



**Relación del potencial de difusión con la diferencia de concentración: potencial de Nernst.** El nivel del potencial de difusión a través de una membrana que se opone exactamente a la difusión neta de un ion particular a través de la membrana se denomina *potencial de Nernst* para ese ion, un término que se introdujo en el capítulo 4. La magnitud de este potencial de Nernst viene determinada por el cociente de las concentraciones de ese ion específico en los dos lados de la membrana. Cuanto mayor es este cociente, mayor es la tendencia del ion a difundir en una dirección y, por tanto, mayor será el potencial de Nernst necesario para impedir la difusión neta adicional. Se puede utilizar la siguiente ecuación, denominada *ecuación de Nernst*, para calcular el potencial de Nernst para cualquier ion univalente a la temperatura corporal normal (37°C):

$$\text{FEM (milivoltios): } \pm 61 \times \log \frac{\text{Concentración interior}}{\text{Concentración exterior}}$$

donde FEM es la fuerza electromotriz.

Cuando se utiliza esta fórmula habitualmente se asume que el potencial del líquido extracelular que está fuera de la membrana se mantiene a un nivel de potencial cero, y que el potencial de Nernst es el potencial que está en el interior de la membrana. Además, el signo del potencial es positivo (+) si el ion que difunde desde el interior hacia el exterior es un ion negativo, y es negativo (-) si el ion es positivo. Así, cuando la concentración de iones potasio positivos en el interior es 10 veces mayor que la del exterior, el logaritmo de 10 es 1, de modo que se calcula que el potencial de Nernst es de -61 mV en el interior de la membrana.

### Cálculo del potencial de difusión cuando la membrana es permeable a varios iones diferentes

Cuando una membrana es permeable a varios iones diferentes, el potencial de difusión que se genera depende de tres factores: 1) la polaridad de la carga eléctrica de cada uno de los iones; 2) la permeabilidad de la membrana (*P*) a cada uno de los iones, y 3) las concentraciones (*C*) de los respectivos iones en el interior (*i*) y en el exterior (*e*) de la membrana. Así, la fórmula siguiente, que se denomina *ecuación de Goldman* o *ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz*, da el potencial de membrana calculado en el interior de la membrana cuando participan dos iones positivos univalentes, sodio (Na<sup>+</sup>) y potasio (K<sup>+</sup>), y un ion negativo univalente, cloruro (Cl<sup>-</sup>).

FEM (milivoltios)

$$= -61 \times \log \frac{C_{Na^+} P_{Na^+} + C_{K^+} P_{K^+} + C_{Cl^-} P_{Cl^-}}{C_{Na^+} P_{Na^+} + C_{K^+} P_{K^+} + C_{Cl^-} P_{Cl^-}}$$

Estudiemos la importancia y el significado de esta ecuación. En primer lugar, los iones sodio, potasio y cloruro son los iones más importantes que participan en la generación de los potenciales de membrana en las fibras nerviosas y musculares, así como en las células neuronales del sistema nervioso. El gradiente de concentración de cada uno de estos iones a través de la membrana ayuda a determinar el voltaje del potencial de membrana.

Segundo, el grado de importancia de cada uno de los iones en la determinación del voltaje es proporcional a la permeabilidad de la membrana para ese ion particular. Es decir, si la membrana tiene una permeabilidad cero para los iones potasio y cloruro, el potencial de membrana está dominado

totalmente por el gradiente de concentración de los iones sodio de manera aislada, y el potencial resultante será igual al potencial de Nernst para el sodio. Lo mismo se puede aplicar a los otros dos iones si la membrana se hiciera permeable selectivamente para uno u otro de manera aislada.

Tercero, un gradiente positivo de concentración iónica desde el interior de la membrana hacia el exterior produce electronegatividad en el interior de la membrana. La razón de esto es que el exceso de iones positivos difunde hacia el exterior cuando su concentración es mayor en el interior que en el exterior. Esto desplaza cargas positivas hacia el exterior, aunque deja los aniones negativos no difusibles en el interior, creando de esta manera electronegatividad en el interior. Se produce el efecto contrario cuando hay un gradiente de un ion negativo. Por ejemplo, un gradiente del ion de cloruro desde el exterior hacia el interior produce negatividad en el interior de la célula porque el exceso de iones cloruro de carga negativa difunde hacia el interior, a la vez que dejan los iones positivos no difusibles en el exterior.

Cuarto, como se explica más adelante, la permeabilidad de los canales de sodio y de potasio experimenta cambios rápidos durante la transmisión de un impulso nervioso, mientras que la permeabilidad de los canales de cloruro no se modifica mucho durante este proceso. Por tanto, los cambios rápidos de la permeabilidad al sodio y el potasio son los principales responsables de la transmisión de las señales en las neuronas, que es el tema de la mayor parte del resto de este capítulo.

### Medición del potencial de membrana

El método para medir el potencial de membrana es simple en teoría, aunque con frecuencia es difícil en la práctica debido al pequeño tamaño de la mayor parte de las fibras. La figura 5-2 muestra una pipeta pequeña llena de una solución de electrolitos. La pipeta se inserta en la membrana celular hasta el interior de la fibra. Después se coloca otro electrodo, denominado «electrodo indiferente», en el líquido extracelular, y se mide la diferencia de potencial entre el interior y exterior de la fibra utilizando un voltímetro adecuado. Este voltímetro es un aparato electrónico muy sofisticado que puede medir voltajes pequeños a pesar de la resistencia muy elevada al flujo eléctrico a través de la punta de la micropipeta, que tiene un diámetro luminal habitualmente menor de 1 μm y una resistencia mayor de un millón de ohmios. Para registrar los cambios rápidos del potencial de membrana durante la transmisión de los impulsos nerviosos el microelectrodo se conecta a un osciloscopio, como se explicará más adelante en este mismo capítulo.

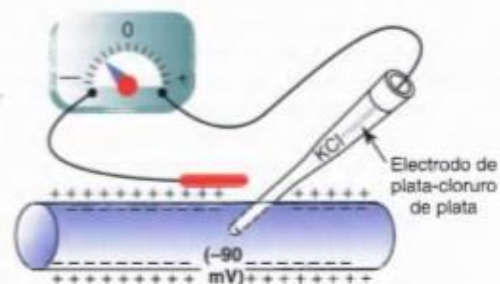
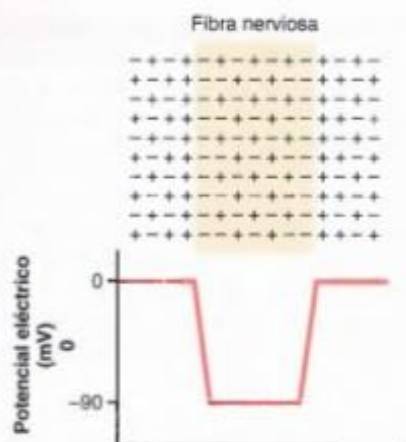


Figura 5-2 Medición del potencial de membrana de una fibra nerviosa utilizando un microelectrodo.



**Figura 5-3** Distribución de los iones carga positiva y negativa en el líquido extracelular que rodea a una fibra nerviosa y en el líquido del interior de la fibra; obsérvese la alineación de las cargas negativas a lo largo de la superficie interna de la membrana y de las cargas positivas a lo largo de la superficie externa. La parte inferior muestra los cambios súbitos de potencial de membrana que se producen en las membranas de los dos lados de la fibra.

