elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

Cuando la concentración lo cambia todo: efecto dual del sulfuro de hidrógeno en el tratamiento del dolor neuropático

Violeta Rangel-Galván[1] y Maricruz Rangel-Galván[2]*

[1] Facultad de Enfermería, Complejo Regional Centro, BUAP

[2] SECIHTI- Dirección de Innovación y Transferencia de Conocimiento, BUAP

* Dirección para correspondencia: maricruz.rangel@viep.com.mx

Manuscrito aceptado

El sulfuro de hidrógeno (H_2S), además del óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO), ha sido considerado por mucho tiempo como un contaminante tóxico para los seres vivos. Efectivamente, estos gases son nocivos para la salud e incluso pueden ser mortales en altas concentraciones durante una exposición prolongada. Por ejemplo, cuando la concentración de H_2S alcanza niveles altos, entre 150 y 250 partes por millón (ppm), puede causar una fuerte irritación en el aparato respiratorio e incluso generar un edema pulmonar. Con exposiciones a concentraciones más moderadas, por encima de las 30 ppm, aparecen síntomas como dolor de cabeza, náusea y vómito. En cambio, a concentraciones bajas, cercanas a 10 ppm, no se registran efectos metabólicos significativos (Liu *et al.*, 2022). Investigaciones recientes han demostrado que, a bajas concentraciones, el H_2S participa como regulador biológico en diversos procesos fisiológicos, tales como la señalización neuronal y la protección antioxidante. Una función notable es su participación como gasotransmisor, es decir, molécula gaseosa liposoluble producida internamente en

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

el organismo que actúa como neurotransmisor y mediador de señales en canales iónicos y transportadores proteicos.

A diferencia de otros neurotransmisores o mensajeros celulares, los gasotransmisores se difunden libremente a través de las membranas celulares, sin necesidad de receptores específicos. Dentro de las funciones fisiológicas en las que participa el H_2S están la diferenciación celular, la vasodilatación, la respuesta inflamatoria, así como la modulación de funciones cardíacas, endócrinas y respiratorias, entre otras. Las patologías en las que se ve involucrado el H_2S incluyen la neurodegeneración, la inflamación y el dolor neuropático (Liu *et al*., 2022; Rangel-Galván *et al*., 2023). El dolor neuropático es de mucho interés por lo cual, en las secciones posteriores, expondremos los mecanismos moleculares involucrados en la vía de señalización CSE/H_2S/$Ca_v3.2$.

Azufre

Para comprender las propiedades del H_2S, es importante entender algunos elementos de la química del azufre. El azufre (S) es uno de los componentes principales de los aminoácidos cisteína y metionina, así como de otras moléculas fundamentales en los seres vivos. El azufre se caracteriza por su variabilidad en los estados de oxidación, que van desde –2 hasta +6, lo que permite formar una amplia diversidad de compuestos químicos, tales como sulfuros (S^{2-}), sulfitos (SO_3^{2-}) y sulfatos (SO_4^{2-}). El estado de oxidación de –2 en el azufre es uno de los estados

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

más comunes y significativos, ya que, en este estado el azufre ha ganado dos electrones para alcanzar la configuración electrónica más estable, similar a la de un gas noble (Liu *et al*., 2022). Algunos ejemplos comunes de sulfuros incluyen el sulfuro de hidrógeno (H_2S), el sulfuro de sodio (Na_2S) y el sulfuro de hierro (FeS). También se sabe que el H_2S es uno de los productos generados durante la reducción (proceso donde una sustancia gana electrones) del azufre en la reacción química: $S + H_2 \rightarrow H_2S$ (Olson y Straub, 2016).

El sulfuro de hidrógeno en los sistemas biológicos

En los sistemas biológicos, el medio acuoso está presente en casi todos los compartimentos celulares y extracelulares. Este estado es fundamental para disolver sustancias e indispensable para la mayoría de las reacciones bioquímicas. En este entorno, el H_2S se disocia para formar iones de hidrógeno (H^+) y aniones hidrosulfuro (HS^-), generando también iones $2H^+$ y S^{2-}. De hecho, el H_2S en condiciones fisiológicas (pH ~5–7.8 a 37 °C) se presenta principalmente en las siguientes formas: monoanión SH^- (82 %), forma neutra H_2S (18 %) y dianión S^{2-} (en menos del 0.1 %) (Powell *et al*., 2018). Medir con precisión el sulfuro de hidrógeno en tejidos y fluidos biológicos ha sido un reto. El método más usado consistía en atrapar el gas con zinc y luego transformarlo en azul de metileno para cuantificarlo con espectrofotometría. Con esta técnica se reportaron concentraciones entre 50 y 160 μM en cerebro y hasta 100 μM en suero de humano

