente de membrana

Desde un punto de vista eléctrico, el modelo de Hodgkin-Huxley propone que el flujo de iones particulares a través de los canales iónicos, que son activados por el voltaje, genera corrientes por cada canal iónico y produce el cambio conocido como potencial de acción, como ya se mencionó anteriormente. Los canales se encuentran localizados en la membrana celular, considerada como un capacitor, por lo tanto, se parte de la expresión de corriente I_c para un capacitor, tal como se muestra a continuación [17], [19]:

$$I_c = \frac{dQ}{dt} \quad 2.3$$

$$Q = C * V \quad Q \propto C \quad 2.4$$

$$I_c(t) = C_m \frac{dV_m(t)}{dt} \quad 2.5$$

Usando leyes de Kirchoff, el comportamiento del circuito eléctrico equivalente, mostrado en la figura 2.1, puede ser descrito por la ecuación diferencial:

$$C_m \frac{dV_m(t)}{dt} = -I_m + I_{ext} \quad 2.6$$

Donde se representa una posición fija en x_0 e I_{ext} es la corriente externa aplicada (la corriente total de la membrana); C_m es la capacitancia de la membrana; V_m es el potencial de membrana (potencial intracelular) e I_m es la corriente iónica neta a través de la membrana.

La corriente externa (I_{ext}) tiende a despolarizarla célula (se hace a V_m más positiva), mientras que la corriente I_m tiende a hiperpolarizar la célula (se hace a V_m más negativa). La corriente I_m es la suma de las corrientes de sodio, potasio y las corrientes de fuga [1].

$$I_m = I_{Na} + I_k + I_L \quad 2.7$$

En la figura 2.2, se muestra un circuito simplificado de la membrana celular, a través del cual se puede obtener una expresión equivalente (2.8) a la mostrada en la ecuación 2.6

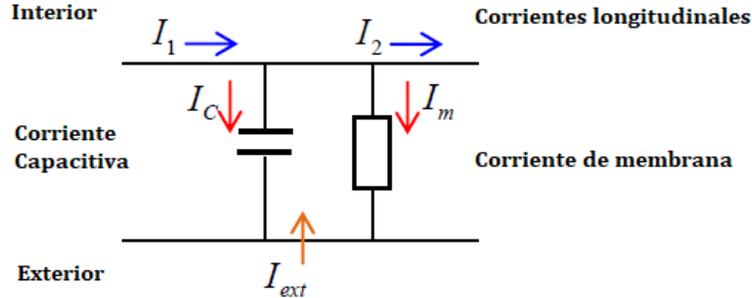


Figura 2.2. Corrientes longitudinales dentro de la célula, corrientes de membrana y corrientes capacitivas para un segmento de un axón [19].

$$I_{ext} = I_c + I_m = I_c + I_{Na} + I_K + I_L \quad 2.8$$

Si una corriente I_{in} es inyectada en la posición $x = 0$, x_0 , como se muestra en la figura 2.3, el voltaje a lo largo de la membrana es dependiente de la distancia del segmento de membrana desde este punto y del tiempo, $V = V(x, t)$. Para cada posición del segmento ($x + dx$), un cambio de la corriente a lo largo de esto debe ser compensada por una corriente a lo largo de la membrana [8].

Tomando como referencia la figura 2.2 y considerando al axón de la neurona en la que se genera y propaga el potencial de acción, como un cilindro tal como se muestra en la figura 2.3. surge una expresión para la corriente que fluye a través de este y permite hacer una ecuación más general (2.10) [8], [19]:

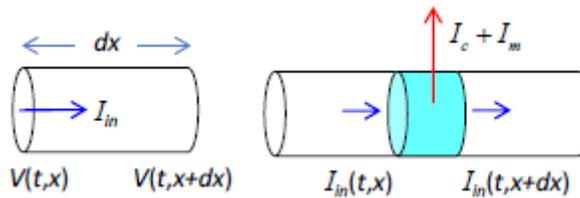


Figura 2.3. Diagrama de axón o segmento de la dendrita representado como un cilindro [19].

$$I_1 - I_2 = I_c + I_m - I_{ext} \rightarrow I_c = (I_1 - I_2) - I_m + I_{ext} \quad 2.9$$

Expresando la corriente del capacitor I_c en la ecuación 2.9 como se muestra en la ecuación 2.5 se obtiene:

$$\frac{dQ}{dt} = C \frac{dV}{dt} = (I_1 - I_2) - I_m + I_{ext} \quad 2.10$$

Si se considera un pequeño segmento (dx) (figura 2.3), entonces

$$I_1 - I_2 = I(x) - I(x + dx) \quad 2.11$$

Por la ley de Ohm:

$$\Delta V = I * R \quad 2.12$$

La resistencia a lo largo de la membrana se expresa a través de:

$$R = r_{in} \frac{L}{A} \quad 2.13$$

Donde r_{in} corresponde a la resistencia específica de la membrana ($\Omega \cdot m$), L es la longitud de la membrana (m) y A es el área transversal (m^2). La expresión que representa la resistencia específica queda entonces:

$$r_{in} = \frac{R}{dx}$$

La resistencia en función de dx es:

$$R = r_{in} dx \quad 2.14$$

Donde dx representa el desplazamiento longitudinal infinitesimal a lo largo de la membrana, como se observa en la figura 2.3. Expresando la corriente que fluye a lo largo del axón en función de la distancia del segmento, se obtienen:

$$I(x) = \frac{V(x) - V(x + dx)}{r_{in} dx} \quad 2.15$$

$$I(x + dx) = \frac{V(x + dx) - V(x)}{r_{in} dx} \quad 2.16$$

A continuación, se aplican una serie de herramientas matemáticas que permitirán obtener la expresión deseada: Se tiene $x' = x + dx$, $I(x + dx)$ se podría escribir como $I(x')$. Al tomar como referente para $I(x')$ la expresión 2.11 se consigue:

$$I(x') = \frac{V(x') - V(x' + dx)}{r_{in}dx}$$

$$I(x') = I(x + dx) = \frac{V(x + dx) - V(x + dx + dx)}{r_{in}dx}$$

$$I(x') = I(x + dx) = \frac{V(x + dx) - V(x + 2dx)}{r_{in}dx} \quad 2.17$$

Restando las ecuaciones 2.11 y 2.13 se obtiene:

$$I(x) - I(x + dx) = \frac{V(x) - V(x + dx) - V(x + dx) + V(x + 2dx)}{r_{in}dx}$$

De nuevo, sustituyendo x por $x - dx$ en el segundo miembro de la expresión anterior:

$$I(x) - I(x + dx) = \frac{V(x - dx) - V(x - dx + dx) - V(x - dx + dx) + V(x - dx + 2dx)}{r_{in}dx}$$

$$I(x) - I(x + dx) = \frac{V(x - dx) - V(x) - V(x) + V(x + dx)}{r_{in}dx}$$

$$I(x') - I(x' + dx) = \frac{V(x - dx) - 2V(x) + V(x + dx)}{r_{in}dx} \quad 2.18$$

La corriente de membrana cruza un área, $A = 2\pi a dx$ (donde a es el radio del cilindro) usando $J = \frac{I}{A}$, $C_m = \frac{C}{A}$ y el método de aproximación de diferencia finita para la segunda derivada de una función, se puede derivar la ecuación diferencial que relaciona el voltaje de membrana con las corrientes [19]:

$$J(x) - J(x + dx) = \left(\frac{1}{2\pi r_{in}}\right) \frac{V(x + dx) - 2V(x) + V(x - dx)}{dx^2} = \left(\frac{1}{2\pi r_{in}}\right) \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad 2.19$$

$$C_m \frac{\partial V(t, x)}{\partial t} = -J_m(t, x) + J_{ext}(t, x) + \left(\frac{1}{2\pi r_{in}} \right) \frac{\partial^2 V(t, x)}{\partial t^2} \quad 2.20$$

Donde $C_m \frac{\partial V(t, x)}{\partial t}$ representa la velocidad a la cual la membrana, simbolizada como un capacitor, gana o pierde iones por unidad de área, $J_m(t, x)$ muestra la densidad de corriente iónica a través de la membrana, $J_{ext}(t, x)$ es el estímulo externo y $\left(\frac{1}{2\pi r_{in}} \right) \frac{\partial^2 V(t, x)}{\partial t^2}$ muestra la densidad de crecimiento de la carga a lo largo de la superficie de la membrana por corrientes longitudinales.

La ecuación 2.16 es una ecuación muy general que parte, como ya se mencionó, de las leyes de Kirchhoff para un segmento del axón. Los únicos supuestos son que las corrientes dependen solo del tiempo y la posición a lo largo del axón y los cambios en el exterior de este pueden ser descuidados ($V_{out} = 0$ para todos los t y x).

La densidad de corriente de la membrana depende de los "voltajes de activación" y las conductancias de la membrana. Pero esto se vuelve muy complicado porque las conductancias dependen del voltaje de membrana (V). Las soluciones a la ecuación 2.16 solo son posibles combinando soluciones con resultados experimentales para determinar valores de parámetros y la variación en conductancias con voltaje de membrana [19].

2.2.3 Flujo iónico a través de la membrana

Cada corriente iónica (I_i) tiene asociado un valor de la conductancia (G_i) y a su vez la conductancia se relaciona con la permeabilidad de la membrana para cada ion; y un potencial de equilibrio (E_i) (es el potencial para el cual la corriente iónica neta que fluye a través de la membrana es cero). Este potencial E_i está dado por la ecuación de Nernst (ecuación 2.1).

A continuación, se parte de la relación entre la variación de voltaje ΔV , la corriente I , la resistencia R y la conductancia G a través de las siguientes ecuaciones:

$$R = \frac{1}{G} \quad 2.21$$

$$I = \frac{\Delta V}{R} = G\Delta V \quad 2.22$$

$$g = \frac{G}{A} \quad 2.23$$

$$J = \frac{I}{A} = g\Delta V \quad 2.24$$

Al aplicar estas relaciones a los canales iónicos, el potencial de equilibrio (inversión) para cada tipo de ion es el potencial ante el cual la corriente de la red iónica que fluye a través de la membrana sería cero para una especie iónica dada. La reversión de los potenciales está representada por las fuentes de voltaje en la figura 2.1[19]. Por lo tanto:

$$J_{Na} = g_{Na}(V - E_{Na}) \quad 2.25$$

$$J_K = g_K(V - E_K) \quad 2.26$$

$$J_L = g_L(V - E_L) \quad 2.27$$

Estas ecuaciones son una variante de la ley de Ohm. Donde J_i representan la densidad de corriente para cada ion de sodio, potasio y de fuga respectivamente ($i = Na, K, L$), g_i representa la conductancia de cada ion y el factor $V - E_i$, que es una medida de qué tan lejos está el potencial de membrana del potencial de equilibrio del ion en cuestión, se llama la fuerza impulsora del ion y es equivalente al voltaje directo en la ley de Ohm [18].

En un modelo simple, los iones de sodio Na^+ y potasio K^+ son considerados un flujo iónico que pasa a través de los canales iónicos. Cada canal dependiente del voltaje puede representarse como un túnel con un pequeño número de puertas dispuestas una detrás de otra dentro de él. Para que el canal individual se abra y permita que los iones fluyan, todas las puertas dentro de ese canal deben estar abiertas simultáneamente. Si incluso una puerta está cerrada, entonces todo el canal está cerrado [18], [19].

Las puertas individuales se abren y cierran al azar y con bastante rapidez, pero la probabilidad de que una puerta se abra (la probabilidad de abertura) depende del voltaje a través de la membrana. En términos moleculares, se cree que las puertas actúan como partículas portadoras de carga y, por lo tanto, la posición que ocupan dentro de la membrana, que determina si están abiertas o cerradas, se ve afectada por el potencial eléctrico a través de la membrana (el voltaje) [18].

Las puertas del canal se dividen en una de dos clases; las puertas de activación que tienen una probabilidad de abertura que aumenta con la despolarización, mientras que las puertas de inactivación tienen una probabilidad de abertura que disminuye con la despolarización. La probabilidad de que una puerta se abra en cualquier momento se conoce como la variable de activación para esa puerta y constituye una variable adimensional que puede variar entre 0 y 1. Dado que, las variables de activación definen la probabilidad de que se abra una única puerta de esa clase, también define la proporción de puertas en la población total de esa clase que están abiertas. Además de diferir en cómo cambian sus variables de activación con el voltaje, las clases de compuerta también difieren en la velocidad a la que cambian sus variables de activación cuando cambia el voltaje [18], [20].

El modelo HH propone que cada canal de sodio N_a^+ contiene un conjunto de 3 compuertas de activación idénticas y de respuesta rápida (las compuertas m), y una compuerta de inactivación de respuesta más lenta (la compuerta h), como se observa en la parte derecha de la figura 2.4. Por convención, la variable de activación para las puertas m se conoce como m , y la variable de activación de las puertas h se conoce como h . Estas dos clases de puertas en combinación explican el aumento transitorio de la conductividad del N_a^+ que resulta de la despolarización de la membrana. La forma en que esto funciona es la siguiente:

En potencial de reposo, la puerta h está abierta, pero las puertas m están cerradas y, por lo tanto, el canal en sí está cerrado (al menos, este es el estado más probable de las cosas, ya que las puertas se abren y cierran probabilísticamente el estado exacto de cualquier puerta no puede predecirse con absoluta certeza). Si la membrana se despolariza, las compuertas m se abren rápidamente y, durante un tiempo, el canal está abierto o

activado. Luego, la puerta h se cierra y, por lo tanto, el canal se cierra, a pesar de que la membrana todavía está despolarizada. El canal ahora está en el estado desactivado. Si la membrana ahora se repolariza, las compuertas m se cierran rápidamente. En este punto, si la membrana se despolariza nuevamente, las compuertas m se abren, pero la compuerta h , que aún no se ha vuelto a abrir en respuesta a la repolarización anterior, permanece cerrada, por lo que el canal en sí no se vuelve a abrir. Esta es la base del período refractario absoluto del potencial de acción. Finalmente, si la membrana se repolariza, las compuertas m se cierran, y si la membrana se mantiene repolarizada durante algún tiempo, la compuerta h finalmente se vuelve a abrir (deshabilitación). El canal ahora está de vuelta en su estado original; cerrado, pero listo para abrir en respuesta a la despolarización [18].

El canal K^+ es algo más simple. Contiene una única clase de compuerta y consta de 4 compuertas de activación individuales (las compuertas n), tal como, se muestra en la parte izquierda de la figura 2.4. Estas compuertas responden más lentamente que las compuertas de activación del canal de Na^+ . Por lo tanto, si la membrana se despolariza, las puertas n se abren (lentamente) y se abre el canal K^+ . El canal permanece abierto mientras la membrana permanezca despolarizada. Cuando la membrana se repolariza, las puertas n , y por lo tanto el canal K^+ , se cierran lentamente. La velocidad relativamente lenta a la que se cierran los canales de K^+ significa que hay una conductancia de K^+ elevada durante algún tiempo después de un potencial de acción, y esto puede causar una hiperpolarización posterior que es en parte responsable del período refractario relativo.

Para sintetizar matemáticamente lo expuesto anteriormente, las conductancias de los canales de iones de sodio y potasio se representan a través de las siguientes ecuaciones:

$$g_k = g_k n^4 \quad 2.28$$

$$g_{Na} = g_{Na} m^3 h \quad 2.29$$

En la ecuación 2.28, g_k corresponde a la conductancia de potasio actual, n^4 es la probabilidad de que un canal K completo esté abierto y g_k es la conductancia de potasio máxima de membrana, que se da cuando todos los canales de potasio están abiertos.

En la ecuación 2.29, al igual que para la ecuación 2.28, g_{Na} corresponde a la conductancia de sodio actual, m^3h son las probabilidades de que un canal Na completo esté abierto y \bar{g}_{Na} es la conductancia de sodio máxima de membrana, que se da cuando todos los canales de sodio están abiertos [18].

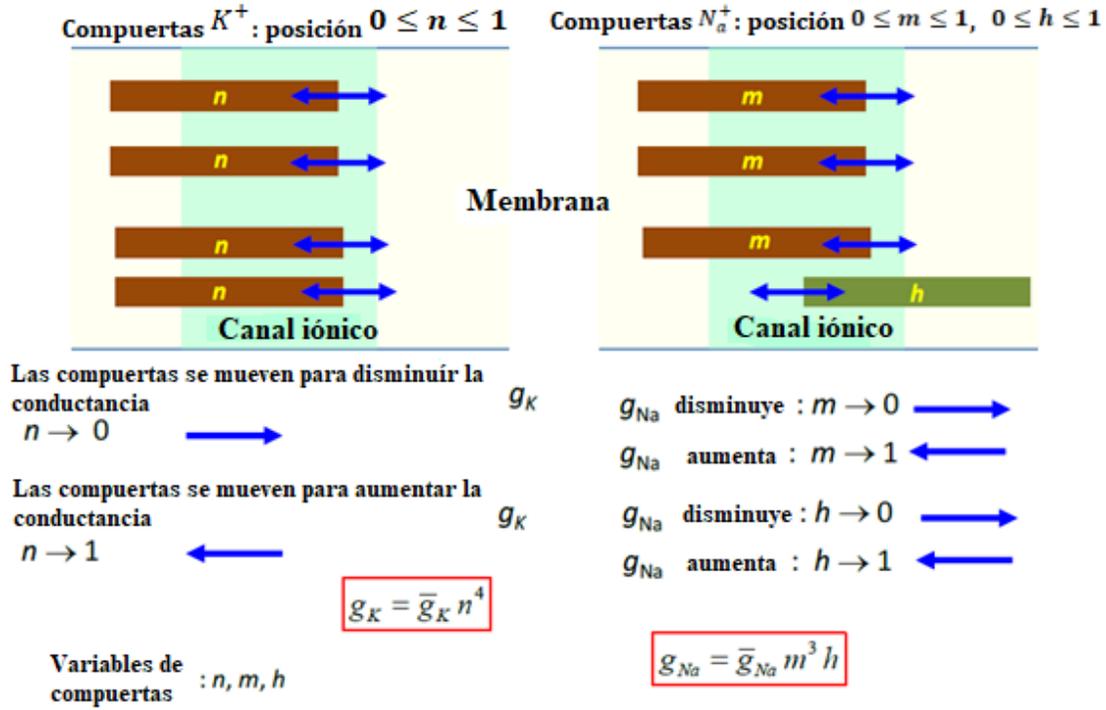


Figura 2.4. Diagrama del comportamiento de las puertas para los canales de sodio y potasio [19].

Una de las propiedades más sorprendentes de la membrana de calamar es la estrecha relación entre la conductancia y el potencial de membrana, esta relación es reflejada en la dependencia del voltaje sobre las constantes de proporción α_x y β_x . Los valores de n , m y h dependen del tiempo, su valor anterior en un momento anterior y el voltaje de membrana. La transición entre los estados de actividad y de no actividad, para cada canal, obedece a las siguientes ecuaciones diferenciales [17]–[19]:

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n \quad 2.30$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m \quad 2.31$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h \quad 2.32$$

Donde, las constantes de proporción α_x y β_x (x representa a las variables de activación n, m y h) describen las razones de transición de los estados de “no activación a activación” y de “activación a no activación” respectivamente. α_x especifica cuanta transición ocurre entre el estado cerrado y el estado abierto y β_x expresa el número de transiciones del estado abierto al estado cerrado.

Las expresiones siguientes:

$$\alpha_x(1 - x) \quad 2.33$$

$$\beta_x x \quad 2.34$$

Representan de forma general, la fracción de puertas abiertas por segundo (2.33) y la fracción de puertas cerradas por segundo (2.34) [5].

Si el voltaje de membrana V_m se mantiene fijo para algún valor de V , entonces la fracción de compuertas en estado de activación, eventualmente alcanzarán un estado estacionario ($\frac{dx}{dt} = 0$) cuando $t \rightarrow \infty$, dado por:

$$x_\infty = \frac{\alpha_x}{\alpha_x + \beta_x} \quad 2.35$$

Una expresión general de las ecuaciones 2.30, 2.31 y 2.32 para esta condición quedaría:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x(1 - x_\infty) - \beta_x x_\infty = 0 \quad 2.36$$

El transcurso de tiempo para alcanzar este valor de equilibrio está descrito por una constante dada por:

$$\tau_x = \frac{1}{\alpha_x + \beta_x} \quad 2.37$$

Si se tiene $t = 0$, $x(0) = x_0$, la solución de la ecuación 2.35 se obtiene de la siguiente manera:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha_x - \alpha_x x - \beta_x x$$

Sacando factor común de x y agrupando todos los términos con x a un lado de la igualdad y el término independiente del otro lado:

$$\frac{dx}{dt} + x(\alpha_x + \beta_x) = \alpha_x$$

Esta expresión se asemeja a la expresión $\frac{dy}{dx} + P(x)y = Q(x)$ utilizado en el método lineal para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias de primer orden. Hallando el factor integrante:

$$\mu(x) = e^{\int P dx} = e^{\int (\alpha_x + \beta_x) dt} = e^{\frac{t}{\tau_x}}$$

Sustituyendo la ecuación 2.37 en la expresión del factor integrante se obtiene:

$$\mu(x) = e^{\frac{t}{\tau_x}}$$

De acuerdo con el método escogido:

$$\frac{d \left[e^{\frac{t}{\tau_x} x} \right]}{dt} = \alpha_x e^{\frac{t}{\tau_x}}$$

Integrando a ambos lados de la igualdad:

$$\int \frac{d \left[e^{\frac{t}{\tau_x} x} \right]}{dt} = \int \alpha_x e^{\frac{t}{\tau_x}} dt$$

$$e^{\frac{t}{\tau_x} x} = \alpha_x \int e^{\frac{t}{\tau_x}} dt$$

Realizando el cambio de variable $u = \frac{t}{\tau_x}$, $\tau_x du = dt$

$$e^u x = \alpha_x \tau_x \int e^u du$$

Resolviendo la integral y haciendo el cambio de variable de vuelta:

$$e^{\frac{t}{\tau_x} x} = \alpha_x \tau_x \left(e^{\frac{t}{\tau_x}} + c \right)$$

Se observa, de acuerdo con la ecuación 2.35, $x_{\infty} = \alpha_x \tau_x$, sustituyendo:

$$e^{\frac{t}{\tau_x}} x = x_{\infty} (e^{\frac{t}{\tau_x}} + c)$$

Aplicando propiedad distributiva en el segundo miembro:

$$e^{\frac{t}{\tau_x}} x = x_{\infty} e^{\frac{t}{\tau_x}} + x_{\infty} c$$

Aplicando condiciones iniciales:

$$x_0 = x_{\infty} + x_{\infty} c$$

Despejando c :

$$c = \frac{x_0 - x_{\infty}}{x_{\infty}}$$

$$c = \frac{x_0}{x_{\infty}} - 1$$

Sustituyendo c en la ecuación diferencial:

$$e^{\frac{t}{\tau_x}} x = x_{\infty} e^{\frac{t}{\tau_x}} + x_{\infty} \left(\frac{x_0}{x_{\infty}} - 1 \right)$$

Aplicando nuevamente propiedad distributiva:

$$e^{\frac{t}{\tau_x}} x = x_{\infty} e^{\frac{t}{\tau_x}} + x_0 - x_{\infty}$$

Despejando x se obtiene:

$$x = x_{\infty} \left(1 - e^{-\frac{t}{\tau_x}} \right) + x_0 e^{-\frac{t}{\tau_x}} \quad 2.38$$

Escribiendo las ecuaciones diferenciales 2.30, 2.31 y 2.32, en función de las ecuaciones 2.35 y 2.37 para cada canal iónico se tiene:

$$\frac{dn}{dt} = \frac{1}{\tau_x} (n_{\infty} - n) \quad 2.39$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{1}{\tau_x} (m_{\infty} - m) \quad 2.40$$

$$\frac{dh}{dt} = \frac{1}{\tau_x} (h_\infty - h) \quad 2.41$$

Hodgkin y Huxley formularon ecuaciones para las constantes de proporción α_x y β_x obtenidas de diferentes experimentos en su serie de experimentos de pinza de voltaje de células nerviosas axónicas gigantes. Estas expresiones son apropiadas para temperaturas de 6.3 °C, para otras temperaturas estas deben ser escaladas con un factor \emptyset , este factor y las ecuaciones de α_x y β_x para n, m y h se muestran a continuación [5], [8]:

$$\emptyset = 3^{\frac{t-6.3}{10}} \quad 2.42$$

$$\alpha_n = \emptyset \frac{0.10 - 0.01dV}{e^{1-0.1dV} - 1} \quad 2.43$$

$$\beta_n = \emptyset 0.125 e^{-\frac{dV}{80}} \quad 2.44$$

$$\alpha_m = \emptyset \frac{2.5 - 0.1dV}{e^{2.5-0.1dV} - 1} \quad 2.45$$

$$\beta_m = \emptyset 4 e^{-\frac{V}{18}} \quad 2.46$$

$$\alpha_h = \emptyset 0.07 e^{-\frac{dV}{20}} \quad 2.47$$

$$\beta_h = \emptyset \frac{1}{e^{3-0.1dV} + 1} \quad 2.48$$

$$dV = V - V_r \quad 2.49$$

Donde α_x y β_x están expresadas en $mseg^{-1}$, V está en mV y t en °C, y V_r corresponde al voltaje de reposo.

Las figuras 2.5, 2.6 y 2.7, obtenidas a través de códigos desarrollados en Matlab por [19], muestran las curvas de las constantes de proporción α_x y β_x para cada una de las variables de activación n, m y h a diferentes temperaturas: 6.3°C, 11°C y 18.5°C. Las curvas de α_n y β_n se obtuvieron a partir de graficar todas las muestras medidas en los experimentos respectivos contra V , tal como se observa en el primer renglón de las figuras 2.5 y 2.6, las cuales se ajustan bien a los datos experimentales que dieron paso a las

ecuaciones 2.43 y 2.44, siempre y cuando la temperatura de los axones oscile entre $6^{\circ}\text{C} \sim 11^{\circ}\text{C}$, fuera de este rango las curvas se alejan del comportamiento modelado por estas ecuaciones, como se aprecia en la figura 2.8

En las curvas de α_n y β_n se muestra que β_n es pequeño en comparación con α_n , en la mayor parte del rango; por lo tanto, Hodgkin y Huxley no asignaron mucho peso a la curva que relaciona β_n con V y utilizaron la expresión más simple que dio un ajuste razonable (ecuación 2.44). La función para α_n , fue elegida por dos razones. Primero, es una de las más simples que se ajusta a los resultados experimentales y, en segundo lugar, tiene una estrecha similitud con la ecuación derivada por Goldman (1943) para los movimientos de una partícula cargada en un campo constante. Por lo tanto, estas ecuaciones pueden tener una base física cualitativa. si se supone que la variación de α y β , con el potencial de membrana surge del efecto del campo eléctrico en el movimiento de una carga negativa particular que descansa en el exterior de la membrana cuando V es grande y positivo y en el interior, cuando es grande y negativo. La analogía no puede ser utilizada de forma estricta ya que α y β no son simétricas cerca de $E = 0$, como debería ser si la teoría de Goldman se mantuviera de una forma simple. Se podría obtener un mejor acuerdo al postular cierta asimetría en la estructura de la membrana, pero ese supuesto se consideró demasiado especulativo para que se tomara como beneficioso [21].

Los valores de α_m y β_m se obtuvieron, al igual que los valores de α_n y β_n , de diferentes experimentos, cuyas curvas se muestran en el primer y segundo renglón de las figuras 2.5, 2.6 y 2.7 respectivamente (figuras 2.5a - 2.5b, figuras 2.6a – 2.6b y figuras 2.7a – 2.7b). El punto en el cual se ubica $V = 0 \text{ mV}$ en estas figuras, se obtuvo de las estimaciones experimentales, y las curvas suaves se calcularon a partir de las ecuaciones 2.45 y 2.46. Tanto α_m como β_m muestran una conducta exponencial, α_m exponencial creciente, con un incremento a partir de aproximadamente un potencial de membrana $V = -70 \text{ mV}$ hacia los valores menos negativos y β_m una exponencial decreciente, todo esto para una temperatura entre $6^{\circ}\text{C} \sim 11^{\circ}\text{C}$, para valores de temperatura superiores a estos, las curvas no satisfacen las expresiones 2.45 y 2.46. El valor de temperatura de 6.3°C es el recomendado por Hodgkin y Huxley en [20]

Los valores de α_h y β_h , al igual que para las compuertas anteriores se obtuvieron de datos experimentales y se muestran en el renglón inferior de las figuras 2.5, 2.6 y 2.7 (figura 2.5c, figura 2.6c y figura 2.7c). Las curvas suaves se calcularon a partir de las ecuaciones 2.47 y 2.48 a temperaturas entre $3^\circ\text{C} \sim 9^\circ\text{C}$, siendo de $3^\circ\text{C} \sim 6^\circ\text{C}$ los valores donde α_h y β_h se ajustan a las ecuaciones correspondientes, con β_h estable y acotado.

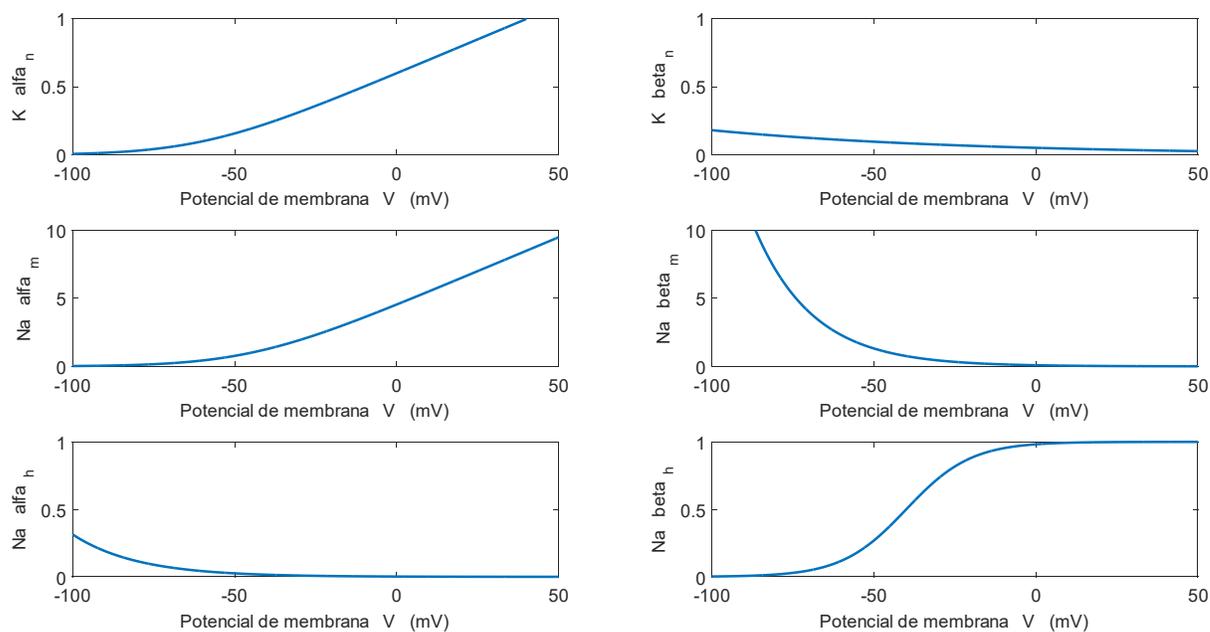


Figura 2.5. Gráfico de las constantes de proporción como funciones de V a $t = 6.3^\circ\text{C}$. (a) Primer renglón: α_n y β_n , (b) Segundo renglón α_m y β_m y (c) Tercer renglón α_h y β_h .

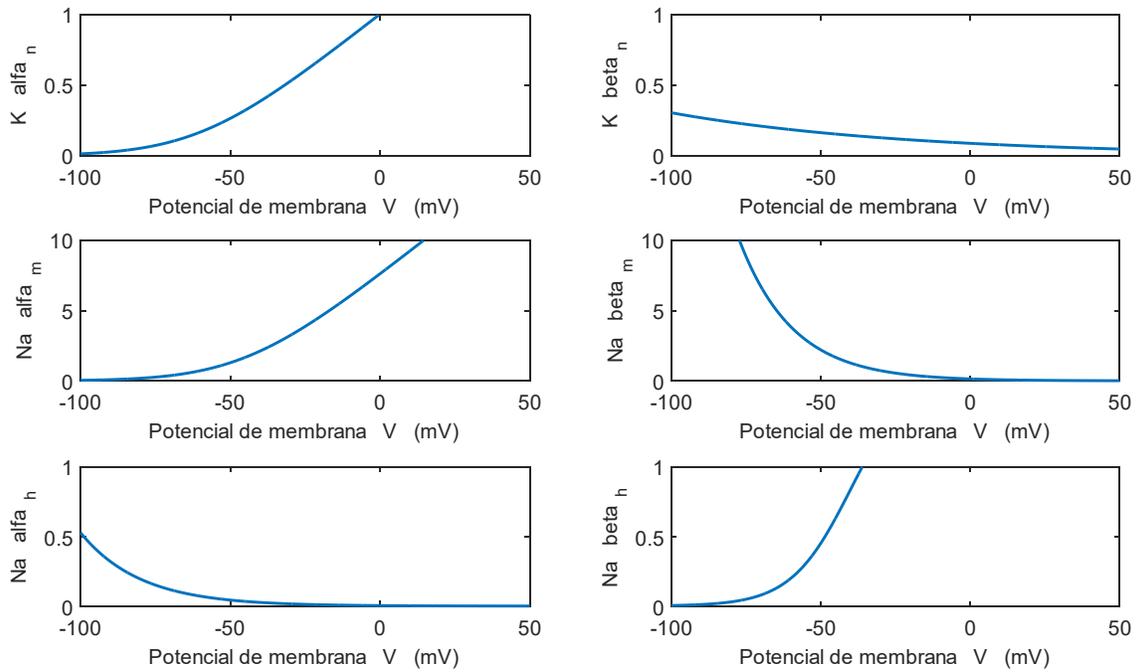


Figura 2.6. Gráfico de las constantes de proporción como funciones de V a $t = 11\text{ }^{\circ}\text{C}$. (a) Primer renglón: α_n y β_n , (b) Segundo renglón α_m y β_m y (c) Tercer renglón α_h y β_h .

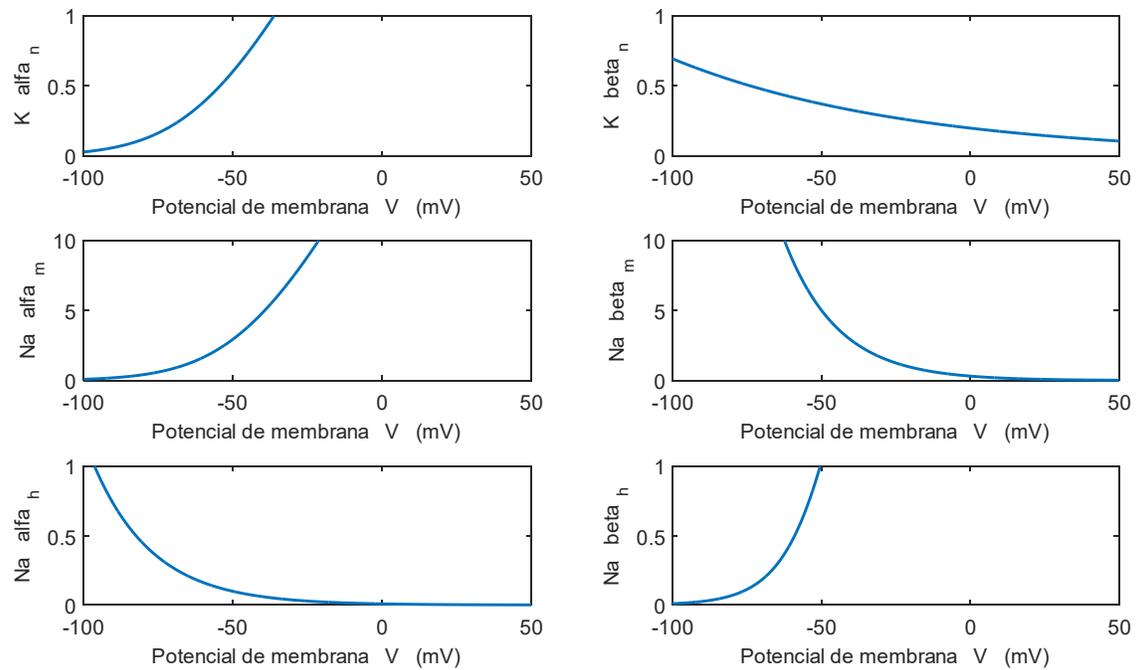


Figura 2.7. Gráfico de las constantes de proporción como funciones de V a $t = 18.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. (a) Primer renglón: α_n y β_n , (b) Segundo renglón α_m y β_m y (c) Tercer renglón α_h y β_h .