La parte inferior de la figura 5-2 muestra el potencial eléctrico que se mide en cada punto de la membrana de la fibra nerviosa o cerca de la misma, comenzando en el lado izquierdo de la figura y desplazándose hacia la derecha. Siempre que el electrodo esté fuera de la membrana del nervio el potencial que se registra es cero, que es el potencial del líquido extracelular. Después, a medida que el electrodo de registro atraviesa la zona de cambio de voltaje en la membrana celular (denominada *capa de dipolo eléctrico*) el potencial disminuye bruscamente hasta  $-90\text{ mV}$ . Al moverse a través del interior de la fibra el potencial permanece en un nivel estable de  $-90\text{ mV}$ , aunque vuelve a cero en el momento en el que atraviesa la membrana en el lado opuesto de la fibra.

Para generar un potencial negativo en el interior de la membrana sólo se debe transportar hacia fuera un número suficiente de iones positivos para generar la capa de dipolo eléctrico en la propia membrana. Todos los demás iones del interior de la fibra nerviosa pueden ser positivos o negativos, como se muestra en la parte superior de la figura 5-3. Por tanto, se debe transferir un número increíblemente pequeño de iones a través de la membrana para establecer el «potencial en reposo» normal de  $-90\text{ mV}$  en el interior de la fibra nerviosa; esto significa que sólo se debe transferir entre 1/3.000.000 a 1/100.000.000 del número total de cargas positivas del interior de la fibra. Además, un número igual de pequeño de iones positivos que se mueven desde el exterior hacia el interior de la fibra puede invertir el potencial desde  $-90\text{ mV}$  hasta tanto como  $+35\text{ mV}$  en tan sólo 1/10.000 de segundo. El desplazamiento rápido de los iones de esta manera origina las señales nerviosas que se analizan en secciones posteriores de este capítulo.

### Potencial de membrana en reposo de los nervios

El potencial de membrana en reposo de las fibras nerviosas grandes cuando no transmiten señales nerviosas es de aproximadamente  $-90\text{ mV}$ . Es decir, el potencial en el inte-

rior de la fibra es  $90\text{ mV}$  más negativo que el potencial del líquido extracelular que está en el exterior de la misma. En los siguientes párrafos se explican las propiedades de transporte de la membrana en reposo de los nervios para el sodio y el potasio, así como los factores que determinan el nivel de este potencial en reposo.

**Transporte activo de los iones sodio y potasio a través de la membrana: la bomba sodio-potasio ( $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ).** En primer lugar, recordemos del capítulo 4 que todas las membranas celulares del cuerpo tienen una potente bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  que transporta continuamente iones sodio hacia el exterior de la célula e iones potasio hacia el interior, como se señala en el lado izquierdo de la figura 5-4. Además, obsérvese que se trata de una *bomba electrogénica* porque se bombean más cargas positivas hacia el exterior que hacia el interior (tres iones  $\text{Na}^+$  hacia el exterior por cada dos iones  $\text{K}^+$  hacia el interior), dejando un déficit neto de iones positivos en el interior; esto genera un potencial negativo en el interior de la membrana celular.

La bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  también genera grandes gradientes de concentración para el sodio y el potasio a través de la membrana nerviosa en reposo. Estos gradientes son los siguientes:

$\text{Na}^+$  (exterior):  $142\text{ mEq/l}$

$\text{Na}^+$  (interior):  $14\text{ mEq/l}$

$\text{K}^+$  (exterior):  $4\text{ mEq/l}$

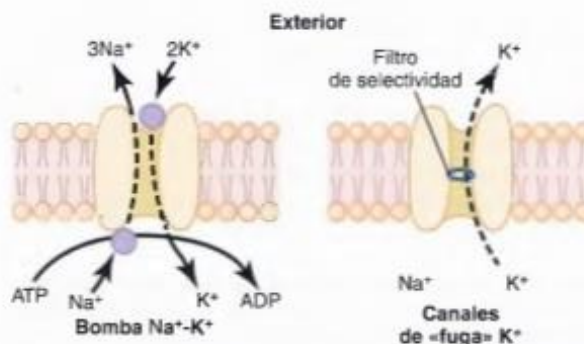
$\text{K}^+$  (interior):  $140\text{ mEq/l}$

Los cocientes de estos dos iones respectivos desde el interior al exterior son:

$$\frac{\text{Na}^+_{\text{interior}}}{\text{Na}^+_{\text{exterior}}} = 0,1$$

$$\frac{\text{K}^+_{\text{interior}}}{\text{K}^+_{\text{exterior}}} = 35$$

**Fuga de potasio y de sodio a través de la membrana nerviosa.** El lado derecho de la figura 5-4 muestra una proteína del canal, a veces denominada «dominio de poros en tándem», canal de potasio o canal de «fuga» de potasio

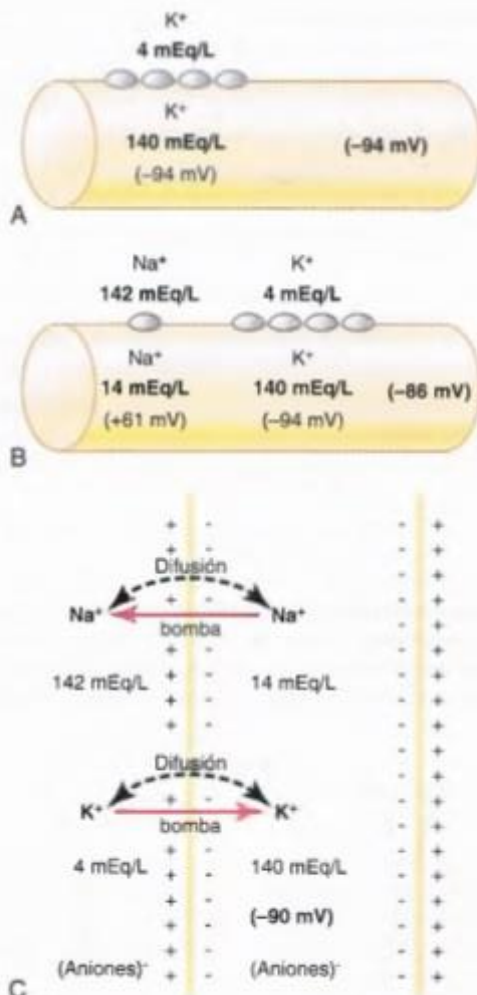


**Figura 5-4** Características funcionales de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y de los canales de «fuga»  $\text{K}^+$ . ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. En los canales de «fuga»  $\text{K}^+$  también se pierden algunos iones  $\text{Na}^+$  en la célula, pero estos canales son mucho más permeables a  $\text{K}^+$ .

( $K^+$ ), en la membrana nerviosa a través de la que pueden escapar iones potasio incluso en una célula en reposo. La estructura básica de los canales de potasio se describió en el capítulo 4 (fig. 4-4). Estos canales de fuga de  $K^+$  también pueden dejar que se pierdan algunos iones de sodio pero los canales son mucho más permeables al potasio que al sodio, normalmente aproximadamente 100 veces más permeables. Como se analiza más adelante, esta diferencia de permeabilidad es un factor clave para determinar el nivel del potencial de membrana en reposo normal.

### Origen del potencial de membrana en reposo normal

La figura 5-5 muestra los factores importantes que establecen el potencial de membrana en reposo normal de  $-90$  mV. Son los siguientes.