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

y de rata, valores que hoy sabemos son altos porque el método no distinguía entre H_2S libre y otras formas químicas relacionadas (HS^- y S^{2-}). Técnicas más actuales, como sondas selectivas o cromatografía, confirmaron cifras todavía altas (50–80 µM), pero el perfeccionamiento de los ensayos más recientes apunta a que las concentraciones reales son mucho menores, en el rango nanomolar (alrededor de 15 nM en cerebro e hígado de ratón), e incluso a niveles indetectables en plasma humano. Algo similar ocurrió con el óxido nítrico (NO): se pensaba que estaba en concentraciones micromolares, hasta que los biosensores demostraron que en realidad circula en apenas 1 a 5 nM (Li *et al*., 2011).

Además, durante mucho tiempo se había pensado que el H_2S se sintetiza y está presente permanentemente en la atmósfera, y que solo era metabolizado por algunos géneros de bacterias y arqueas. Sin embargo, estudios recientes han confirmado que los organismos eucariotas también sintetizan H_2S. El H_2S es producido en procesos endógenos de los mamíferos a partir de la L-cisteína a través de cuatro rutas bioquímicas que involucran a las enzimas: a) cistationina-β-sintasa (CBS), b) cistationina-γ-liasa (CSE), c) cisteína aminotransferasa (CAT) con 3-mercaptopiruvato-sulfurtransferasa (3MST) y d) cisteína liasa (CL). Las enzimas CBS y CSE se ubican en el citosol celular, mientras que las enzimas CAT y 3MST se distribuyen tanto en la mitocondria como en el citosol. El funcionamiento de esta última enzima (3MST) depende del ion zinc. Otra vía de producción de H_2S involucra mecanismos independientes de las enzimas, que incluyen polisulfuros (Sn^{2-}) y persulfuros (R-SSH). El H_2S, como gasotransmisor, media sus efectos a través de

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

la formación de polisulfuros (Sn^{2-}). Los polisulfuros son compuestos químicos que contienen múltiples átomos de azufre enlazados entre sí, formando cadenas unidas a otros elementos, generalmente metales o no metales como el sodio, el potasio o incluso el carbono que forma parte de los polímeros. El H_2S se puede oxidar fácilmente, ya que tiene alta tendencia a perder electrones en una reacción química para formar los polisulfuros mencionados anteriormente, en este caso, el azufre tiene valencia cero (Olson y Straub, 2016).

Por otro lado, el H_2S genera señales celulares para modificar residuos de cisteína en proteínas mediante un proceso llamado sulfhidración o persulfidración. Este cambio químico ocurre después de que la proteína ha sido sintetizada por la célula (modificación postraduccional), y dicho cambio es similar a la nitrosilación provocada por el óxido nítrico (NO). En lugar de formar grupos –SON (S-nitrosotiol) como el NO, el H_2S convierte los grupos –SH (grupo tiol) de las cisteínas en grupos –SSH (persulfuros). Sin embargo, esta cisteína debe oxidarse antes de sufrir la modificación postraduccional con H_2S, ya que el H_2S no puede reaccionar directamente con tioles reducidos (compuestos orgánicos que contienen un grupo funcional –SH). La oxidación bajo condiciones fisiológicas puede generarse después de la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), por ejemplo, después de una inflamación (Liu *et al*., 2022).

La sulfhidración puede ocurrir de varias maneras: a) por medio de la interacción de H_2S con residuos de cisteína oxidados, como los ácidos cisteína-sulfénicos (C–SOH) o disulfuros de cisteína (–S–S–), b) la reacción entre

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

polisulfuros y grupos tiol de cisteína, o c) la interacción del disulfuro de hidrógeno (H_2S_2) con una cisteína que contiene un grupo tiol (Figura 1). La sulfhidración normalmente aumenta la reactividad del residuo de cisteína que está modificando, mientras que la nitrosilación, mediada por óxido nítrico (NO), disminuye su reactividad (Olson y Straub, 2016).