Los valores de las variables de activación n_∞ , m_∞ y h_∞ , los valores estables de n_0 , m_0 y h_0 cuando $v = v_r$ y las constantes de tiempo (τ_n , τ_m y τ_h), se calculan usando funciones de Matlab desarrolladas por [19] y las gráficas obtenidas se muestran a continuación, en la figura 2.8

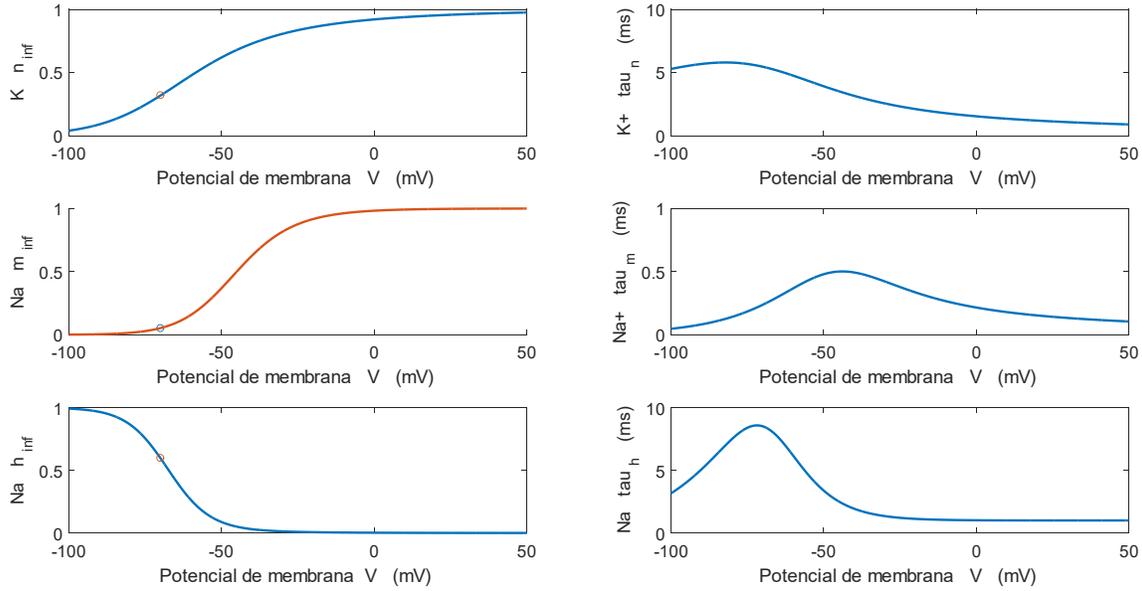


Figura 2.8 Gráfico de las variables de activación n, m y h cuando $t \rightarrow \infty$ y τ_n, τ_m y τ_h como función del potencial de membrana.

En la figura 2.8, τ_n y τ_h son mucho mayores que τ_m , en la gráfica se muestra, lo que se mencionó anteriormente, que $m \rightarrow m_\infty$ más rápidamente que las demás variables de activación. n y m son compuertas de activación, es decir, se incrementan cuando se da la despolarización (aumento del voltaje) tal como se demuestra a través de las curvas. h es una compuerta de inactivación, por lo tanto, su incremento se da cuando hay una repolarización (una disminución del voltaje) o lo que es lo mismo, su valor decrece cuando el voltaje se incrementa. (Las gráficas son obtenidas a una temperatura de $t = 6.3^\circ\text{C}$) [18], [19].

2.2.4 Experimentos de fijación de voltaje

Como ya se ha mencionado, la forma del modelo de Hodgkin-Huxley y los valores de los parámetros del modelo, fueron empíricamente determinados de datos obtenidos de experimentos de fijación de voltaje (*Voltage Clamp*). Estos experimentos, se basaron en

insertar en el axón de un calamar, sumergido en una solución salina (agua de mar o agua con colina disuelta) un electrodo para medir el potencial de membrana (V_m), el cual a su vez se conectaba a un amplificador de pinza de voltaje, este comparaba el valor del potencial de membrana con el valor del voltaje comando deseado. Cuando V_m difería del voltaje comando, el amplificador inyectaba corriente dentro del axón a través de un segundo electrodo. Este arreglo retroalimentado hacía que el potencial de membrana llegara a ser el mismo que el voltaje deseado. La corriente que fluía de vuelta al axón y que cruzaba la membrana podía ser medida a través de un medidor que formaba parte del arreglo. Un gráfico de este experimento puede verse en la figura 2.9 [17], [19], [20]

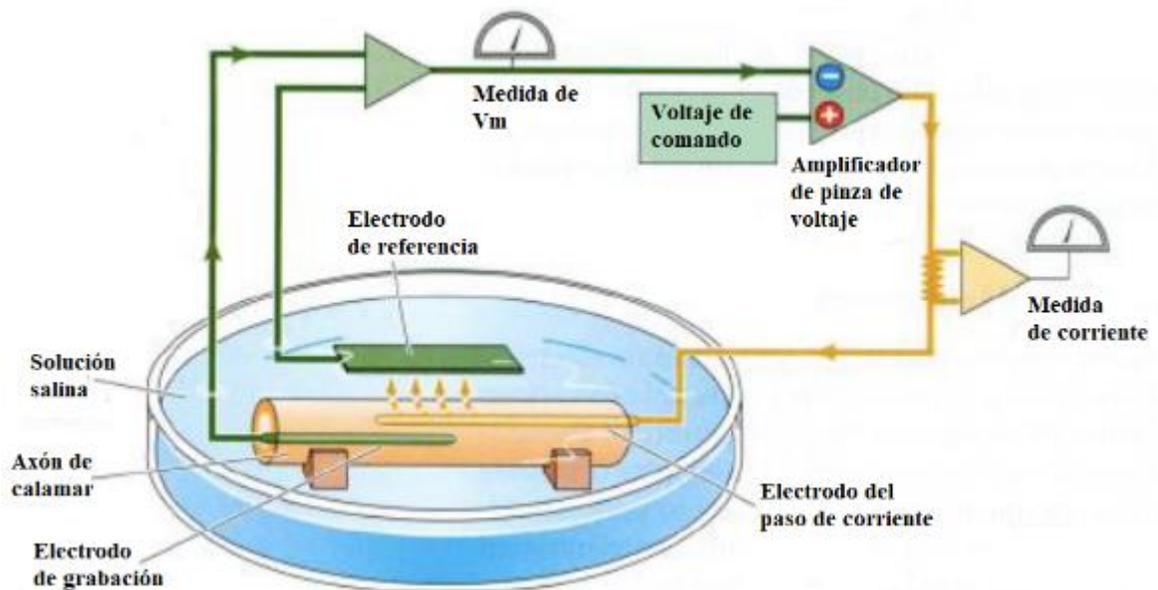


Figura 2.9. Ejemplificación de experimento de fijación de voltaje en el axón de un calamar [19].

Hodgkin y Huxley, a través de los experimentos de fijación de voltaje determinaron las conductancias del sodio y el potasio y la estrecha relación entre estas y el potencial de membrana. Para estudiar la conductancia del potasio, HH reemplazaron el sodio de la solución externa por un ion impermeable, casi eliminando la mayor contribución de Na en la medición de las corrientes. La tendencia obvia en los datos es que al incrementar el voltaje se incrementa la conductancia. Una segunda tendencia más sutil, es que la elevación de la conductancia es más rápida cuando se incrementa la despolarización [17].

En estos experimentos el potencial de membrana empieza en el estado de reposo V_r , entonces tan rápido como es posible V_m es elevado a un nuevo potencial fijo V , cuya diferencia es lo que se define como dV .

HH postularon la existencia de una partícula de activación de la conductancia del canal de potasio que es la ya mencionada n , elevada a una potencia p , cuyo valor, después de un ajuste razonable determinaron como $p = 4$, por lo tanto, la conductancia g_k es proporcional a n^4 , tal como se muestra en la ecuación 2.28.

La dinámica de la conductancia del sodio es más compleja. Para ajustar el comportamiento cinético de la corriente del sodio HH postularon la existencia de una partícula de activación del canal m con una potencia $p = 3$, así como una partícula de inactivación h , por lo tanto, g_{Na} tiene un comportamiento como el que se muestra en la ecuación 2.29.

En las figuras 2.10 y 2.11, se muestran las gráficas de las partículas de activación n, n^4, m, m^3 y h , también se observa que hay una diferencia cualitativa entre los cambios de la conductancia de Na y K , la conductancia del potasio es sostenida mientras se mantiene el voltaje. El cambio en la conductancia del sodio es transitorio y solo dura unos pocos milisegundos [17].

Las gráficas también muestran que el aumento en la corriente de potasio de la célula ocurre lentamente y se mantiene mientras ocurre la despolarización de la membrana, ésta a su vez provoca un aumento transitorio de sodio en la célula. La tasa de aumento de las corrientes de Na y K aumenta al aumentar el nivel de fijación del voltaje y los valores de pico de las corrientes de Na y K aumentan significativamente a medida que aumenta el nivel de fijación de voltaje, los valores pico son más de 100 veces las magnitudes en la membrana en reposo [19].

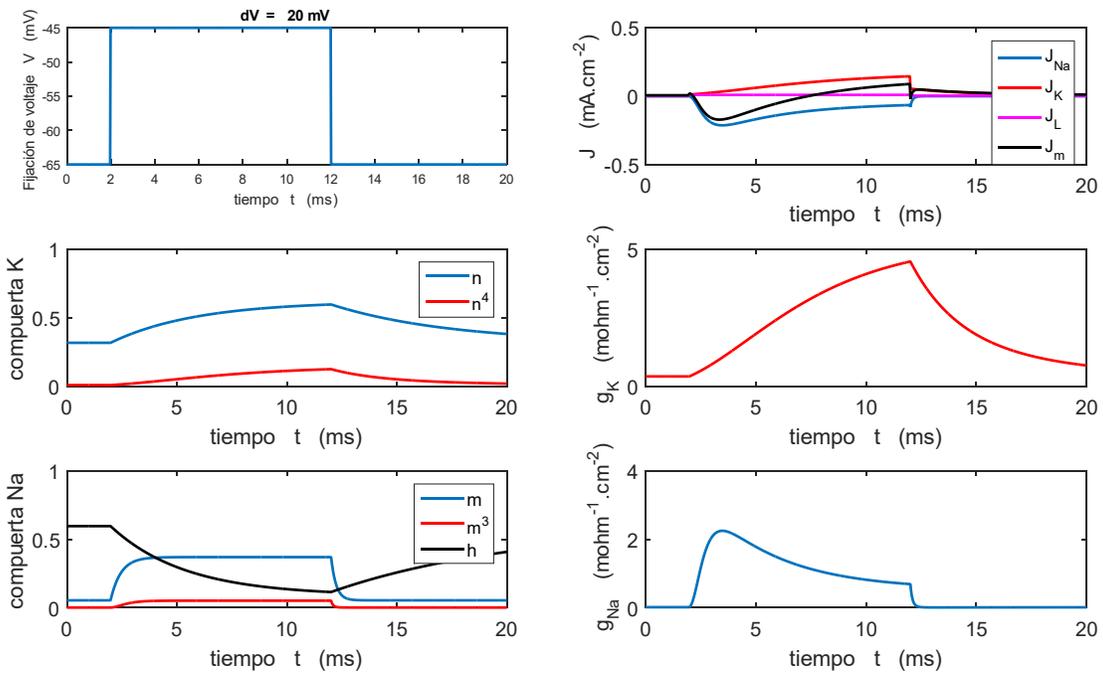


Figura 2.10. Variación en las variables de compuerta (Na y K), conductancias (g_{Na} y g_K) y densidades de corriente (J) para una pinza de voltaje aplicada al axón de calamar. ($dV = 20mV$)

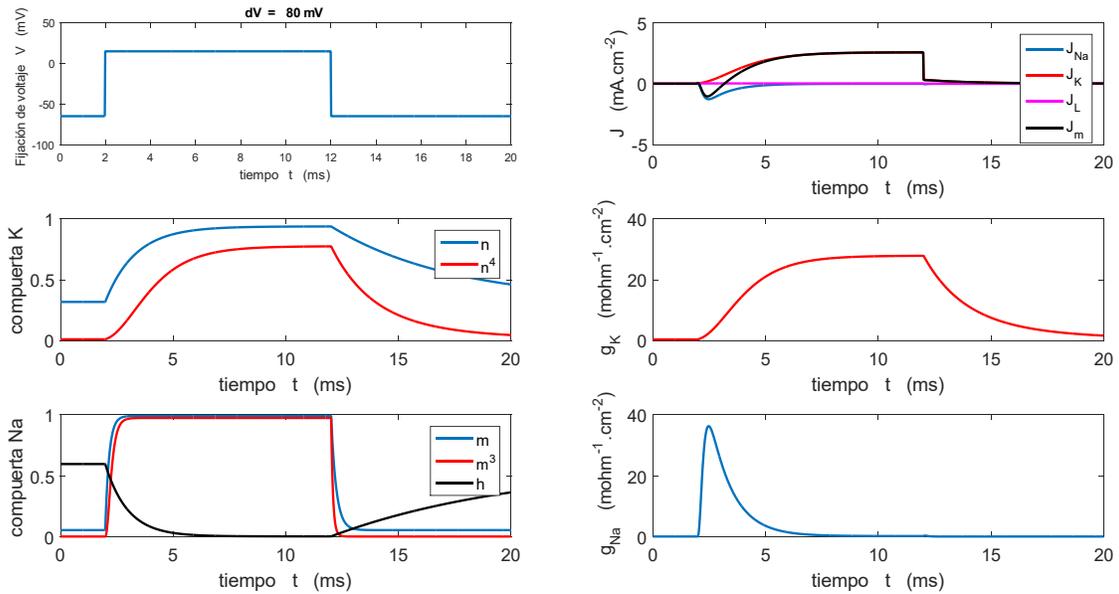


Figura 2.11. Variación en las variables de compuerta (Na y K), conductancias (g_{Na} y g_K) y densidades de corriente (J) para una pinza de voltaje aplicada al axón de calamar. ($dV = 80mV$)

2.2.5 Generación del potencial de acción

En las secciones anteriores se muestra y estudia la variación y el comportamiento de los parámetros manipulados en los experimentos realizados por Hodgkin y Huxley, tales como las conductancias, las compuertas, las densidades de corriente, las constantes de proporción, etc., que influyen en la generación del potencial de acción, la cual se abordará propiamente a continuación.

Si no hay un estímulo externo ($J_{ext} = 0$) y el potencial de membrana es igual al potencial de reposo ($V_m = V_r$), entonces la corriente de membrana ($J_m = 0$) y V no cambian con el tiempo (t como $dV/dt = 0$). Es necesario introducir un estímulo en la membrana axonal para crear un pulso y esta membrana puede responder de dos maneras a breves pulsos de corriente. Si la amplitud del pulso está por debajo de un umbral dado, la membrana se despolarizará ligeramente, pero regresará al potencial en reposo, en cambio, para una mayor amplitud de corriente, se inducirá un potencial de acción [17], [19].

Si la corriente inyectada está por debajo del umbral dado, se carga la capacitancia de la membrana despolarizándola, es decir, haciendo más positiva la membrana. La despolarización tiene el efecto de incrementar ligeramente m y n , es decir, incrementar la activación del sodio y el potasio, pero de disminuir h , esto es, disminuir la inactivación del sodio; así la conductancia al sodio G_{Na} se incrementará un poco. Como la membrana está despolarizada, la conducción del potencial para la corriente de potasio $V - E_K$ también se incrementa. El incremento de I_k excede el incremento de I_{Na} debido al decrecimiento de G_{Na} y toda la corriente externa. Así, el potencial de membrana se disparará ligeramente y regresará al potencial en reposo V_m [17], tal como se observa en las figuras 2.12 y 2.13. (las gráficas mostradas a continuación son generadas a través de funciones desarrolladas en Matlab por Cooper en [19]).

Si la amplitud del pulso de corriente se incrementa ligeramente, la despolarización alcanzará un punto donde la cantidad de I_{Na} generada, excederá la cantidad de I_k . En este punto, el voltaje de membrana sufre una reacción fuera de serie: la corriente adicional I_{Na}

despolariza la membrana, además se incrementa m , lo cual incrementa I_{Na} causando también la despolarización de la membrana. Dada la dinámica casi instantánea de la activación del sodio, la corriente I_{Na} mueve el potencial de membrana en una fracción de milisegundos de 0 mV a otro valor. En la ausencia de la inactivación del sodio y la activación del potasio, este proceso auto regenerativo continuará hasta que la membrana llegue al reposo en E_{Na} . La inactivación del sodio actúa directamente en decrecer la cantidad de conductancia al sodio disponible, mientras la conductancia al potasio tiende a tratar de conducir el potencial de la membrana del axón hacia E_K incrementando I_k . Así, ambos procesos causan al potencial de membrana inclinar su pico hacia abajo. Ya que la corriente de sodio regresa rápidamente a cero, pero I_k permanece un poco más, el potencial de membrana decrece a su nivel de reposo, es decir se hiperpolariza la membrana del axón. Así, la activación de potasio se extingue, regresando el sistema a su configuración inicial cuando V alcanza el potencial en reposo. Lo descrito anteriormente se muestra en las figuras 2.14 y 2.15 para un estímulo externo de $J_{ext} = 0.1\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$ y en las figuras 2.16 y 2.17 para un estímulo externo de $J_{ext} = 0.2\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$.

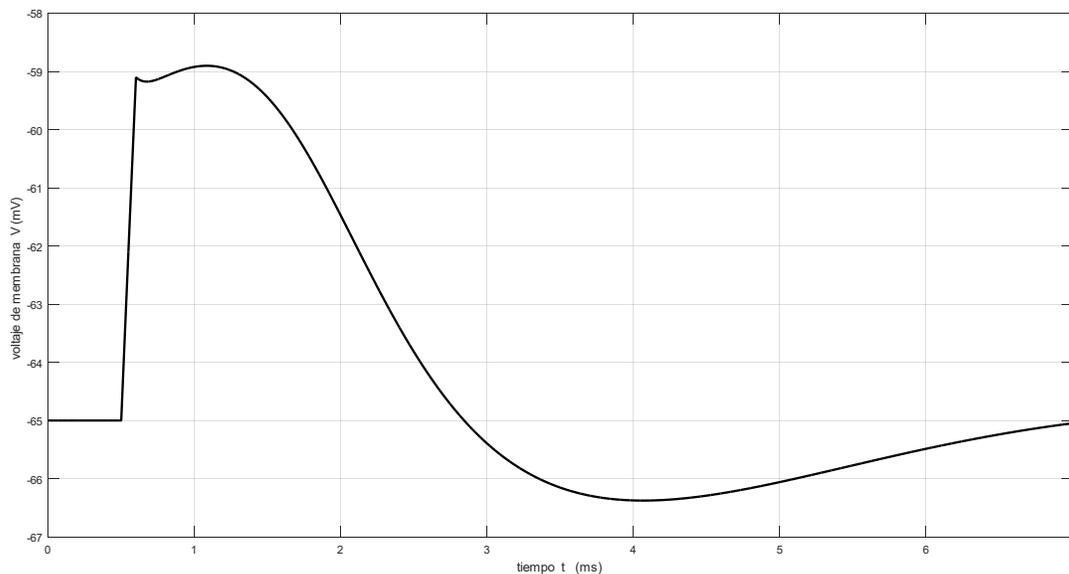


Figura 2.12. Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo $J_{ext} = 0.06\text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. No se produce un pulso de potencial de acción, sólo se produce un pequeño incremento (6 mV) en el voltaje de membrana y luego un lento decrecimiento de vuelta al potencial de reposo.

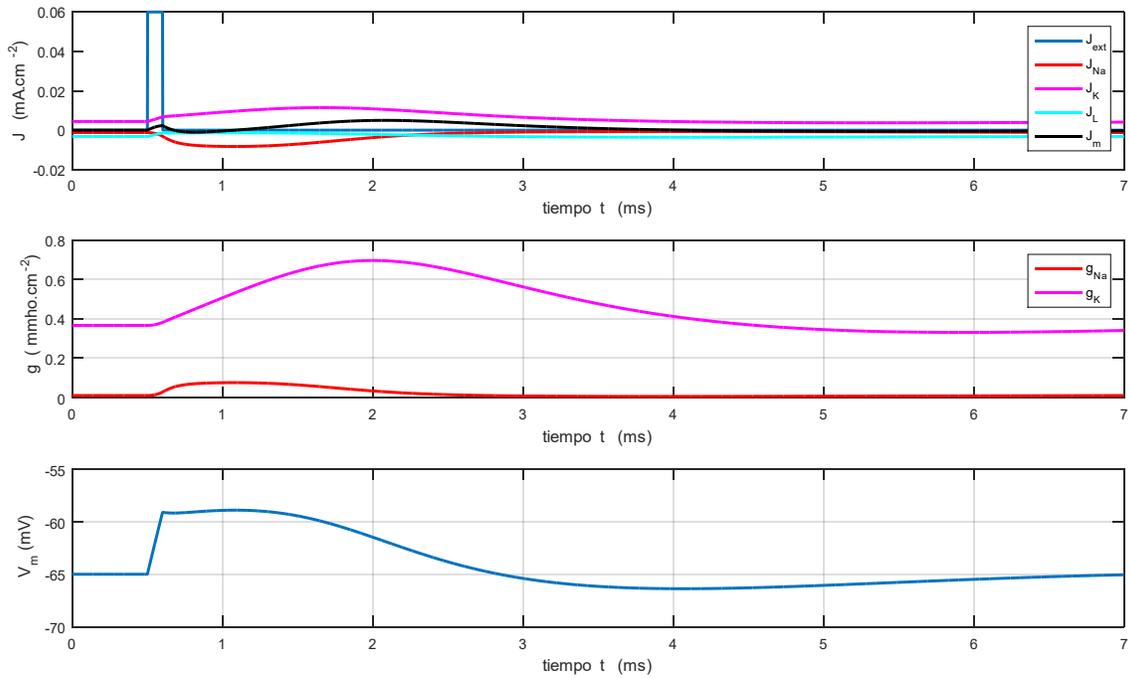


Figura 2.13. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = 0.06 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. (a) La corriente J_k excede el incremento de J_{Na} y las demás densidades de corriente. (b) La conductancia G_{Na} decrece más rápidamente con respecto a la conductancia G_K . (c) El potencial de membrana V_m se dispara ligeramente (6mV) y luego regresa al potencial de reposo.

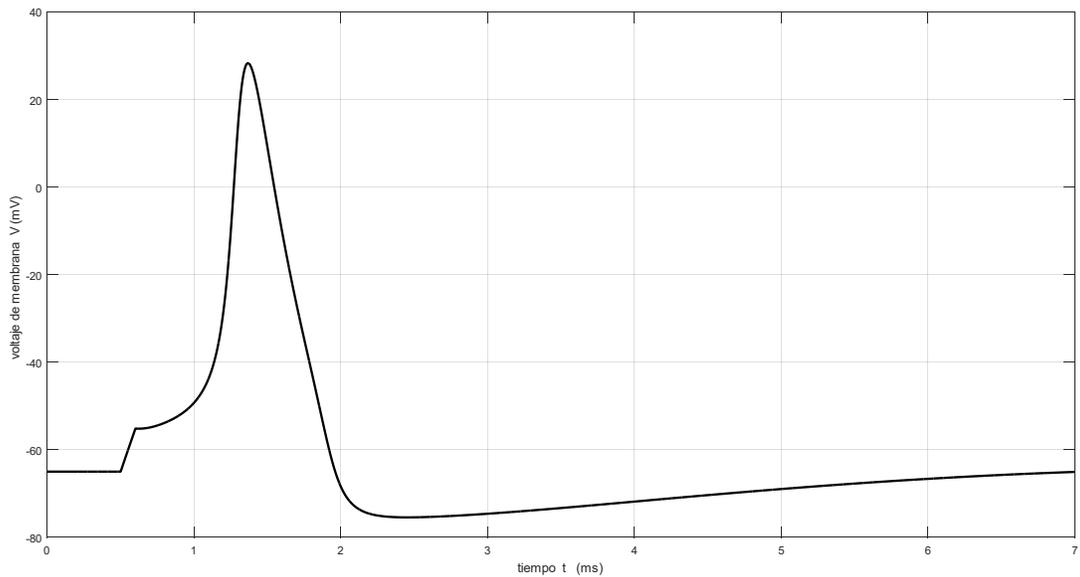


Figura 2.14. Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo $J_{ext} = 0.1 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. Produce un pulso del potencial de acción.

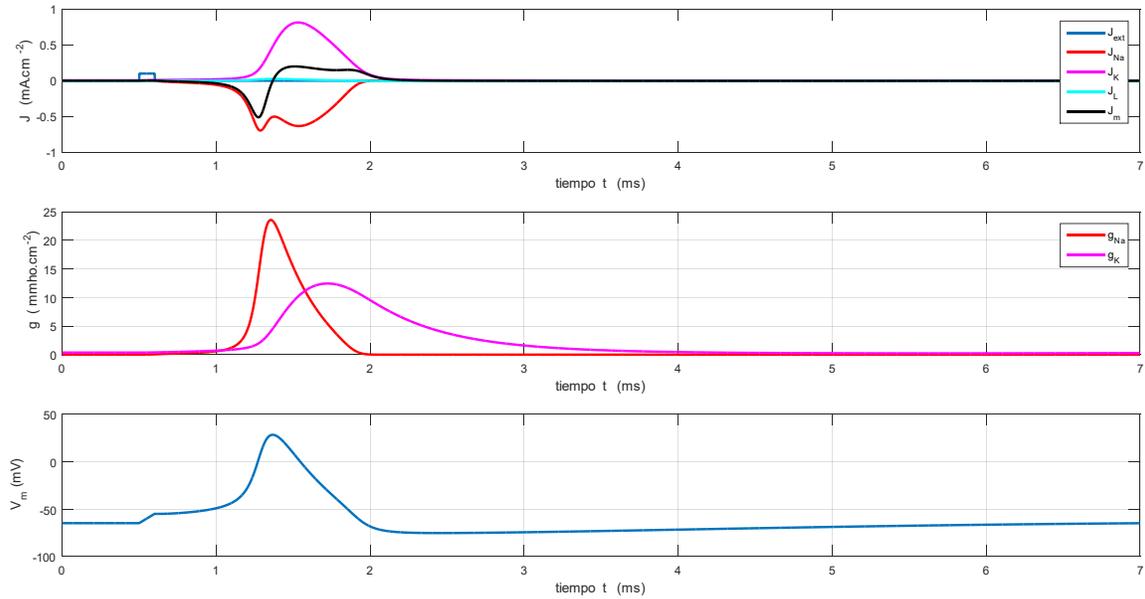


Figura 2.15. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = 0.1 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$. (a) La densidad de corriente de potasio J_K es positiva porque los iones se mueven desde el interior de la membrana hacia el exterior, mientras que la densidad de corriente de sodio J_{Na} es negativa porque los iones se mueven desde el exterior al interior de la membrana. Las densidades de corrientes están casi equilibradas durante la mayor parte del pulso que dura alrededor de 2 ms . La curva J_{Na} tiene un movimiento adicional alrededor de $t = 1.3 \text{ ms}$ causado porque el voltaje cambia rápidamente mientras que la conductancia G_{Na} varía suavemente. (b) La conductancia del sodio se incrementa rápidamente y decrece de igual manera, mientras que la del potasio se activa y desactiva de manera más suave y prolongada. (c) El potencial de membrana varía desde 0 mV hasta un valor superior, debido a dinámica de activación del sodio y el potasio. Un proceso auto regenerativo del sodio y la conductancia del potasio hacen que este potencial decrezca y debido a un remanente de la densidad de corriente del potasio el potencial decrece más abajo de su nivel de reposo, cuando este remanente cesa, el potencial vuelve a su valor de reposo, su configuración inicial.

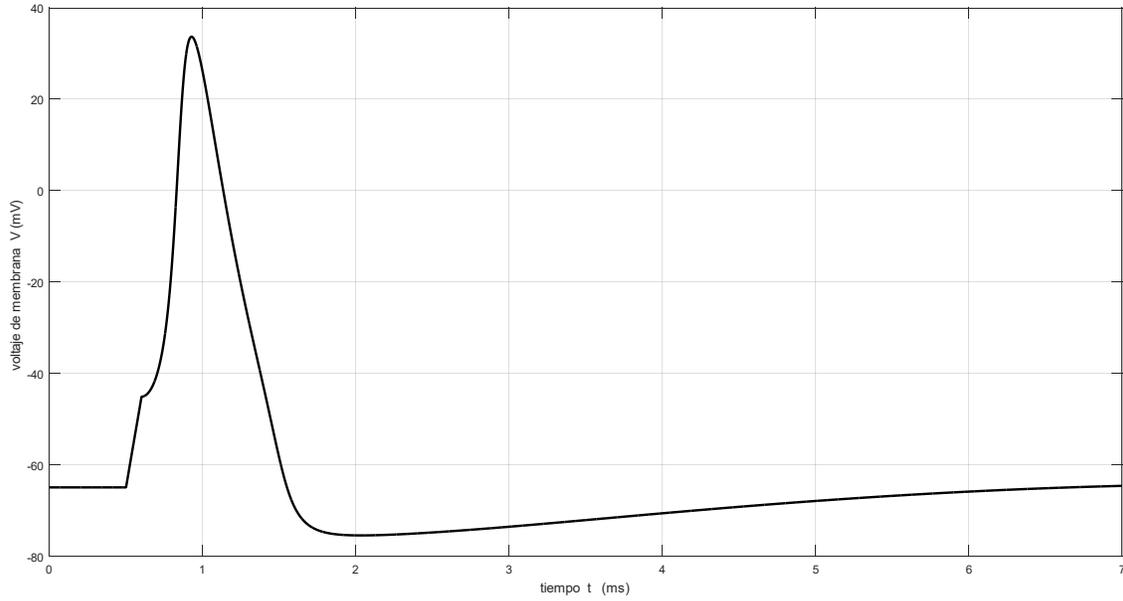


Figura 2.16. Respuesta del potencial de membrana ante un estímulo $J_{ext} = 0.2 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$. Genera un pulso con un crecimiento más rápido y con un valor pico más alto que el obtenido con el estímulo de $0.1 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$

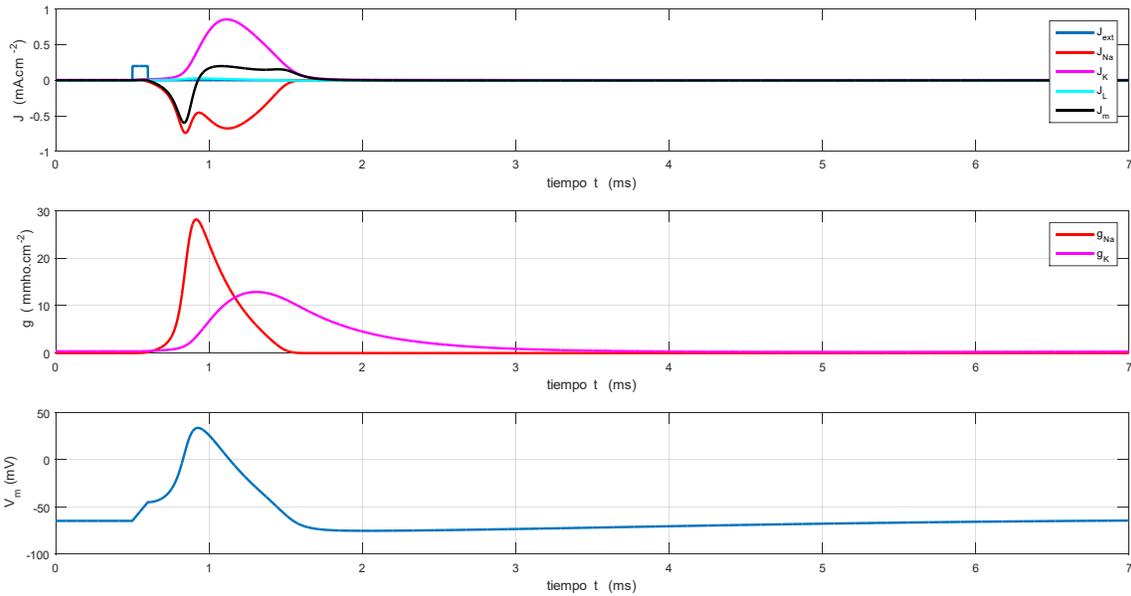


Figura 2.17. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = 0.2 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$. El comportamiento observado es similar a los que se aprecian en la figura 2.15. sólo que se dan de forma más rápida y corta.

En el caso de un estímulo negativo (corriente negativa, cuando el electrodo intracelular se conecta al polo positivo y el extracelular al negativo), las conductancias de la

membrana disminuyen y el potencial de la membrana se vuelve más polarizado, antes de volver lentamente a su valor de reposo. Tal como se observa en la figura 2.18.

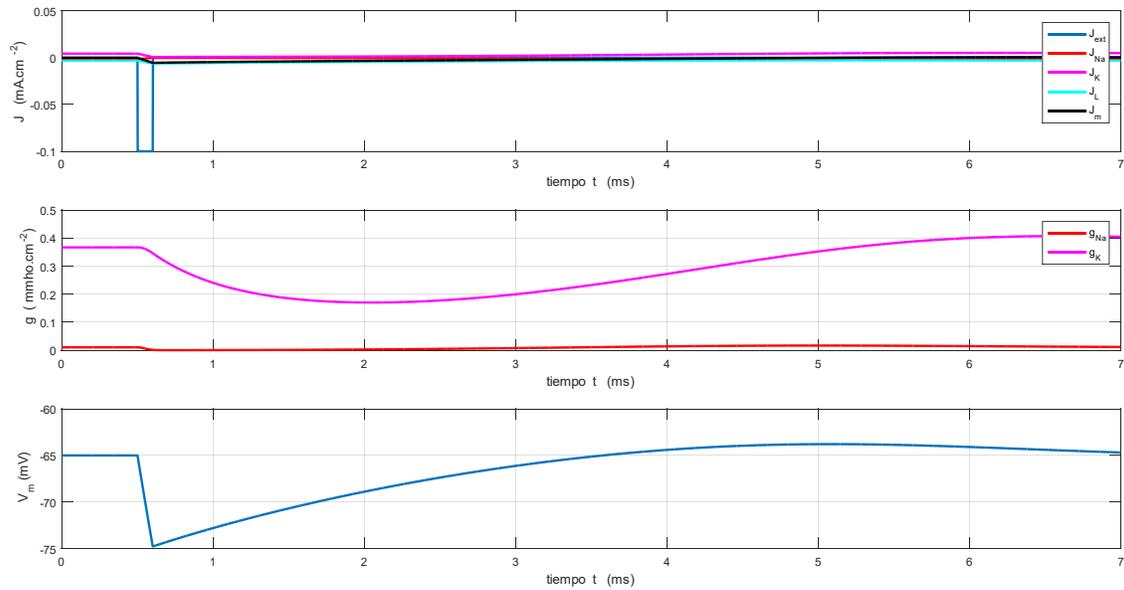


Figura 2.18. Gráfico de las densidades de corrientes (a), conductancias (b) y potencial de membrana (c) ante un estímulo externo de $J_{ext} = -0.1 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$. (a) No se detecta flujo de corrientes. (b) la conductancia de la membrana disminuye. (c) El potencial de membrana se vuelve más polarizado antes de volver a su valor de reposo.

Si aumenta la amplitud de la corriente inyectada y se mantiene constante por algún tiempo y la corriente es de suficiente amplitud, es decir, se convierte en una entrada escalonada, como la observada en la figura 2.19, la membrana generará un simple potencial. La mínima cantidad de corriente sostenida necesaria para generar un potencial de acción es llamada reobase. Si se aumenta un poco más, se observarán dos pulsos, hasta algún valor de la corriente I_+ donde las ecuaciones de H-H empezarán a generar un tren indefinido de pulsos porque la membrana disparará repetitivamente, alcanzando el sistema un ciclo límite estable [17]. Tal como se observa en las figuras 2.20, 2.21 y 2.22.