**Figura 5-5** Establecimiento de potenciales de membrana en reposo en las fibras nerviosas en tres condiciones: **A.** Cuando el potencial de membrana está producido totalmente sólo por la difusión de potasio. **B.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio. **C.** Cuando el potencial de membrana está producido por la difusión de los iones sodio y potasio más el bombeo de estos dos iones por la bomba  $Na^+-K^+$ .

### Contribución del potencial de difusión de potasio.

En la figura 5-5A partimos del supuesto de que el único movimiento de iones a través de la membrana es la difusión de iones potasio, como se muestra por los canales abiertos entre los símbolos del potasio ( $K^+$ ) en el interior y el exterior de la membrana. Debido al elevado cociente de los iones potasio entre el interior y el exterior, 35:1, el potencial de Nernst que corresponde a este cociente es de  $-94$  mV porque el logaritmo de 35 es 1,54, y 1,54 multiplicado por  $-61$  mV es  $-94$  mV. Por tanto, si los iones potasio fueran el único factor que genera el potencial en reposo, el potencial en reposo en el interior de la fibra sería igual a  $-94$  mV, como se muestra en la figura.

### Contribución de la difusión de sodio a través de la membrana nerviosa.

La figura 5-5B muestra la adición de la ligera permeabilidad de la membrana nerviosa a los iones sodio, producida por la minúscula difusión de los iones sodio a través de los canales de fuga de  $K^+-Na^+$ . El cociente de los iones sodio desde el interior hasta el exterior de la membrana es de 0,1, y esto da un potencial de Nernst calculado para el interior de la membrana de  $+61$  mV. Pero, como también se muestra en la figura 5-5B, el potencial de Nernst para la difusión de potasio es de  $-94$  mV. ¿Cómo interactúan ambos entre sí y cuál será el potencial resultante? Esto se puede responder utilizando la ecuación de Goldman que se ha descrito previamente. Intuitivamente se puede ver que, si la membrana es muy permeable al potasio pero sólo ligeramente permeable al sodio, es lógico que la difusión del potasio contribuya mucho más al potencial de membrana que la difusión del sodio. En la fibra nerviosa normal la permeabilidad de la membrana al potasio es aproximadamente 100 veces mayor que la permeabilidad al sodio. Utilizando este valor en la ecuación de Goldman se obtiene un potencial en el interior de la membrana de  $-86$  mV, que es próximo al potencial del potasio que se muestra en la figura.

### Contribución de la bomba $Na^+-K^+$ .

En la figura 5-5C se muestra que la bomba  $Na^+-K^+$  proporciona una contribución adicional al potencial en reposo. En esta figura hay bombeo continuo de tres iones sodio hacia el exterior por cada dos iones potasio que se bombean hacia el interior de la membrana. El hecho de que se bombeen más iones sodio hacia el exterior que iones potasio hacia el interior da lugar a una pérdida continua de cargas positivas desde el interior de la membrana; esto genera un grado adicional de negatividad (aproximadamente  $-4$  mV más) en el interior además del que se puede explicar por la difusión de manera aislada. Por tanto, como se muestra en la figura 5-5C, el potencial de membrana neto cuando actúan todos estos mecanismos a la vez es de aproximadamente  $-90$  mV.

En resumen, los potenciales de difusión aislados que produce la difusión del sodio y del potasio darían un potencial de membrana de aproximadamente  $-86$  mV, casi todo determinado por la difusión de potasio. Además, se generan  $-4$  mV adicionales al potencial de membrana por la acción continua de la bomba de  $Na^+-K^+$  electrogénica, generándose un potencial neto de membrana de  $-90$  mV.

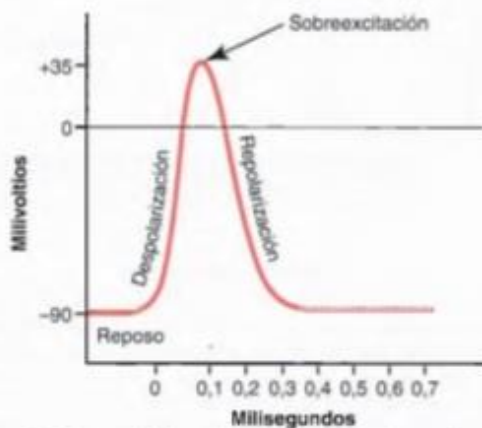
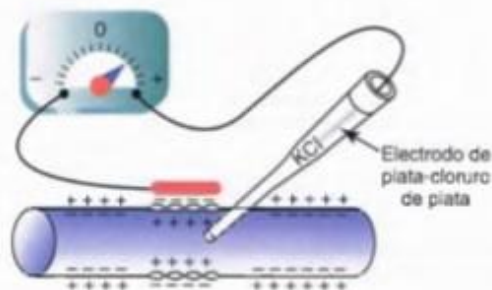
## Potencial de acción nervioso

Las señales nerviosas se transmiten mediante *potenciales de acción* que son cambios rápidos del potencial de membrana que se extienden rápidamente a lo largo de la membrana de la fibra nerviosa. Cada potencial de acción comienza con un cambio súbito desde el potencial de membrana negativo en reposo normal hasta un potencial positivo y después termina con un cambio casi igual de rápido de nuevo hacia el potencial negativo. Para conducir una señal nerviosa el potencial de acción se desplaza a lo largo de la fibra nerviosa hasta que llega al extremo de la misma.

La parte superior de la figura 5-6 muestra los cambios que se producen en la membrana durante el potencial de acción, con transferencia de las cargas positivas hacia el interior de la fibra en el momento de su inicio y el regreso de las cargas positivas al exterior al final del mismo. La parte inferior muestra gráficamente los cambios sucesivos del potencial de membrana durante unas pocas diezmilésimas de segundo, ilustrando el inicio explosivo del potencial de acción y la recuperación, que es casi igual de rápida.

Las sucesivas fases del potencial de acción son las siguientes.

**Fase de reposo.** Este es el potencial de membrana en reposo antes del comienzo del potencial de acción. Se dice que la membrana está «polarizada» durante esta fase debido al potencial de membrana negativo de  $-90\text{mV}$  que está presente.



© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Figura 5-6 Potencial de acción típico registrado por el método que se muestra en la parte superior de la figura.

**Fase de despolarización.** En este momento la membrana se hace súbitamente muy permeable a los iones sodio, lo que permite que un gran número de iones sodio con carga positiva difunda hacia el interior del axón. El estado «polarizado» normal de  $-90\text{mV}$  se neutraliza inmediatamente por la entrada de iones sodio cargados positivamente, y el potencial aumenta rápidamente en dirección positiva. Esto se denomina *despolarización*. En las fibras nerviosas grandes el gran exceso de iones sodio positivos que se mueven hacia el interior hace que el potencial de membrana realmente se «sobreexcite» más allá del nivel cero y que se haga algo positivo. En algunas fibras más pequeñas, así como en muchas neuronas del sistema nervioso central, el potencial simplemente se acerca al nivel cero y no hay sobreexcitación hacia el estado positivo.

**Fase de repolarización.** En un plazo de algunas diezmilésimas de segundo después de que la membrana se haya hecho muy permeable a los iones sodio, los canales de sodio comienzan a cerrarse y los canales de potasio se abren más de lo normal. De esta manera, la rápida difusión de los iones potasio hacia el exterior restablece el potencial de membrana en reposo negativo normal. Esto se denomina *repolarización* de la membrana.