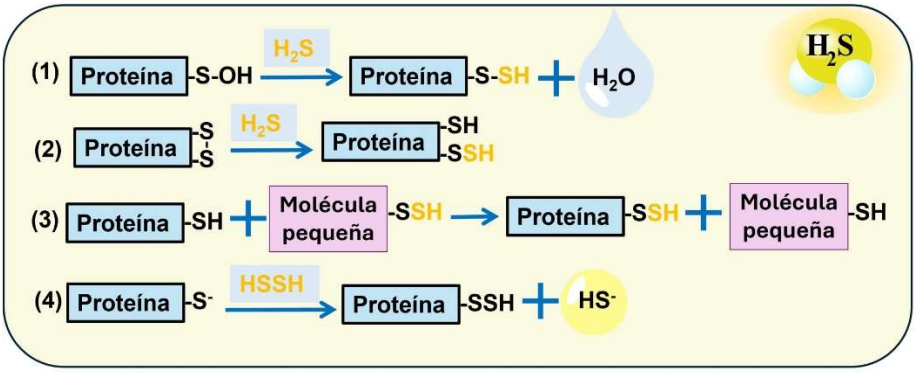

Figura 1. Algunos mecanismos de sulfhidración de proteínas: En (1) la sulfhidración tiene lugar cuando los residuos de cisteína oxidados, como el ácido sulfénico (-SOH), reaccionan con el H_2S. En (2) se muestra la reacción de H_2S con los puentes disulfuro. En (3) se indica como la sulfhidración puede ocurrir también cuando una molécula pequeña, toda vez sulfhidratada, reacciona con grupos tiol en las cisteínas. En (4) se muestra la reacción de disulfuro de hidrógeno (H_2S_2) con grupos tiol de las cisteínas.

Vía CSE/H_2S/$Ca_v3.2$ en el dolor neuropático

El dolor neuropático es un tipo de dolor crónico que aparece cuando se produce una lesión o daño en los nervios encargados de transmitir las sensaciones al cerebro (sistema somatosensorial). Sus síntomas más característicos son la alodinia, es decir, sentir dolor ante estímulos que normalmente no lo causarían, y la

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

hiperalgesia, un aumento desproporcionado en la sensibilidad al dolor. Hoy en día se utilizan diferentes tratamientos, como anticonvulsivos, antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, e incluso opioides en algunos casos. Aunque estos medicamentos pueden aliviar los síntomas, suelen tardar en hacer efecto y conllevan efectos secundarios, como somnolencia o riesgo de dependencia. Además, su eficacia es limitada: solo alrededor de la mitad de los pacientes experimenta un alivio significativo. Por ello, se vuelve cada vez más urgente investigar alternativas terapéuticas más seguras, específicas y eficaces (Finnerup *et al*., 2020). En este contexto, una línea alternativa de investigación se centra en la vía CSE/H_2S/$Ca_v3.2$, que podría abrir nuevas posibilidades para el tratamiento del dolor neuropático. Esta vía inicia con la enzima CSE que produce el gas H_2S el cual puede favorecer la aparición de dolor neuropático al modular la actividad de las neuronas y la inflamación. Se ha visto que niveles elevados de H_2S aumentan la excitabilidad de las neuronas sensoriales y potencian la señalización del dolor. Este gas también influye en la activación de distintos receptores y canales iónicos, como los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y los receptores β-adrenérgicos, así como los canales iónicos de potasio $K_v2.1$, los canales de potasio sensibles a calcio de alta conductancia (BK_{Ca}), los receptores transitorios sensibles a los vanilloides (TRPV) y los canales de calcio tipo L y tipo T (Li *et al*., 2011). Entre estos receptores y canales iónicos, destaca el canal de calcio tipo T ($Ca_v3.2$), considerado un blanco neural importante. Los $Ca_v3.2$ participan en el dolor neuropático al aumentar la excitabilidad de las neuronas y favorecer la transmisión

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

anormal de señales dolorosas. Estos canales iónicos se activan por cambios mínimos en el voltaje de membrana, permitiendo la entrada de calcio en las neuronas sensoriales, lo que puede causar hipersensibilidad y contribuir a la persistencia del dolor tras una lesión nerviosa (Rangel-Galván *et al*., 2023). De esta manera, la alternativa terapéutica se centra en la inhibición de los canales $Ca_v3.2$. Sin embargo, la interacción entre el H_2S y los $Ca_v3.2$ es compleja debido a que involucra mecanismos de interacción directos e indirectos, así como un efecto dual (aumento o disminución) de la corriente de calcio que depende de la concentración de H_2S.