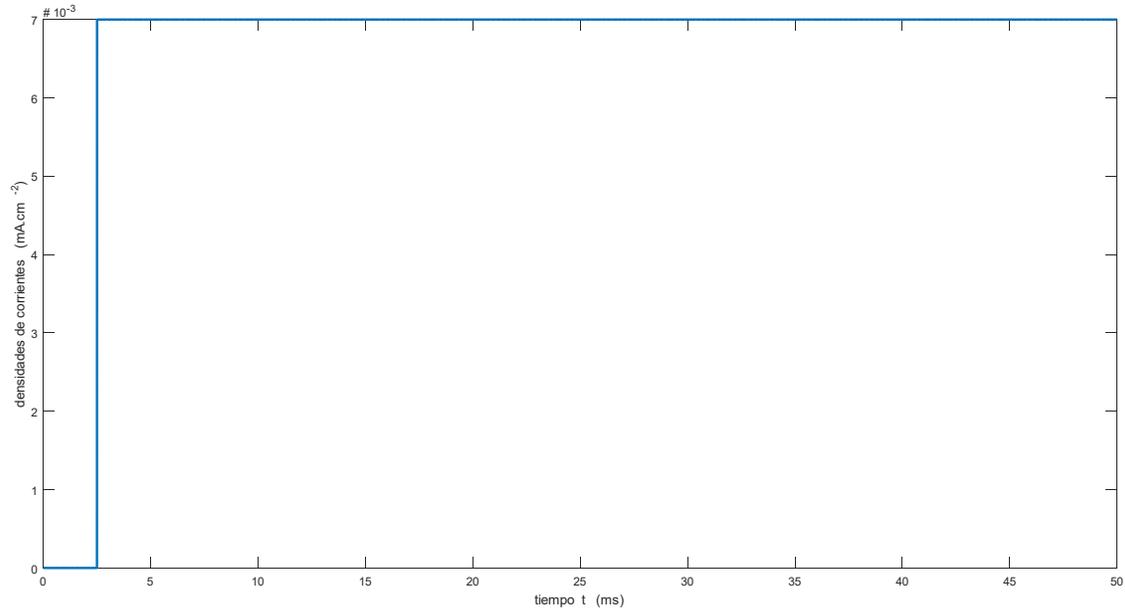


Figura 2.19. Estímulo externo como una entrada escalonada

De acuerdo, a la figura 2.19, los estímulos se activan en el tiempo $t = 2.5$ ms. Si el tamaño del paso es menor que 0.007 mA cm^{-2} , entonces no se produce un potencial de acción. A medida que aumenta el tamaño del paso, aumenta la frecuencia del disparo repetitivo, pero disminuye el grado de despolarización, como se aprecia en la figura 2.20.

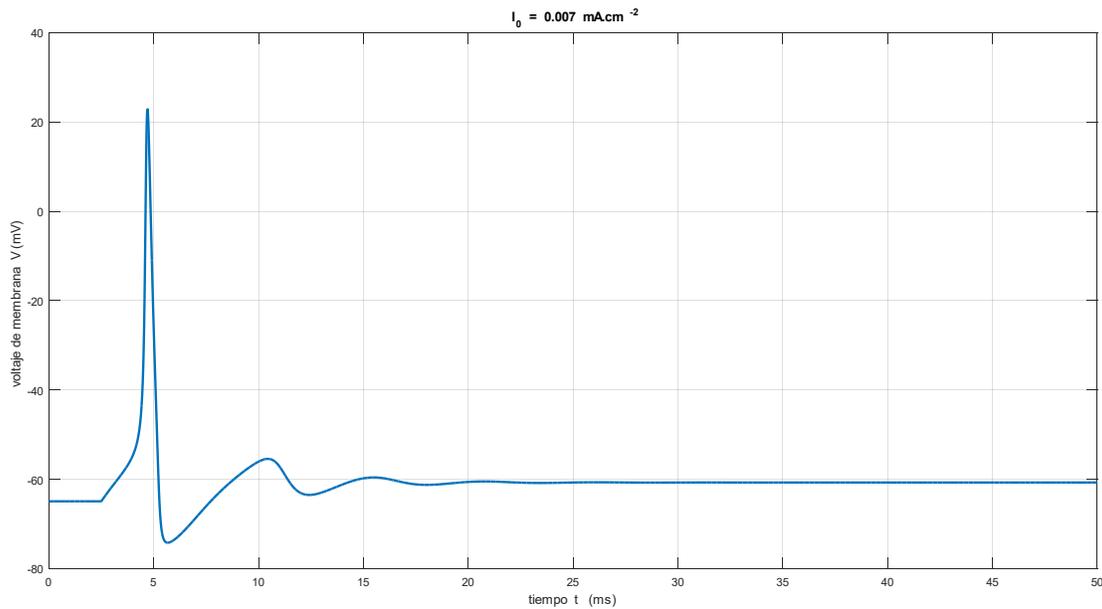


Figura 2.20. Potencial de membrana para una $J_{ext} = 0.007 \text{ mA cm}^{-2}$

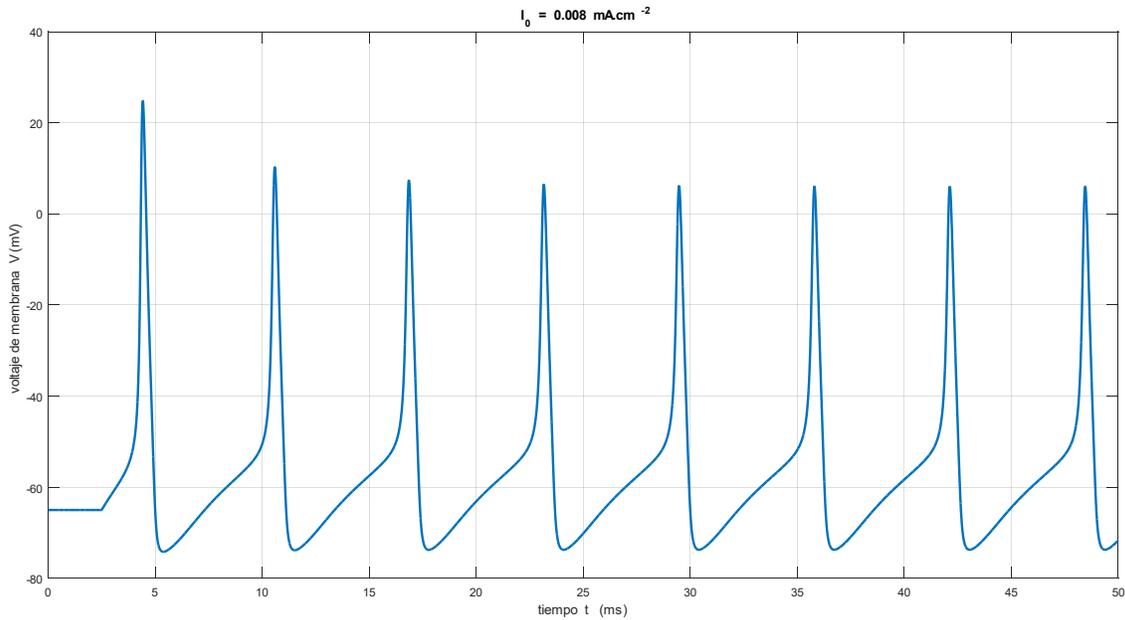


Figura 2.21. Tren de pulsos del potencial de membrana para una $J_{ext} = 0.008 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$

2.3 Fenómenos que no explica el modelo de Hodgkin-Huxley

En la sección anterior se profundizó en el estudio del potencial de acción, desde su generación mediante flujos de iones de sodio y potasio, estudiando las condiciones y la respuesta del pulso ante diferentes estímulos. Sin embargo, el pulso nervioso abordado sólo como potencial de acción, desde un punto de vista netamente eléctrico, no satisface todas las interrogantes, por eso es necesario estudiar estos fenómenos, que aparentemente no tienen respuestas.

El modelo HH de propagación del pulso nervioso es un logro notable en el campo de la fisiología. Ha dado forma al pensamiento de una disciplina completa durante décadas y está en línea con la aparición de proteínas del canal iónico y la influencia de muchas drogas en la excitabilidad de una membrana nerviosa. El modelo HH describe los procesos eléctricos durante la generación de señal y propagación en los nervios: sin embargo, este modelo no puede explicar algunos fenómenos, por ejemplo, se ha observado una liberación reversible y una reabsorción de calor durante el potencial de acción. La integral sobre el intercambio de calor durante el pulso nervioso es cero dentro de la precisión experimental.

Mientras esto está en conflicto con un modelo disipativo basado en resistencias eléctricas, es más bien consistente con una onda adiabática, es decir, sin intercambio de calor (por ejemplo, una onda de sonido). De hecho, se han encontrado cambios durante el potencial de acción en varios experimentos, lo que indica que el potencial de acción está acompañado por una onda mecánica. El grosor del nervio aumenta y un acortamiento simultáneo se puede observar en el nervio [3].

El modelo HH tampoco explica el efecto de anestésicos en la conducción del pulso nervioso. Los anestésicos locales causan reversiblemente la pérdida regional de la sensibilidad, lo que produce un efecto de alivio durante las cirugías. Para potenciales de acción compuestos, la velocidad de conducción y la amplitud del pico disminuye, y el umbral de estimulación aumenta con anestesia local. Para potenciales de acción de una sola neurona, la velocidad de conducción disminuye, la amplitud máxima permanece prácticamente sin cambios y el umbral de estimulación se puede desplazar hasta más de 2.6 veces [8].

Estos fenómenos no eléctricos pueden explicarse bajo el marco de un nuevo modelo en el que se profundizará a lo largo del presente trabajo de investigación.

Capítulo 3

Ondas tipo solitón en tejido nervioso

3.1 Introducción

Hodgkin y Huxley en 1952 observaron por primera vez en el osciloscopio un pulso eléctrico en un axón, explicaron como obviada que los impulsos nerviosos son corrientes e inmediatamente desarrollaron la teoría del cable para describirlo. Una teoría que estableció la dirección y los objetivos durante gran parte de las investigaciones subsiguientes en biofísica, pero que está cargada de inconsistencias, como pasa cuando se construye un primer modelo de lo que se ve [15], [7].

Actualmente nadie niega las propiedades eléctricas de las células, específicamente en las neuronas, como resultado de los movimientos físicos de iones a través del medio intracelular y extracelular, sin embargo, desde un punto de vista termodinámico, el modelo HH solo describe el potencial de acción en el sentido de la energía eléctrica pero no considera el cambio total de energía. Se ha logrado demostrar que, durante un potencial de acción, hay también cambio de otras propiedades, como cambios de temperatura y calor, cambio de propiedades óptica y propiedades mecánicas, incluyendo espesor y longitud. Además, el nervio puede ser excitado no solo por un pulso eléctrico, sino también a través de fuerza mecánica y enfriamiento local, entre otros. Todas estas propiedades no son cubiertas por el modelo HH, por lo que en 2005, T. Heimburg y A. D. Jackson, biofísicos de Copenhague propusieron una nueva teoría neuronal llamada teoría de solitón [7], [4], [22].

La teoría del solitón es un modelo alternativo, que explica convincentemente algunas de las observaciones inexplicables en los experimentos de HH, en el cual se considera que el impulso nervioso eléctrico está acompañado de una onda de sonido que se propaga a lo largo de la membrana del axón sin distorsión, como los solitones [7], [4].

Es fundamental conocer la naturaleza de los solitones, su comportamiento en los diferentes ámbitos estudiados, los modelos matemáticos de los que se tiene referencia, para así comprender posteriormente la teoría del solitón y por qué se asocian estos con los potenciales de acción propuestos por Hodgkin y Huxley. En el presente capítulo se describe al solitón, haciendo énfasis en su naturaleza óptica y biológica, siendo el campo óptico del que, tal vez, se tenga más información que se compara y si es pertinente, se extrapola al campo biológico. Luego, se incluye el modelo matemático que involucra la ecuación no lineal de Schrödinger y el modelo desarrollado por Heimbarg y Jackson en su nueva teoría. Por último, se hacen dos comparaciones, la primera entre los solitones ópticos y biológicos y la segunda entre el modelo HH y el modelo del solitón.

3.2 Naturaleza del solitón

La primera observación reportada de una onda solitaria se dio en agosto de 1834 cuando el ingeniero victoriano John Scott Russell observó, casi por casualidad, una ola solitaria viajando a lo largo de un canal escocés, una recreación de esta se puede observar en la figura 3.1. La teoría definitiva de esa onda solitaria no fue publicada hasta 1895, en Amsterdam, por Korteweg y de Vries. El tema fue retomado en 1958 con el descubrimiento, por J. H. Adlam, de ondas solitarias en un plasma sin colisión que contiene un campo magnético [14]. Pero no fue hasta 1965, cuando Zabusky y Kruskal acuñaron por primera vez la palabra “solitón”, para designar a ciertas ondas solitarias correspondientes a soluciones numéricas particulares, que describían la propagación de excitaciones en un medio continuo con dispersión y no linealidad [23].

Cuando se logra un equilibrio entre los efectos de no linealidad y dispersión, antagónicos entre sí, se producen las ondas particulares, conocidas como solitones. En años recientes, los solitones han formado parte de numerosas contribuciones en todas las ramas de la física [23]. Pero cabe la siguiente interrogante, de forma más tangible ¿Dónde se pueden observar solitones? Ya se mencionó que la primera observación de este particular tipo de onda se dio en la superficie del agua, pero también son utilizados en fibras ópticas para establecer comunicaciones a lo largo de miles de kilómetros sin la necesidad de

utilizar amplificadores para regenerar la señal, tema que se profundizará más adelante. Otro ejemplo, son las olas marinas y, en casos extremos los llamados tsunamis, que son generados por un efecto de propagación de ondas tipos solitón bajo un mecanismo combinado, donde el efecto de no linealidad combinado con olas de diferentes alturas ocasiona la propagación de ondas proporcionales a su altura. Como por ejemplo, el terremoto del 2011 en Japón, que fue de magnitud 9 en la escala de magnitud de momento (escala que sucede a la de Richter) y que generó un tsunami con olas de hasta 40.5 metros [24].



Figura 3.1. Recreación del solitón el miércoles 12 de julio de 1995, cuando un grupo de científicos que participaban en una conferencia sobre ondas no lineales en física y biología, en la Universidad Harriot-Watt, se reunió en el canal Unión, cerca de Edimburgo, para reproducir el primer “avistamiento” de una onda solitaria en dicho canal [25]

Los llamados anillos de vórtice son otro ejemplo ya que pertenecen a los solitones pesados y consisten en un fenómeno en forma de dona, donde los fluidos o gases giran en un anillo cerrado y normalmente circular. Su física es la misma que dota de estabilidad a los tornados, erupciones volcánicas y nubes de hongo y se pueden apreciar en el comportamiento de los delfines que los crean para su propio entretenimiento, tal como se observa en la figura 3.2 [26].



Figura 3.2 Los delfines generan anillos de vórtice agitando la punta de su aleta dorsal o moviendo rápidamente la cabeza. Esto provoca la rápida aceleración de una pequeña masa de agua. El arrastre en los bordes exteriores del paquete de agua de flujo rápido ralentiza el flujo en relación con el centro, lo que hace que los bordes se envuelvan sobre sí mismos, lo que da como resultado un vórtice en forma de nuez de fluido giratorio. [27], [28]



Figura 3.3. Nubes giratorias como ejemplos de vórtices de solitones en la atmósfera al norte de Australia, también se les llama “*morning glory*” [29]

En la figura 3.3 se observa otro ejemplo de solitón, unas nubes giratorias, llamadas “*morning glories*”, que pertenecen a los vórtices de solitones y que se relacionen con la

dirección específica de las brisas marinas durante los meses desde septiembre a noviembre (los únicos meses que se han notado) [29].

En los últimos años, se ha estudiado que las ondas no lineales localizadas contribuyen activamente en el transporte de excitaciones colectivas especialmente en medios químicos y biológicos, donde se ha observado que estas son independientes de las dimensiones lineales del sistema y de las condiciones iniciales y de frontera [23], [30].

Desde hace mucho tiempo se busca respuesta a la interrogante de ¿Cuál es el mecanismo que permite transportar la energía a través de las moléculas biológicas? La cual según algunos expertos se encuentra en los solitones, llamados en esta área bio-solitones y a los que se les atribuye la capacidad de atravesar “como fantasmas” las estructuras moleculares, para ser objeto de aplicaciones en ondas neuronales, el ADN y más recientemente como responsables de la locomoción de los seres vivos [25].

Ciertamente los solitones son uno de los fenómenos más fascinantes en dinámica no lineal debido a la localización universal espacial o temporal de sus formas de onda. Resumiendo la ubicuidad de los solitones se ha manifestado en las observaciones en hidráulica, plasmas, estructuras semiconductoras, láseres, los condensados de Bose-Einstein etc., a pesar de las diferentes ecuaciones de onda no lineal que los modelan [31]. Con respecto a este último punto se abordarán en las siguientes secciones los modelos matemáticos no lineales más resaltantes que describen el comportamiento de los solitones.

3.3 Solitón óptico

En el contexto de la óptica no lineal, los solitones se clasifican de dos formas: temporales, si el confinamiento de la luz ocurre en el tiempo y representan pulsos ópticos que mantienen su perfil, o espaciales, si el confinamiento se da en el espacio y representan haces guiados que permanecen confinados en las direcciones transversales, ortogonales a la dirección de propagación. Ambos tipos de solitones aparecen a partir de un cambio en la no linealidad del índice de refracción de un material óptico inducido por la intensidad lumínica, un fenómeno conocido, en la óptica no lineal como efecto Kerr óptico. La

dependencia en la intensidad del índice de refracción conduce a un autoenfoco espacial y también a una modulación temporal de autofase (*SPM*, por su nombre en inglés *self-phase modulation*), que son los mayores efectos en la no linealidad, responsables de la formación de solitones ópticos. Un solitón espacial se forma cuando el auto-enfoco del rayo óptico equilibra la dispersión que aparece inducida por el índice de refracción. En contraste, es la *SPM* la que neutraliza la dispersión natural de un pulso óptico, y lleva a la formación de solitones temporales. En ambos casos, el pulso (solitón temporal) o el haz (solitón espacial) se propagan a través del medio sin cambiar su perfil y se dice que el pulso está localizado o el haz está atrapado [32].

El primer ejemplo de solitón espacial aparece en el año 1964, cuando se descubre el fenómeno de los rayos ópticos propagándose en un medio no lineal, mientras que el primer ejemplo de solitón temporal está íntimamente relacionado con el descubrimiento del fenómeno de la transparencia autoinducida en un medio resonante no lineal. En este caso, un pulso óptico, con una energía y un perfil específico, se propaga a través del medio no lineal sin cambios, a pesar de que sufre pérdidas de absorción [32].

En 1973, se encontró otro ejemplo de solitón temporal, cuando Akira Hasegawa y Frederick Tappert (dos investigadores de los Laboratorios Bell), descubrieron que se podían transmitir pulsos luminosos cortos teóricamente sin dispersión a través de fibras ópticas con ciertas características, y que la propagación de tales pulsos se rige por la ecuación No Lineal de Schrödinger (*ENLS*, por su nombre en inglés *Nonlinear Schrödinger equation*). El descubrimiento de Hasegawa y Tappert permitió la concatenación entre las matemáticas de los solitones con la tecnología de las fibras ópticas, además con su descubrimiento quedó claro que las fibras ópticas tenían verdaderamente posibilidades de ser usadas en las telecomunicaciones [25].

Es necesario, para la generación de cualquier tipo de solitón, que se produzca una excitación no lineal lo suficientemente fuerte entre el haz de luz y el material en el que se propaga este haz. “Esta excitación requiere que la distancia de difracción del haz sea comparable con la distancia donde se manifiesta el auto enfocamiento del haz debido al medio no lineal [11]”. Los solitones espaciales, limitan sus distancias a centímetros por lo que son necesarias fuertes excitaciones de alguna fuente no lineal, mientras que los

solitones temporales generados en fibras ópticas “donde la no linealidad excitada es pequeña pudiendo ser esta tratada como un fenómeno de perturbación, y dando como resultado que las distancias de propagación en estos casos pueden llegar a ser de kilómetros” [11].

Una diferencia destacable entre los solitones espaciales y temporales se da con respecto a la dimensionalidad, ya que los solitones espaciales pueden tener hasta tres dimensiones mientras que los temporales se describen en una única dimensión. Esta múltiple dimensionalidad otorga a los solitones espaciales una mayor complejidad. Esta complejidad hace que para la mayoría de los medios no lineales, las simulaciones computacionales sean en muchos casos, la única herramienta disponible actualmente para realizar estudios de solitones [11].

3.4 Modelo matemático del solitón óptico

El fenómeno solitónico se presenta en diversas áreas científicas, sin embargo, los intentos teóricos por comprenderlos han tenido un avance notable especialmente en el área matemática, siendo el estudio de estas entidades un área activa de investigación fisico-matemática en la cual se han encontrado gran cantidad de ecuaciones diferenciales no lineales con soluciones de solitones, entre las cuales se encuentran las conocidas ecuaciones KdV (Korteweg-De Vries), NLS y la Seno-Gordon. De esta manera, se podría decir, que desde el punto de vista matemático el concepto de solitón es una construcción sofisticada basada en la integrabilidad de una clase de ecuaciones diferenciales no lineales [33].

Específicamente la ENLS constituye uno de los modelos más importantes de la modernidad, ya que aparece en muchas ramas de la física y matemáticas aplicadas. Por ejemplo, en la óptica no lineal como se mencionó anteriormente, las soluciones más conocidas que ofrece están vinculadas con las ondas solitarias o solitones [34].

A continuación, se propone un *ansatz* para deducir la ENLS, ecuación que posteriormente será solucionada analíticamente para encontrar el perfil de propagación del

solitón. Para la deducción se parte de la ecuación de onda de D' Alembert (3.1) que describe la variación en el tiempo y en el espacio de una onda:

$$\nabla^2 \vec{E}(\vec{r}, t) - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \vec{E}(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = 0 \quad 3.1$$

En donde:

c corresponde a la constante de la velocidad de la luz en el vacío

Se considera un vector de campo eléctrico $\vec{E}(\vec{r}, t)$ (3.2):

$$\vec{E}(\vec{r}, t) = \vec{E}_0(\vec{r}) e^{-in_0 \omega t} \quad 3.2$$

En donde:

$\vec{E}_0(\vec{r})$ corresponde al vector de amplitud del campo eléctrico

$n_0 = \frac{c}{v}$ es el índice de refracción

ω es la frecuencia angular

Sustituyendo la ecuación de 3.2 en la ecuación 3.1 se obtiene:

$$\nabla^2 \vec{E}_0(\vec{r}) e^{-in_0 \omega t} - \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 \vec{E}_0(\vec{r}) e^{-in_0 \omega t}}{\partial t^2} = 0 \quad 3.3$$

$$e^{-in_0 \omega t} \nabla^2 \vec{E}_0(\vec{r}) - \frac{1}{c^2} \vec{E}_0(\vec{r}) (-in_0 \omega)^2 e^{-in_0 \omega t} = 0$$

$$\nabla^2 \vec{E}_0(\vec{r}) - \frac{1}{c^2} \vec{E}_0(\vec{r}) n_0^2 \omega^2 = 0 \quad 3.4$$

Teniendo en cuenta las expresiones del cuadrado del vector de onda (3.5) y el número de onda en el vacío (3.6)

$$k^2 = n^2 k_0^2 \quad 3.5$$

$$k_0 = \frac{2\pi v}{c} = \frac{\omega}{c} \quad 3.6$$

Se obtiene:

$$\nabla^2 \vec{E}_0(\vec{r}) + n^2 k_0^2 \vec{E}_0(\vec{r}) = 0 \quad 3.7$$

Si se considera el estudio de un solitón óptico espacial, se debe tener en cuenta que cuando el haz de luz láser se propaga en un medio no lineal su intensidad modifica el índice de refracción, haciendo que este aumente (efecto Kerr óptico) generando un fenómeno de auto enfocamiento y contrarrestando el efecto de difracción que tiende a ocasionar una divergencia del haz. Debido a la no linealidad de tipo Kerr, el índice de refracción se escribe (3.8):

$$n = n_0 + n_2 |E|^2 \quad 3.8$$

En donde:

$|E|^2$ corresponde a la intensidad del haz de luz láser

n_0 es el índice de refracción lineal

n_2 es el índice de refracción no lineal

Para solucionar la ecuación 3.7, se considera que la dirección de propagación del campo coincide con el eje z, por lo que se propone el siguiente *ansatz*:

$$\vec{E}_0(\vec{r}) = \psi(\vec{r}) e^{-i\beta_0 z} \quad 3.9$$

En donde β_0 corresponde a la ecuación 3.10

$$\beta_0 = k_0 n_0 \quad 3.10$$

Sustituyendo las ecuaciones 3.10 y 3.9 en la ecuación 3.7, y desarrollando el laplaciano, se obtiene:

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} - 2i\beta_0 \frac{\partial \psi}{\partial z} + (n^2 k_0^2 - n_0^2 k_0^2) \psi = 0 \quad 3.11$$

A continuación, se considera que la envolvente transversal de campo varía más lentamente en la dirección de propagación, por lo tanto:

$$\left| 2\beta_0 \frac{\partial \psi}{\partial z} \right| \gg \left| \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} \right| \quad 3.12$$

Sustituyendo la ecuación 3.12 en la ecuación 3.11, haciendo aproximaciones convenientes y considerando, por simplicidad únicamente la expresión unidimensional, se obtiene:

$$i \frac{\partial \psi}{\partial z} = \frac{1}{2\beta_0} \frac{\partial^2 \psi}{\partial x^2} + n_2 k_0 |\psi|^2 \psi \quad 3.13$$

Para escribir la ecuación 3.13 de manera adimensional, es necesario definir variables X y Z que normalizan a x y z respectivamente, desde el punto de vista difractivo:

$$Z = \frac{z}{L_D} \quad 3.14$$

$$X = \frac{x}{X_0} \quad 3.15$$

$$L_D = n_0 k_0 X_0^2 \quad 3.16$$

$$L_{NL} = \frac{1}{|n_2| k_0 P_0} \quad 3.17$$

En donde:

X_0 representa el ancho del haz inicial

L_D es la longitud de difracción.

L_{NL} Longitud no lineal

P_0 representa la potencia implícita en la intensidad

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial X^2} \mp \frac{L_D}{L_{NL}} |\psi|^2 \psi \quad 3.18$$

La ecuación 3.18 es conocida como la ENLS, en ella el término $\frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial X^2}$ representa la difracción y $\frac{L_D}{L_{NL}} |\psi|^2 \psi$ representa la no linealidad.

Para solitones temporales, la ENLS matemáticamente es la misma, tal como se aprecia en la ecuación 3.19, sólo cambia su interpretación física, ya que, en ella, aunque el término $\frac{L_D}{L_{NL}}|\psi|^2\psi$ sigue representando la no linealidad, el término $\frac{1}{2}\frac{\partial^2\psi}{\partial T^2}$ representa la dispersión.

$$i\frac{\partial\psi}{\partial Z} = \frac{1}{2}\frac{\partial^2\psi}{\partial T^2} \mp \frac{L_D}{L_{NL}}|\psi|^2\psi \quad 3.19$$

La ecuación 3.19, al igual que la ecuación 3.18 está normalizada desde el punto de vista dispersivo en función de las siguientes variables adimensionales:

$$Z = \frac{z}{L_D} \quad 3.20$$

$$T = \frac{t}{T_0} = \tau - \frac{z}{V_g} = \tau - \beta_1 z \quad 3.21$$

$$L_D = \frac{T_0^2}{|\beta_2|} \quad 3.22$$

$$L_{NL} = \frac{1}{\gamma P_0} \quad 3.23$$

En donde:

T_0 representa el ancho del pulso incidente

L_D es la longitud de dispersión

L_{NL} Longitud no lineal

P_0 representa la potencia implícita en la intensidad

$V_g = \frac{1}{\beta_1}$ velocidad de grupo correspondiente a la suma de las componentes de señales individuales.

β_2 representa los efectos de dispersión de Velocidad de Grupo (V_g) de la onda

γ representa el parámetro no lineal y se define como $\gamma = \frac{n_2 \omega_0}{v A_{eff}}$

ω_0 es la frecuencia portadora de la onda

v es la velocidad de la onda

$$A_{eff} = \frac{\left(\iint_{-\infty}^{+\infty} |F(x,y)|^2 dx dy \right)^2}{\iint_{-\infty}^{+\infty} |F(x,y)|^4 dx dy} \quad \text{es el área efectiva o transversal}$$

De esta forma t se mide en un marco de referencia que se mueve con el pulso a la velocidad de grupo V_g ($t = (\tau - z)/V_g$) y z describe el eje axial de una fibra tipo kerr por la que se propaga el pulso.

Dependiendo del ancho del haz inicial X_0 o pulso inicial T_0 , para solitones espaciales o temporales respectivamente (característico del pulso en sí) y la potencia P_0 , los efectos dispersivos o no lineales pueden dominar a lo largo de la fibra. Es útil introducir dos escalas de longitud conocidas como longitud de dispersión (o difracción para solitones espaciales) L_D y longitud no lineal L_{NL} , ya que dependiendo de estas y la longitud de la fibra L , los pulsos pueden evolucionar de manera bastante diferente porque proporcionan las escalas de longitud en las que los efectos dispersivos o no lineales se vuelven importantes para el pulso [35], [36].

La relación entre la longitud de difracción o dispersión y la no linealidad, representa el cuadrado de N , conocido como el orden del solitón ($N^2 = \frac{L_D}{L_{NL}}$). El valor numérico de N no solo es de crucial importancia al momento de determinar la forma de la solución de la ENLS, sino que también ofrece una visión aproximada de los tres posibles regímenes de evolución del pulso dentro de la fibra [36].

Cuando la longitud de la fibra (L) es tal que $L \ll L_{NL}$ y $L \ll L_D$ ni los efectos dispersivos, ni los no lineales juegan un papel significativo durante la propagación del pulso. Cuando la longitud de la fibra es tal que $L \ll L_{NL}$ pero $L \sim L_D$, la evolución del pulso es gobernada por el efecto dispersivo y la no linealidad juega un rol minoritario. Cuando la longitud de la fibra es tal que $L \ll L_D$ pero $L \sim L_{NL}$ la evolución del pulso en la fibra se rige por la no linealidad, que conduce a la ampliación espectral del pulso [35].

3.4.1 Método de Fourier de división de pasos

El método de Fourier de división de pasos (SSFM, por su nombre en inglés *Split – Step Fourier Method*) es parte de la familia de métodos pseudo espectrales que proporciona una excelente metodología para resolver ecuaciones diferenciales parciales dependientes del tiempo [37].

El SSFM es una técnica que resulta fácil de implementar y de amplia difusión ya que combina rapidez de cálculo con precisión. Presenta ciertas limitaciones dentro de su ámbito de aplicación, pero se adapta muy bien al marco más general de las comunicaciones ópticas [38]

Para obtener una solución numérica a la ENLS se pueden aplicar métodos de diferencias finitas o espectrales. En este caso, no obstante, se emplea el SSFM, ya que se encuentra más extendido y consiste en dividir en pequeños intervalos, en una parte lineal y otra no lineal, una distancia determinada de propagación. De esta manera la ecuación 3.19 se separa en la parte de difracción o dispersión (según sea el caso) y la parte no lineal, como se muestra en las ecuaciones 3.20 y 3.21 respectivamente. Será la parte lineal la que se calcule mediante tratamiento espectral (dominio de las frecuencias), mientras que la no lineal se calcula en el dominio del tiempo, por esto se dice que es un método pseudo espectral [39].

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial T^2} \quad 3.24$$

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \mp \frac{L_D}{L_{NL}} |\psi|^2 \psi \quad 3.25$$

La ecuación 3.20 corresponde a la parte de dispersión de la ENLS, para resolverla se emplea la siguiente propiedad de la Transformada de Fourier (TF):

$$\mathcal{F} \left\{ \frac{\partial^n f(t)}{\partial t^n} \right\} = (i\omega)^n \mathcal{F}(f) \quad 3.26$$

Cabe destacar, para este caso, la TF representa un mapeo desde el tiempo (t) a la frecuencia espacial (w). Por lo tanto, aplicando 3.22 a la ecuación 3.20 se obtiene:

$$\frac{\partial \tilde{\psi}}{\partial Z} = -\frac{i}{2} (iw)^2 \tilde{\psi} \quad 3.27$$

En donde:

$$\mathcal{F}(k) = \tilde{\psi} \quad 3.28$$

Resolviendo la ecuación diferencial planteada en 3.23 por separación de variables se obtiene:

$$\psi = \psi_0 e^{-i\left(\mp \frac{L_D}{L_{NL}}\right)|\psi|^2 Z} \quad 3.29$$

Dependiendo de si la dispersión del pulso es anómala o normal, la solución de la ENLS permite describir solitones brillantes (físicamente es cuando el índice de refracción no lineal es positivo) (Figura 3.4, 3.5 y 3.6) u oscuros (físicamente es cuando el índice de refracción no lineal es negativo) (Figura 3.7, 3.8 y 3.9), respectivamente [34]. La colisión de los solitones se estudiará más adelante en la investigación orientada a los solitones biológicos.