Para explicar más en detalle los factores que producen tanto la despolarización como la repolarización se describirán las características especiales de otros dos tipos de canales transportadores que atraviesan la membrana nerviosa: los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje.

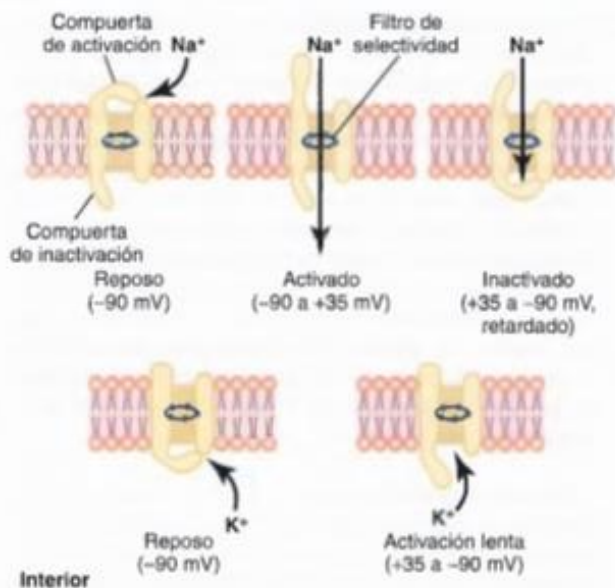
### Canales de sodio y potasio activados por el voltaje

El actor necesario en la producción tanto de la despolarización como de la repolarización de la membrana nerviosa durante el potencial de acción es el *canal de sodio activado por el voltaje*. Un *canal de potasio activado por el voltaje* también tiene una función importante en el aumento de la rapidez de la repolarización de la membrana. *Estos dos canales activados por el voltaje tienen una función adicional a la de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y de los canales de fuga  $\text{K}^+$ .*

### Canal de sodio activado por el voltaje: activación e inactivación del canal

La parte superior de la figura 5-7 muestra el canal de sodio activado por el voltaje en tres estados distintos. Este canal tiene dos *compuertas*, una cerca del exterior del canal, denominada *compuerta de activación*, y otra cerca del interior, denominada *compuerta de inactivación*. La parte superior izquierda de la figura representa el estado de estas dos compuertas en la membrana en reposo normal, cuando el potencial de membrana es de  $-90\text{mV}$ . En este estado la compuerta de activación está cerrada, lo que impide la entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra a través de estos canales de sodio.

**Activación del canal de sodio.** Cuando el potencial de membrana se hace menos negativo que durante el estado de reposo, aumentando desde  $-90\text{mV}$  hacia cero, finalmente alcanza un voltaje (habitualmente algún punto entre  $-70$  y  $-50\text{mV}$ ) que produce un cambio conformacional súbito en la activación de la compuerta, que bascula totalmente hasta



**Figura 5-7** Características de los canales de sodio (*superior*) y potasio (*inferior*) activados por el voltaje, que muestra la activación e inactivación sucesivas de los canales de sodio y la activación tardía de los canales de potasio cuando el potencial de membrana cambia desde el valor negativo en reposo normal a un valor positivo.

la posición de abierta. Esto se denomina *estado activado*; durante este estado los iones sodio pueden atravesar el canal, aumentando la permeabilidad de la membrana al sodio hasta 500 a 5.000 veces.

**Inactivación del canal de sodio.** La parte superior derecha de la figura 5-7 muestra un tercer estado del canal de sodio. El mismo aumento de voltaje que abre la compuerta de activación también cierra la compuerta de inactivación. Sin embargo, la compuerta de inactivación se cierra algunas diezmilésimas de segundo después de que se abra la compuerta de activación. Es decir, el cambio conformacional que hace bascular la compuerta de inactivación hacia el estado cerrado es un proceso algo más lento que el cambio conformacional que abre la compuerta de activación. Por tanto, después de que el canal de sodio haya permanecido abierto durante algunas diezmilésimas de segundo se cierra la compuerta de inactivación y los iones sodio ya no pueden pasar hacia el interior de la membrana. En este punto el potencial de membrana comienza a recuperarse de nuevo hacia el estado de membrana en reposo, lo que es el proceso de repolarización.

Otra característica importante de la inactivación del canal de sodio es que la compuerta de inactivación no se abre de nuevo hasta que el potencial de membrana se normaliza o casi a valores de reposo. Por tanto, en general el canal de sodio no se puede abrir de nuevo sin que antes se repolarice la fibra nerviosa.

#### Canal de potasio activado por el voltaje y su activación

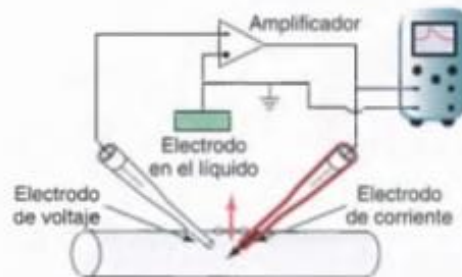
La parte inferior de la figura 5-7 muestra el canal de potasio activado por el voltaje en dos estados: durante el estado de reposo (izquierda) y hacia el final del potencial de acción (derecha). Durante el estado de reposo la compuerta del canal de potasio está cerrada, lo que impide que los iones

potasio pasen a través de este canal hacia el exterior. Cuando el potencial de membrana aumenta desde  $-90\text{ mV}$  hacia cero, este voltaje produce una apertura conformacional de la compuerta y permite el aumento de la difusión de potasio hacia fuera a través del canal. Sin embargo, debido a la ligera demora de la apertura de los canales de potasio, en su mayor parte, se abren al mismo tiempo que están comenzando a cerrarse los canales de sodio debido a su inactivación. Por tanto, la disminución de la entrada de sodio hacia la célula y el aumento simultáneo de la salida de potasio desde la célula se combinan para acelerar el proceso de repolarización, lo que da lugar a la recuperación completa del potencial de membrana en reposo en otras pocas diezmilésimas de segundo.

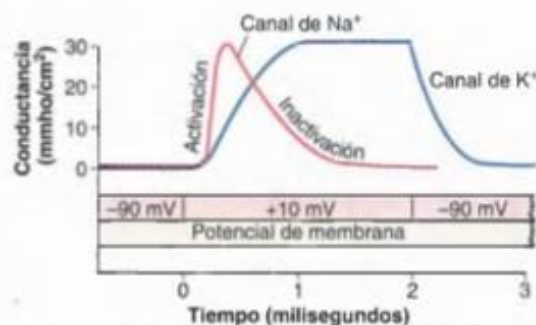
#### Método de investigación para medir el efecto del voltaje sobre la apertura y el cierre de los canales activados por el voltaje: la «pinza de voltaje».

La investigación original que llevó al conocimiento cuantitativo de los canales de sodio y de potasio fue tan ingeniosa que les valió el premio Nobel a los científicos responsables, Hodgkin y Huxley. La esencia de estos estudios se muestra en las figuras 5-8 y 5-9.