Cuando el H_2S interactúa de manera directa con los canales $Ca_v3.2$ lo hace a través de dos mecanismos principales: la sulfhidración y la modulación redox del canal (que altera el equilibrio de electrones en el canal). Aunque se ha demostrado que en los canales $Ca_v3.2$ la sulfhidración no representa el mecanismo más importante, no obstante, participa en la modificación de residuos de cisteína en este canal (Nelson *et al*., 2005). La modulación redox del $Ca_v3.2$ ocurre en el sitio de unión a metales extracelulares (EMBS), el cual tiene alta afinidad para iones divalentes como el zinc (Zn^{2+}), el cobre (Cu^{2+}) y el níquel (Ni^{2+}) (Shuba, 2014). Cuando estos metales se unen al sitio EMBS, provocan un efecto a distancia, bloqueando a los canales $Ca_v3.2$. Dentro de este sitio, un aminoácido en particular, la histidina en la posición 191 (His191), resulta esencial. Lo interesante es que esta histidina es fundamental para la modulación del H_2S en los canales $Ca_v3.2$ y solo está presente en el subtipo $Ca_v3.2$ y no en los otros canales de la misma familia

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

($Ca_v3.1$ y $Ca_v3.3$) lo que convierte a este mecanismo en un blanco altamente específico. Además, cisteínas cercanas (C114, C123, C128 y C133) pueden oxidarse, alterando el ambiente químico local y aumentando la afinidad por el zinc (Elies *et al*., 2014). Esto favorece que el canal se inhiba, aunque el detalle de cuáles son las formas químicas más estables de esta oxidación, como la cisteína sulfínica ($C\text{-}SO_2H$) o la sulfónica ($C\text{-}SO_3H$), es un tema abierto de investigación. De hecho, aún se debate si el H_2S libera el zinc de este sitio o, por el contrario, lo estabiliza, mostrando que el mecanismo aún no está del todo resuelto (Figura 2).

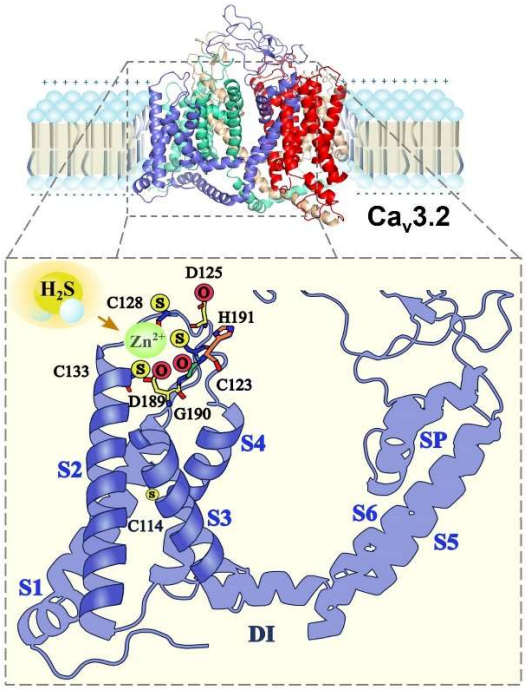

Figura 2. El canal de calcio tipo T ($Ca_v3.2$) se forma de cuatro dominios representados en los colores azul (DI), verde (DII), beige (DIII) y rojo (DIV). Cada dominio se compone a su vez de seis segmentos transmembranales (S1-S6). En el acercamiento del dominio I se observa el sitio EMBS donde se localizan los residuos D189-G190-H191. La H191 interacciona con el H_2S en conjunto con las cisteínas C114, C123, C128 y C133 las cuales incrementan la afinidad con el ión Zn^{2+} de acuerdo con la hipótesis de Elies *et al*., 2014.