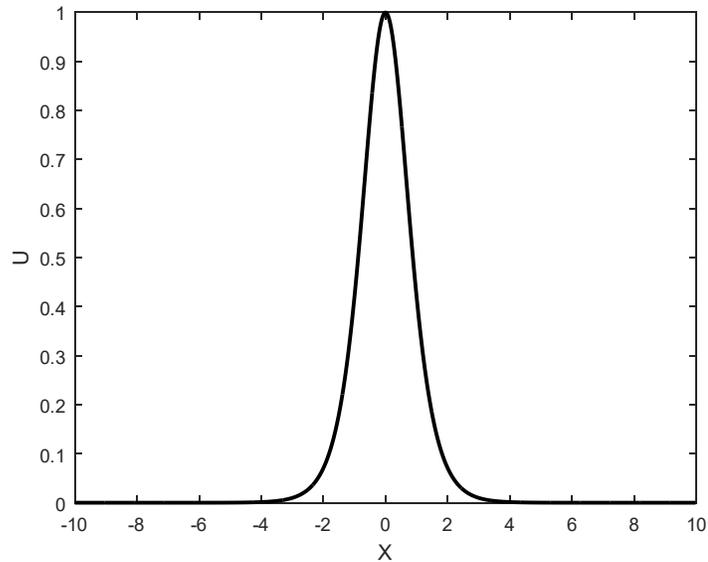


Figura 3.4. Solitón brillante en el plano

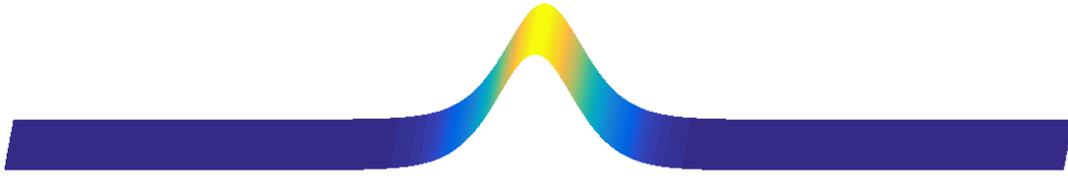


Figura 3.5. Vista frontal de la propagación de un solitón brillante

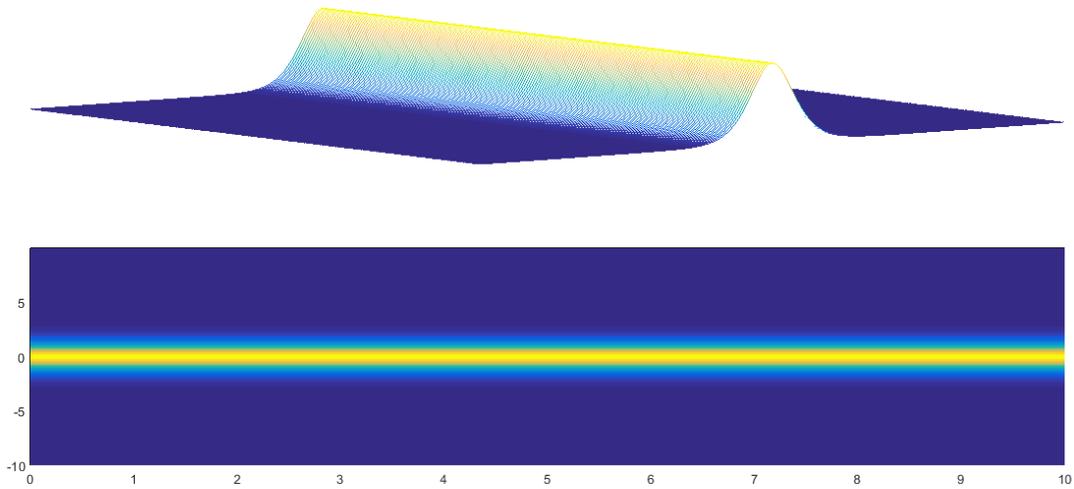


Figura 3.6. Vista lateral y superior de la propagación de un solitón brillante

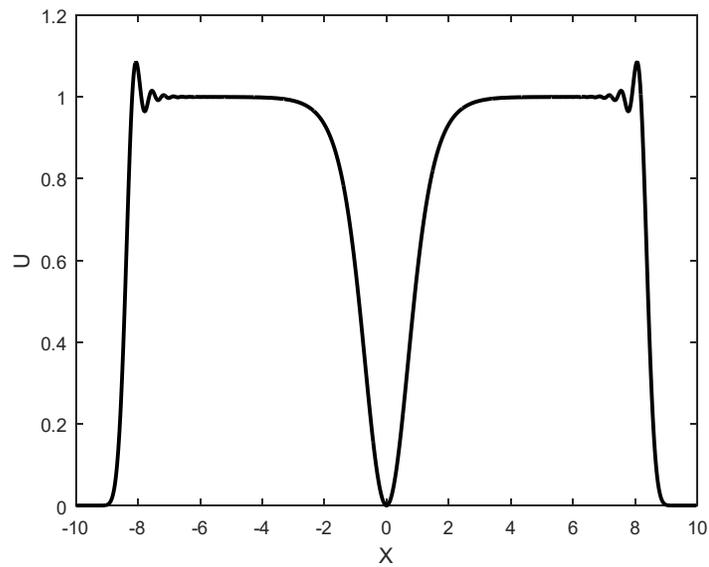


Figura 3.7. Solitón oscuro en el plano

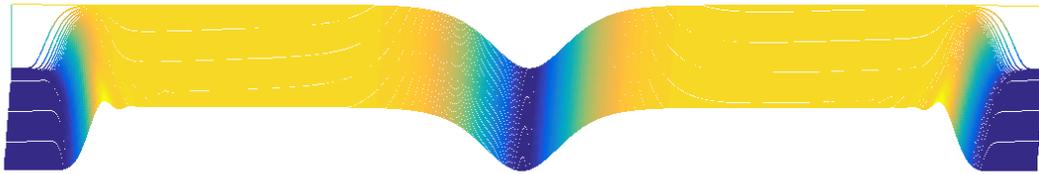


Figura 3.8. Vista frontal de la propagación de un solitón oscuro

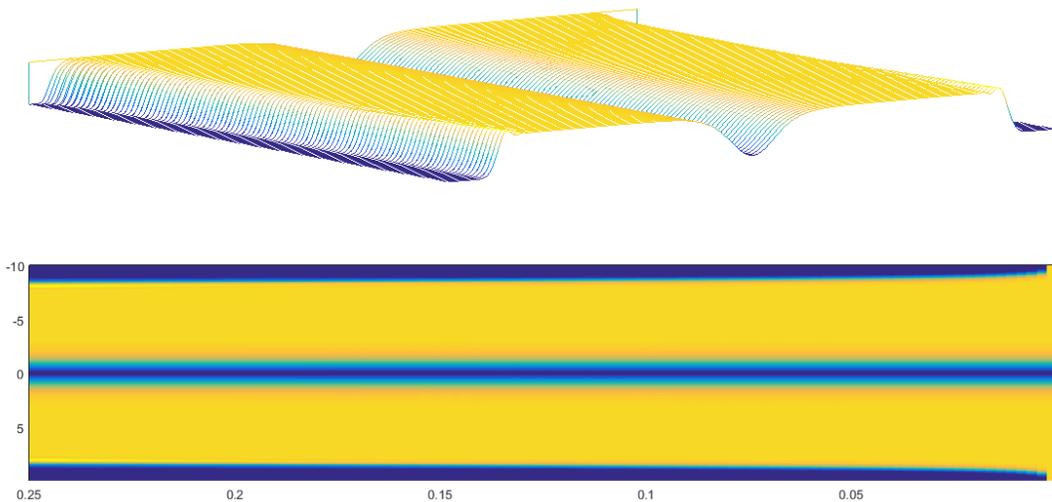


Figura 3.9. Vista lateral y superior de la propagación de un solitón oscuro

3.5 Solitón en medios biológicos

Los solitones son ondas localizadas que requieren la presencia de un entorno físico que les brinde condiciones específicas (no linealidad y dispersión) para garantizar su formación y propagación. Existen solitones de luz, agua y sonido que pueden interactuar fuertemente con otros solitones, pero después de esta interacción la forma y la estructura permanecen sin alterar. Esto significa que se penetran entre sí sin perder su identidad a largas distancias propagándose a dimensiones macro y microscópicas [40].

El medio biológico ofrece las condiciones ideales para la formación y propagación de los solitones, por lo que no es extraño que se hable de ellos al momento de explicar diferentes procesos. Por ejemplo, los solitones se han utilizado para explicar la propagación de señales de energía en bio membranas, en el sistema nervioso a través de la comunicación

entre neuronas, el movimiento en proteínas y ADN a bajas frecuencias, etc. Sin embargo, a pesar de contar con numerosas investigaciones en esta área, no se ha encontrado evidencia de solitones como un fenómeno biológico de un nivel superior [41].

El estudio de los solitones como parte de la biología inició en 1973 cuando Kislukha y Davydov propusieron un modelo para el transporte y almacenamiento de energía a través de solitones utilizando la ENLS en macromoléculas biológicas. Posteriormente, Scott sugirió la presencia de los solitones de Davydov en moléculas proteicas *alpha-helix* o alfa-helicoidales, las cuales están implicadas de muchas maneras en el transporte y acoplamiento de energía. Con ello, se demostró una eficiencia en la transferencia de la energía vibracional en sistemas biológicos por medio de solitones. En 1980 Englander *et al.* sugirieron por primera vez una teoría de excitaciones solitónicas como explicación a la naturaleza de los estados abiertos en polinucleótidos largos de doble hélice [23], [42].

En el 2005, Heimburg y Jackson propusieron el llamado modelo del solitón, el cual es una teoría termodinámica de la propagación del pulso nervioso entre neuronas, que se basa en la característica lipídica de la membrana celular en cuya transición del estado de fluido a gel sobre un rango de varios grados, ligeramente por debajo de la temperatura corporal, se generan condiciones de “no linealidad” y “dispersión” que propician la formación de un pulso de densidad autosostenida y localizada llamado solitón u onda solitaria [7].

Las investigaciones mencionadas son algunas de las tantas que se han hecho en el área, permitiendo resaltar como fenómenos no lineales, los solitones proporcionando nuevas herramientas en física y biología. La localización de energía no lineal es muy importante y constituye un concepto válido para una gran cantidad de sistemas [43]. Sin embargo, como ya se ha mencionado anteriormente, la presente investigación se centra en la teoría del solitón que constituye un modelo alternativo al modelo del potencial de acción propuesto por Hodgkin y Huxley [44], estudiado en el capítulo anterior y en el cual quedan interrogantes sin contestar: como los cambios de temperatura esperados al ser un modelo disipativo y que no se registran en los experimentos, los cambios mecánicos observados, así

como la explicación a los efectos de la anestesia en las neuronas para los que el modelo HH no presenta ningún argumento y para los que por el contrario la teoría del solitón ofrece explicaciones razonables.

3.6 Modelo del solitón

Las membranas biológicas, también llamadas membranas lipídicas, se pueden estudiar como un muro cuyos principales bloques son los lípidos y las proteínas (tal como se muestra en la figura 3.9), los cuales varían para hacer una composición específica acorde con la membrana [45]. La teoría del solitón se basa en particular en la conducta de fase de los lípidos, que son el mayor componente de la membrana celular y en la termodinámica de la misma [3].

Se piensa que el solitón del modelo propuesto por Heimburg y Jackson, consiste en una región de membrana lipídica ordenada que viaja al otro lado de la membrana líquida, tal como se muestra en la figura 3.10, con una velocidad algo menor que la velocidad del sonido en la membrana, aproximadamente 100 m/s , muy cercana a la de los nervios mielinizados [46].

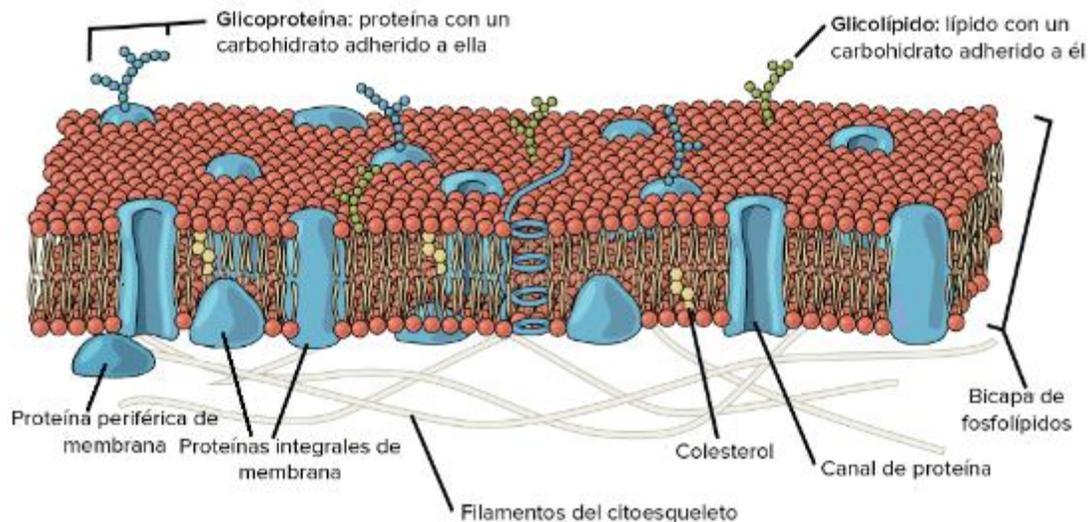


Figura 3.10. Membrana biológica, cuyos principales componentes son los lípidos (fosfolípidos y colesterol), las proteínas y grupos de carbohidratos que se unen a algunos de los lípidos y proteínas [47].

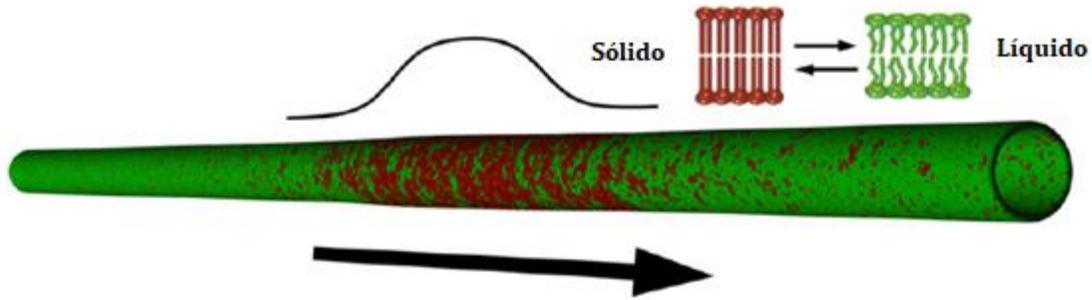


Figura 3.11. Representación esquemática de un solitón mecánico que viaja en una fibra nerviosa (según [45]). Pequeños cambios locales en el grosor son causados por transiciones de orden inducidas por presión en la membrana. Las regiones rojas corresponden a los lípidos ordenados en la membrana lipídica líquida (verde). En un nervio vivo, la extensión espacial del pulso es mucho mayor de lo que se muestra aquí [46].

Un prerequisite que establece la teoría del solitón es la transición de fusión en cadena de las membranas lipídicas, que en células biológicas se pueden encontrar algunos grados por debajo de la temperatura corporal. A temperaturas fisiológicas, el estado de la membrana biológica es fluido. La transición de fusión está vinculada a cambios de entalpía, entropía, volumen, área y grosor, etc. Esto implica que el estado de la membrana puede estar influenciado no sólo por la temperatura, sino también por la presión hidrostática y la presión lateral en el plano de la membrana. Debido al teorema de fluctuación-disipación, las fluctuaciones en entalpía, volumen y área en la transición están en un máximo. Por lo tanto, la capacidad calorífica y la compresibilidad del volumen de todos alcanzan su máximo. Simultáneamente, la escala de tiempo de relajación alcanza un máximo, causando que la compresión lateral de la membrana fluida aumenta la compresibilidad, lo que genera “no linealidad”. Experimentalmente se sabe que la compresibilidad es dependiente de la frecuencia, lo que se conoce como “dispersión”. Tanto la no linealidad como la dispersión son condiciones necesarias para la formación de solitones biológicos [3], tal como se ha estudiado para los solitones ópticos.

Las características de las membranas lipídicas ligeramente por encima de una transición son suficientes para permitir la propagación de solitones mecánicos a lo largo de cilindros de membrana. Los solitones son considerados en el modelo del solitón como un pulso piezoeléctrico, ya que consisten en una compresión de la membrana que está unida a una liberación reversible de calor, generando un engrosamiento, en el orden de 1 nm ($\sim 17\%$ del grosor del total de la membrana) y acortamiento simultáneo del axón

nervioso, que debido a las componentes electrostáticas de la membrana hace que el pulso posea una componente de voltaje, en el orden de los 50 *mV* como consecuencia de los cambios en su capacitancia [3], [46].

El proceso descrito en el modelo se considera reversible o también se le conoce como adiabático, ya que “no hay disipación de calor durante la transmisión del pulso”, es decir la producción latente de calor durante la transición de lípidos del estado fluido al gel luego se reabsorbe a medida que el sistema vuelve a su estado fluido, por lo que se dice que el calor reversible observado durante el potencial de acción es resultado de la entalpía de fusión de lípidos. Así el flujo de calor está relacionado con los cambios en la densidad de membrana y el potencial [7].

La teoría del solitón también ofrece una explicación a los efectos de la anestesia en las neuronas, argumentando que los anestésicos reducen los puntos de fusión de las membranas lipídicas. A dosis críticas la magnitud de este cambio es independiente de la naturaleza química de los fármacos anestésicos. Por esto se puede deducir cuantitativamente cuál es la energía necesaria para generar un solitón. En presencia de anestésicos la energía para generar un solitón es mayor, por lo que se inhibe la estimulación del pulso nervioso, lo que bloquea el envío de “sensaciones dolorosas” al cerebro. Es importante destacar que la presión hidrostática revierte los efectos de la anestesia, aumentando las temperaturas de fusión de las membranas lipídicas debido al exceso positivo de volumen de transición. Así la fusión de membrana resulta en eventos cuantificados en membranas lipídicas debido a fluctuaciones térmicas [3].

El modelo HH se basa en el flujo de corrientes iónicas atribuida a la apertura y cierre de canales específicos de proteínas mientras que el modelo del solitón defiende la formación de poros en forma de canal en los lípidos, que no se distinguen de la conductancia proteica, debido a los cambios de variables termodinámicas [3].

Otro aspecto notable del modelo del solitón y que lo caracteriza frente al modelo HH, es que, ante la colisión de los pulsos, no conduce la aniquilación de estos, sino les

atribuya la característica de la reflexión o penetración sin pérdidas, mientras que el modelo HH defiende la aniquilación de los pulsos debido a un período refractario o la reflexión / penetración sin pérdidas dependiendo de los parámetros del medio [48].

Para probar la plausibilidad de la teoría del solitón, se ha trabajado en numerosos experimentos, en los cuales a través de pruebas con monocapas lipídicas en fase agua-aire se ha demostrado la existencia de una onda solitaria y se ha medido su velocidad de propagación, la cual concuerda con la que presentan los pulsos nerviosos. Sin embargo, desde el punto de vista biológico, un modelo que representa de forma más real la constitución de la membrana celular es el de una bicapa lipídica. A través de las investigaciones realizadas por Pérez Camacho [44] se ha demostrado que: “estímulos térmicos, cerca de la transición de fase en una bicapa de lípidos, puede provocar la propagación de perturbaciones mecánicas”.

El modelo del solitón plantea una ecuación para la propagación del pulso de densidad ante la presencia de dispersión y no linealidad en una membrana cilíndrica similar a la del axón neuronal. Esta se estudiará en la sección siguiente.

3.7 Modelo del solitón en medios biológicos

Un camino para investigar la dinámica de procesos biológicos consiste en tratar de explicarlos mediante el comportamiento de ondas no lineales, más específicamente los bio-solitones. Estos últimos han sido profusamente estudiados como ondas neuronales, proteicas, locomoción, etc. en seres vivos [23]. La presente investigación abordará el modelo matemático del solitón, para describir la propagación y colisión de pulsos nerviosos de densidad localizada, bajo la presencia de los factores de no linealidad y dispersión que los generan.

La clave para comprender el fenómeno de bio-solitones inicia con el estudio del impulso nervioso cuyo tamaño no es notablemente grande, sin embargo, observaciones obtenidas de diversos experimentos demuestran que, para una neurona motora mielinizada,

la velocidad del impulso es de 100 m/s , con una amplitud de 10 cm durante 1 cm ; mientras que para fibras nerviosas lentas no mielinizadas las velocidades se reducen a $1 - 10 \text{ m/s}$, lo que genera un pulso de amplitud de $1 - 10 \text{ mm}$ [46]. De esta manera, los pulsos nerviosos son considerados fenómenos macroscópicos, por lo que el modelo del solitón que se describirá está basado en parámetros termodinámicos, como el volumen, la presión, la temperatura, etc.

La generación de bio-solitones se da cuando existe una transición de fase en la membrana lipídica como consecuencias de cambios de temperatura, presión hidrostática, densidad y presión lateral en el plano de la membrana lo que a su vez se vincula a cambios de entalpía, entropía, volumen, área y grosor [3].

Debido a la naturaleza termodinámica de la generación de bio-solitones en la membrana nerviosa, el modelo del solitón inicia con la ecuación de onda para cambios de densidad de área:

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial \tau^2} = \frac{\partial}{\partial z} \left(c^2 \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial z} \right) \quad 3.30$$

La ecuación 3.35, parte de la ecuación de Euler para fluidos compresibles no viscosos. En donde:

$\Delta \rho^A$ es la variación de la densidad de área;

τ representa el tiempo;

z corresponde a la posición a lo largo del axón nervioso;

c es la velocidad del sonido;

Si $c = c_0$ es constante se encuentra una relación para la propagación del sonido (Ecuación 3.36).

$$\frac{\partial^2 \rho}{\partial \tau^2} = c_0^2 \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \quad 3.31$$

En donde:

ρ corresponde a la densidad de área.

Debido a que la velocidad del sonido es una función sensible a la densidad cuando se presenta la transición de fusión en las bio membranas, esto se toma en cuenta en la expansión (hasta términos de orden cuadrático de la velocidad del sonido alrededor de su valor en la fase fluida) [3] tal como se aprecia en la ecuación 3.37:

$$c^2 = c_0^2 + p\Delta\rho^A + q(\Delta\rho^A)^2 + \dots \quad 3.32$$

En donde:

p y q describen la dependencia de la velocidad del sonido de la densidad cerca de la transición de fusión y son ajustados a datos experimentales.

La velocidad del sonido es dependiente de la frecuencia. Este efecto es conocido como dispersión. En orden de tomar en cuenta la dispersión, se agrega un segundo término a la ecuación 3.38 [3], que asume la forma:

$$-h \frac{\partial^4}{\partial z^4} \Delta\rho^A \quad 3.33$$

En donde

h es una constante.

Para ondas de sonido de baja amplitud, la ecuación 3.39 conduce a una relación de dispersión más simple:

$$c^2 = c_0^2 + (h/c_0^2)\omega^2 = c_0^2 + \text{const} \cdot \omega^2 \quad 3.34$$

Sin embargo, a falta de buenos datos sobre la dependencia de frecuencias de sonido en el régimen de los kilohertz, la ecuación 3.38 es el término de dispersión más natural.

Las membranas biológicas muestran transiciones de fusión de la cadena lipídica ligeramente por debajo de la temperatura corporal. En estas transiciones, la compresibilidad lateral de la membrana cambia como una función no lineal de la densidad de masa lateral.

El módulo de compresión también es una función de la frecuencia. Estos dos hechos conducen a la posibilidad de propagar mecánicamente solitones (o pulsos solitarios)[48].

La combinación de las ecuaciones 3.36, 3.37 y 3.38 conducen a una ecuación diferencial parcial dependiente del tiempo y la posición, que consiste en una expresión matemática para un solitón de propagación en un cilindro de membrana:

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial \tau^2} = \frac{\partial}{\partial z} \left[(c_0^2 + p \Delta \rho^A + q (\Delta \rho^A)^2 + \dots) \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial z} \right] - h \frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial z^4} \quad 3.35$$

La ecuación 3.40 describe la propagación del pulso de densidad longitudinal en nervios mielinizados, en donde:

$\Delta \rho^A$ es la variación en la densidad lateral de la membrana $\Delta \rho^A = \rho^A - \rho_0^A$;

ρ^A es la densidad lateral de la membrana;

ρ_0^A es densidad lateral en equilibrio de la membrana en fase fluida, cuyo valor obtenido experimentalmente es $\rho_0^A = 4.035 \times 10^{-3} \text{ g/m}^2$;

c_0 es la velocidad del sonido de baja amplitud, cuyo valor experimental es $c_0 = 176.6 \text{ m/s}$;

p y q son los parámetros que determinan la dependencia de la velocidad del sonido con la densidad. Estos dos parámetros constantes fueron obtenidos de forma experimental, tal como se explica en [45];

h es un parámetro que describe la dependencia de la frecuencia de la velocidad del sonido, correspondiente a la dispersión, es decir, se podría considerar el coeficiente de dispersión

Si la membrana está ligeramente por encima de la transición de fusión de las cadenas lipídicas, es de esperar que $p < 0$ y $q > 0$, además que h sea positiva [48].

La membrana nerviosa puede representar, como se ha mencionado anteriormente un comportamiento de no linealidad (cuando en la transición de fase de la membrana de estado gel a fluido, a medida que se acerca más al estado fluido aumenta la compresibilidad y al aumentar la densidad o presión esta disminuye) y dispersión (la compresibilidad generada

durante la transición es dependiente de la frecuencia) y se representan mediante la ecuación 3.40. Tanto la no linealidad como la dispersión son requisitos indispensables para generar un pulso de densidad auto sostenible y localizado en la membrana fluida. El pulso como se mencionó anteriormente consiste en un segmento de la membrana que localmente es encontrado en un estado sólido (gel). Conserva su amplitud, forma y velocidad mientras se propaga a lo largo del axón nervioso. Además, el pulso se propaga sobre largas distancias sin pérdida de energía [3].

Para trabajar la ecuación 3.40 de una forma más simple, se utilizan las siguientes variables adimensionales, extraídas de [4]:

$$u = \frac{\Delta\rho^A}{\rho_0^A}, \quad x = \frac{c_0}{\sqrt{h}}z, \quad t = \frac{c_0^2}{\sqrt{h}}\tau, \quad B_1 = \frac{\rho_0}{c_0^2}p, \quad B_2 = \frac{\rho_0^2}{c_0^2}q \quad 3.36$$

Despejando de las expresiones 3.41 correspondientes las variables $\Delta\rho^A, z$ y τ se obtiene:

$$\Delta\rho^A = u \rho_0^A, \quad z = \frac{\sqrt{h}}{c_0}x, \quad \tau = \frac{\sqrt{h}}{c_0^2}t, \quad 3.37$$

Sustituyendo las expresiones de 3.42 en la ecuación 3.40, se obtiene:

$$\frac{\partial^2 u \rho_0^A}{\partial \left(\frac{\sqrt{h}}{c_0^2}t\right)^2} = \frac{\partial}{\partial \left(\frac{\sqrt{h}}{c_0}x\right)} \left[(c_0^2 + pu \rho_0^A + q(u \rho_0^A)^2 + \dots) \frac{\partial u \rho_0^A}{\partial \left(\frac{\sqrt{h}}{c_0}x\right)} \right] - h \frac{\partial^4 u \rho_0^A}{\partial \left(\frac{\sqrt{h}}{c_0}x\right)^4}$$

Separando las constantes de los argumentos de las derivadas:

$$\frac{\rho_0^A c_0^4}{h} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \frac{\rho_0^A c_0^4}{h} \frac{\partial}{\partial(x)} \left[\left(1 + \frac{pu \rho_0^A}{c_0^2} + \frac{q(u \rho_0^A)^2}{c_0^2} \right) \frac{\partial u}{\partial x} \right] - \frac{\rho_0^A c_0^4}{h} \frac{\partial^4 u}{\partial x^4}$$

Sustituyendo B_1 y B_2 de la expresión 3.41, en la expresión anterior:

$$\frac{\rho_0^A c_0^4}{h} \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \frac{\rho_0^A c_0^4}{h} \frac{\partial}{\partial(x)} \left[(1 + B_1 u + B_2 u^2) \frac{\partial u}{\partial x} \right] - \frac{\rho_0^A c_0^4}{h} \frac{\partial^4 u}{\partial x^4}$$

Simplificando la expresión anterior:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \frac{\partial}{\partial(x)} \left[(1 + B_1 u + B_2 u^2) \frac{\partial u}{\partial x} \right] - \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} \quad 3.38$$

$$B(u) = 1 + B_1 u + B_2 u^2 \quad 3.39$$

Se sustituye la expresión 3.44 en la ecuación 3.43 y obtenemos:

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \frac{\partial}{\partial x} (B(u)) \frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial^4 u}{\partial x^4} \quad 3.40$$

La expresión 3.45 puede ser reconocida como una generalización de la ecuación de Boussinesq, que se sabe despliega soluciones de ondas solitarias localizadas exponencialmente los cuales se propagan sin distorsión para un rango finito de velocidades subsónicas. Experimentalmente, a través de una membrana lipídica sintética, se determinaron $B_1 = -16.6$ y $B_2 = 79.5$ [3]. De esta manera se establece una relación entre la ecuación 3.40 y la ecuación de Boussinesq.

El modelo del solitón ha sido utilizado en experimentos como los elaborados por González Pérez et al. [48], que se basaron en la estimulación simultánea ortodrómica (que se desarrolla en el sentido fisiológico normal o habitual) y antidrómica (que se mueve o conduce en el sentido contrario al fisiológico) del axón nervioso de una lombriz de tierra y de una langosta (con al menos 30 repeticiones en diferentes muestras) para propiciar la generación y colisión de pulsos nerviosos, y así estudiar su comportamiento. Estos resultados se compararon y confirmaron utilizando simulaciones basadas en la teoría y el modelo del solitón.

Como se sugiere en el párrafo anterior y basados en la teoría del solitón, los pulsos nerviosos pueden conducir a eventos de colisión y tales eventos pueden proporcionar información importante con respecto a la naturaleza de la transmisión de señales de información en neuronas. A pesar de su relevancia para la comprensión de la funcionalidad y del comportamiento neuronal, sorprendentemente poca atención se ha dado a tales fenómenos. El antecedente más importante se remonta a 1949, cuando Tasaki investigó por primera vez la colisión entre dos impulsos utilizando las fibras motoras que inervan el músculo sartorio del sapo. De sus experimentos, Tasaki concluyó que la colisión de dos

impulsos resulta en su mutua aniquilación. Desde que se realizó este experimento, poco trabajo adicional se ha realizado para confirmar o rechazar su hallazgo. Esto puede deberse en parte al hecho de que el resultado del experimento de Tasaki está de acuerdo con las predicciones del modelo HH. La importancia de una mayor investigación se destaca por el hecho de que los experimentos de colisión, complementado por la suposición de que los impulsos siempre se aniquilan entre sí, a menudo se utilizan para identificar axones que permiten llegar a células individuales en el sistema nervioso central [48].

3.8 Comparación entre el solitón biológico y el solitón óptico

La presente investigación busca vincular el modelo del solitón con modelos matemáticos conocidos, sobre todo en el campo de la óptica, para estudiar los bio-solitones, como es la ENLS. En esto radica la importancia de la comparación entre solitones ópticos y solitones biológicos específicamente los estudiados en el modelo del solitón para las membranas nerviosas.

Solitón óptico: aparece a partir de un cambio en la no linealidad del índice de refracción de un material óptico inducido por la intensidad lumínica, fenómeno conocido como efecto Kerr óptico.

Solitón biológico: aparece cuando la membrana lipídica exhibe no linealidad (cuando se hace compresible al máximo cerca de la transición y disminuye la compresibilidad al aumentar la densidad o presión) y dispersión (cuando la compresibilidad lipídica es dependiente de la frecuencia para la compresibilidad de área y volumen) [7].

Solitón óptico: consiste en un pulso que mantiene un balance entre la no linealidad y dispersión del medio.

Solitón Biológico: consiste en una región de membrana lipídica ordenada que viaja en al otro lado de la membrana líquida con una velocidad algo menor que la velocidad del sonido en la membrana.

Una de las principales características desde el punto de vista biológico que mantienen ambos solitones es la capacidad de colisionar sin aniquilarse, ya que estos se penetran o se reflejan dependiendo de las condiciones dadas.

3.9 Comparación entre el modelo HH y el modelo del solitón

El modelo HH describe la propagación del pulso nervioso desde un punto de vista eléctrico, esto es un logro notable en el campo de la fisiología. Ha dado forma al pensamiento de una disciplina completa durante décadas. Sin embargo, este no puede explicar varios fenómenos no eléctricos como el hallazgo de cambios de calor reversibles, los cambios en el grosor del nervio y la contracción de este en experimentos mecánicos y ópticos. El modelo de solitones es un modelo alternativo que puede describir convincentemente algunos de las observaciones inexplicables encontradas en los experimentos. También genera eventos similares a canales iónicos y proporciona una explicación razonable para el efecto de la anestesia general en los nervios [3]. Para garantizar una mejor comprensión de ambos modelos, se listarán a continuación las características más destacables de cada uno de ellos, según lo referido por Appali et al. en [3] y en [7] y por González Pérez et al. en [48]:

- **Modelo HH:** es basado en consideraciones microscópicas sobre el comportamiento únicamente de proteínas.
- **Modelo de bio solitón:** se basa en la termodinámica macroscópica e implica un rol de todas las variables termodinámicas.
- **Modelo HH:** el potencial de acción se debe a la corriente eléctrica conducida a través de la membrana por canales iónicos que actúan como resistencias.
- **Modelo de bio solitón:** el pulso nervioso es un solitón electromecánico acoplado a la transición lipídica en la membrana.

- **Modelo HH:** la propagación del pulso nervioso se explica como un movimiento de pulso auto regenerador de descargas capacitivas locales a través de las resistencias seguidas de la recarga del condensador.
- **Modelo de bio solitón:** el solitón es consecuencia de la no linealidad de las constantes elásticas cerca de la transición de fusión de la membrana lipídica y la dispersión.
- **Modelo HH:** es consistente con las corrientes de iones cuantificadas atribuidas a la apertura y cierre de canales específicos de proteínas
- **Modelo de bio solitón:** es consistente con la formación de poros en forma de canal de membranas lipídicas que no se distinguen de la conductancia proteica.
- **Modelo HH:** es basado en corrientes iónicas a través de resistores (canales proteicos) y es por lo tanto de naturaleza disipativa. No se explican cambios de calor y mecánicos, aunque por su naturaleza se espera la generación de calor.
- **Modelo de bio solitón:** el pulso no disipa calor porque está basado en un proceso adiabático. Este proceso consta de dos fases: la primera en la que se libera calor y la segunda en la que este calor se reabsorbe, por lo que se considera de naturaleza reversible.
- **Modelo HH:** el modelo HH genera un período refractario (mínima distancia entre pulsos) e hiperpolarización como consecuencia de la dependencia del tiempo del canal de conducción.
- **Modelo de bio solitón:** genera un período refractario e hiperpolarización como consecuencia de la conservación de la masa.
- **Modelo HH:** exhibe 2 regímenes, el de aniquilación y reflexión (o penetración) dependiendo de los parámetros ($2,46 \text{ mV} < E_k < 2.40 \text{ mV}$).
- **Modelo de bio solitón:** al momento de colisionar los pulsos nerviosos, el modelo del solitón exhibe solo un único régimen de reflexión (o penetración) de los pulsos.

- **Modelo HH:** propone una hipótesis sólo de naturaleza eléctrica y no contempla alguna variable termodinámica.
- **Modelo de bio solitón:** adicional a los cambios en el potencial eléctrico y la carga de la membrana, el pulso de propagación está asociado con cambios de temperatura, presión lateral, área y longitud. El pulso nervioso está acompañado de cambios de grosor y longitud.

Ambas teorías describen la existencia del pulso de voltaje en el pulso nervioso de propagación. En el modelo HH, el cambio de potencial en sí mismo es la señal, mientras que en el modelo del solitón es un aspecto inseparable de un pulso adiabático más genérico que implica cambios en todas las variables [3].

Una interrogante recurrente que surge después de estudiar ambos modelos es ¿se pueden combinar estos?, a lo que Appali et al. en [3] contestaron con una negativa, basándose en que los procesos dominantes son los reversibles, ya que las características disipativas no han sido fácilmente observadas en los experimentos. Además, añade que el modelo del solitón tiene más poder predictivo debido al estricto acoplamiento de diferentes variables termodinámicas.

Es importante destacar que, aunque la ecuación que describe el modelo HH tiene una estructura similar a la ecuación del modelo del solitón, no existe una teoría general para la conductancia dependiente del voltaje y el tiempo (característica del modelo HH) que las pueda relacionar, ya que estos valores deben ser determinados empíricamente a partir de datos de fijación de voltaje. Esto hace que dependiendo de la especie en seres vivos cuyo axón sea objeto de estudio, varíen los parámetros a incluir en la ecuación, llegando, en la especie humana a encontrarse hasta 66 parámetros lo que imposibilita hacer una declaración genérica sobre el proceso de colisión del pulso [48].

Capítulo 4

Señales bioeléctricas del estómago

4.1 Introducción

Una señal es un modo de transmisión de información, que al detectarla y estudiarla permite obtener información sobre su origen y la fuente que la generó. Las bioseñales por su parte, son generadas en los diferentes sistemas fisiológicos del organismo y su captación permite extraer información sobre el funcionamiento de los diferentes órganos para poder emitir un diagnóstico [49]. Las señales bioeléctricas representan variables fisiológicas que pueden ser un voltaje muy pequeño, como el obtenido en un electroencefalograma, o voltajes de mayor magnitud, como los que se relacionan con un electrocardiograma [50].

Las descargas eléctricas que controlan las contracciones rítmicas de órganos como el corazón, detectadas a través de electrocardiogramas son análogas a las detectadas a través de un electrogastrograma permitiendo la detección del ritmo eléctrico del estómago, que es para la presente investigación, el órgano de mayor interés.

Explicando someramente, el estómago funciona como un depósito de alimentos, por lo que el contenido nutricional se puede descomponer mecánica y químicamente para producir un líquido (quimo), que luego se puede liberar en el duodeno a una velocidad controlada, lo que permite la máxima absorción de nutrientes. Este control se logra mediante mecanismos de retroalimentación desde el estómago y el intestino delgado, que activan el nervio vago y una serie de hormonas, provocando la desaceleración del vaciado gástrico. Cuando la comida entra en el estómago, se producen reflejos de relajación para acomodar la comida o el líquido (acomodación gástrica). El estiramiento del esófago y el estómago produce un reflejo vaso vagal que hace que el fondo y la parte superior del cuerpo se relajen, permitiendo que los alimentos ingresen al estómago sin aumentar la presión gástrica. Después de la ingesta de alimentos, las ondas de contracción del músculo liso se mueven desde el cuerpo medio del estómago hasta el píloro [51].