La figura 5-8 muestra un aparato experimental denominado *pinza de voltaje*, que se utiliza para medir el flujo de iones a través de los diferentes canales. Cuando se utiliza este aparato se insertan dos electrodos en la fibra nerviosa. Uno de ellos sirve para medir el voltaje del potencial de membrana y el otro para conducir corriente eléctrica hacia el interior o el exterior de la fibra nerviosa. Este aparato se utiliza de la siguiente forma: el investigador decide qué voltaje quiere establecer en el interior de la fibra nerviosa. Después se ajusta la porción electrónica del



**Figura 5-8** Método de la «pinza de voltaje» para estudiar el flujo de iones a través de canales específicos.



**Figura 5-9** Cambios típicos de la conductancia de los canales de los iones sodio y potasio cuando el potencial de membrana aumenta súbitamente desde el valor en reposo normal de  $-90\text{ mV}$  hasta un valor positivo de  $+10\text{ mV}$  durante 2 ms. Esta figura muestra que los canales de sodio se abren (activan) y después se cierran (inactivan) antes del final de los 2 ms, mientras que los canales de potasio sólo se abren (activan), y la velocidad de apertura es mucho más lenta que la de los canales de sodio.

aparato al voltaje deseado y esto inyecta automáticamente electricidad positiva o negativa a través del electrodo de corriente a la velocidad necesaria para mantener el voltaje, que se mide con el electrodo de voltaje, al nivel que ha establecido el operador. Cuando se aumenta súbitamente este potencial de membrana con esta pinza de voltaje desde  $-90\text{ mV}$  a cero se abren los canales de sodio y potasio activados por el voltaje, y los iones sodio y potasio comienzan a pasar a través de los canales. Para contrarrestar el efecto de estos movimientos iónicos sobre el ajuste deseado del voltaje intracelular se inyecta automáticamente corriente eléctrica a través del electrodo de corriente de la pinza de voltaje para mantener el voltaje intracelular al nivel cero estable necesario. Para conseguirlo la corriente que se inyecta debe ser igual al flujo neto de corriente que pasa a través de los canales de la membrana, aunque de polaridad inversa. Para medir cuánto flujo de corriente está produciéndose en cada instante el electrodo de corriente se conecta a un osciloscopio que registra el flujo de corriente, como se muestra en la pantalla del osciloscopio de la figura 5-8. Finalmente, el investigador ajusta las concentraciones de los iones a niveles distintos a los normales tanto en el interior como en el exterior de la fibra nerviosa y repite el estudio. Esto se puede hacer con facilidad cuando se utilizan fibras nerviosas grandes que se han extraído de algunos invertebrados, especialmente el axón gigante de calamar, que en algunos casos tiene hasta  $1\text{ mm}$  de diámetro. Cuando el sodio es el único ion difusible que hay en las soluciones del interior y del exterior del axón de calamar, la pinza de voltaje mide el flujo de corriente sólo a través de los canales de sodio. Cuando el potasio es el único ion difusible, sólo se mide el flujo de corriente a través de los canales de potasio.

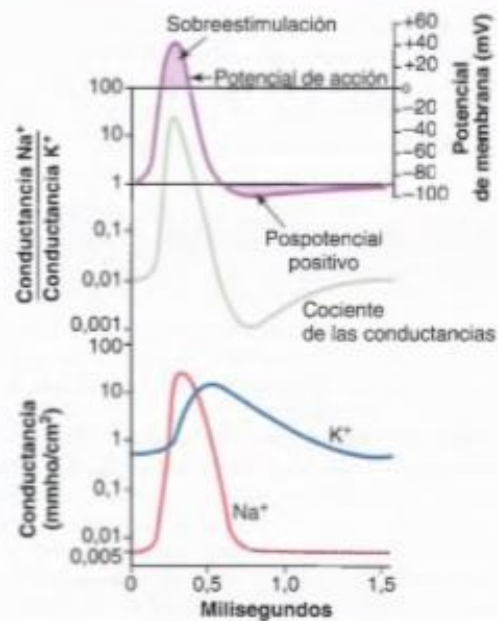
Otro método para estudiar el flujo de iones a través de un tipo individual de canal es bloquear un tipo de canal cada vez. Por ejemplo, los canales de sodio se pueden bloquear por una toxina denominada *tetrodotoxina* aplicándola al exterior de la membrana celular en la que están localizadas las compuertas de activación del sodio. Por el contrario, el *ion tetraetilamonio* bloquea los canales de potasio cuando se aplica al interior de la fibra nerviosa.

La figura 5-9 muestra los cambios típicos de la conductancia de los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje cuando se aumenta súbitamente el potencial de membrana mediante la utilización de la pinza de voltaje desde  $-90\text{ mV}$  hasta  $+10\text{ mV}$  y luego,  $2\text{ ms}$  después, de nuevo hasta  $-90\text{ mV}$ . Obsérvese la apertura súbita de los canales de sodio (la fase de activación) en un plazo de una pequeña fracción de milisegundo después de aumentar el potencial de membrana hasta el valor positivo. Sin embargo, durante el siguiente milisegundo aproximadamente, los canales de sodio se cierran automáticamente (fase de inactivación).

Obsérvese la apertura (activación) de los canales de potasio. Se abren lentamente y alcanzan su estado totalmente abierto sólo después de que se hayan cerrado casi completamente los canales de sodio. Además, una vez que los canales de potasio están abiertos, permanecen abiertos durante toda la duración del potencial de membrana positivo y no se cierran de nuevo hasta que el potencial de membrana ha disminuido de nuevo hasta un valor negativo.

### Resumen de los fenómenos que causan el potencial de acción

La figura 5-10 muestra de manera resumida los fenómenos secuenciales que se producen durante el potencial de acción y poco después del mismo. La parte inferior de la figura muestra los cambios de la conductancia de la membrana a los iones sodio y potasio. Durante el estado de reposo, antes



**Figura 5-10** Cambios de la conductancia al sodio y al potasio durante el transcurso del potencial de acción. La conductancia al sodio aumenta varios miles de veces durante las primeras fases del potencial de acción, mientras que la conductancia al potasio aumenta sólo aproximadamente 30 veces durante las últimas fases del potencial de acción y durante un breve período posteriormente. (Estas curvas se han construido a partir de la teoría que se presentó en artículos de Hodgkin y Huxley, aunque extrapolada del axón de calamar para aplicarla a los potenciales de membrana de las fibras nerviosas grandes de mamíferos.)

de que comience el potencial de acción, la conductancia a los iones potasio es 50 a 100 veces mayor que la conductancia a los iones sodio. Esto se debe a una fuga mucho mayor de iones potasio que sodio a través de los canales de fuga. Sin embargo, al inicio del potencial de acción se activan instantáneamente los canales de sodio y dan lugar a un aumento de la conductancia al sodio de 5.000 veces. Después el proceso de inactivación cierra los canales de sodio en otra fracción de milisegundo. El inicio del potencial de acción también produce activación por el voltaje de los canales de potasio, haciendo que empiecen a abrirse más lentamente una fracción de milisegundo después de que se abran los canales de sodio. Al final del potencial de acción, el retorno del potencial de membrana al estado negativo hace que se cierren de nuevo los canales de potasio hasta su estado original, pero una vez más sólo después de una demora de  $1\text{ ms}$  o más.