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

El dolor neuropático no solo depende de la acción directa del H_2S sobre los canales iónicos, sino también de vías indirectas donde este gas interactúa con otros mensajeros químicos y moléculas de señalización. Entre ellos destacan los gasotransmisores como el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO). Cada uno de estos gasotransmisores pueden influir en la expresión y actividad de las enzimas que generan su biosíntesis. Esta interacción entre gases biológicos es conocida como *crosstalk*, y ocurre en condiciones patológicas que generan una sobreproducción simultánea de sus enzimas productoras y, por tanto, amplifican la señal del dolor. Otra pieza clave en el dolor neuropático son las citocinas inflamatorias, moléculas liberadas por la microglía (las células de defensa del sistema nervioso central). Una de ellas, la interleucina-6 (IL-6), activa una cadena de reacciones químicas dentro de la neurona que termina aumentando la cantidad de canales $Ca_v3.2$, lo que facilita la transmisión del dolor. En contraste, el H_2S puede ejercer un papel antiinflamatorio al reducir la producción de citocinas como la IL-6 cuando se activa la ruta antioxidante regulada por el factor Nrf2 (un “interruptor” que enciende los genes defensivos de la célula). El H_2S también interfiere en la actividad de ciertas quinasas, que son enzimas encargadas de añadir grupos fosfato a las proteínas para regular su función. Entre ellas están la PKG (proteína quinasa dependiente de GMPc), la PKC (proteína quinasa C) y la PKA (proteína quinasa A). Al modular estas enzimas, el H_2S puede cambiar la intensidad de la señal de dolor. De hecho, se ha visto que compuestos que liberan lentamente H_2S logran bloquear estas quinasas y, con ello, reducir los efectos del dolor neuropático en modelos

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

animales (*in vivo*). Finalmente, la cantidad de canales $Ca_v3.2$ expresados en la membrana celular no solo depende de cuántos se generen, sino también de cuántos se destruyen. Aquí interviene una enzima llamada USP5 (proteasa desubiquitinante 5), que evita que los canales $Ca_v3.2$ sean degradados por la enzima proteasoma (el sistema de reciclaje de proteínas de la célula). De este modo, USP5 ayuda a mantener más canales activos y disponibles, lo que puede intensificar la señal dolorosa (Finnerup *et al*., 2020; Rangel-Galván *et al*., 2023).

En cuanto al efecto dual en la corriente de calcio del canal $Ca_v3.2$, es decir, el aumento o la inhibición de la corriente de calcio dependiendo de la concentración de H_2S, sigue siendo una pregunta abierta debido a las dificultades para medir las concentraciones de H_2S en el organismo. De acuerdo con los valores fisiológicos de H_2S mencionados con anterioridad, se establecieron rangos de concentración nanomolar, mientras que en los ensayos celulares muchas veces se aplican dosis en el rango milimolar, millones de veces más altas.

La causa principal de esta problemática está en la química del H_2S debido a que es un gas muy inestable que se evapora, reacciona con metales y proteínas, y se consume rápidamente en los tejidos. Además, a pH fisiológico predomina en forma de HS^- y no como H_2S libre, lo que reduce aún más su disponibilidad. Por ello, los científicos deben emplear concentraciones mucho mayores para observar un efecto en sistemas experimentales. El resultado es que, en el laboratorio, el H_2S puede mostrar comportamientos distintos a los que tendría en el cuerpo humano.

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

Con base en lo expuesto, podemos concluir que para estudiar el efecto dual del H_2S en los canales de calcio $Ca_v3.2$, los científicos deben utilizar técnicas muy precisas. Una de ellas es el registro electrofisiológico (*patch-clamp*), que permite medir las corrientes eléctricas que pasan a través de los canales iónicos de una célula, y otra es la imagen de calcio con el colorante Fura-2, que cambia de fluorescencia según la cantidad de calcio presente.

En estas condiciones de laboratorio se ha demostrado que cuando se aplica una dosis baja (10 μM) de NaHS, un donador químico que libera H_2S, la corriente de calcio en los canales $Ca_v3.2$ disminuye aproximadamente un 30 % en células HEK293 (una línea celular de laboratorio usada para experimentos) y cerca de un 18 % en neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal (DRG) de la médula espinal (Ellies *et al*., 2014). En cambio, cuando la dosis se eleva hasta 1.5 mM, ocurre lo contrario: la corriente de calcio aumenta en los canales $Ca_v3.2$. Este efecto dual no es exclusivo de $Ca_v3.2$, también se ha reportado en otros canales iónicos (ver Tabla 1), lo que sugiere que la concentración de H_2S es un factor clave para determinar si actúa como un inhibidor o como un activador de corrientes iónicas (Rangel-Galván *et al*., 2023).