Al igual que en el corazón, en el estómago al generador de este ritmo eléctrico regular llamado Ritmo Eléctrico Basal (RBE) se le llama marcapasos [52]. La frecuencia de estas ondas lentas está controlada por células intersticiales de Cajal (ICC, por sus siglas en inglés *Interstitial Cells of Cajal*) situadas en la parte superior de la curvatura mayor a una frecuencia máxima de tres ondas por minuto durante el estado postprandial (después de ingerir alimentos). Las ondas aumentan en amplitud y velocidad a medida que se acercan al píloro, provocando el cierre de este. El contenido gástrico se mueve hacia el estómago distal (la parte más baja del estómago) y se fuerza contra el píloro cerrado. Cada vez que esto ocurre, una pequeña cantidad de líquido sale del estómago a través del píloro, mientras que los sólidos son empujados hacia atrás hasta la mitad del estómago. Esto permite la descomposición física de los sólidos y la mezcla con los jugos gástricos. Los líquidos no calóricos se vacían del estómago inmediatamente a una velocidad directamente proporcional al volumen en el estómago. Por el contrario, el contenido sólido debe descomponerse en partículas más pequeñas antes de pasar al duodeno [51]. (Para mayor información al respecto, revisar el apéndice I)

En capítulos anteriores se han estudiado los potenciales de acción, según lo propuesto en el modelo HH, y bio-solitones, según lo propuesto en el modelo del solitón, ambos como alternativas para explicar la comunicación entre células, dado que esta comunicación es prácticamente la base del funcionamiento del cuerpo humano, cuya organización se da por niveles que se construyen uno sobre otros. En esta organización las células constituyen tejidos y estos de manera más compleja órganos, que conforman sistemas con funciones específicas [53], por las cuales se generan diferentes señales bioeléctricas. El presente capítulo se enfoca en el estudio de las señales bioeléctricas generadas en el sistema nervioso entérico, específicamente el estómago, ¿cómo se originan estas señales?, la relación que guardan con los potenciales de acción estudiados en capítulos anteriores y por consiguiente la posible relación que guardan con los solitones electromecánicos.

4.2 Señales bioeléctricas

Las señales biológicas, o bioseñales, son registros de espacio, tiempo o espacio-tiempo de un evento fisiológico. La actividad eléctrica, química y mecánica que ocurre durante este evento biológico a menudo produce señales que pueden ser medidas y analizadas. Las bioseñales por tanto, contienen información útil que se puede utilizar para comprender los mecanismos fisiológicos subyacentes de un evento biológico específico o sistema [54].

Las señales bioeléctricas, como también se les conoce, se pueden agrupar en dos tipos fundamentales de señales desde el punto de vista de su significado biológico, el primero corresponde a los potenciales registrados como consecuencia de la actividad de todos o parte de los elementos celulares de un tejido, en este grupo cabe incluir los registros del tipo de electroencefalograma (EEG), electrocardiograma (EKG), electrorretinograma (ERG), potenciales evocados, electrogastrogramas (EGG) etc. El segundo tipo corresponde al registro de la actividad individual celular como el potencial de acción de una fibra muscular o nerviosa, en cuyo caso el investigador suele estar más interesado en la forma de la secuencia temporal de la aparición de potenciales de acción que en la forma individual de estos. Un caso intermedio entre los dos extremos corresponde al electromiograma (EMG), en que se registra la actividad de la unidad funcional (unidad motora) que, a su vez corresponde, a la actividad sincronizada de las fibras musculares que la forman [16].

Las medidas médicas pueden agruparse en diversas categorías: biopotenciales, mecánicas, acústicas, imágenes, impedancias, señales bio magnéticas y señales bioquímicas [49]. En el presente capítulo se estudiarán específicamente los biopotenciales (potenciales eléctricos producido por células excitables) del estómago.

4.3 Generación de señales bioeléctricas

Cada cuerpo biológico genera impulsos eléctricos que dependen de la actividad que se está realizando, independientemente de que sea una actividad mental o una actividad corporal. Estos potenciales eléctricos son generados por células llamadas células excitables (células musculares, células secretoras y neuronas) y su actividad electroquímica. Todos los

impulsos que genera un cuerpo biológico se denominan impulsos bioeléctricos. Según el tipo de actividad y la zona corporal que las genera, las señales tienen un comportamiento eléctrico característico, como se puede ver en la tabla 4.1 [50]. (Sí se quiere profundizar en la generación de impulsos nerviosos, se recomienda revisar los capítulos 2 y 3 de la investigación).

Los datos de la tabla 4.1 proporcionan datos que depende de la persona, permitiendo caracterizar esta información y usarla como elemento de control para el diagnóstico de patologías.

Tabla 4.1. Características de las diferentes señales bioeléctricas [50]

Tipo de señal bioeléctrica	Rango de amplitud	Rango de Frecuencia
Actividad eléctrica cardiaca	0.5 – 4 <i>mV</i>	0.01 – 250 <i>Hz</i>
Actividad eléctrica del cerebro	5 – 300 μV	<i>DC</i> – 150 <i>Hz</i>
Actividad eléctrica gástrica	10 <i>Mv</i> – 1 <i>mV</i>	<i>DC</i> – 1 <i>Hz</i>
Actividad eléctrica nerviosa	0.01 – 3 <i>mV</i>	<i>DC</i> – 1 <i>kHz</i>
Actividad eléctrica de la retina	0 – 900 μV	<i>DC</i> – 50 <i>Hz</i>
Actividad eléctrica muscular	0.1 – 5 <i>mV</i>	<i>DC</i> – 10 <i>kHz</i>

4.3.1 Generación y estudio de señales bioeléctricas en el estómago

La motilidad del estómago y el intestino está coordinada por eventos bioeléctricos conocidos como ondas lentas. Las ondas lentas se generan y propagan a través de una red especializada de células conocidas como las ICC (que se entrelazan a lo largo de la musculatura gastrointestinal (GI) para mediar la comunicación entre el Sistema Nervioso Autónomo y el músculo liso), a través de un proceso de “arrastre”, que se produce sobre un gradiente de frecuencias intrínsecas en la dirección anterógrada (que se mueve/extiende hacia adelante) en gran parte del tracto gastrointestinal. En los seres humanos, la actividad de onda lenta gástrica normal se produce en alrededor de 3 ciclos por minuto (cpm), y se origina en un región de marcapasos en el cuerpo medio/superior de la mayor curvatura del

estómago y se propaga distalmente, de forma organizada desde la región del marcapasos formando rápidamente una banda de actividad (frentes de onda en anillo) hacia el antro distal (figura 4.1) [55], [56], [57]. (En esta sección se tratará a los impulsos nerviosos como potenciales de acción únicamente, porque en cuanto al Sistema Nervioso Entérico (SNE) el estado del arte así lo refleja)

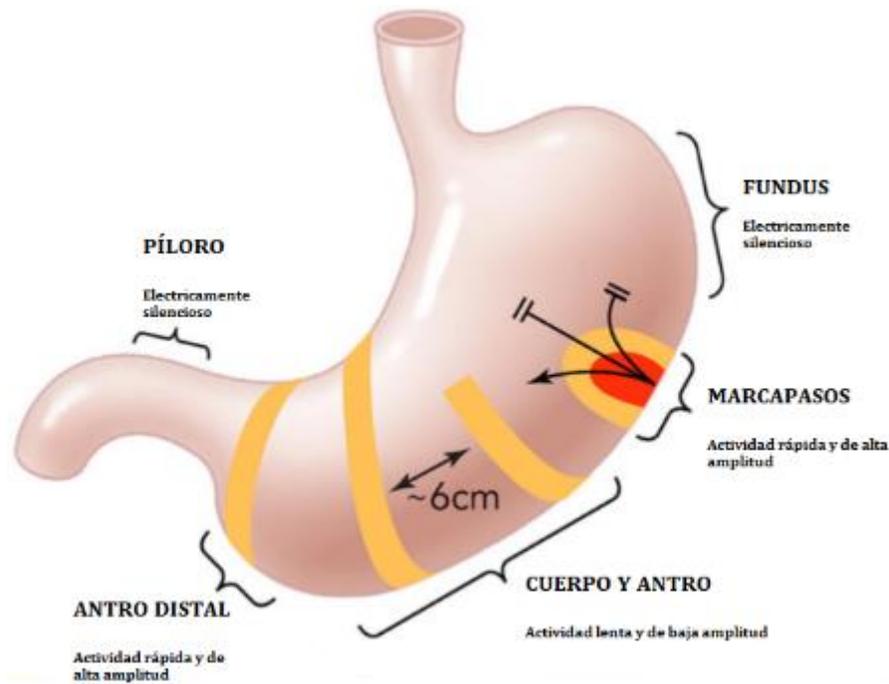


Figura 4.1. Generación de ondas lentas en el estómago: La frecuencia de onda lenta promedio es constante a través del estómago a 2.83 ± 0.35 cpm. Se localizó una zona de transición de alta amplitud y alta velocidad en el antro distal, donde tanto la amplitud como la velocidad se duplican dentro de una zona de aproximadamente 10 mm [56].

El REB (potencial de membrana que oscila espontáneamente) genera potenciales de acción en las células marcapasos y estos se transmiten a través de las láminas de músculo liso. Por tanto, el músculo exhibe su actividad contráctil incluso en el estado de reposo. Esta actividad contráctil puede incrementar o disminuir su amplitud y frecuencia por factores que controlan la actividad eléctrica (señales nerviosas, paracrinas y endocrinas) de las membranas de las células del músculo liso [58].

Se sabe que las células del músculo liso tienen una actividad mecánica que puede ser modificada por los nervios autonómicos que llegan a ellas. De esta manera, en al menos varios lugares del tubo digestivo, las células nerviosas no hacen contacto directo con las

células musculares, sino que constituyen sinapsis con las ICC y estas a su vez se comunican con las células musculares vecinas [59].

Los cambios eléctricos son de diferente forma y amplitud en diferentes regiones del estómago. El potencial de membrana es relativamente estable en la región del fondo o *fundus*, pero se puede registrar una onda lenta en el resto del estómago. Esta onda lenta tiene una amplitud relativamente pequeña en el cuerpo del estómago, pero su amplitud aumenta progresivamente en las regiones más cercanas al píloro, tal como se muestra en la figura 4.4. La frecuencia de las ondas lentas se mantiene (3 cpm) en las diferentes regiones porque son impulsadas por las mismas células marcapasos. En el músculo liso gástrico, existe un potencial umbral de acción, un potencial de generación y la contracción del músculo. Cuando el potencial de membrana durante la onda lenta supera el umbral, se produce la contracción (figura 4.2). Cuanto mayor es la despolarización y más tiempo permanece el potencial de membrana por encima del umbral, se generan más potenciales de acción y se desarrolla mayor tensión [58]. (Para profundizar en lo referente al potencial de acción, revisar el capítulo 2)

En el antro, los potenciales de acción exhiben una fase inicial de despolarización rápida, seguida de una fase de meseta larga. La fase de despolarización rápida es causada por Ca^{2+} . La entrada en las celdas a través de los canales regulados por voltaje y la fase de meseta se debe a la entrada de Ca^{2+} y Na^+ a través de canales más lentos dependientes de voltaje. La afluencia de Ca^{2+} conduce a la contracción del músculo. En el antro terminal, se producen picos de potencial de acción en las mesetas de las ondas lentas. Los trenes de potencial de acción que ocurren durante la fase de meseta provocan contracciones vigorosas en el antro y estas pueden conducir al vaciamiento gástrico [58].

El estiramiento o distensión de las paredes del estómago aumenta la tensión (el reflejo miogénico o “mecánico”, consiste en que el músculo liso de un vaso intestinal se contrae al aumentar la presión transmural (diferente entre la presión interna y externa) o viceversa). Los niveles elevados de hormonas como la gastrina circulante o la estimulación del nervio vago también conducen a una mayor fuerza de contracción. Este efecto se debe a un aumento en la amplitud y duración de la despolarización de onda lenta (Figura 4.2). La estimulación de los nervios simpáticos adrenérgicos del estómago o el aumento de los

niveles de CCK, secretina o GIP en la sangre resulta en hiperpolarización de la membrana, menos potenciales de acción y relajación del músculo (Figura 4.2). Se activan los nervios simpáticos durante el ejercicio y, por tanto, la motilidad del tracto gastrointestinal disminuye [58], [60].

Varias técnicas de simulación de ondas lentas han demostrado que la propagación de ondas lentas gástricas exhibe variaciones interregionales significativas dentro del estómago. En el colon, la dirección del gradiente de potencial de membrana en reposo a través de la pared colónica se invierte en comparación con el estómago y el intestino. Finalmente, las ondas lentas gástricas se incorporan a una frecuencia singular en el estómago sano, mientras que en el intestino las ondas lentas ocurren en múltiples frecuencias organizadas en mesetas a lo largo del órgano, cada una gobernada por un marcapasos independiente, formando efectivamente un gradiente escalonado de frecuencia decreciente a lo largo del intestino. Las revisiones anteriores han cubierto estudios que han intentado unificar tres aspectos en un solo modelo prescribiendo parámetros en el modelo celular para reproducir la frecuencia intrínseca, los gradientes de potencial de membrana en reposo y las velocidades de conducción en cada región del estómago [57].

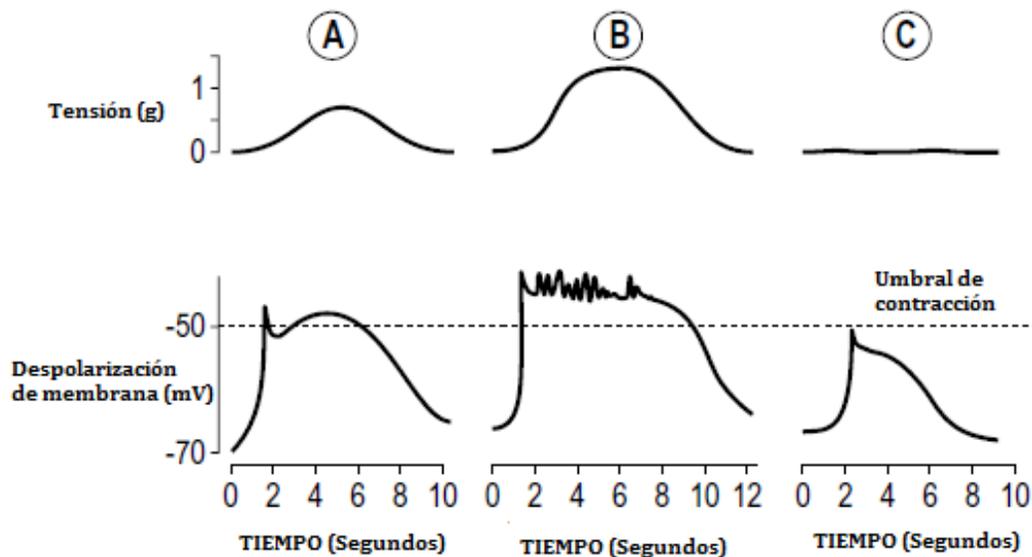


Figura 4.2. Control de la contracción del músculo liso en el antro del estómago. (A) Registros eléctricos del potencial de membrana en ausencia de mediadores químicos. (B, C) Efectos de mediadores químicos sobre los cambios eléctricos de la membrana y la fuerza contráctil [58].

Sin embargo, es importante destacar que los estudios de modelado de órganos completos de ondas lentas se han centrado principalmente en el estómago, donde tanto en vivo e in vitro los datos son más abundantes. Además, también hay incertidumbre sobre si en algunos de los intestinos "anormales", las ondas son verdaderamente disrítmicas (anormales en el ritmo), o más bien ocurren como comportamientos estocásticas que son parte del ritmo natural y/o dinámico de las interacciones entre mesetas intestinales de ondas lentas [57].

Las anomalías en la actividad de ondas lentas (“arritmias gástricas”: ausencia de ritmo; “disritmias gástricas”: anormalidades del ritmo- ambos términos se usan como sinónimos) se han relacionado con importantes trastornos de la motilidad gástrica como dispepsia funcional (grupo de síntomas que se originan en el tracto gastrointestinal superior (estómago e intestino delgado superior) en ausencia de cualquier causa estructural (orgánica) o enfermedad metabólica que pudiera explicar los síntomas) y gastroparesia (vaciamiento gástrico retardado, sin ninguna evidencia de obstrucción mecánica) [55]. Por esto es de gran interés clínico el conocimiento de los mecanismos subyacentes a los trastornos de la motilidad gástrica y su asociación con las arritmias de onda lenta.

Anteriormente se habían informado disritmias en humanos donde el número limitado de electrodos de registro restringía sus métodos al análisis basado en frecuencia. En estos estudios de “baja resolución”, las arritmias se caracterizaron por aumentos en la frecuencia, amplitud y morfología de las ondas lentas. La frecuencia de onda lenta antral más alta para todos los sujetos osciló entre 4,5 y 8,3 cpm, siendo la frecuencia máxima media 2,32 veces mayor que la frecuencia de referencia. Cuando se aplicaron técnicas de mapeo de “alta resolución” (con un mayor número de electrodos) a pacientes con gastroparesia, se observaron arritmias espaciales complejas en 11 de los 12 pacientes. El estudio reveló nuevas categorías de actividad humana anormal de ondas lentas en forma de iniciación y conducción anormal. Estos eventos a menudo ocurrieron a la frecuencia de onda lenta normal de 3 cpm, lo que significa que tal actividad podría perderse fácilmente en grabaciones que carecen de una resolución espacial adecuada [56].

Vale la pena señalar que, aunque el objetivo de las investigaciones consultadas ha sido desarrollar modelos capaces de realizar simulaciones predictivas de funciones

fisiológicas, ningún modelo en su estado actual puede lograr de manera realista este ambicioso objetivo de una manera que imite eventos biológicos reales. En cambio, se desarrollan modelos matemáticos para representar mecanismos electrofisiológicos a escalas biofísicas discretas de la manera más simple y precisa posible, con información de datos experimentales en cada escala, y luego se intenta vincular los mecanismos a través de estas escalas [57].

4.4 Relación de las señales bioeléctricas del estómago con bio-solitones

Las ICC de marcapasos generan y propagan ondas lentas a las células del músculo liso (SMC, por sus siglas en inglés *Smooth Muscle Cell*) que producen contracciones, como se mencionó en la sección anterior [61]. Por lo que se puede afirmar que la actividad GI, específicamente lo concerniente a su motilidad, tiene como actores principales a células excitables y que el funcionamiento de estas es objetivo viable para la comprensión de los trastornos funcionales y de motilidad del SNE [62].

La actividad molecular de las células excitables que integran el SNE, se ha estudiado hasta el momento, dependiente de la conductancia iónica del potencial de membrana, modelada utilizando el enfoque de Hodgkin & Huxley, y aplicándose sobre múltiples tipos de conductancia para modelar el cambio en ondas lentas [57], ya que siguiendo el modelo HH, los canales iónicos sensibles al voltaje son las principales unidades moleculares que generan y regulan la actividad eléctrica cíclica del tracto GI [62]. Sin embargo, se han presentado dificultades en este enfoque ya que según Beyder y Farrugia [62] el canal iónico que da lugar a la corriente del marcapasos que inicia la onda lenta aún no está establecido.

Estas dificultades al momento del desarrollo de investigaciones y vacíos de información dan lugar a la posible aplicación de modelos alternativos al HH, como por ejemplo el modelo del solitón abordado en el capítulo 3.

Según Strege et al. en [63] el bloqueo de canales de potasio por efecto de un anestésico como la lidocaína y el QX314 derivado de la misma, reduce la tasa de aumento de onda lenta, aumentando la duración de la misma y disminuyendo su frecuencia. Este efecto puede abordarse desde el modelo solitónico, como una reducción del punto de fusión de la membrana lipídica que impide o dificulta la estimulación del pulso nervioso [3].

Además, aunque en [57] se explica que relacionar la actividad de ondas lentas a nivel de todo el órgano con células individuales específicas es un aspecto desafiante. Dado que conceptualmente, los modelos de múltiples escalas representan ondas lentas en un sentido espacialmente promediado, lo que significa que el "continuo" representa una actividad promedio de un grupo de los mismos tipos de células dentro de la vecindad inmediata en el tejido subyacente, en lugar de canales iónicos individuales. Las escalas espaciales de nivel superior también siguen siendo una aproximación particularmente útil de ondas lentas en el estado en vivo. Por lo que, un fenómeno como la colisión de ondas lentas en el estómago (Figura 4.3) puede estudiarse como un fenómeno de comportamiento solitónico, siempre que se considere la escala apropiada de modelos de acuerdo con el nivel de los mecanismos.

La colisión de ondas lentas es considerada como un trastorno de disritmia gástrica en el cual dos o más frentes de ondas lentas independientes que se propagan en direcciones opuestas chocan. La presencia de frentes de onda en colisión es un indicador clave de secuencias de conducción desorganizadas y puede atribuirse a uno de dos escenarios. En el primer escenario, hay más de un marcapasos de onda lenta activo, y estas fuentes pueden "competir" por el arrastre del tejido circundante, lo que a colisiones de frente de onda de manera estable o inestable. En el segundo escenario, el frente de onda se encuentra con una región de bloqueo de conducción incompleto, lo que hace que surja una onda que viaja alrededor del bloque que posteriormente choca con el mismo frente de onda [55].

Las investigaciones realizadas que involucran estudios de colisión de ondas lentas dejan, en la mayoría de los casos, de lado lo que ocurre con las ondas después de colisionar, sobre todo se habla de aniquilación de las ondas, sin embargo, es un tema en el que falta exploración y profundización.

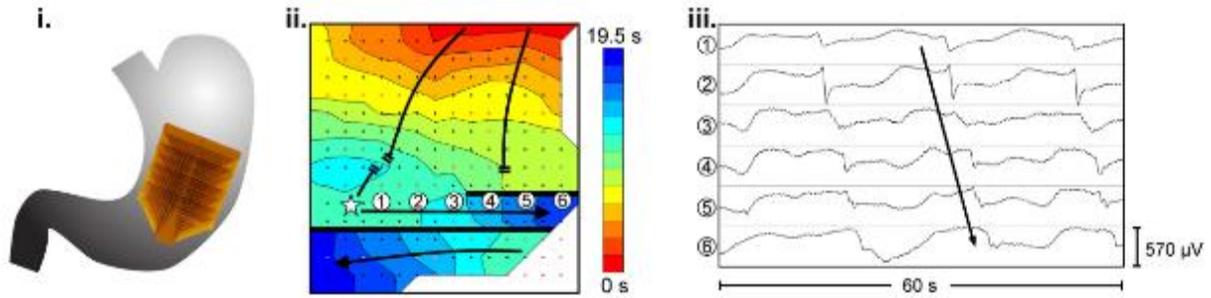


Figura 4.3. Ejemplos de mapeo de alta resolución de ondas lentas gástricas en vivo. (i) Serie de 16×16 electrodos (parche marrón) en la superficie serosa del estómago. (ii) Se identificaron los tiempos de activación de ondas lentas y se reconstruyeron en mapas de activación con el rojo representando la activación temprana y el azul presentando la activación tardía. (iii) Se muestran ejemplos de registros de ondas lentas de seis electrodos de la activación ectópica (inicio aberrante de ondas lentas desde una ubicación distinta al marcapasos natural) simultánea, conducción bloqueada y conducción de ondas lentas en el cuerpo gástrico [57].

Al respecto, se han estudiado los efectos de agonistas cronotrópicos (fármacos que aceleran o desaceleran el ritmo de movimiento de un órgano) en la propagación de las contracciones, se observa que estos aumentan la frecuencia de las contracciones peristálticas (en el sentido boca - ano) y causan sitios de origen ectópicos (inicio aberrante de ondas lentas desde una ubicación distinta al marcapasos natural [57]) y colisiones de ondas peristálticas. Las ondas antrales lentas siguieron frecuencias mejoradas inducidas por la estimulación del cuerpo, y las ondas lentas del cuerpo siguieron cuando la frecuencia de onda lenta se elevó en el antro. Esto demuestra la inversión de la propagación de ondas lentas con estimulación cronotrópica antral selectiva [64], aunque no de forma simultánea. A pesar de la falta de investigación, este es un tema que puede evidenciar comportamientos solitónicos, tal como se ha demostrado en las ondas cardiacas por Domínguez et al. [65]. Ya que las ondas lentas que se generan en el estómago lo hacen de forma solitaria y no disipativa, en sentidos opuestos una a la otra. Es conveniente, investigar en posibles trabajos futuros las condiciones en las que se producen dichas colisiones y también se puede estudiar la comunicación entre el SNC y el SNE desde el punto de vista de la propagación de ondas solitarias.

Por lo que en los capítulos siguientes se simulará la propagación y colisión de impulsos nerviosos como solitones electromecánicos.

Capítulo 5

Metodología

5.1 Introducción

En la presente investigación plantea una metodología en la exploración, generación, propagación y colisión de solitones y se compara con observaciones realizadas en células reales. Así mismo, se muestran algunas propiedades intrínsecas de estos solitones, en particular la estabilidad de dichos pulsos y la capacidad de colisionar entre ellos y emerger de dicha colisión sin pérdidas notorias. Tales investigaciones son necesarias para demostrar que estos pulsos pueden propagarse en condiciones fisiológicas realistas a lo largo de escalas de longitud de los nervios (hasta varios metros). En el presente capítulo, se enuncian los modelos físicos y termodinámicos utilizados, luego se hace una descripción del programa y los métodos utilizados para resolver dichos modelos, así como, de las pruebas realizadas para demostrar la robustez de los solitones estudiados.

Desde el punto de vista matemático, el concepto de solitón es una construcción sofisticada basada en la integrabilidad de una clase de ecuaciones diferenciales no lineales [33]. Entre las ecuaciones diferenciales estudiadas cuyos resultados son solitones, destacan las conocidas ecuaciones KdV (Korteweg-De Vries), sobre la cual se basa el trabajo de Mileta A. et al [5], la Sine-Gordon, la ecuación de Boussinesq y la Ecuación No Lineal de Schrödinger (ENLS), siendo esta última la trabajada en la presente investigación.

Para el estudio de la relación de las señales bioeléctricas del estómago con ondas tipo solitón, principal objetivo de la investigación, se vincula la información obtenida de los solitones ópticos con la obtenida a través de estudios en el área biológica y se utilizan datos tanto cualitativos como cuantitativos. Los datos se obtuvieron a través de la manipulación de variables o parámetros característicos de las ecuaciones diferenciales no lineales, en simulaciones numéricas y de estudios previos del estado del arte.

5.2 Modelos utilizados

Para esta investigación, se trabaja con la ENLS, dado que, como se mencionó en el capítulo 3, esta ecuación constituye uno de los modelos más importantes de la modernidad, pues aparece en muchas ramas de la física y matemáticas aplicadas, siendo la óptica no lineal el área donde las soluciones más conocidas que ofrece están vinculadas con las ondas solitarias o solitones [34]. Además, para vincular estos solitones con los observados en nervios se investiga la equivalencia entre la ENLS y la propuesta por el modelo del solitón de Heimbürg y Jackson, representadas en las ecuaciones 5.1. y 5.2

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \boxed{\frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial T^2}} \mp \left(\frac{L_D}{L_{NL}} |\psi|^2 \psi \right) \quad 5.1$$

$$\frac{\partial^2 \Delta \rho^A}{\partial t^2} = \boxed{\frac{\partial}{\partial x} \left[(c_0^2 + p \Delta \rho^A + q (\Delta \rho^A)^2) \frac{\partial \Delta \rho^A}{\partial x} \right]} \mp h \boxed{\frac{\partial^4 \Delta \rho^A}{\partial t^4}} \quad 5.2$$

En donde los términos englobados en un cuadrado representan la dispersión (separación de las ondas que viajan a distintas velocidades provocando el ensanchamiento del pulso) y los englobados por un ovalo representan la no linealidad (causa el “rompimiento de la onda”) en ambas ecuaciones. Los solitones se obtienen cuando se alcanza un equilibrio entre la dispersión y la no linealidad.

Es importante destacar que, de acuerdo con el estudio desarrollado por Nore. C et al. en [66] la ENLS puede usarse directamente para estudiar flujos no triviales en la dinámica de fluidos no viscosos, área de la que parten Heimbürg y Jackson para proponer el modelo del solitón. Además en [4] Lautrup et al. establecen una relación directa entre la ecuación 5.2 y la ecuación de Boussinesq (ver capítulo 3 de la presente investigación), teniendo esta última a su vez una relación con la ENLS, descrita por Hirota. R en [67]. Además, Clarkson et al. obtuvieron una solución racional general que relaciona las ecuaciones NLS y Boussinesq como casos especiales y, por lo tanto, proporciona un marco unificador [68]. De esta manera, sin querer incurrir en una falacia de equivalencia, queda demostrada la

equivalencia entre las ecuaciones 5.1 y 5.2 que constata el abordar el estudio de biosolitones a través de la ENLS.

La resolución numérica de la ENLS, necesaria para el estudio de los solitones y de su respuesta a la manipulación de las variables se puede llevar a cabo mediante métodos de diferencias finitas, espectrales o pseudo espectrales. En este caso, se selecciona el método de Fourier de división de pasos (SSFM, por su nombre en inglés *Split –Step Fourier Method*), un método pseudo espectral.

Se escoge el SSFM porque es una técnica rápida, fácil de implementar y ampliamente conocida. El SSFM presenta ciertas limitaciones pero se adapta muy bien al marco más general de las comunicaciones ópticas [38], que en este caso es de donde se extrapola la información para su aplicación al campo biológico.

El SSFM consiste en dividir cada paso de simulación en una parte lineal y otra no lineal [39]. De esta manera la ecuación 5.1 se separa en la parte lineal o de dispersión y la parte no lineal, como se muestra en las ecuaciones 5.3 y 5.4 respectivamente. La parte lineal se resuelve mediante tratamiento espectral (dominio de las frecuencias), mientras que la no lineal se resuelve en el dominio del espacio, por esto se dice que es un método pseudo espectral.

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial T^2} \quad 5.3$$

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \mp \frac{L_D}{L_{NL}} |\psi|^2 \psi \quad 5.4$$

El procedimiento que se sigue en la simulación es el siguiente:

1. Se discretiza la condición inicial o pulso de entrada, seleccionado afín a estudios previos en la rama de la óptica no lineal.
2. Se genera el vector de frecuencias de derivación
3. Se calcula la exponencial no lineal y se multiplicó por la condición inicial discretizada
4. Se aplica la Transformada de Fourier (TF) al pulso transformado

5. Se multiplica por la exponencial lineal para derivar
6. Se realiza la TF inversa con la cual se obtuvo el pulso de salida
7. Se repite desde el paso 3 hasta terminar las iteraciones

Las funciones se muestrean y, sobre estos datos, se aplica la transformada discreta de Fourier. A la hora de replicar este proceso se debe tener sumo cuidado para tomar un mallado lo suficientemente denso y enmarcado en una ventana de simulación lo bastante amplia pero que guarden la relación correcta con los demás parámetros relacionados, para que no se produzcan problemas que impidan la apreciación correcta del comportamiento de los solitones. Se hace esta observación debido a que muchos errores de apreciación de las pruebas se dieron por esta causa. De no manejar la prueba con el cuidado necesario, se pueden incurrir en problemas de precisión e incluso de convergencia a una solución incorrecta.

Es importante destacar que, a mayor densidad de mallado, mayor precisión de los resultados, pero también mayor cantidad de operaciones con el consiguiente incremento del tiempo de cómputo asociado.

5.3 Software utilizado para elaborar los códigos numéricos

Las simulaciones son desarrolladas en MATLAB® R2015a, versión 8.5, año 2015. Se escogió MATLAB por ser un software matemático con un lenguaje de programación sencillo y potente, que por su naturaleza ofrece muchas funciones y aplicaciones matemáticas ya predefinidas, con capacidad de crear gráficos en 2D y 3D indispensables para la comprensión de los resultados de la investigación.

Matlab también es un software rápido, con librerías optimizadas, donde todo está diseñado y orientado específicamente para ingenieros y científicos, que además goza de un alto nivel de confianza entre los investigadores [69].

5.4 Descripción de las pruebas realizadas

Se realizan cuatro pruebas, donde la selección de los parámetros a manipular se basa en análisis matemáticos y físicos, de tal manera que estos permitieran exhibir las características principales que vinculan el modelo termodinámico con el modelo óptico. Las pruebas y los parámetros seleccionados son:

5.4.1 Estabilidad del solitón

La formación de solitones estables se da con diferentes condiciones iniciales. Para las simulaciones se escoge la siguiente condición inicial como definitiva:

$$u(t, 0) = A_0 \operatorname{sech}(t + b) e^{(iv(t+b) + \theta)} \quad 5.5$$

Aunque se hacen pruebas también con funciones Gaussianas como la mostrada en la ecuación 4.2, extraída de la investigación de Mileta et al. [5]:

$$u(t, 0) = A_0 e^{\left(-\frac{t^2}{l^2}\right)} \quad 5.6$$

Según Hillion en [70] es fácil probar que la solución de solitones de primer orden de la ENLS involucra una secante hiperbólica, por ello se decide trabajar con la ecuación 5.5 como definitiva. Estas condiciones iniciales son extrapoladas de los solitones ópticos y se vinculan con la naturaleza del solitón.

Para la prueba se evalúa la estabilidad del solitón a través de la variación del parámetro de no linealidad $\sigma = \frac{L_D}{L_{NL}}$ (valor adimensional) en la ENLS. Debido a la novedad de la investigación y después de exhaustivas pruebas se concluyó que los valores de no linealidad de 0.1, 0.5, 1, y 10 arrojan los resultados más ilustrativos.

Para esta prueba se considera una distancia de propagación $L_D = 100$. Se toma un valor elevado para garantizar la sostenibilidad y estabilidad del pulso. Esto es de suma importancia porque si se toman valores muy pequeños puede que no se aprecie correctamente el comportamiento del pulso y se incurra en un error al momento de garantizar el valor de estabilidad correcto.

5.4.2 Propagación de solitones ante fricción

La propagación de ondas solitarias ante la variación del coeficiente de fricción, también denominadas pérdidas por absorción, se realiza a través de la inclusión del coeficiente de fricción α en la ENLS, modificándola tal como se muestra en la ecuación 5.7, extraída del Agrawal [35]. La prueba se hace variando α para valores entre 0.01, 0.05, 0.1, 0.5 y 5, considerados como referencia de las pruebas realizadas por Lautrup B. en [4], por Mileta A. et al. en [5] y como sugerencias de investigadores experimentados en el área.

$$i \frac{\partial \psi}{\partial Z} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 \psi}{\partial T^2} \pm \frac{L_D}{L_{NL}} |\psi|^2 \psi - \frac{i}{2} \Gamma \psi \quad 5.7$$

Donde:

$$\Gamma = \alpha L_D = \alpha n_0 k_0 T_0^2 \quad 5.8$$

En esta prueba se toma una distancia de propagación $L_d = 15$. En este experimento no es necesaria una distancia muy grande porque el efecto de atenuación del pulso se observa rápidamente y con el valor seleccionado se aprecia eficazmente su comportamiento. Lo que es importante considerar, es el divisor al momento de graficar, ya que el valor de iteraciones para graficar, que corresponde al cociente entre la longitud de propagación L_D y la división de la distancia de propagación $d_z \left(n_z = \frac{L_d}{d_z} \right)$, se divide por un valor determinado arbitrariamente en función de los perfiles que se quieran obtener. Entre mayor sea este divisor menos perfiles se obtendrán y se apreciará en menor medida el efecto del coeficiente de fricción sobre el pulso en las figuras de superposición de los perfiles. En este caso se selecciona el divisor $d = 400$, como el que permite observar de forma clara y precisa el comportamiento del pulso.

5.4.3 Colisión de solitones

La colisión de solitones al igual que las pruebas anteriores se simula en base de la ENLS. La prueba se divide en dos partes, la primera parte consiste en modificar la fase de los solitones, manteniendo las condiciones iniciales, no linealidad y velocidad transversal

iguales para cada prueba y de esta manera poder estudiar el efecto que tiene esta sobre la forma de colisionar. La segunda parte consiste en variar la velocidad transversal de colisión, manteniendo iguales para cada prueba las condiciones iniciales, no linealidad y fase.

- a) La colisión de las ondas manipulando la fase: al igual que en la prueba 5.4.1 después de numerosas simulaciones se determina que los cambios de fase pequeños permitieron dar los resultados más promisorios para el cumplimiento de los objetivos de la investigación. Los valores utilizados para hacer las pruebas fueron: $0, \pi/4, \pi/2, 3\pi/4$ y π .
- b) La colisión de las ondas manipulando la velocidad transversal: se hizo una prueba similar a la a) manipulando la velocidad para valores de 1, 2, 5 y 10.