La porción media de la figura 5-10 muestra el cociente de la conductancia al sodio respecto a la conductancia al potasio en todo momento durante el potencial de acción, y por encima de este valor está el propio potencial de acción. Durante la primera porción del potencial de acción el cociente de la conductancia al sodio respecto a la del potasio aumenta más de 1.000 veces. Por tanto, fluyen muchos más iones sodio hacia el interior de la fibra que iones potasio salen hacia el exterior. Esto es lo que hace que el potencial de membrana se haga positivo al inicio del potencial de acción. Después empiezan a cerrarse los canales de sodio y empiezan a abrirse los canales de potasio, de modo que el cociente de conductancias se desplaza más a favor de la

aparato al voltaje deseado y esto inyecta automáticamente electricidad positiva o negativa a través del electrodo de corriente a la velocidad necesaria para mantener el voltaje, que se mide con el electrodo de voltaje, al nivel que ha establecido el operador. Cuando se aumenta súbitamente este potencial de membrana con esta pinza de voltaje desde  $-90\text{ mV}$  a cero se abren los canales de sodio y potasio activados por el voltaje, y los iones sodio y potasio comienzan a pasar a través de los canales. Para contrarrestar el efecto de estos movimientos iónicos sobre el ajuste deseado del voltaje intracelular se inyecta automáticamente corriente eléctrica a través del electrodo de corriente de la pinza de voltaje para mantener el voltaje intracelular al nivel cero estable necesario. Para conseguirlo la corriente que se inyecta debe ser igual al flujo neto de corriente que pasa a través de los canales de la membrana, aunque de polaridad inversa. Para medir cuánto flujo de corriente está produciéndose en cada instante el electrodo de corriente se conecta a un osciloscopio que registra el flujo de corriente, como se muestra en la pantalla del osciloscopio de la figura 5-8. Finalmente, el investigador ajusta las concentraciones de los iones a niveles distintos a los normales tanto en el interior como en el exterior de la fibra nerviosa y repite el estudio. Esto se puede hacer con facilidad cuando se utilizan fibras nerviosas grandes que se han extraído de algunos invertebrados, especialmente el axón gigante de calamar, que en algunos casos tiene hasta  $1\text{ mm}$  de diámetro. Cuando el sodio es el único ion difusible que hay en las soluciones del interior y del exterior del axón de calamar, la pinza de voltaje mide el flujo de corriente sólo a través de los canales de sodio. Cuando el potasio es el único ion difusible, sólo se mide el flujo de corriente a través de los canales de potasio.

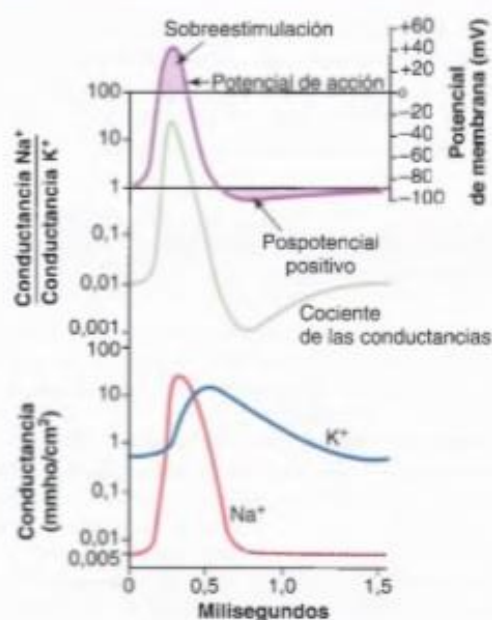
Otro método para estudiar el flujo de iones a través de un tipo individual de canal es bloquear un tipo de canal cada vez. Por ejemplo, los canales de sodio se pueden bloquear por una toxina denominada *tetrodotoxina* aplicándola al exterior de la membrana celular en la que están localizadas las compuertas de activación del sodio. Por el contrario, el ion *tetraetilamonio* bloquea los canales de potasio cuando se aplica al interior de la fibra nerviosa.

La figura 5-9 muestra los cambios típicos de la conductancia de los canales de sodio y de potasio activados por el voltaje cuando se aumenta súbitamente el potencial de membrana mediante la utilización de la pinza de voltaje desde  $-90\text{ mV}$  hasta  $+10\text{ mV}$  y luego,  $2\text{ ms}$  después, de nuevo hasta  $-90\text{ mV}$ . Obsérvese la apertura súbita de los canales de sodio (la fase de activación) en un plazo de una pequeña fracción de milisegundo después de aumentar el potencial de membrana hasta el valor positivo. Sin embargo, durante el siguiente milisegundo aproximadamente, los canales de sodio se cierran automáticamente (fase de inactivación).

Obsérvese la apertura (activación) de los canales de potasio. Se abren lentamente y alcanzan su estado totalmente abierto sólo después de que se hayan cerrado casi completamente los canales de sodio. Además, una vez que los canales de potasio están abiertos, permanecen abiertos durante toda la duración del potencial de membrana positivo y no se cierran de nuevo hasta que el potencial de membrana ha disminuido de nuevo hasta un valor negativo.

### Resumen de los fenómenos que causan el potencial de acción

La figura 5-10 muestra de manera resumida los fenómenos secuenciales que se producen durante el potencial de acción y poco después del mismo. La parte inferior de la figura muestra los cambios de la conductancia de la membrana a los iones sodio y potasio. Durante el estado de reposo, antes



**Figura 5-10** Cambios de la conductancia al sodio y al potasio durante el transcurso del potencial de acción. La conductancia al sodio aumenta varios miles de veces durante las primeras fases del potencial de acción, mientras que la conductancia al potasio aumenta sólo aproximadamente 30 veces durante las últimas fases del potencial de acción y durante un breve período posteriormente. (Estas curvas se han construido a partir de la teoría que se presentó en artículos de Hodgkin y Huxley, aunque extrapolada del axón de calamar para aplicarla a los potenciales de membrana de las fibras nerviosas grandes de mamíferos.)

de que comience el potencial de acción, la conductancia a los iones potasio es 50 a 100 veces mayor que la conductancia a los iones sodio. Esto se debe a una fuga mucho mayor de iones potasio que sodio a través de los canales de fuga. Sin embargo, al inicio del potencial de acción se activan instantáneamente los canales de sodio y dan lugar a un aumento de la conductancia al sodio de 5.000 veces. Después el proceso de inactivación cierra los canales de sodio en otra fracción de milisegundo. El inicio del potencial de acción también produce activación por el voltaje de los canales de potasio, haciendo que empiecen a abrirse más lentamente una fracción de milisegundo después de que se abran los canales de sodio. Al final del potencial de acción, el retorno del potencial de membrana al estado negativo hace que se cierren de nuevo los canales de potasio hasta su estado original, pero una vez más sólo después de una demora de  $1\text{ ms}$  o más.

La porción media de la figura 5-10 muestra el cociente de la conductancia al sodio respecto a la conductancia al potasio en todo momento durante el potencial de acción, y por encima de este valor está el propio potencial de acción. Durante la primera porción del potencial de acción el cociente de la conductancia al sodio respecto a la del potasio aumenta más de 1.000 veces. Por tanto, fluyen muchos más iones sodio hacia el interior de la fibra que iones potasio salen hacia el exterior. Esto es lo que hace que el potencial de membrana se haga positivo al inicio del potencial de acción. Después empiezan a cerrarse los canales de sodio y empiezan a abrirse los canales de potasio, de modo que el cociente de conductancias se desplaza más a favor de la



elevada conductancia al potasio con una baja conductancia al sodio. Esto permite una pérdida muy rápida de iones potasio hacia el exterior, con un flujo prácticamente nulo de iones sodio hacia el interior. En consecuencia, el potencial de acción vuelve rápidamente a su nivel basal.

### Funciones de otros iones durante el potencial de acción

Hasta ahora hemos considerado sólo la función de los iones sodio y potasio en la generación del potencial de acción. Se deben considerar al menos otros dos tipos de iones: los aniones negativos y los iones calcio.