En resumen, podemos concluir que el H_2S es una molécula gaseosa producida por los organismos eucariotas, además de algunas bacterias y arqueas, a partir del azufre. A bajas concentraciones, el H_2S participa como gasotransmisor con muchas funciones fisiológicas importantes, reguladas por un proceso conocido como sulfhidración. Este proceso es una modificación postraduccional que ocurre

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

cuando el grupo persulfuro de las proteínas se une a una cisteína oxidada, provocando que el grupo tiol de la cisteína se transforme químicamente en un grupo persulfuro.

Canal	Modelo	Efecto del H_2S	Concentración	Técnica	Donador de H_2S
Tipo-T	Células HEK293	Inhibición	10 µM	*Patch-clamp*	NaHS
Tipo-T	DRG	Aumento	1.5 mM	*Patch-clamp*	NaHS
Tipo-L	H9c2 (Cardiomiocitos de rata)	Inhibición	10 µM	Imagen de calcio (*Fura-2*)	NaHS
Tipo-L	Astrocitos	Aumento	200 µM	Imagen de calcio (*Fura-2*)	NaHS
BK	hiPSC-MSC (células madre mesenquimales derivadas de células madre pluripotentes inducidas humanas)	Inhibición	100 µM	*Patch-clamp*	NaHS
BK	Células tumorales pituitarias de rata (GH3)	Aumento	300 µM	*Patch-clamp*	NaHS

Tabla 1. Efectos de la concentración del H_2S en varios canales iónicos de calcio (modificada de Rangel-Galván *et al*., 2023).

La participación del H_2S en patologías relacionadas con el dolor neuropático resalta su importancia biomédica, planteando nuevos temas de investigación sobre los mecanismos moleculares asociados con la vía CSE/H_2S/$Ca_v3.2$. El efecto del H_2S en el $Ca_v3.2$ involucra interacciones directas a través del residuo His191, vías indirectas que involucran ciertos reguladores postraduccionales y efectos duales de activación o inhibición del canal $Ca_v3.2$ dependientes de la concentración de H_2S.

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

Es importante mencionar que el estudio de esta vía está en proceso de investigación, ya que establecer las concentraciones adecuadas para aplicar en el tratamiento del dolor neuropático todavía es un reto que hay que afrontar antes de alcanzar las aplicaciones clínicas.

Referencias

Elies J, Scragg JL, Huang S *et al.* (2014). Hydrogen sulfide inhibits $Ca_v3.2$ T-type Ca^{2+} channels. *The FASEB Journal* 28(12): 5376-5387.

Finnerup NB, Kuner R and Jensen TS (2020). Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological Reviews* 101(1):259-301.

Li L, Rose P and Moore PK (2011). Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 51(1):169-187.

Liu J, Mesfin FM, Hunter CE *et al.* (2022). Recent development of the molecular and cellular mechanisms of hydrogen sulfide gasotransmitter. *Antioxidants* 11(9):1788.

Nelson MT, Joksovic PM, Perez-Reyes E and Todorovic SM (2005). The endogenous redox agent L-cysteine induces T-type Ca^{2+} channel-dependent sensitization of a novel subpopulation of rat peripheral nociceptors. *Journal of Neuroscience* 25(38):8766-8775.

Olson KR and Straub KD (2016). The role of hydrogen sulfide in evolution and the evolution of hydrogen sulfide in metabolism and signaling. *Physiology* 31(1):60-72.

Paul BD and Snyder SH (2015). H_2S: a novel gasotransmitter that signals by sulfhydration. *Trends in Biochemical Sciences* 40(11):687-700.

Powell C R, Dillon KM and Matson JB (2018). A review of hydrogen sulfide (H_2S) donors: Chemistry and potential therapeutic applications. *Biochemical Pharmacology* 149:110-123.

Manuscrito aceptado

elementos
Recibido: 06/05/2025
Aceptado: 29/08/2025

Rangel-Galván M, Rangel-Galván V and Rangel-Huerta A (2023). T-type calcium channel modulation by hydrogen sulfide in neuropathic pain conditions. *Frontiers in Pharmacology* 14:1212800.

Shuba YM (2014). Models of calcium permeation through T-type channels. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 466:635-644.

Manuscrito aceptado