En ambas pruebas se manipulan dos pulsos de igual amplitud y dos pulsos de diferentes amplitudes. En el caso de los pulsos de igual amplitud se manejan valores de $A = 1$ con un ancho $T = 1$ para ambos pulsos. En el caso de diferentes amplitudes uno de los pulsos tuvo una amplitud $A = 1$ con un ancho $T = 1$ y el otro pulso tuvo una amplitud $A = 2$ con un ancho $T = 0.5$, es importante destacar que siempre se debe mantener una relación de 1 entre amplitud y ancho del pulso ($A * T = 1$) para garantizar el perfil del solitón. También es importante establecer una distancia de propagación correcta, en especial al variar la velocidad transversal del pulso. Para la prueba a) se utilizan valores de distancia de propagación $L_D = 10$ para amplitudes diferentes en valores de fase $\theta = 0^\circ$, y $\theta = \frac{\pi}{4}$ y $L_D = 20$ para amplitudes iguales y para amplitudes diferentes en valores de fase en $\theta = \frac{\pi}{2}, \theta = \frac{3\pi}{4}, \theta = \pi$ con una velocidad transversal $v = 1$ para cada fase diferente. En la prueba b) se utiliza una fase $\theta = 0^\circ$. Para pulsos con amplitudes diferentes se manejan longitudes de dispersión de $L_D = 7, L_D = 3.5, L_D = 1.7$ para valores de velocidad transversal de $v = 2, v = 5$ y $v = 10$ respectivamente. Para pulsos con amplitudes iguales se manejan longitudes de dispersión de $L_D = 10, L_D = 5, L_D = 3$ para valores de velocidad transversal de $v = 2, v = 5$ y $v = 10$ respectivamente.

Las simulaciones no siempre pueden representar con precisión situaciones y comportamientos de la vida real, pero las realizadas fueron efectivas para analizar y probar las relaciones causales entre las variables estudiadas, como se presenta en la siguiente sección.

Capítulo 6

Resultados

6.1 Introducción

Una pregunta natural que surge con esta investigación es qué sucede si la forma del pulso inicial no coincide con la requerida de modo que el pulso de entrada no corresponda a un solitón, como es natural en un medio biológico donde las condiciones iniciales no son solitones. De manera similar, surge la interrogante de cómo se ve afectado el pulso solitónico si se perturba durante su propagación [35] o cómo se refleja el cambio de parámetros característicos en la colisión de los pulsos. Estas preguntas se responden a través de los resultados obtenidos en las pruebas realizadas y descritas en el capítulo anterior.

Se demostrará que los solitones biológicos se pueden estudiar a través de modelos físicos como la ENLS probando su robustez con respecto a las perturbaciones, manifestando que pueden propagarse en condiciones fisiológicas realistas incluso en presencia de viscosidad y falta de homogeneidad lateral como la que se manifiesta en membranas biológicas como las del estómago.

Este capítulo se centra en dar a conocer los resultados de las pruebas realizadas, así como un análisis y discusión de estos en función de los objetivos y la hipótesis planteada. El enfoque de la investigación tiene un interés más físico que matemático y la contribución más importante consiste en relacionar el modelo del solitón con la actividad bioeléctrica del estómago y su estudio a través de la ENLS.

6.2 Protocolo de pruebas

El banco de pruebas realizado está orientado al cumplimiento de los objetivos propuestos. Estos objetivos se enfocan en el estudio de las señales bioeléctricas del

estómago, relacionando estas con las ondas tipo bio-soliton a través de modelos físicos y matemáticos, como la ENLS y la simulación de la colisión de estas ondas.

El protocolo de pruebas se basa en simulaciones desarrolladas en MATLAB®, fundamentadas en el comportamiento de la ENLS, a través de las cuales se estudia la generación de solitones ópticos, su propagación, colisión y su vinculación con señales gástricas a través del modelo del soliton.

En las simulaciones se manipulan cuatro parámetros característicos de la ENLS, extrapolados de soluciones para solitones ópticos a bio-solitones, equivalentes para no linealidades térmicas en nervios vinculados al sistema nervioso entérico.

Se realizan tres pruebas generales: la prueba de estabilidad del soliton a través de la variación del parámetro de no linealidad, la prueba de propagación de solitones ante diferentes valores del coeficiente de fricción y la prueba de colisión entre dos solitones (La descripción detallada de las pruebas se hizo en el capítulo anterior).

6.3 Presentación de resultados

6.3.1 Estabilidad del soliton

De acuerdo con lo estudiado en capítulos anteriores de esta investigación, el modelo del soliton se puede relacionar con la ENLS, por lo tanto, en esta prueba examinamos la estabilidad de los solitones obtenidos a través de esta última ecuación y extrapolamos su comportamiento al de un bio-soliton.

La principal inquietud que busca resolver esta prueba es qué sucede si la forma del pulso inicial no corresponde a la de un soliton óptico y qué valor de no linealidad garantiza la formación característica de un soliton a fin de comprobar la robustez de estos.

Durante la prueba de estabilidad del soliton es indispensable utilizar una longitud de dispersión adecuada que garantice que el efecto a observar es el correcto.

La forma estable del soliton se puede obtener con diferentes condiciones iniciales, en esta investigación se escoge la condición inicial de la secante hiperbólica, que se

muestra en la figura 6.1, aunque también se realizan pruebas con la función Gaussiana, que se muestra en la figura 6.2. Sin embargo, sin importar la naturaleza de la perturbación inicial, a medida que transcurre el tiempo el pulso evoluciona hasta convertirse en un solitón, como se observa en la figura 6.3. En el medio biológico, las condiciones iniciales dependen del estado de los órganos y el estado mental de cada persona [5].

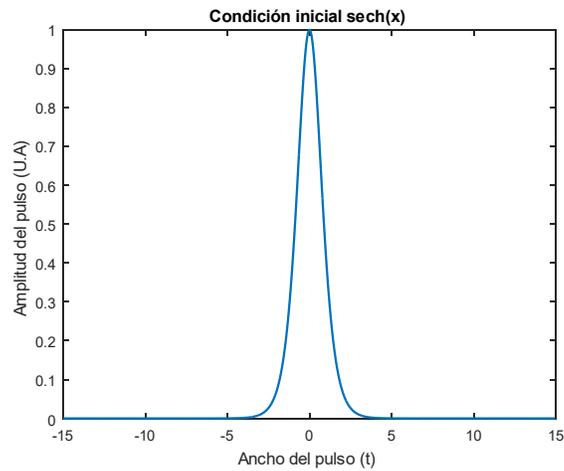


Figura 6.1. Condición inicial $u(t, 0) = u_0 \operatorname{sech}(t)$

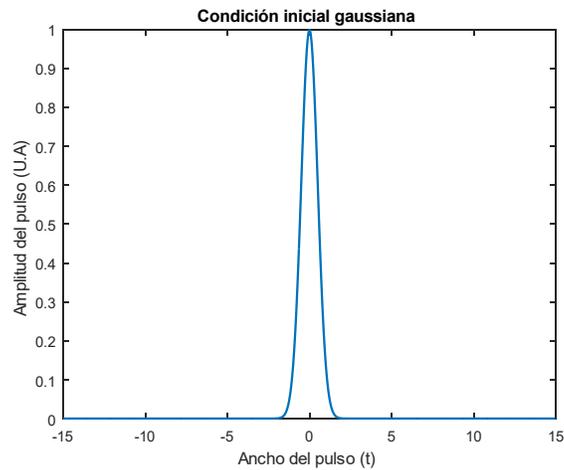


Figura 6.2. Condición inicial $u(t, 0) = u_0 e^{-\frac{t^2}{2}}$

Para todas las pruebas mostradas a continuación la condición inicial corresponde a la función mostrada en la figura 6.1.

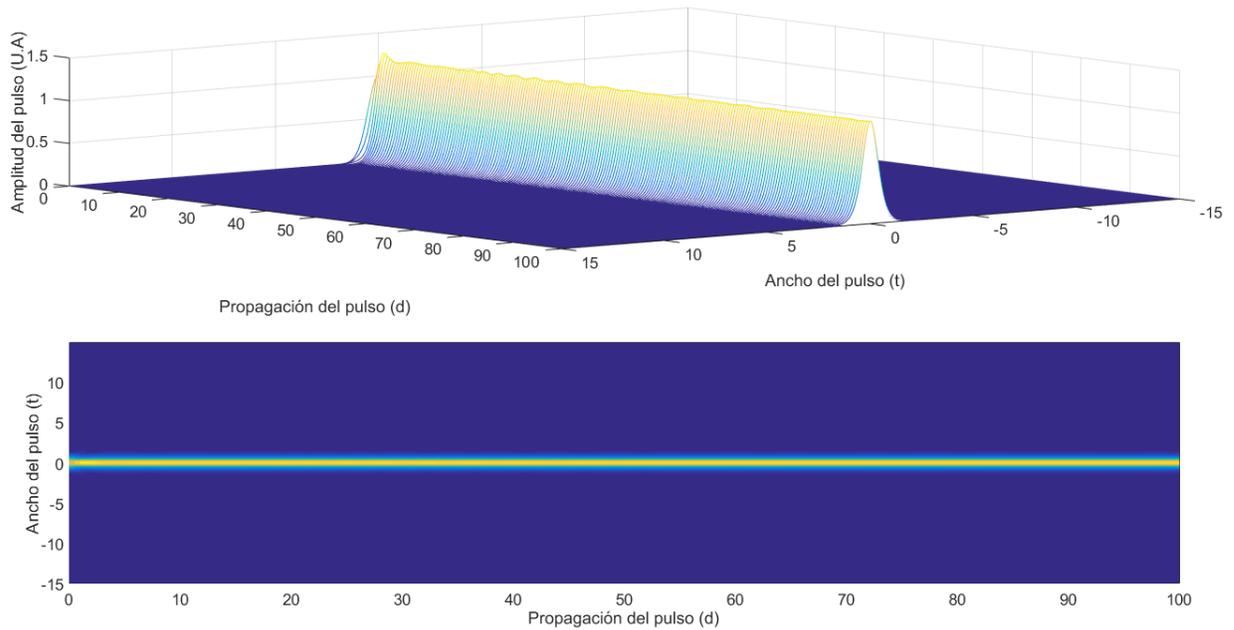


Figura 6.3. Propagación de un pulso con condición inicial Gaussiana.

En la ENLS el grado de no linealidad está caracterizado por un parámetro adimensional (σ) que se identifica en la ENLS como $\sigma = \frac{L_D}{L_{NL}}$. Es necesario garantizar un valor mínimo de este parámetro a partir del cual el pulso que se propague sea un solitón, es decir que conserve su energía.

Los resultados obtenidos a través de las pruebas de estabilidad del solitón muestran que para valores de no linealidad $\sigma < 0.5$, específicamente en las pruebas para una no linealidad $\sigma = 0.1$ la dispersión es mucho mayor, por lo que el pulso se ensancha y divide de tal manera que la gráfica final (figura 6.4) muestra dos pulsos de amplitudes muy pequeñas (valores ~ 0.16). El comportamiento del pulso se puede apreciar con mayor claridad en la figura 6.5.

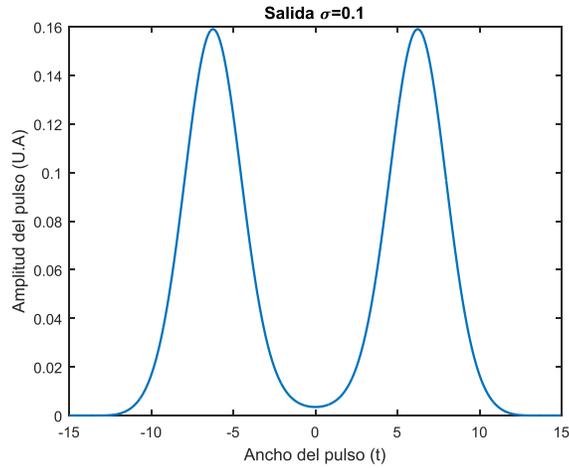


Figura 6.4. Solitón con no linealidad $\sigma=0.1$

Las figuras 6.4 y 6.5 muestran que en un espacio infinito, un mayor grado de dispersión asegura que las componentes solitónicas y no solitónicas se volverán espacialmente distintas y que la amplitud de estos últimos disminuirán con el tiempo [4].

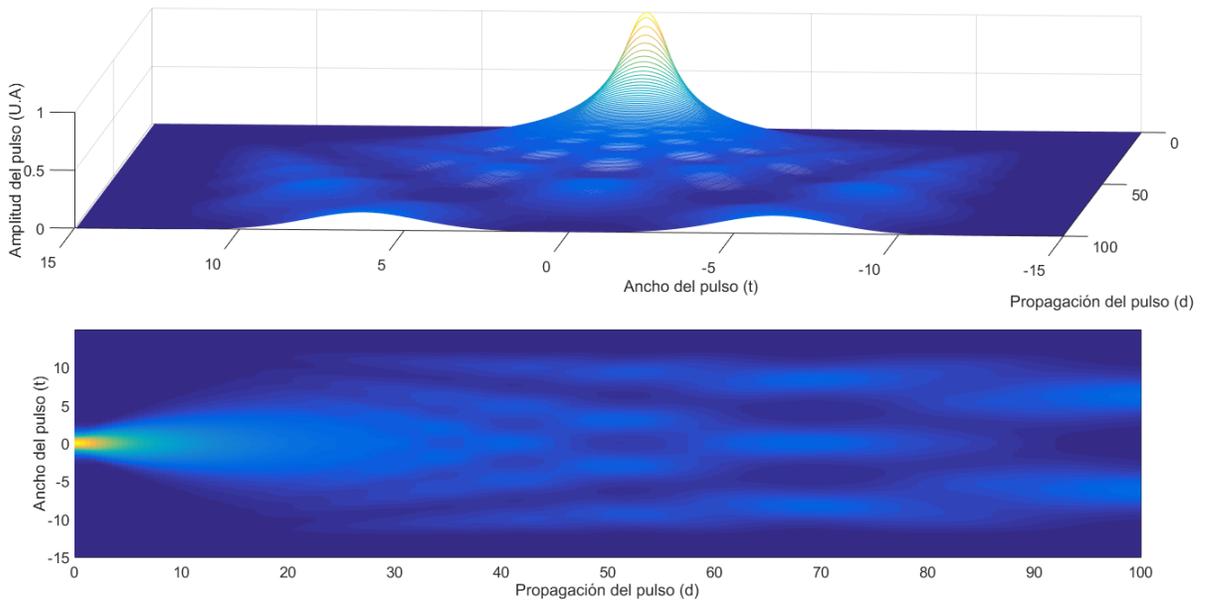


Figura 6.5. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=0.1$ en 3D

De acuerdo con las pruebas, para un valor de $\sigma = 0.5$ el pulso mantiene su perfil de intensidad temporal, es decir mantiene su forma y energía constante, por lo que se puede

decir que estamos en presencia de un solitón fundamental, tal como se observa en las figuras 6.6 y 6.7.

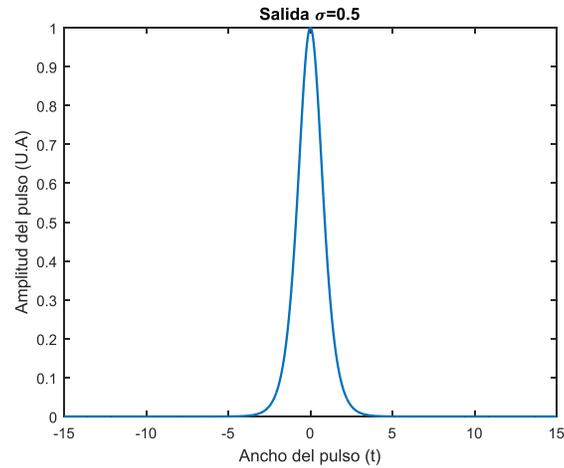


Figura 6.6. Solitón con no linealidad $\sigma = 0.5$

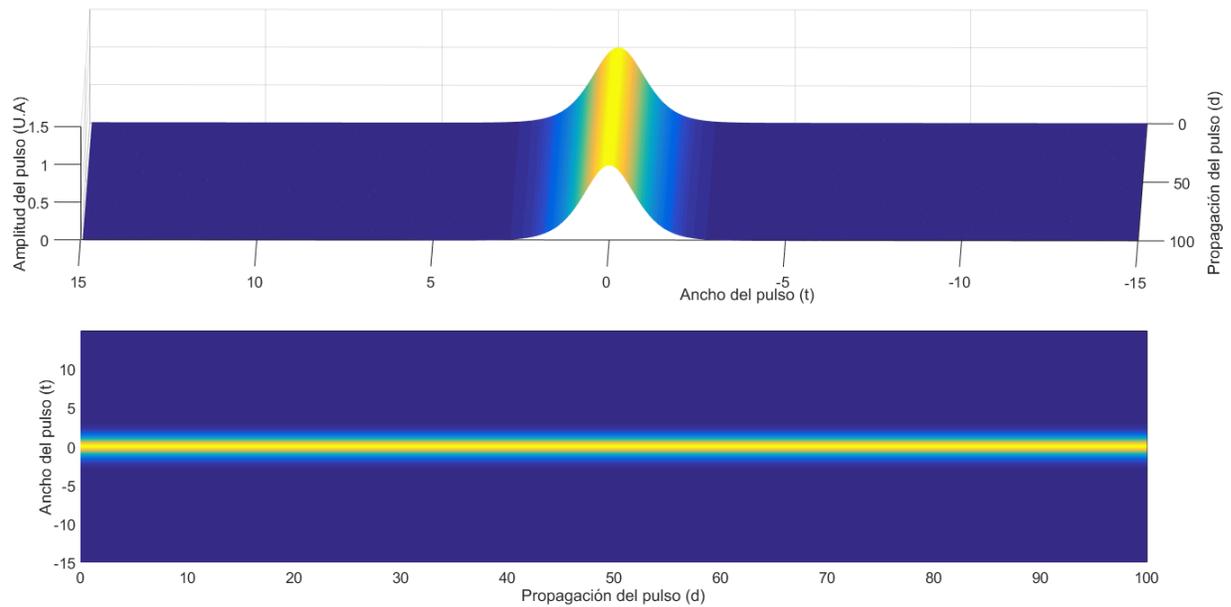


Figura 6.7. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=0.5$ en 3D

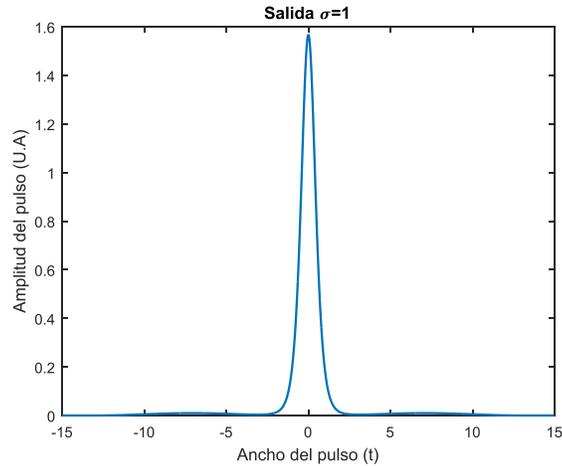


Figura 6.8. Solitón con no linealidad $\sigma = 1$

Al incrementar la no linealidad el pulso se transforma en un solitón de orden superior, como se observa en las figuras 6.8 y 6.9, ya que constituyen un pulso cuya energía es mayor que la de un solitón fundamental en un factor que es el cuadrado de un número entero (es decir, 4, 9, 16, etc.). La forma temporal de dicho pulso no es constante, sino que varía periódicamente durante la propagación (período del solitón) [71]. Los solitones de orden superior no son tan estables como los solitones fundamentales y al estar en presencia de una no linealidad muy elevada esta hace que el pulso se vuelva cada vez más inestable hasta que se rompe en nuevos pulsos, es decir, se divide en nuevos solitones fundamentales, tal como se observa en las figuras 6.10 y 6.11. Esto se puede relacionar con la necesidad de mantener la homeostasis del cuerpo para lograr transmitir la información requerida entre órganos y sistemas.

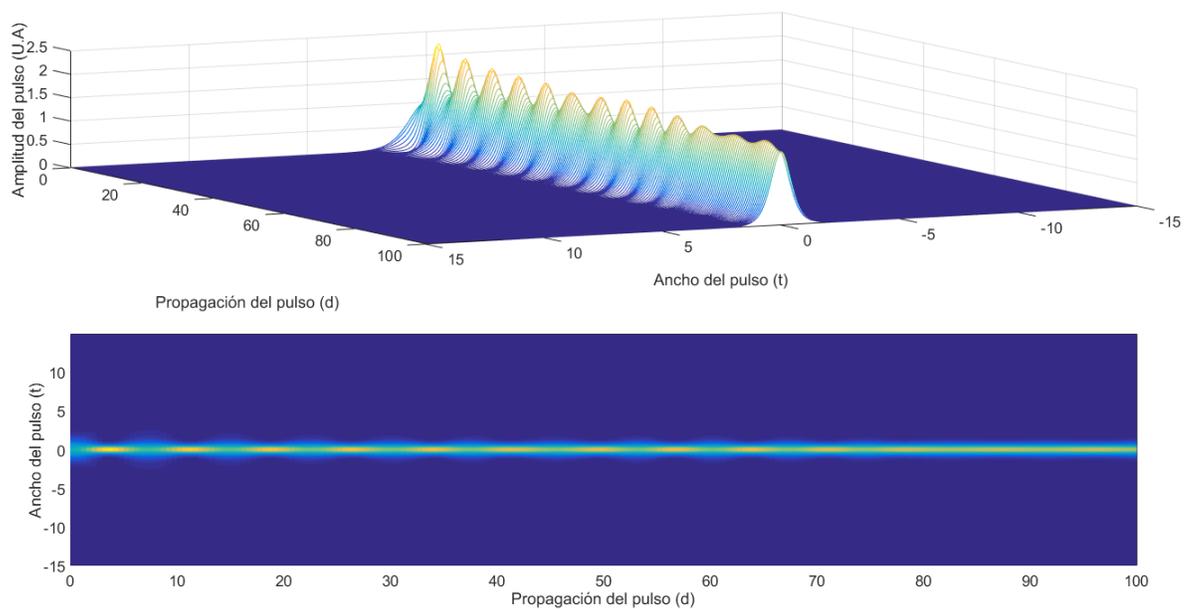


Figura 6.9. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=1$ en 3D

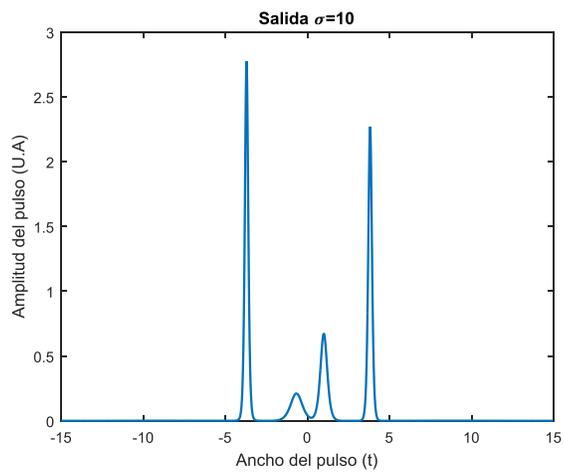


Figura 6.10. Solitón con no linealidad $\sigma = 10$

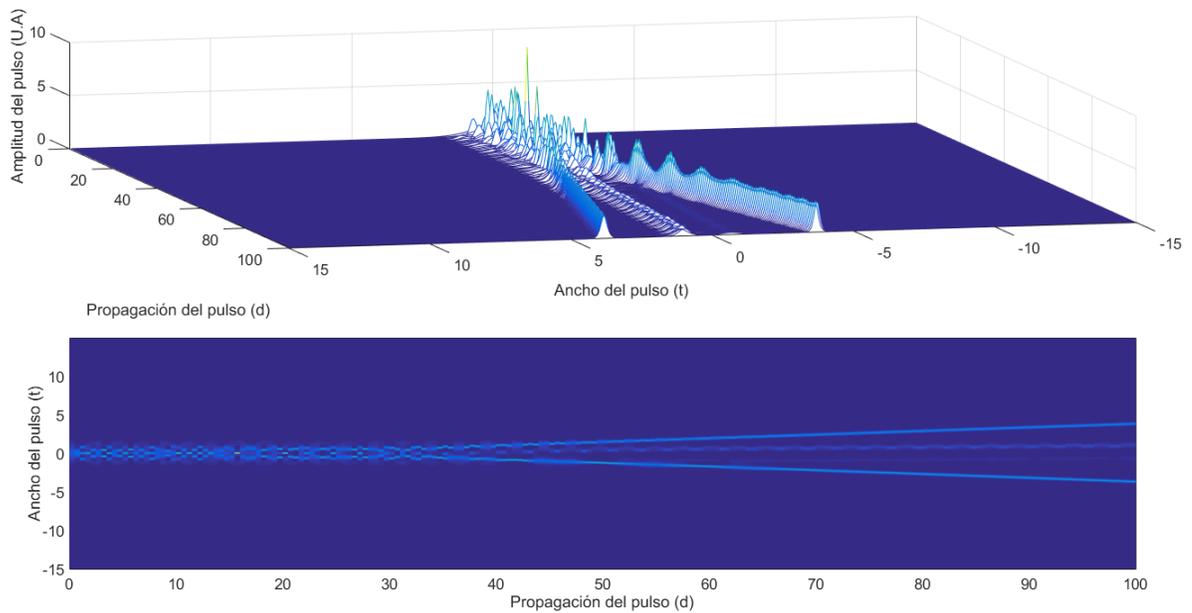


Figura 6.11. Propagación de un solitón con no linealidad $\sigma=10$ en 3D

Las fibras nerviosas que constituyen las células presentes en el cuerpo humano en general, y para nuestro caso de interés el SNE, contienen elementos no lineales y dispersivos indispensables para la formación y el esparcimiento de los impulsos nerviosos como solitones electromecánicos.

Incluso en investigaciones como la realizada por Rickett en [72], en la que se realiza un análisis matemático del proceso digestivo en un modelo del estómago, se plantea en el caso de una solución no lineal se hace una comparación con ecuaciones como la de Korteweg de Vries, que tiene soluciones de ondas solitarias, lo que sugiere que es posible que la solución sean solitones.

La dependencia no lineal de la permeabilidad de membrana permite la difusión de iones a través de esta de forma balanceada generando un potencial de acción con carácter de onda solitaria, cuya estabilidad se puede estudiar a través de la ENLS como se evidencia en esta prueba y sus resultados.

En la óptica no lineal bajo condiciones experimentales estándar el perfil transversal de los haces iniciales puede tomarse como Gaussiano; sin embargo, cuando los haces tienen la suficiente intensidad evolucionan hacia el perfil de secante hiperbólica de un solitón conforme se propaguen en el material tipo Kerr [73] demostrando que las soluciones de solitón de la ecuación de onda no lineal son muy estables. Los solitones ópticos también son muy estables frente a cambios de las propiedades del medio, siempre que estos cambios se produzcan en distancias largas en comparación con el llamado período de solitón (definido como la distancia de propagación en la que el retardo de fase constante es $\pi / 4$). Esto significa que los solitones pueden adaptar adiabáticamente su forma a los parámetros del medio que varían lentamente. Además, los solitones pueden adaptarse a cierta cantidad de dispersión de orden superior; luego ajustar automáticamente su forma para lograr el equilibrio mencionado en las condiciones dadas [71].

De forma análoga, Lautrup et al. en [4] demuestran que los solitones biológicos son excepcionalmente estables ya que no es necesario tener particularmente condiciones iniciales especiales para obtener soluciones de solitones; además, estos solitones son estables frente a cambios de las propiedades del medio, como la no linealidad, siempre y cuando estos varíen lentamente. Estas características y condiciones son muy similares a las de los solitones ópticos demostrando así la posibilidad de estudio de solitones biológicos a través de modelos ampliamente utilizados en la óptica, como es la ENLS.

Esta estabilidad puede ser la razón por la que los solitones se han relacionado con tantos fenómenos diferentes, por ejemplo, en nuestra investigación la comunicación nerviosa que se da dentro del SNE y fuera de este con el SNC.

6.3.2 Propagación de solitones ante fricción

Debido a que los solitones son el resultado de un equilibrio entre los efectos no lineales y dispersivos, el pulso debe mantener su potencia máxima si tiene que conservar su carácter de solitón [35]. Esto, se puede decir, que forma parte de las características de estabilidad del solitón, de aquí la importancia de estudiar el comportamiento y propagación de estos pulsos ante fricción.

Al igual que Lautrup et al. en [4] incluyen la viscosidad en la velocidad de Navier-Stokes en su ecuación para estudiar la relación de los bio-solitones con la disipación, en esta prueba en particular se trabajó con la ecuación 5.7 que corresponde a una variante de la ENLS extraída de [35], en la que matemáticamente las pérdidas se contabilizan agregando un término que involucra pérdidas por absorción o fricción, como las observadas en las fibras ópticas. De esta manera, se extrapolan los resultados obtenidos para estudiar el impacto de las pérdidas en los solitones biológicos.

De acuerdo con la ecuación 5.7, existe un parámetro de atenuación, también llamado coeficiente de fricción (α) el cual se manipula para estudiar el comportamiento del pulso.

Con la elección de valores del coeficiente de fricción del orden 10^{-2} como $\alpha = 0.01$ y $\alpha = 0.05$, la altura del solitón se reduce en un 50% y en un 90% respectivamente, para una distancia de propagación de 15, tal como se observa en las figuras 6.12 - 6.15.

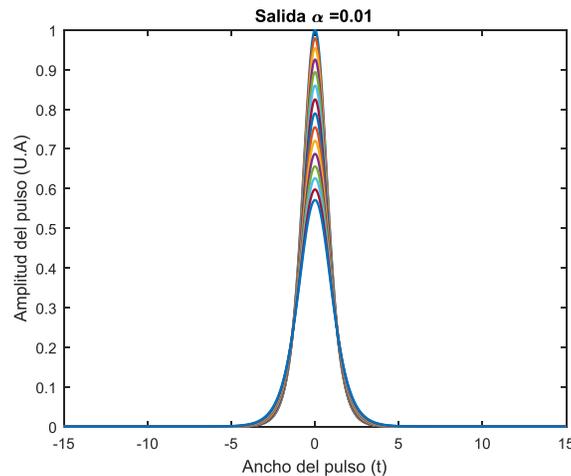


Figura 6.12. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha=0.01$

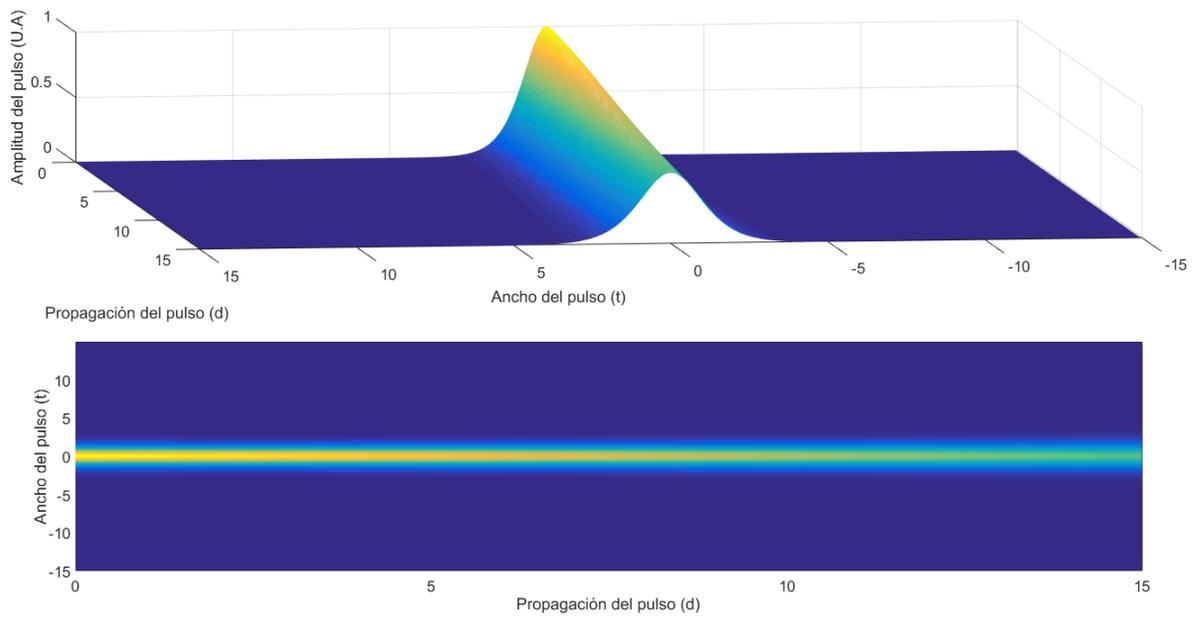


Figura 6.13. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.01$ en 3D

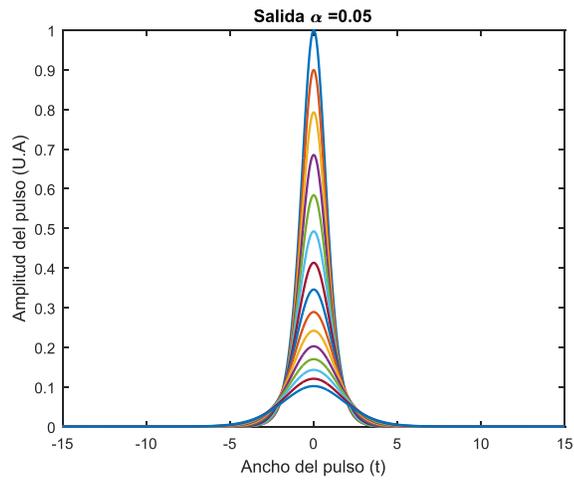


Figura 6.14. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha = 0.05$

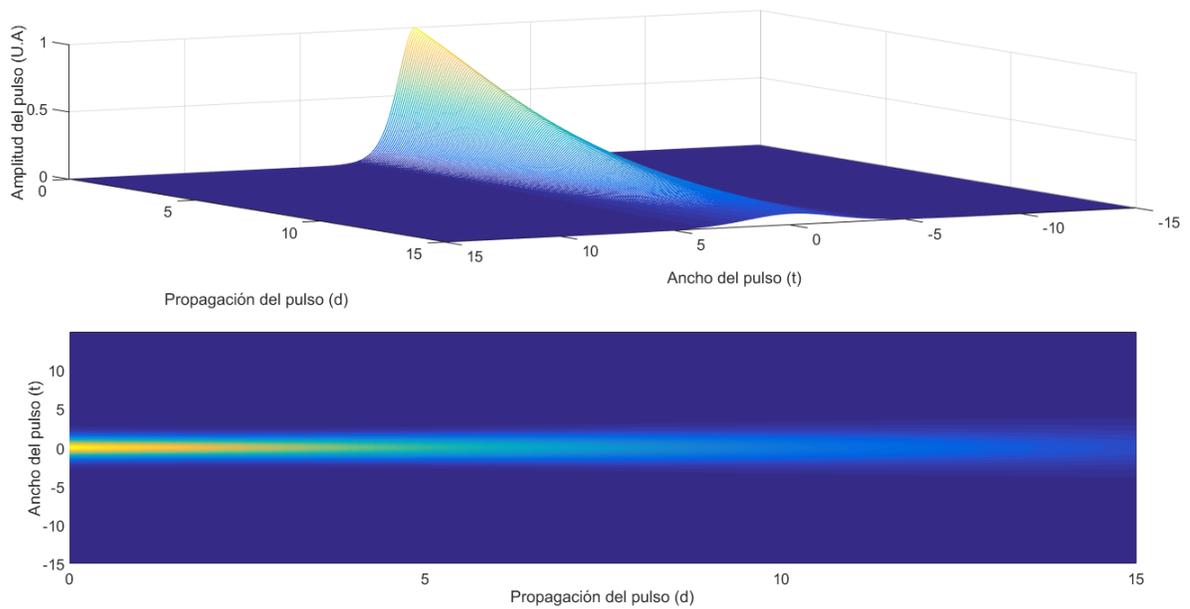


Figura 6.15. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.05$ en 3D

Al aumentar un orden el coeficiente de fricción, es decir 10^{-1} como $\alpha = 0.1$ y $\alpha = 0.5$, la atenuación del pulso se hace más drástica, ya que en $\frac{1}{3}$ o menos del recorrido el pulso ya se ha atenuado en su totalidad, como se observa en las figuras 6.16 – 6.19.