**Iones con carga negativa (aniones) no difusibles en el interior del axón nervioso.** En el interior del axón hay muchos iones de carga negativa que no pueden atravesar los canales de la membrana. Incluyen los aniones de las moléculas proteicas y de muchos compuestos de fosfato orgánicos, compuestos de sulfato y similares. Como estos iones no pueden salir del interior del axón, cualquier déficit de iones positivos en el interior de la membrana deja un exceso de estos aniones negativos no difusibles. Por tanto, estos iones negativos no difusibles son responsables de la carga negativa en el interior de la fibra cuando hay un déficit neto de iones potasio de carga positiva y de otros iones positivos.

**Iones calcio.** Las membranas de casi todas las células del cuerpo tienen una bomba de calcio similar a la bomba de sodio, y el calcio coopera con el sodio (o actúa en su lugar) en algunas células para producir la mayor parte del potencial de acción. Al igual que la bomba de sodio, la bomba de potasio transporta iones calcio desde el interior hacia el exterior de la membrana celular (o hacia el interior del retículo endoplásmico de la célula), creando un gradiente de ion calcio de aproximadamente 10.000 veces. Esto deja una concentración celular interna de iones calcio de aproximadamente  $10^{-7}$  molar, en comparación con una concentración externa de aproximadamente  $10^{-3}$  molar.

Además hay canales de calcio activados por el voltaje. Dado que la concentración de iones de calcio es más de 10.000 veces mayor en el fluido extracelular que en el intracelular, existe un enorme gradiente de difusión para el flujo pasivo de iones calcio a las células. Estos canales son ligeramente permeables a los iones sodio y a los iones calcio; sin embargo, su permeabilidad al calcio es aproximadamente 1.000 veces mayor que al sodio en condiciones fisiológicas normales. Cuando se abren como respuesta a un estímulo que despolariza la membrana celular, los iones calcio fluyen al interior de la célula.

Una función importante de los canales de iones calcio activados por voltaje consiste en su contribución a la fase de despolarización en el potencial de acción en algunas células. No obstante, la activación de los canales de calcio es lenta, y precisa hasta 10 a 20 veces más tiempo para su activación que los canales de sodio. Por este motivo, a menudo se denominan *canales lentos*, en contraposición a los canales de sodio, que se denominan *canales rápidos*. Por tanto, la apertura de los canales de calcio proporciona una despolarización más sostenida, mientras que los canales de sodio desempeñan un papel clave en la iniciación de los potenciales de acción.

Hay abundantes canales de calcio tanto en el músculo cardíaco como el músculo liso. De hecho, en algunos tipos de músculo liso apenas hay canales rápidos de sodio, de modo que los potenciales de acción están producidos casi totalmente por la activación de los canales lentos de calcio.

**Aumento de la permeabilidad de los canales de sodio cuando hay déficit de iones calcio.** La concentración de iones calcio en el líquido extracelular también tiene un efecto profundo sobre el nivel de voltaje al que se activan los canales de sodio. Cuando hay déficit de iones calcio, los canales de sodio se activan (abren) por un pequeño aumento del potencial de membrana desde su nivel normal, muy negativo. Por tanto, la fibra nerviosa se hace muy excitable, y a veces descarga de manera repetitiva sin provocación en lugar de permanecer en su estado de reposo. De hecho, es necesario que la concentración del ion calcio disminuya sólo un 50% por debajo de su concentración normal para que se produzca la descarga espontánea en algunos nervios periféricos, produciendo con frecuencia «tetania» muscular. Esto a veces resulta mortal por la contracción tetánica de los músculos respiratorios.

El probable mecanismo mediante el cual los iones calcio afectan a los canales de sodio es el siguiente: estos iones parecen unirse a la superficie externa de la molécula de la proteína del canal de sodio. Las cargas positivas de estos iones calcio, a su vez, alteran el estado eléctrico de la propia proteína del canal de sodio, lo que modifica el nivel de voltaje necesario para abrir la compuerta de sodio.

### Inicio del potencial de acción

Hasta ahora hemos explicado la permeabilidad cambiante de la membrana al sodio y al potasio, así como la generación del propio potencial de acción, aunque no hemos explicado qué inicia el potencial de acción.

**Un ciclo de retroalimentación positiva abre los canales de sodio.** Primero, siempre que no haya alteraciones de la membrana de la fibra nerviosa, no se produce ningún potencial de acción en el nervio normal. Sin embargo, si algún episodio produce una elevación suficiente del potencial de membrana desde  $-90$  mV hacia el nivel cero, el propio aumento del voltaje hace que empiecen a abrirse muchos canales de sodio activados por el voltaje. Esto permite la entrada rápida de iones sodio, lo que produce una elevación adicional del potencial de membrana y abre aún más canales de sodio activados por el voltaje y permite que se produzca una mayor entrada de iones sodio hacia el interior de la fibra. Este proceso es un círculo vicioso de retroalimentación positiva que, una vez que la retroalimentación es lo suficientemente intensa, continúa hasta que se han activado (abierto) todos los canales de sodio activados por el voltaje. Posteriormente, en un plazo de otra fracción de milisegundo, el aumento del potencial de membrana produce cierre de los canales de sodio y apertura de los canales de potasio, y pronto finaliza el potencial de acción.

**Umbral para el inicio del potencial de acción.** No se producirá un potencial de acción hasta que el aumento inicial del potencial de membrana sea lo suficientemente grande como para dar origen al ciclo de retroalimentación positiva que se ha descrito en el párrafo anterior. Esto se produce cuando el número de iones  $\text{Na}^+$  que entran en la fibra supera al número de iones  $\text{K}^+$  que salen de la misma. Habitualmente es necesario un aumento súbito del potencial de membrana de 15 a 30 mV. Por tanto, un aumento súbito del potencial de membrana en una fibra nerviosa grande desde  $-90$  mV hasta aproximadamente  $-65$  mV habitualmente da lugar a la apari-

ción explosiva de un potencial de acción. Se dice que este nivel de  $-65\text{ mV}$  es el *umbral* para la estimulación.

### Propagación del potencial de acción

En los párrafos anteriores hemos analizado el potencial de acción que se produce en un punto de la membrana. Sin embargo, un potencial de acción que se desencadena en cualquier punto de una membrana excitable habitualmente excita porciones adyacentes de la membrana, dando lugar a la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana. Este mecanismo se muestra en la figura 5-11. La figura 5-11A muestra una fibra nerviosa en reposo normal y la figura 5-11B muestra una fibra nerviosa que ha sido excitada en su porción media, es decir, la porción media presenta de manera súbita un aumento de la permeabilidad al sodio. Las flechas muestran un «circuito local» de flujo de corriente desde las zonas despolarizadas de la membrana hacia las zonas adyacentes de la membrana en reposo. Es decir, las cargas eléctricas positivas son desplazadas por la difusión hacia dentro de iones sodio a través de la membrana despolarizada y posteriormente a lo largo de varios milímetros en ambos sentidos a lo largo del núcleo del axón. Estas cargas positivas aumentan el voltaje a lo largo de una distancia de 1 a 3 mm a lo largo de la gran fibra mielinizada hasta un valor superior al umbral del voltaje para iniciar el potencial de acción. Por tanto, los canales de sodio de estas nuevas zonas se abren inmediatamente, como se señala en la figura 5-11C y D, y se produce una propagación explosiva del potencial de acción. Estas zonas recién despolarizadas producen a su vez más circuitos locales de flujo de corriente en zonas más lejanas de la membrana, produciendo una despolarización progresivamente creciente. De esta manera el proceso de despolarización viaja a lo largo de toda la longitud de la fibra. Esta transmisión del proceso de despolarización a lo largo de una fibra nerviosa muscular se denomina *impulso nervioso o muscular*.