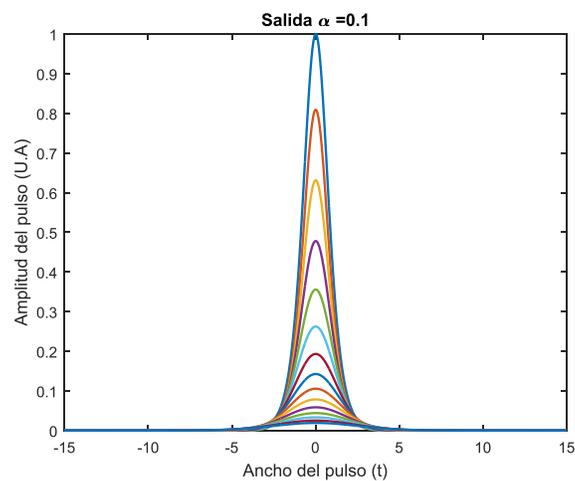


Figura 6.16. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha=0.1$

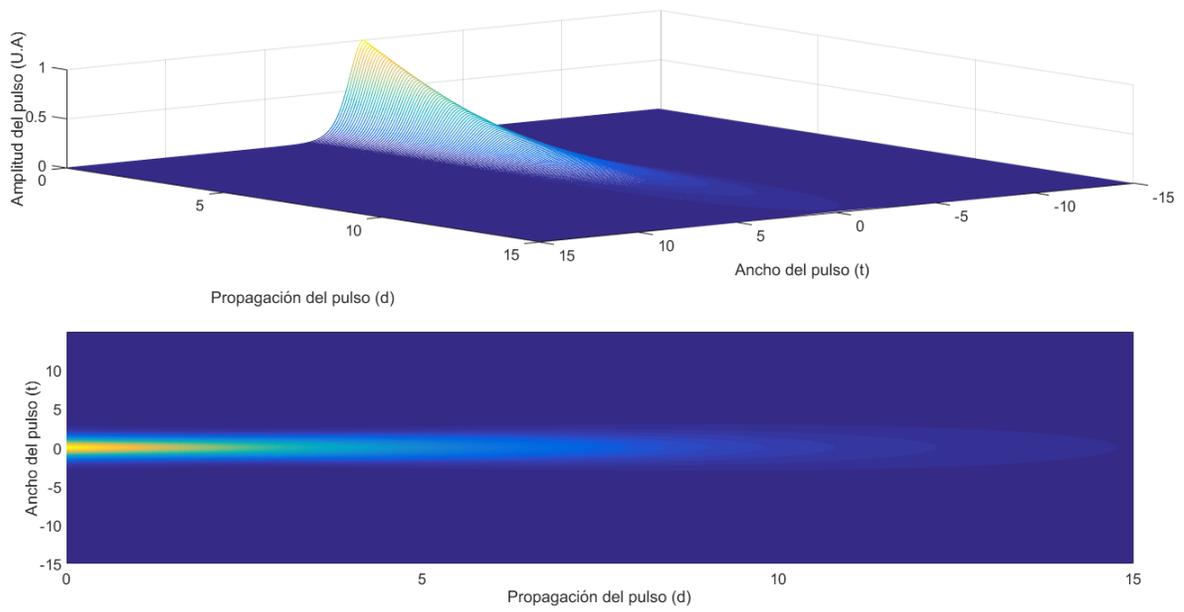


Figura 6.17. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.1$ en 3D

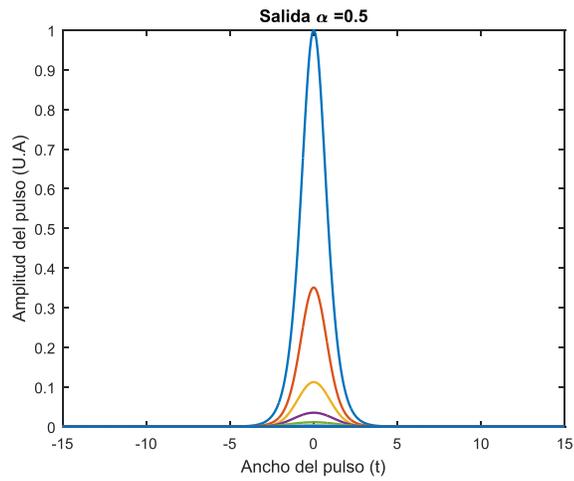


Figura 6.18. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha= 0.5$

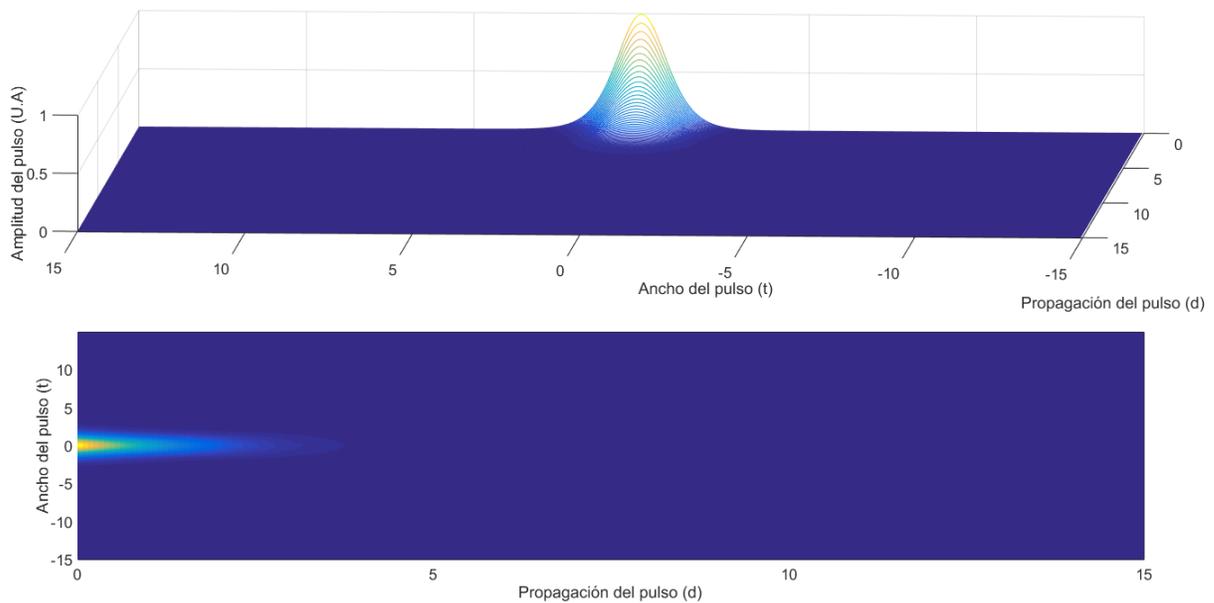


Figura 6.19. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 0.5$ en 3D

En las figuras 6.20 y 6.21, se observa el pulso atenuado completamente al aumentar un orden más el coeficiente de fricción, es decir $10^0 = 1$, tal es el caso de $\alpha = 5$, ya que antes de recorrer la unidad de propagación del pulso ya ha desaparecido.

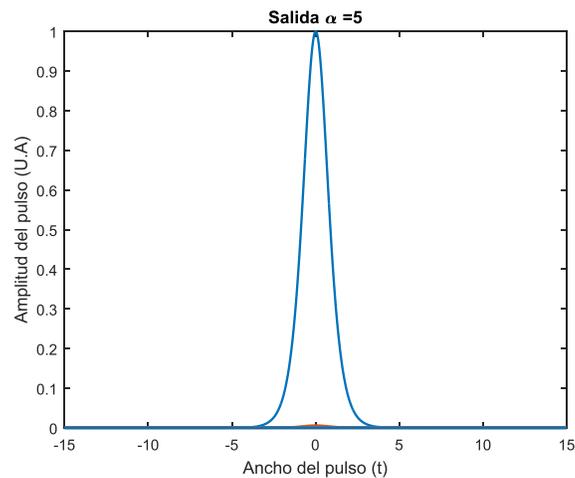


Figura 6.20. Atenuación del solitón para un coeficiente de fricción $\alpha = 0.5$

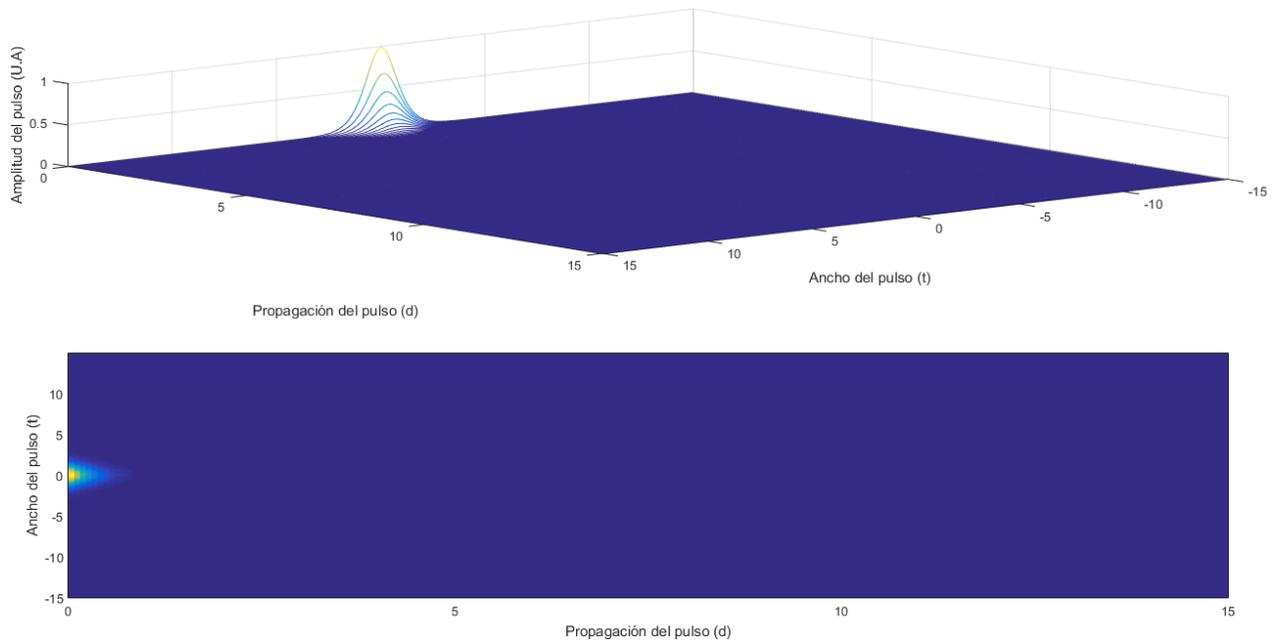


Figura 6.21. Propagación de un solitón ante fricción $\alpha = 5$ en 3D

Los resultados de esta prueba muestran claramente que en un medio disipativo el principal efecto que sufre el solitón es la pérdida de amplitud a medida que se propaga, ya que se observa que a medida que la fricción o las pérdidas por absorción aumentan se disipa la energía de forma más acelerada y su perfil cambia con la caída en su amplitud. Es fácil concluir que esta evolución conlleva a la desintegración del solitón, debido al esparcimiento temporal progresivo resultante de la relación inversa entre su amplitud y ancho [36]. Es necesario destacar que, durante todo el rango de tiempo considerado, el perfil del pulso es consistente con el perfil de solitón analítico de la ecuación.

La disipación estudiada se debe principalmente a la absorción de energía por parte del medio (con contribuciones ligeras de otros factores como la dispersión del pulso), y esto afecta la estabilidad del solitón ya que su existencia se debe, como se mencionó anteriormente, al balance entre los efectos de dispersión de velocidad de grupo y auto - modulación de fase. Siendo la auto - modulación de fase dependiente de la intensidad, y por ende de la energía del pulso, una reducción de ésta afectaría dicho balance, poniendo en peligro así la integridad del solitón a medida que se propaga [36].

Es importante destacar que solamente se puede esperar que el solitón mantenga su estabilidad como ente dinámico robusto en la medida que $\alpha < 1$, bien sea por medio de la acotación de la distancia de propagación para un α dado, o a través de la reducción de este último parámetro en medios menos disipativos. En general, variaciones de energía de unos pocos puntos porcentuales o menos por cada longitud de dispersión recorrida permitirá que las coordenadas colectivas del solitón disipado evolucionen adiabáticamente, lo cual es consistente con la condición de la ENLS perturbada general (Ec. 5.7) [36].

En los sistemas de comunicaciones ópticos, el material que compone a la fibra es el que más absorbe energía electromagnética, principal causa de disipación del pulso, por lo que el uso de los solitones tuvo éxito sólo después de que se entendieron estos efectos de las pérdidas en la fibra y se desarrollaron técnicas para compensarlas. Sin embargo, se ha demostrado que los solitones son estables bajo variaciones de la ecuación diferencial que los describe, por ejemplo, si se agrega un término disipativo, como es el caso de la ENLS [35], [71].

Análogamente, el tiempo de vida de algo es inversamente proporcional a la fuerza de fricción, un ejemplo es que cuando se cambia la sección transversal o se bifurcan las fibras nerviosas, el paso de los impulsos nerviosos puede resultar difícil o incluso completamente bloqueado [5], un cambio ocasionado por una variación en el cambio de fase de las membranas biológicas también puede afectar la propagación del pulso solitónico provocando que este se debilite o incluso que desaparezca. Estos fenómenos son sólo algunos de los que se puede estudiar a través de las pruebas de propagación del pulso ante fricción empleando la ENLS, siempre y cuando se manejen con mucha precisión las condiciones específicas requeridas para cada caso.

6.3.3 Colisión de solitones

La sabiduría recibida de la neurociencia es, como se explica en el capítulo 2 de la presente investigación, que los potenciales de acción se bloquean en caso de colisión. Sin embargo, no es fácil encontrar evidencia convincente de esto en la literatura. El modelo de FitzHugh-Nagumo, que es una representación matemática simplificada del modelo de

Hodgkin-Huxley, permite tanto la cancelación como la penetración de pulsos en función de los parámetros [4]. El modelo del solitón se basa en la física adiabática y reversible sin ningún mecanismo detallado para la disipación que no sea la inclusión de la fricción viscosa y en este las ondas se comportan como solitones. Para estudiar este comportamiento, se simula la colisión de dos pulsos solitarios, en dos casos, uno para idénticas amplitudes y otro para diferentes amplitudes, en ambos casos los pulsos tienen direcciones opuestas.

Las pruebas de colisión se dividen en dos, una prueba en la que el parámetro de variación es la fase relativa y otra en la que el parámetro de variación es la velocidad transversal. Estas pruebas son clave para el análisis de los impulsos nerviosos como solitones termodinámicos. Es importante destacar que en la investigación se estudiaron las colisiones de los pulsos en ausencia de fricción.

6.3.3.1 Variación de fase

La fase en la condición inicial de la ecuación 5.5 (capítulo 5) representa el atraso o adelanto de uno de los pulsos (el que involucre una fase diferente de 0) con respecto al otro, en esta prueba se varía la fase para uno solo de los solitones, provocando una colisión asimétrica, ya que una de las ondas choca adelantada o atrasada con respecto a la otra. Para estudiar el efecto, se simula la variación de fase para interacción de solitones de amplitudes iguales y para solitones de amplitudes diferentes.

Las simulaciones numéricas de la colisión de solitones revelan varios efectos claves relacionados con la fase relativa de estos en lo que respecta a la dinámica de la interacción entre ellos, ya que los solitones que resultan de la ENLS dependen drásticamente de sus fases relativas complejas; por ejemplo, la amplificación máxima de la amplitud en una colisión está determinada por la sincronización de las fases de los solitones. Para profundizar en este análisis se estudia el comportamiento de los pulsos en cada una de las situaciones planteadas.

6.3.3.1.1 Amplitudes iguales

Los resultados obtenidos de la variación de fase para pulsos de amplitudes iguales se registran, para una mejor comprensión, en la tabla 6.1.

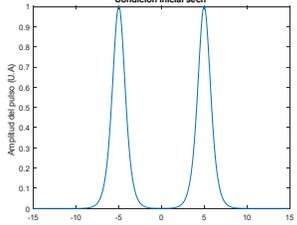
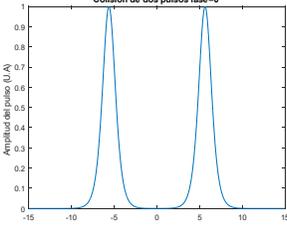
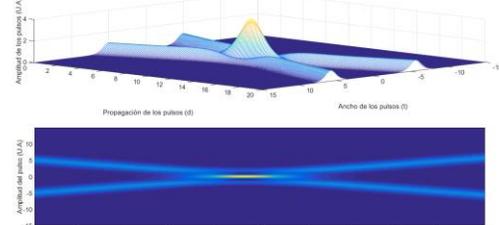
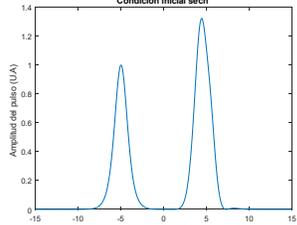
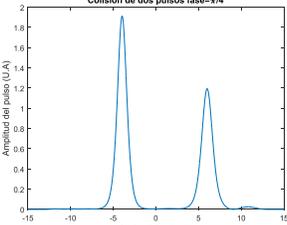
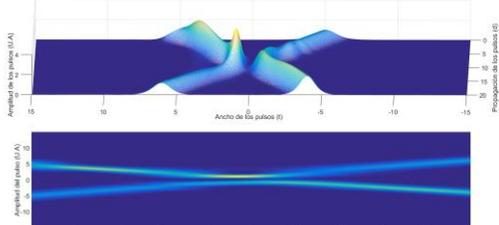
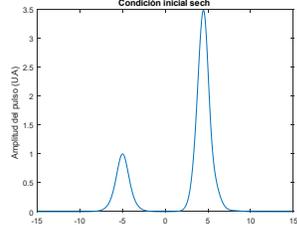
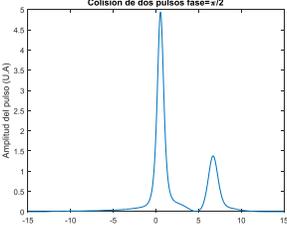
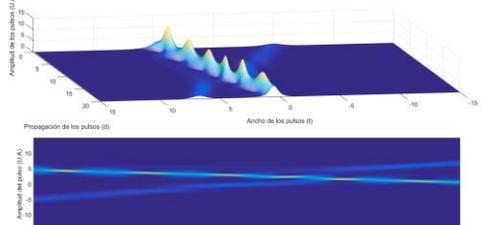
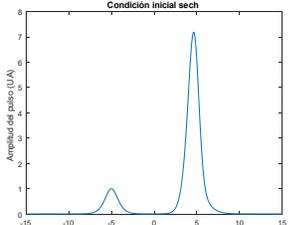
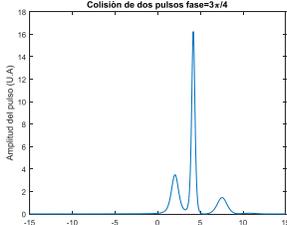
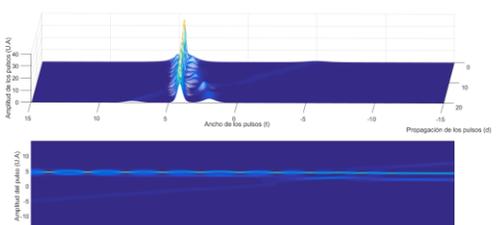
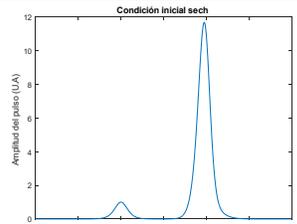
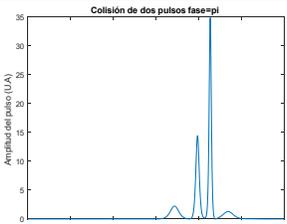
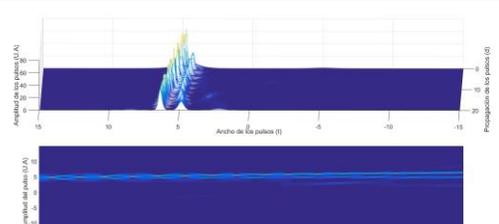
En el primer renglón, se observa la colisión de dos pulsos de igual amplitud con una variación de fase $\Delta\theta = 0$, aquí se obtuvo el mayor pico, o máximo de amplitud durante la interacción de dos solitones con la ENLS, el cual corresponde a dos veces su amplitud $2A_0$, según se detalla numéricamente en [74], y después de esta interacción los pulsos emergen conservando sus perfiles y energía. (Figura 6.22 – 6.24).

En el segundo renglón, el pulso cuya fase es diferente de cero ($\theta = \frac{\pi}{4}$) se comporta como un solitón adiabático en el que la amplitud aumenta proporcional a la disminución de su ancho, este al interactuar con un solitón de fase cero ($\theta = 0$) no lo penetra, sino que se repelieron intercambiando energía entre ambos. (Figuras 6.25 – 6.27)

Se observa entonces en las simulaciones que el nivel de pérdida de energía aumenta con cierta sincronización de las fases del solitón. Cada uno de los solitones gana o pierde energía después de la colisión, resultando en aumento o disminución en la amplitud.

A medida que aumenta la fase de uno de los solitones, este empezó a oscilar, comportándose como un solitón de orden superior, rompiéndose incluso antes de colisionar con el solitón de fase cero ($\theta = 0$), tal es el caso de los tres últimos renglones de la tabla que involucran $\theta = \frac{\pi}{2}$, $\theta = \frac{3\pi}{4}$ y $\theta = \pi$. (Figuras 6.28 – 6.36)

Tabla 6.1. Colisión de dos solitones variación de fase con amplitudes iguales.

Condición inicial	Resultado	Gráfica 3D
 <p data-bbox="235 520 526 569">Figura 6.22. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = 0^{\circ}$</p>	 <p data-bbox="563 520 870 569">Figura 6.23. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = 0^{\circ}$</p>	 <p data-bbox="907 541 1383 569">Figura 6.24. Colisión de pulsos con fase $\theta = 0^{\circ}$ en 3D</p>
 <p data-bbox="235 825 526 873">Figura 6.25. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = \frac{\pi}{4}$</p>	 <p data-bbox="563 825 870 873">Figura 6.26. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \frac{\pi}{4}$</p>	 <p data-bbox="907 842 1383 869">Figura 6.27. Colisión de pulsos con fase $\theta = \frac{\pi}{4}$ en 3D</p>
 <p data-bbox="235 1136 526 1184">Figura 6.28. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = \frac{\pi}{2}$</p>	 <p data-bbox="563 1136 870 1184">Figura 6.29. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \frac{\pi}{2}$</p>	 <p data-bbox="907 1159 1383 1186">Figura 6.30. Colisión de pulsos con fase $\theta = \frac{\pi}{2}$ en 3D</p>
 <p data-bbox="235 1446 526 1495">Figura 6.31. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = \frac{3\pi}{4}$</p>	 <p data-bbox="563 1446 870 1495">Figura 6.32. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \frac{3\pi}{4}$</p>	 <p data-bbox="907 1467 1383 1495">Figura 6.33. Colisión de pulsos con fase $\theta = \frac{3\pi}{4}$ en 3D</p>
 <p data-bbox="235 1757 526 1806">Figura 6.34. Pulsos iniciales de amplitud $A = 1$ para fase $\theta = \pi$</p>	 <p data-bbox="563 1757 870 1806">Figura 6.35. Pulsos resultantes de la colisión con fase $\theta = \pi$</p>	 <p data-bbox="907 1782 1383 1810">Figura 6.36. Colisión de pulsos con fase $\theta = \pi$ en 3D</p>

6.3.3.1.2 Amplitudes diferentes

Los resultados obtenidos de la variación de fase para pulsos de amplitudes diferentes se registran, para una mejor comprensión, en la tabla 6.2.

Para el caso más general de la colisión de solitones de la ENLS de amplitudes desiguales, la diferencia de fase depende del tiempo ya que esta no se compensa entre los solitones. Aquí se encuentra que la dinámica de colisión de solitones no es universal: la dirección del intercambio de energía está determinada por las fases del solitón [74].

En el primer renglón (Figuras 6.37 – 6.39) los pulsos colisionan con una variación de fase $\Delta\theta = 0$ y emergen de la interacción sin afectar su forma. Sin embargo, se destaca que el solitón con mayor amplitud tiene una velocidad mayor que el de menor amplitud, tal como se aprecia en la figura 6.39, ya que este llega más rápidamente desde la posición $x_0 = 5$ desde la cual parte, hasta la posición $x_0 = -5$, con respecto a su contrario que para este momento pasa por $x_0 = 0$. Esto demuestra que el pulso solitónico a mayor amplitud, mayor velocidad, característica fundamental de los solitones en general y que, es importante destacar, contrasta con lo afirmado por Heimbarg y Jackson en [45] donde aseguran el efecto inverso para los solitones biológicos, según su modelo.

En el modelo propuesto por Heimbarg y Jackson, la amplitud del solitón llega a ser más pequeña en la medida que la velocidad del solitón tienda a la velocidad del sonido considerada por ellos ($c_0 = 171.4 \text{ m/s}$). Sin embargo, si la velocidad de la onda es demasiado pequeña, la densidad no llegará a su máximo y los solitones no existirán. En otras palabras, el ancho del solitón se incrementa cuando este alcanza la velocidad límite (o máxima), y alcanza su máxima amplitud con la densidad máxima, demostrando la relación existente entre estos parámetros [45].

Se sabe que la velocidad promedio de pulsos nerviosos para neuronas mielinizadas es de 100 m/s , en el modelo del solitón, la velocidad mínima corresponde a solitones de amplitud máxima (velocidad mínima de $0,6507c_0 \sim 100 \text{ m/s}$) y debe corresponder a la velocidad por encima del umbral de excitación necesario para generar un solitón. La velocidad del sonido (los solitones biológicos son considerados ondas de sonido) presenta una dependencia funcional con la densidad de la membrana, aspecto fundamental para la

generación de un solitón. En los experimentos realizados del modelo del solitón la densidad máxima (corresponde a la velocidad mínima) utilizada es de $u \approx 0.25\Delta\rho$, punto máximo para que la transición de fase (entre sólido y líquido) de origen a un solitón [4], [45].

Para el caso de los pulsos nerviosos, la amplitud del solitón es inversamente proporcional a su ancho, esto se interpreta como que la amplitud del solitón disminuye y de esta manera posee una menor energía asociada y por lo tanto una menor cantidad de fosfolípidos cambian el estado, pero incluso en este caso, para solitones con velocidades alrededor de 100 m/s el cambio correspondiente en la densidad lateral de la membrana es aproximadamente el 15,2%, lo que significa que casi el 62% de la membrana pasa a través de la transición de fase, que es suficiente para superar el valor umbral necesario para activar un potencial de acción en el nervio [75].

Las diferencias de la relación velocidad – amplitud entre los solitones de Heimburg y Jackson y los solitones en general, son destacadas en [76], como una de las interrogantes que surgen del modelo del solitón, sin embargo, tal como Shrivastava et al. dicen: es poco probable que la biología se reduzca a un tipo particular de pulso. Presumiblemente, existen y se observarán todo tipo de pulsos.

En las figuras 6.40 – 6.42, se observa la colisión entre un pulso con fase $\theta = \frac{\pi}{4}$ (con mayor amplitud) y uno con fase $\theta = 0$ (menor amplitud) en la que se aprecia que el primero presenta cierta inestabilidad al inicio, sin embargo, se mantiene incluso después de colisionar.

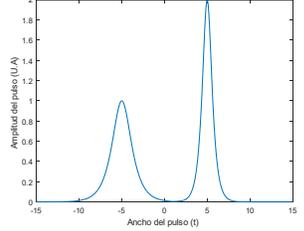
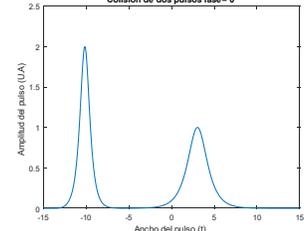
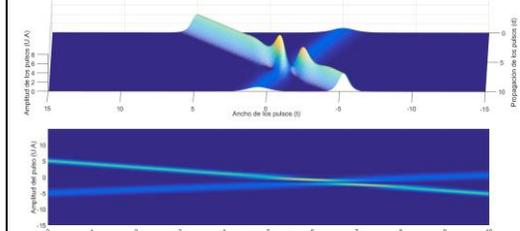
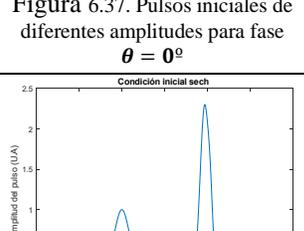
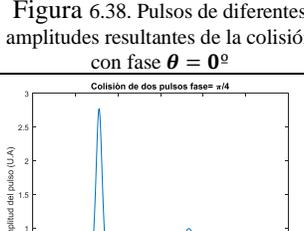
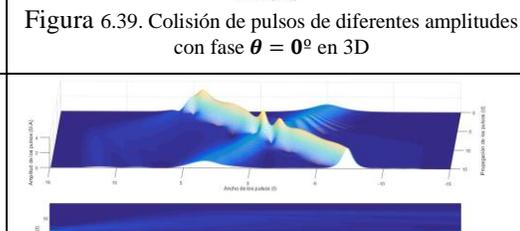
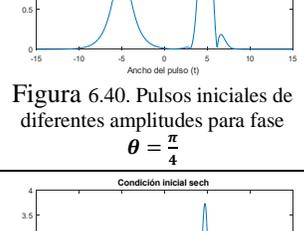
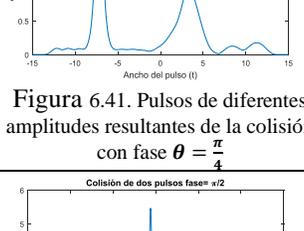
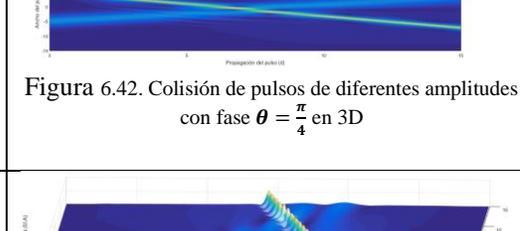
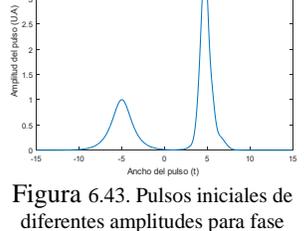
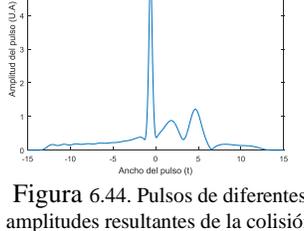
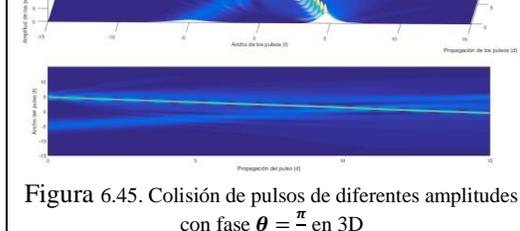
En lo que respecta al tercer renglón de la tabla 6.2, correspondiente a las figuras 6.43 y 6.45, con una variación de fase $\theta = \frac{\pi}{2}$, este pulso se convierte en un solitón de orden superior, con una gran energía en su propagación que al colisionar emerge sin ningún cambio y opaca por su amplitud al pulso de fase $\theta = 0$.

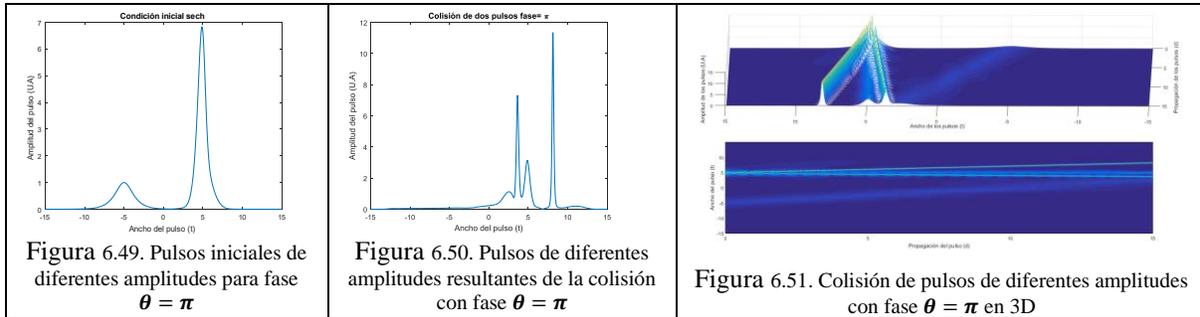
En los siguientes dos renglones, correspondiente a las figuras 6.46 – 6.51, el pulso con una fase diferente de 0 ($\theta \neq 0$) presenta un comportamiento adiabático por el que cada vez se vuelve más inestable, pues a medida que el pulso aumenta su amplitud y disminuye su ancho de forma proporcional, las componentes espectrales empiezan a tomar más

energía y lo rompen antes de colisionar, originado por lo que se conoce como inestabilidad de modulación. El pulso con fase cero ($\theta = 0$) colisiona ($\theta = \frac{3\pi}{4}$ y $\theta = \pi$) con el pulso inicial ya dividido en nuevos solitones, y emerge de esta colisión intercambiando energía.

El comportamiento observado y analizado de los solitones anteriormente se puede comparar con el biológico de la siguiente manera: al hacer colisionar solitones de gran amplitud y una velocidad mínima, en el caso biológico, el solitón cae en una secuencia de solitones y ruido adicional de baja amplitud, haciendo que cuando más cerca se esté de la velocidad mínima más pronunciado es este efecto. Para el caso contrario, de la barrera de máxima velocidad (velocidad mínima de $0,90c_0 \sim 150 \text{ m/s}$) no se observa esta descomposición. De forma inversa, los solitones ópticos al tener mayor amplitud (mayor velocidad) y colisionar se rompen o descomponen en pulsos más pequeños, que en algunos casos y según las condiciones pudieran considerarse como ruido.

Tabla 6.2. Colisión de dos solitones variación de fase con amplitudes diferentes.

Condición inicial	Resultado	Gráfica 3D
<p>Condición inicial sech</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.37. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = 0^\circ$</p>	<p>Colisión de dos pulsos fase= 0</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.38. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = 0^\circ$</p>	 <p>Amplitud de los pulsos (U/A)</p> <p>Ancho de los pulsos (t)</p> <p>Propagación de los pulsos (t)</p> <p>Figura 6.39. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = 0^\circ$ en 3D</p>
<p>Condición inicial sech</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.40. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = \frac{\pi}{4}$</p>	<p>Colisión de dos pulsos fase= pi/4</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.41. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = \frac{\pi}{4}$</p>	 <p>Amplitud de los pulsos (U/A)</p> <p>Ancho de los pulsos (t)</p> <p>Propagación de los pulsos (t)</p> <p>Figura 6.42. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = \frac{\pi}{4}$ en 3D</p>
<p>Condición inicial sech</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.43. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = \frac{\pi}{2}$</p>	<p>Colisión de dos pulsos fase= pi/2</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.44. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = \frac{\pi}{2}$</p>	 <p>Amplitud de los pulsos (U/A)</p> <p>Ancho de los pulsos (t)</p> <p>Propagación de los pulsos (t)</p> <p>Figura 6.45. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = \frac{\pi}{2}$ en 3D</p>
<p>Condición inicial sech</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.46. Pulsos iniciales de diferentes amplitudes para fase $\theta = \frac{3\pi}{4}$</p>	<p>Colisión de dos pulsos fase= 3pi/4</p>  <p>Amplitud del pulso (U/A)</p> <p>Ancho del pulso (t)</p> <p>Figura 6.47. Pulsos de diferentes amplitudes resultantes de la colisión con fase $\theta = \frac{3\pi}{4}$</p>	 <p>Amplitud de los pulsos (U/A)</p> <p>Ancho de los pulsos (t)</p> <p>Propagación de los pulsos (t)</p> <p>Figura 6.48. Colisión de pulsos de diferentes amplitudes con fase $\theta = \frac{3\pi}{4}$ en 3D</p>



6.3.3.2 Variación de velocidad transversal

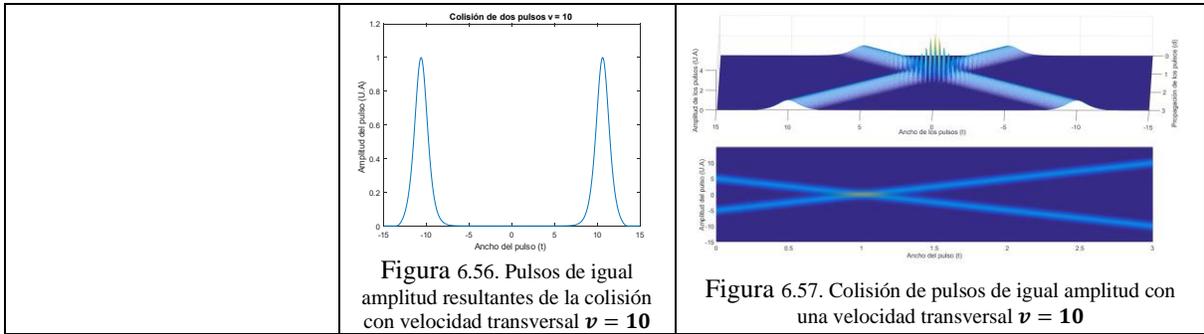
En las figuras 6.52 – 6.63 se observa que cuando se aumenta la velocidad transversal v , la colisión se produce de manera mucho más anticipada, es decir, de forma proporcional con el valor de v . Además, es importante resaltar que a medida que la velocidad transversal aumenta, la interacción de los solitones durante la colisión se aprecia más compleja, sin embargo, en todos los casos, tanto para la colisión de solitones de igual amplitud como para la de diferente amplitud, los solitones emergen del choque conservando su forma y energía.

6.3.3.2.1 Amplitudes iguales

Los pulsos iniciales se mantienen para esta sección de pruebas como en la figura 6.19.

Tabla 6.3. Colisión de dos solitones variando su velocidad transversal.

Condición inicial	Resultado	Gráfica 3D
<p>Condición inicial sech</p>	<p>Colisión de dos pulsos $v = 2$</p> <p>Figura 6.52. Pulsos de igual amplitud resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 2$</p>	<p>Figura 6.53. Colisión de pulsos de igual amplitud con una velocidad transversal $v = 2$</p>
<p>Condición inicial sech</p>	<p>Colisión de dos pulsos $v = 5$</p> <p>Figura 6.54. Pulsos de igual amplitud resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 5$</p>	<p>Figura 6.55. Colisión de pulsos de igual amplitud con una velocidad transversal $v = 5$</p>



6.3.3.2.2 Amplitudes diferentes

Los pulsos iniciales se mantienen para esta sección de pruebas como en la figura 6.37.

Tabla 6.4. Colisión de dos solitones variando la velocidad transversal con amplitudes diferentes

Condición inicial	Resultado	Gráfica 3D
<p>Condición inicial sech</p>	<p>Colisión de dos pulsos $v = 2$</p> <p>Figura 6.58. Pulsos de amplitudes diferentes resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 2$</p>	<p>Figura 6.59. Colisión de pulsos de diferente amplitud con una velocidad transversal $v = 2$</p>
	<p>Colisión de dos pulsos $v = 5$</p> <p>Figura 6.60. Pulsos de amplitudes diferentes resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 5$</p>	<p>Figura 6.61. Colisión de pulsos de diferente amplitud con una velocidad transversal $v = 5$</p>
	<p>Colisión de dos pulsos $v = 10$</p> <p>Figura 6.62. Pulsos de amplitudes diferentes resultantes de la colisión con velocidad transversal $v = 10$</p>	<p>Figura 6.63. Colisión de pulsos de diferente amplitud con una velocidad transversal $v = 10$</p>

Para solitones de igual amplitud el ajuste de la longitud de dispersión es menor en comparación con los valores de longitud de dispersión para solitones de mayor amplitud, esto debido al corrimiento transversal que experimentan los solitones con respecto a la trayectoria inicial y que se destaca más si hay solitones de diferentes amplitudes, pues se sabe que entre mayor sea la amplitud de un solitón mayor será su velocidad y viceversa.

La relación de velocidad / amplitud de los pulsos se evidencia en los resultados obtenidos, ya que la velocidad transversal se puede interpretar también como el ángulo de colisión entre los solitones, en las pruebas presentadas ambas ondas tienen la misma velocidad transversal o ángulo de colisión, sin embargo se observa como la amplitud de los pulsos influye, ya que el pulso de mayor amplitud se propaga con más velocidad, pues el recorrido realizado por este es mayor que el realizado por el de menor amplitud en el mismo tiempo.

Cómo ya se mencionó anteriormente la relación entre la velocidad y la amplitud de los pulsos biológicos está relacionado con la densidad del medio y con la energía del pulso, incluyendo la de excitación. Esta prueba ofrece una alternativa para profundizar en estudios vinculados a estos fenómenos.

Las colisiones por parejas de solitones son un proceso elemental importante cuyos resultados pueden servir de punto de partida en la descripción analítica de diferentes procesos biológicos generales, como la comunicación que se produce entre el SNC y otros sistemas, como el SNE, o específicos como la comunicación entre células nerviosas que conforman diferentes tejidos de órganos, como el estómago, intestino, o hasta el corazón.

Las variaciones en el comportamiento de los solitones que se estudian al cambiar parámetros como la fase o la velocidad transversal pueden representar las alteraciones del pulso nervioso, al enfrentarse a cambios de temperatura y/o presión en la membrana mientras se propaga.

La colisión de solitones puede usarse como herramienta para estudiar las ondas lentas que se generan en el estómago y se propagan en el espacio como frente de ondas

solitarias (“solitones”) de forma no disipativa, que pueden chocar en caso de una activación ectópica y disritmias gástricas (Para profundizar más en este tema revisar capítulo 4).

Si bien hay diferencias notorias entre los solitones de la ENLS y los solitones del modelo propuesto por Heimburg y Jackson, ambos comparten la esencia del solitón, el equilibrio entre la no linealidad y la dispersión. El éxito de proyectos futuros que tomen de base la presente investigación estará en las condiciones específicas que se tomen para abordar los problemas propuestos.

Capítulo 7

Conclusiones y trabajos futuros

Una de las interrogantes más importantes en la biofísica es comprender cómo hace la naturaleza para llevar información de un punto a otro, sin distorsión [75]. Actualmente, de forma general, una explicación aceptada como posible respuesta a esta interrogante es la planteada por Hodgkin-Huxley en su modelo eléctrico, sin embargo, este modelo no responde a muchas interrogantes observadas durante los experimentos, por lo que surgió la necesidad de plantear un modelo alternativo, conocido como el modelo del solitón.

En el modelo del solitón, cuando se produce un cambio de fase en la membrana de células nerviosas, el orden en la cadena lipídica muestra una dependencia no lineal de la densidad lateral y la dispersión, inducido por un aumento en la presión hidrostática de la membrana que, a su vez origina un efecto piezoeléctrico. En palabras más simples, cambios termodinámicos en la membrana, originan cambios mecánicos que por las características electrostáticas de la membrana generan un efecto piezoeléctrico y con este un pulso nervioso que consiste en un solitón electromecánico, es decir un solitón mecánico con una componente de voltaje.

Por su parte las señales bioeléctricas del estómago son generadas por medio de una red especializada de células excitables, entre ellas las ICC y las neuronas o células nerviosas, que, a través de pulsos nerviosos, o solitones electromecánicos, forman un marcapasos y originan el ritmo eléctrico basal u ondas lentas, responsables de las contracciones peristálticas gástricas.

En la investigación desarrollada se consideraron una serie de pruebas para vincular los pulsos nerviosos del modelo del solitón con las señales bioeléctricas del estómago a través de la ENLS. Por medio de estas pruebas se demostró que algunas de las propiedades características de los solitones biológicos pueden estudiarse empleando modelos físicos como la ENLS, análogo a los solitones ópticos, ya que existe una equivalencia entre la ENLS y el modelo del solitón por lo que se presentan resultados similares para las mismas

pruebas, que destacan al solitón como un pulso robusto para enfrentar las condiciones fisiológicas realistas de los nervios.

Es importante destacar, que una de las pruebas claves de la investigación correspondió a la colisión de solitones, en la que estos se atravesaron "casi sin perturbaciones" manteniendo su forma y energía según la variación de los parámetros determinados, característica que puede ser la base para estudiar y detectar patologías como las disritmias gástricas o la activación ectópica, así como para estudiar la comunicación del SNC con otros sistemas, como el SNE.

Si bien, es poco probable que la biología se reduzca a un tipo particular de pulso. Presumiblemente, existen y se observarán todo tipo de pulsos [76]. El modelo del solitón y su vinculación con la ENLS ofrece respuestas a las interrogantes dejadas por el modelo HH y ofrece una vinculación sólida con las señales bioeléctricas del estómago, además abre la puerta a grandes posibilidades en la investigación de complejos procesos biológicos en un futuro, como la descripción e identificación del estado de sistemas como el SNE y el SNC o más específicamente, el análisis del modelo del solitón relacionando este con espectros obtenidos de señales electrogastrográficas o también un estudio profundo del resultado de las ondas lentas gástricas después de la colisión.

Apéndice I

El Sistema Nervioso Entérico (SNE) y el estómago

El SNE integra parte del llamado Sistema Nervioso Autónomo (SNA) el cual funciona de forma involuntaria o automática y se incluye junto al Sistema Nervioso Somático (SNS) dentro del Sistema Nervioso Periférico (SNP) que conecta al Sistema Nervioso Central (SNC) (conformado por el encéfalo y médula espinal) con los miembros y demás órganos del cuerpo humano.

El SNE contiene la mayor cantidad de neuronas fuera del SNC, aproximadamente entre 80 a 100 millones de neuronas, que son una milésima parte de las que existen en el encéfalo, pero mayor cantidad de las que hay en la médula espinal, convirtiéndolo en la parte más compleja del SNP. El SNE se encarga de regular funciones importantes para la ingesta, absorción, metabolismo y digestión de los alimentos. Así mismo se encarga de prevenir las enfermedades relacionadas con estas actividades [77].

A pesar de ser un sistema autónomo, el SNE se comunica con el SNC a través de dos vías principales, la médula espinal y el nervio vago. Las comunicaciones se pueden dar de forma aferente (envío de información desde el SNE al SNC) y de forma eferente (envío de información desde el SNC al SNE).

Todo el sistema digestivo está formado por un tubo muscular que se extiende desde la boca hasta el ano, incluyendo al estómago y forma parte del SNE. El estómago es un órgano muscular hueco, que forma parte del tracto gastrointestinal, en el que se inician las principales funciones de secreción y digestión del tubo digestivo; sin embargo, la función más crítica e importante del estómago en la fisiología digestiva está dada por la actividad motora gástrica (AMG) a través de la cual toma la comida del esófago (garganta o esófago), la mezcla, descompone y luego la pasa al intestino delgado en pequeñas porciones [78], [79]. En la figura 0.1 se observa una imagen del estómago con la identificación de sus partes.

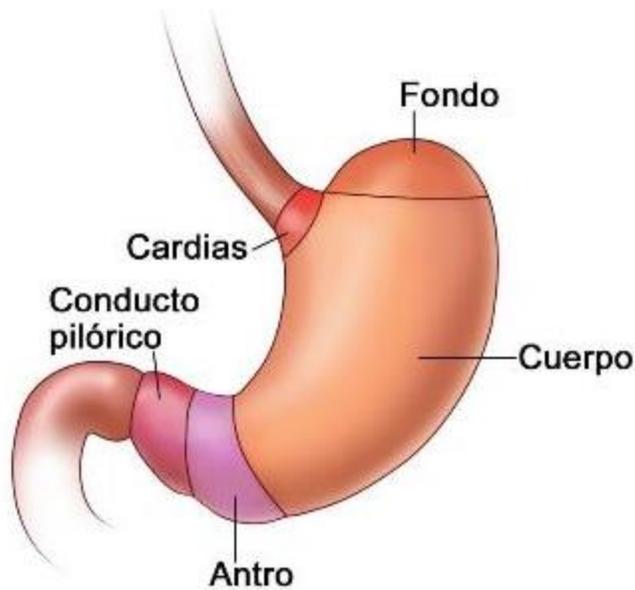


Figura 0.1. Partes del estómago [80].

La AMG normal depende de estímulos extrínsecos, dados principalmente por la innervación vagal: eferentes tanto excitatorios como inhibitorios, y estímulos intrínsecos, provenientes del SNE y fundamentales en la coordinación de la función motora gástrica con segmentos más distales del tracto digestivo. Estas neuronas mientéricas también se comunican con las diferentes células marcapasos del tracto digestivo (ICC) y que se localizan en la capa muscular circular del estómago y el intestino proximal [79].

La AMG tiene tres componentes fundamentales: actividad de reservorio gástrico, actividad de mezcla y vaciamiento postprandial y actividad de vaciamiento interprandial; y aunque estos fenómenos tienen momentos y mecanismos independientes, solo se logra un vaciamiento gástrico adecuado cuando existe una integración funcional de las tres actividades [79]. Profundizando un poco en estas 3 actividades:

- **Actividad de reservorio gástrico:** se encarga de reservar el contenido alimenticio para que pueda ser procesado por el estómago y luego dosificar su entrega a través del duodeno para que no sature al intestino. Cuando el alimento entra a la cavidad gástrica, se genera un reflejo vago-vagal cuyo eferente, hace que el tono de las paredes musculares del estómago disminuyan, para permitir que el alimento se acomode y evitar aumentos en la presión intragástrica, tal como se observa en la

figura 0.2, logrando que el estómago en relajación máxima almacene hasta 1.5 litros de contenido [79].

La distensión gástrica genera reflejos que contribuyen a la sensación de saciedad y al inicio de procesos fisiológicos en segmentos distales del tracto digestivo [79].

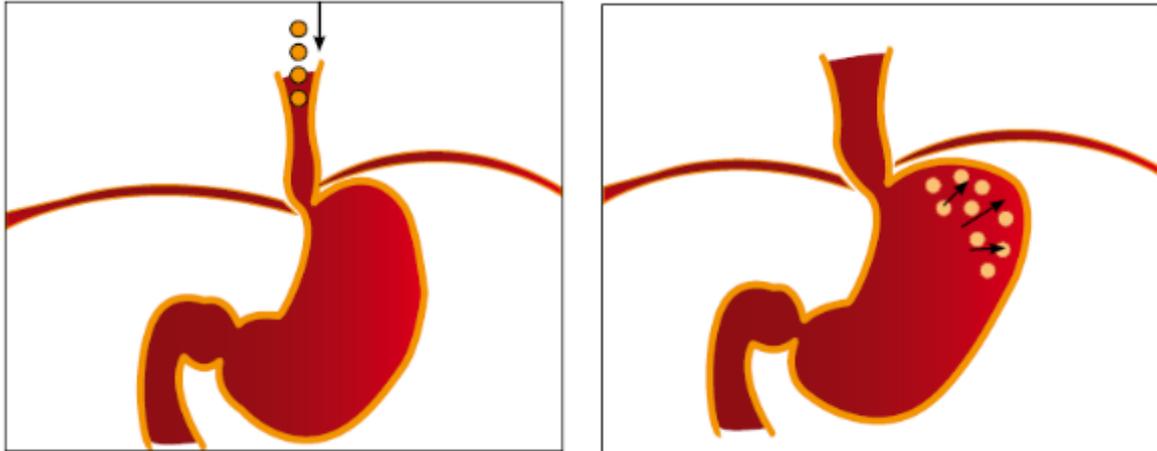


Figura 0.2. Actividad de reservorio gástrico [79].

- **Actividad de mezcla y vaciamiento postprandial:** en esta fase se conjugan diferentes mecanismos de mezcla y trituración del alimento para formar el quimo, y la transferencia de este al intestino en las cantidades adecuadas con la capacidad digestiva y absorción intestinal [79].

La distensión, ocasiona la generación de ondas de contracción peristáltica en la región proximal del estómago, con una frecuencia de 3 a 4 por minuto, que en un inicio son débiles pero que aumentan su intensidad a medida que se propagan hacia la región distal del cuerpo gástrico, logrando su máxima intensidad al llegar al antro logrando la contracción casi completa del píloro. Esta actividad contráctil genera el desplazamiento del alimento, en forma de quimo, hasta el píloro [79], como se observa en la figura 0.3.

La duración de la actividad motora postprandial es variable y dependiente del volumen y características de los alimentos ingeridos, teniendo un estimado máximo de 120 minutos [79].

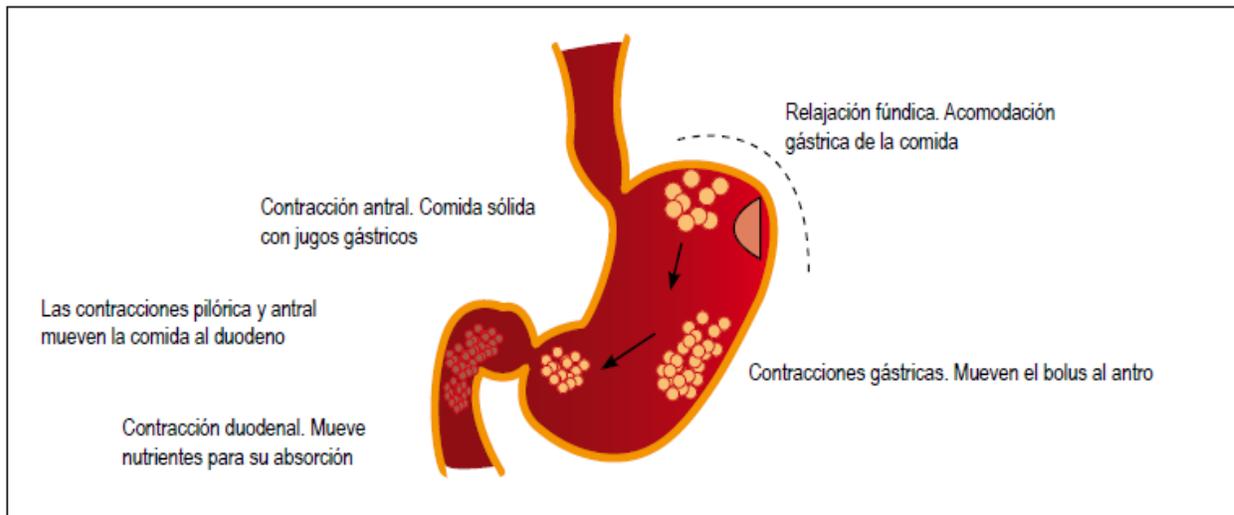


Figura 0.3. Actividad de mezcla y vaciamiento postprandial [79].

- Actividad de vaciamiento interprandial:** una vez finaliza el período postprandial la AMG se realiza bajo el control del complejo motor migratorio (CMM). La actividad motora del CMM se da en forma de ciclos de aproximadamente 100 minutos de duración y que consiste en tres fases, la fase I constituye el 50-60% y se caracteriza por una casi inactividad, con ondas contráctiles esporádicas que no generan movimientos propulsivos; la fase II constituye el 20-30% del ciclo y aumenta la frecuencia de las contracciones pero siguen siendo irregulares y sin generar movimientos propulsivos, la fase III del CMM constituye el porcentaje restante, tiene una duración de 10 minutos y genera ondas contráctiles propulsivas regulares con una frecuencia de 3 ciclos por minuto (cpm); durante esta fase se da el vaciamiento de los sólidos no digeribles, el alimento que no se transformó en quimo gracias a que el píloro está relajado [79].

Bibliografía

- [1] G. Gopu, R. Neelaveni, and K. Porkumaran, “Investigation of digestive system disorders using electrogastrogram,” *Proc. Int. Conf. Comput. Commun. Eng. 2008, ICCCE08 Glob. Links Hum. Dev.*, pp. 201–205, 2008, doi: 10.1109/ICCCE.2008.4580596.
- [2] B. News, “Por qué lo llaman ‘el segundo cerebro’ y otros 6 datos sorprendentes sobre el intestino - BBC News Mundo,” 2018. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-45640966>.
- [3] R. Appali, U. Van Rienen, and T. Heimburg, “A Comparison of the Hodgkin-Huxley Model and the Soliton Theory for the Action Potential in Nerves,” *Adv. Planar Lipid Bilayers Liposomes*, vol. 16, no. March 2018, pp. 275–299, 2012, doi: 10.1016/B978-0-12-396534-9.00009-X.
- [4] B. Lautrup, R. Appali, A. D. Jackson, and T. Heimburg, “The stability of solitons in biomembranes and nerves.,” *Eur. Phys. J. E. Soft Matter*, vol. 34, no. 6, pp. 1–9, 2011, doi: 10.1140/epje/i2011-11057-0.
- [5] M. Arakelyan, “The Peculiarity of A Nervous Pulse Propagation,” *Eur. J. Biophys.*, vol. 1, no. 1, p. 1, 2013, doi: 10.11648/j.ejb.20130101.11.
- [6] A. S. Johnson, W. Winlow, and P. J. Fraser, “The Soliton and the Action Potential – Primary Elements Underlying Sentience,” *Front. Physiol.*, vol. 9, no. June, pp. 1–10, 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00779.
- [7] R. Appali, S. Petersen, and U. Van Rienen, “A comparison of Hodgkin-Huxley and soliton neural theories,” *Adv. Radio Sci.*, vol. 8, pp. 75–79, 2010, doi: 10.5194/ars-8-75-2010.
- [8] T. Wang, “Studies on the action potential from a thermodynamic perspective,” University of Copenhagen, 2017.
- [9] S. BÖrchers, “Mechanical Waves in the Brain – A Steam Punk Fantasy?,”

Biologista, 2018. <https://biologista.org/2018/09/11/mechanical-waves-in-the-brain-a-steam-punk-fantasy-askmybrain/> (accessed Nov. 30, 2020).

- [10] M. D. William Gahl, “Membrana celular (membrana citoplasmática) | NHGRI.” <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Membrana-celular> (accessed Nov. 30, 2020).
- [11] S. Lopez-Aguayo, M. Esparza-Echevarría, G. Lem-Carrillo, and J. C. Gutiérrez-Vega, “Ondas solitarias no lineales: Una introducción a los solitones ópticos espaciales,” *Rev. Mex. Fis. E*, vol. 60, no. 1, pp. 39–50, 2014.
- [12] R. J. Cova, “Solitones topológicos: Cúmulos de energía Topological solitons: Lumps of energy,” *Revista Tecnocientífica URU*, vol. 2, Maracaibo, Venezuela, pp. 39–49, 2012.
- [13] A. Morcillo García, “The propagation of nerve pulses from the Hodgkin - Huxley model to the soliton theory,” Universidad del País Vasco, 2014.
- [14] J. E. Allen, “The early history of solitons (solitary waves),” *Phys. Scr.*, vol. 57, no. 3, pp. 436–441, 1998, doi: 10.1088/0031-8949/57/3/016.
- [15] C. Ruíz, “POEM : ¿ POTENCIAL DE ACCIÓN O SOLITÓN ?,” *Cinvestav, Unidad Monterrey*, vol. 4, p. 4, 2019, [Online]. Available: <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/poem-potencial-de-accion-o-soliton/>.
- [16] J. M. Ortiz, “Análisis de señales bioeléctricas.” https://www.fisiologoi.com/paginas/A_SENALES/01_ANA_SEN_INTRODUCCION.html (accessed Apr. 18, 2020).
- [17] R. Huerta García, “Un método para predecir el número de potenciales de acción producidos por el modelo clásico de Hodgkin Huxley cuando la corriente aplicada es constante,” *Foro-Red-Mat Rev. electrónica Contn. matemático*, vol. 24, no. 2, p. 1, 2007.
- [18] W. J. Heitler, “The Hodgkin-Huxley Model for the generation of action potentials,” *University of St. Andrews*, 2020. <https://www.st->

andrews.ac.uk/~wjh/hh_model_intro/.

- [19] I. Cooper, “Doing physics with MATLAB biophysics Hodgkin-Huxley model: membrane current,” Sydney.
- [20] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *J. Physiol.*, vol. 117, pp. 500–544, 1952.
- [21] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, “A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *Bull. Math. Biol.*, vol. 52, no. 1/2, pp. 25–71, 1990.
- [22] B. Delalande, “Neuron , a simpler theory . Solving the Hodgkin-Huxley uncertainties,” *SomaSimple*, vol. 03, no. 1, pp. 1–12, 2005.
- [23] M. Agüero, O. Pavón, and V. Serkin, “Solitones en moléculas biológicas,” *Boletín la Soc. Mex. Física*, vol. 30, no. 4, 2016.
- [24] J. A. Andrade Lucio, “Las ondas en nuestra vida.” <https://www.ugto.mx/eugreka/contribuciones/40-las-ondas-en-nuestra-vida> (accessed Apr. 25, 2020).
- [25] J. E. Nápoler Valdes and A. González Thomas, “Solitones, una no-linealidad no tan solitaria,” *Rev. Digit. Matemática, Educ. e Internet*, vol. 7 (1), 2015, doi: <https://doi.org/10.18845/rdmei.v7i1.2122>.
- [26] P. Kelley, “Solving a physics mystery: Those ‘solitons’ are really vortex rings,” *University of Washingtons News*, 2014. <https://www.washington.edu/news/2014/02/03/solving-a-physics-mystery-those-solitons-are-really-vortex-rings/> (accessed Jan. 21, 2021).
- [27] “How vortex rings form – How It Works.” <https://www.howitworksdaily.com/how-vortex-rings-form/> (accessed Nov. 30, 2020).
- [28] “Forever blowing bubbles: Playful dolphins show off their unusual talent for making

rings of air under water | Daily Mail Online.”
<https://www.dailymail.co.uk/news/article-2246971/Forever-blowing-bubbles-Playful-dolphins-unusual-talent-making-rings-air-water.html> (accessed Nov. 30, 2020).

- [29] S. Eremenko, *Soliton Nature*. 2019.
- [30] J. M. Silva, M. De Lourdes, N. López, C. Zepeda-gómez, and M. Agüero, “Ondas no lineales en la locomoción de las culebras *Thamnophis melanogaster* y *Thamnophis eques*,” 2013.
- [31] W. Weng, R. Bouchand, E. Lucas, E. Obrzud, T. Herr, and T. J. Kippenberg, “Heteronuclear soliton molecules in optical microresonators,” *Nat. Commun.*, no. 2020, pp. 1–9, doi: 10.1038/s41467-020-15720-z.
- [32] Y. S. Kivshar and G. P. Agrawal, *Optical Solitons: From Fibers to Photonic Crystals*. San Diego: Academic Press, 2003.
- [33] R. Pedregal Cortés, “Formación de solitones y ondas armónicas ópticas espaciales en medios con no linealidad cuadrática,” Universidad de las Américas, Puebla, 2004.
- [34] R. Hao, L. Li, Z. Li, W. Xue, and G. Zhou, “A new approach to exact soliton solutions and soliton interaction for the nonlinear Schrödinger equation with variable coefficients,” *Opt. Commun.*, vol. 236, no. 1–3, pp. 79–86, 2004, doi: 10.1016/j.optcom.2004.03.005.
- [35] G. P. Agrawal, *Nonlinear Fiber Optics*. San Diego: Academic Press, 2004.
- [36] J. M. Palacios and A. Bellorín, “Perturbaciones de los Solitones Ópticos de la Ecuación No-Lineal de Schrödinger,” Universidad Central de Venezuela, 2009.
- [37] R. Baxter, N. Hastings, A. Law, E. J. . Glass, and P. Suarez, “An introduction to the Split Step Fourier Method using MATLAB,” *Anim. Genet.*, vol. 39, pp. 561–563, 2008, doi: 10.13140/RG.2.1.1394.0965.
- [38] E. H. Twizell, A. G. Bratsos, and J. C. Newby, “A finite-difference method for

- solving the cubic Schrödinger equation,” *Math. Comput. Simul.*, vol. 43, no. 1, pp. 67–75, 1997, doi: 10.1016/s0378-4754(96)00056-0.
- [39] A. Z. Soriano, “Contribución a la modelización numérica de fibras ópticas microestructuradas,” Universidad de Córdoba, 2014.
- [40] A. Adamski, “Soliton perception in the human biological system,” *Adv. Tissue Eng. Regen. Med.*, vol. 6, no. 1, pp. 9–13, 2020, doi: 10.15406/atroa.2020.06.00110.
- [41] H. Kuwayama and S. Ishida, “Biological soliton in multicellular movement,” *Sci. Rep.*, vol. 3, pp. 3–7, 2013, doi: 10.1038/srep02272.
- [42] P. S. Lomdahl, S. P. Layne, and I. J. Bigio, “Solitons in Biology,” *Los Alamos Sci.*, vol. 1, p. 400000, 1984, doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00423.x.
- [43] M. Peyrard, “Introduction to solitons and their applications in physics and biology,” *Nonlinear Excit. Biomol.*, pp. 11–25, 1995, doi: 10.1007/978-3-662-08994-1_2.
- [44] I. Pérez Camacho, “Propagando solitones en membranas de lípidos,” *Rev. Cienc. y Cult.*, pp. 1–3, 2018.
- [45] T. Heimburg and A. D. Jackson, “On soliton propagation in biomembranes and nerves,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 28, pp. 9790–9795, 2005, doi: 10.1073/pnas.0503823102.
- [46] A. Gonzalez-Perez, L. D. Mosgaard, R. Budvytyte, E. Villagran-Vargas, A. D. Jackson, and T. Heimburg, “Solitary electromechanical pulses in lobster neurons,” *Biophys. Chem.*, vol. 216, pp. 51–59, 2016, doi: 10.1016/j.bpc.2016.06.005.
- [47] M. A. Clark, J. Choi, and M. Douglas, *Biology 2e*, vol. 53, no. 9. Houston: Rice Univer, 2019.
- [48] A. Gonzalez-Perez, R. Budvytyte, L. D. Mosgaard, S. Nissen, and T. Heimburg, “Penetration of action potentials during collision in the median and lateral giant axons of invertebrates,” *Phys. Rev. X*, vol. 4, no. 3, 2014, doi: 10.1103/PhysRevX.4.031047.

- [49] J. F. Guerrero Martínez, “Bioseñales.” Universitat de València, València, [Online]. Available: http://ocw.uv.es/ingenieria-y-arquitectura/1-5/ib_material/IB_T2_OCW.pdf.
- [50] D. T. Varela, F. G. Peñaloza, and C. J. V. Rodelas, “Characterized bioelectric signals by means of neural networks and wavelets to remotely control a human-machine interface,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 19, no. 8, 2019, doi: 10.3390/s19081923.
- [51] A. Sullivan, L. Temperley, and A. Ruban, “Pathophysiology, Aetiology and Treatment of Gastroparesis,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 65, no. 6, pp. 1615–1631, 2020, doi: 10.1007/s10620-020-06287-2.
- [52] F. U. Hernández Ledezma *et al.*, “Instrumentación y uso de un dispositivo para medir actividad eléctrica de corazón y estómago,” *Rev. Mexicana Cardiol.*, vol. 20 (1), pp. 29–34, 2009, Accessed: Dec. 02, 2020. [Online]. Available: www.medigraphic.com.
- [53] “Tejidos, órganos y sistemas de órganos (artículo) | Khan Academy.” <https://es.khanacademy.org/science/high-school-biology/hs-human-body-systems/hs-body-structure-and-homeostasis/a/tissues-organs-organ-systems> (accessed Sep. 11, 2020).
- [54] J. D. Enderle and J. D. Bronzino, *Introduction to Biomedical engineering*, vol. 3, no. 10. Oxford: Academic Press, 1996.
- [55] N. Paskaranandavadivel, J. Gao, P. Du, G. O’Grady, and L. K. Cheng, “Automated classification and identification of slow wave propagation patterns in gastric dysrhythmia,” *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 42, no. 1, pp. 177–192, 2014, doi: 10.1007/s10439-013-0906-3.
- [56] L. K. Cheng, “Slow wave conduction patterns in the stomach: From Waller’s foundations to current challenges,” *Acta Physiologica*, vol. 213, no. 2. Blackwell Publishing Ltd, pp. 384–393, Feb. 01, 2015, doi: 10.1111/apha.12406.
- [57] P. Du *et al.*, “Progress in mathematical modeling of gastrointestinal slow wave

- abnormalities,” *Front. Physiol.*, vol. 8, p. 1136, 2018, doi: 10.3389/fphys.2017.01136.
- [58] M. E. Smith and D. G. Morton, “The Stomach: control,” in *The Digestive System*, Elsevier, 2010, pp. 51–69.
- [59] R. Yazigi G., “Rincones olvidados de la gastroenterología II: las glándulas salivales y el papel de la saliva,” *Gastroenterol. latinoam*, vol. 17, no. 1, pp. 338–350, 2006.
- [60] R. Narvaez-Sanchez, L. Chuaire, M. C. Sanchez, and J. Bonilla, “Circulación intestinal: Su organización, control y papel en el paciente crítico,” *Colomb. med*, vol. 35, pp. 231–244, 2004.
- [61] M. E. Smith and D. G. Morton, “The Small Intestine,” in *The Digestive System*, Elsevier, 2010, pp. 107–127.
- [62] A. Beyder, G. Farrugia, and T. A. Gastroenterol, “Targeting ion channels for the treatment of gastrointestinal motility disorders Therapeutic Advances in Gastroenterology Review,” vol. 5, no. 1, pp. 5–21, 2011, doi: 10.1177/1756283X11415892.
- [63] P. R. Strege *et al.*, “Sodium current in human intestinal interstitial cells of Cajal,” *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 285, no. 6 48-6, pp. G1111–G1121, 2003, doi: 10.1152/ajpgi.00152.2003.
- [64] A. S. Forrest, G. W. Hennig, S. Jokela-Willis, D. P. Chong, and K. M. Sanders, “Prostaglandin regulation of gastric slow waves and peristalsis,” *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 296, no. 6, pp. G1180–G1190, Jun. 2009, doi: 10.1152/ajpgi.90724.2008.
- [65] I. Domínguez, R. A. Barrio, C. Varea, and L. Aragón, “Modelo de propagación de ondas solitarias en el corazón,” vol. 16, no. 2, pp. 79–92, 2013.
- [66] C. Nore, M. E. Brachet, and S. Fauve, “Numerical study of hydrodynamics using the nonlinear Schrödinger equation,” *Phys. D Nonlinear Phenom.*, vol. 65, no. 1–2, pp. 154–162, 1993, doi: 10.1016/0167-2789(93)90011-O.

- [67] R. Hirota, “Classical Boussinesq Equation is a reduction of the modified KP equation,” *J. Phys. Soc. Japan*, vol. 54, no. 7, pp. 2409–2415, 1985.
- [68] P. Clarkson and E. Dowie, “Rational solutions of the Boussinesq equation and applications to rogue waves,” *Trans. Math. its Appl.*, vol. 1, pp. 1–26, 2017, doi: 10.1093/imatrm/tnx003.
- [69] Mathworks, “MATLAB vs. R: Top reasons to choose MATLAB for data analytics and machine learning.” <https://la.mathworks.com/discovery/matlab-vs-r.html>.
- [70] P. Hillion, “Schrodinger Equation with a Cubic Nonlinearity Sech-Shaped Soliton Solutions,” *Opt. Photonics J.*, vol. 02, no. 03, pp. 173–177, 2012, doi: 10.4236/opj.2012.23026.
- [71] R. Paschotta, “Higher-order solitons,” *RP Photonics Encyclopedia*, 2008. https://www.rp-photonics.com/higher_order_solitons.html.
- [72] L. M. Rickett, “A Mathematical Analysis of Digestive Processes in a Model Stomach,” University of East Anglia, 2013.
- [73] G. E. Torres-Cisneros, V. A. Vysloukh, J. J. Sánchez-Mondragón, and A. Mojica - Cabrera, “Uniones ópticas basadas en la colisión de tres solitones espaciales,” *Rev. Mex. Física*, vol. 40 (5), pp. 738–749, 1994.
- [74] D. Kachulin and A. Gelash, “On the phase dependence of the soliton collisions in the Dyachenko-Zakharov envelope equation,” *Nonlinear Process. Geophys.*, vol. 25, no. 3, pp. 553–563, 2018, doi: 10.5194/npg-25-553-2018.
- [75] E. V. Vargas, J. R. C. C., and M. A. A. Granados, “Boussinesq Solitons as Propagators of Neural Signals,” *KnE Eng.*, vol. 3, no. 1, p. 120, 2018, doi: 10.18502/keg.v3i1.1419.
- [76] S. Shrivastava, K. H. Kang, and M. F. Schneider, “Collision and annihilation of nonlinear sound waves and action potentials in interfaces,” *J. R. Soc. Interface*, vol. 15, no. 143, 2018, doi: 10.1098/rsif.2017.0803.

- [77] J. Romero-Trujillo, N. Frank-Marquez, R. Cervantes-Bustamante, and J. Cadena-León, “Sistema Nervioso Entérico,” *Acta Pediátrica México Vol.*, vol. 33, no. 4, pp. 207–214, 2012.
- [78] National Center for Biotechnology Information NCBI, “How does the stomach work?,” 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA, 2016. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279304/#:~:text=The stomach is a muscular,the mouth to the anus>.
- [79] A. Rodríguez Varón and J. Zuleta, “De la fisiología del vaciamiento gástrico al entendimiento de la gastroparesia From the physiology of gastric emptying to the understanding of gastroparesis,” *Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología*, pp. 219–225, 2010.
- [80] “Definición de conducto pilórico - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer.” <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/conducto-pilorico> (accessed Sep. 04, 2020).