**Dirección de la propagación.** Como se muestra en la figura 5-11, una membrana excitable no tiene una dirección de propagación única, sino que el potencial de acción viaja en todas las direcciones alejándose del estímulo (incluso a lo largo de todas las ramas de una fibra nerviosa) hasta que se ha despolarizado toda la membrana.

**Principio del todo o nada.** Una vez que se ha originado un potencial de acción en cualquier punto de la membrana de una fibra normal, el proceso de despolarización viaja por toda la membrana si las condiciones son las adecuadas, o no viaja en absoluto si no lo son. Esto se denomina *principio del todo o nada* y se aplica a todos los tejidos excitables normales. De manera ocasional el potencial de acción alcanza un punto de la membrana en el que no genera un voltaje suficiente como para estimular la siguiente zona de la membrana. Cuando esto se produce se interrumpe la diseminación de la despolarización. Por tanto, para que se produzca la propagación continuada de un impulso, en todo momento el cociente del potencial de acción respecto al umbral de excitación debe ser mayor de 1. Este requisito de «mayor de 1» se denomina *factor de seguridad* para la propagación.

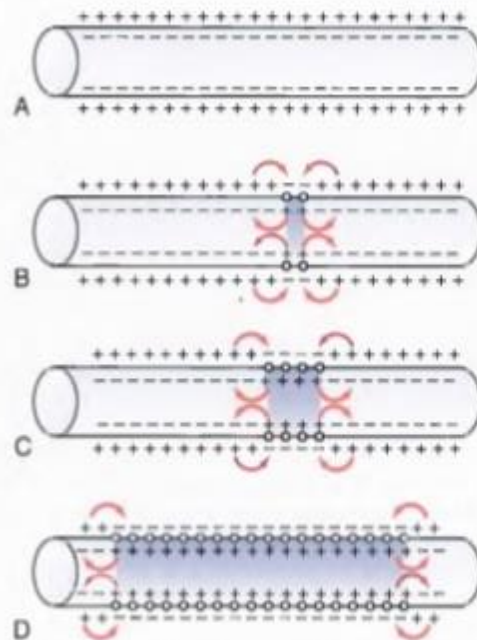


Figura 5-11 Propagación de los potenciales de acción en ambas direcciones a lo largo de una fibra de conducción.

### Restablecimiento de los gradientes iónicos de sodio y potasio tras completarse los potenciales de acción: la importancia del metabolismo de la energía

La propagación de cada potencial de acción a lo largo de una fibra nerviosa reduce ligeramente las diferencias de concentración de sodio y de potasio en el interior y en el exterior de la membrana, porque los iones sodio difunden hacia el interior durante la despolarización y los iones potasio difunden hacia el exterior durante la repolarización. Para un único potencial de acción este efecto es tan pequeño que no se puede medir. De hecho, se pueden transmitir entre 100.000 y 50 millones de impulsos por las grandes fibras nerviosas de gran tamaño antes de que las diferencias de concentración alcancen el punto de que se interrumpa la conducción del potencial de acción. Aun así, con el tiempo se hace necesario restablecer las diferencias de las concentraciones de membrana de sodio y de potasio. Esto se consigue por la acción de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  de la misma manera que se ha descrito previamente en este capítulo para el restablecimiento original del potencial en reposo. Es decir, los iones sodio que han difundido hacia el interior de la célula durante los potenciales de acción y los iones potasio que han difundido hacia el exterior deben volver a su estado original por la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ . Como esta bomba precisa energía para esta operación, esta «recarga» de la fibra nerviosa es un proceso metabólico activo que utiliza la energía que procede del sistema energético del trifosfato de adenosina (ATP) de la célula. La figura 5-12 muestra que la fibra nerviosa produce un exceso de calor durante la recarga, que es una medida del gasto energético cuando aumenta la frecuencia de los impulsos nerviosos.

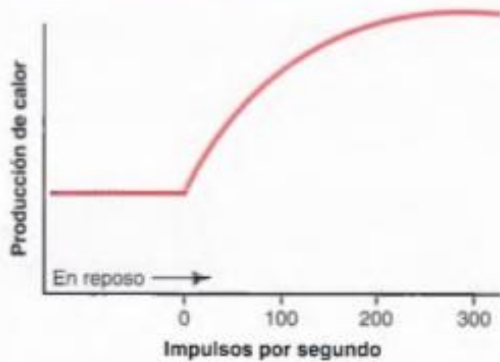


Figura 5-12 Producción de calor en una fibra nerviosa en reposo y a frecuencias de estimulación progresivamente mayores.

Una característica especial de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  es que su grado de actividad se estimula mucho cuando se acumula un exceso de iones sodio en el interior de la membrana celular. De hecho, la actividad de bombeo aumenta aproximadamente en proporción a la tercera potencia de esta concentración intracelular de sodio. Es decir, cuando la concentración interna de sodio aumenta desde 10 hasta 20 mEq/l, la actividad de la bomba no sólo aumenta, sino que lo hace aproximadamente ocho veces. Por tanto, es fácil comprender cómo el proceso de «recarga» de la fibra nerviosa se puede poner rápidamente en movimiento siempre que empiezan a «agotarse» las diferencias de concentración de los iones sodio y potasio a través de la membrana.

### Meseta en algunos potenciales de acción

En algunos casos la membrana excitada no se repolariza inmediatamente después de la despolarización; por el contrario, el potencial permanece en una meseta cerca del máximo del espiga durante muchos milisegundos, y sólo después comienza la repolarización. Esta meseta se muestra en la figura 5-13; se puede ver fácilmente que la meseta generalmente prolonga el período de despolarización. Este tipo de potencial de acción se produce en las fibras musculares cardíacas, en las que la meseta dura hasta 0,2 a 0,3 s y hace que la contracción del músculo cardíaco dure este mismo y prolongado período de tiempo.

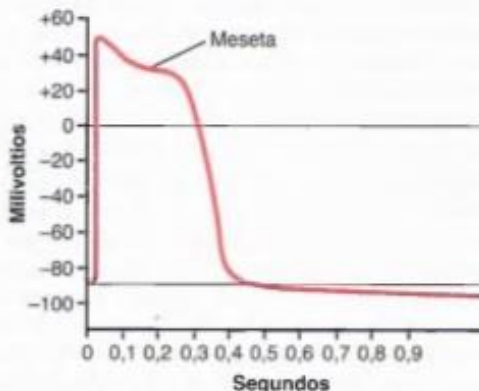


Figura 5-13 Potencial de acción (en mV) de una fibra de Purkinje del corazón, que muestra una «meseta».

La causa de la meseta es una combinación de varios factores. En primer lugar, en el proceso de despolarización del músculo cardíaco participan dos tipos de canales: 1) los canales de sodio habituales activados por el voltaje, denominados *canales rápidos*, y 2) los canales de calcio-sodio activados por el voltaje, que tienen una apertura lenta y que, por tanto, se denominan *canales lentos*. La apertura de los canales rápidos origina la porción en espiga del potencial de acción, mientras que la apertura prolongada de los canales lentos de calcio-sodio principalmente permite la entrada de iones calcio en la fibra, lo que es responsable en buena medida también de la porción de meseta del potencial de acción.

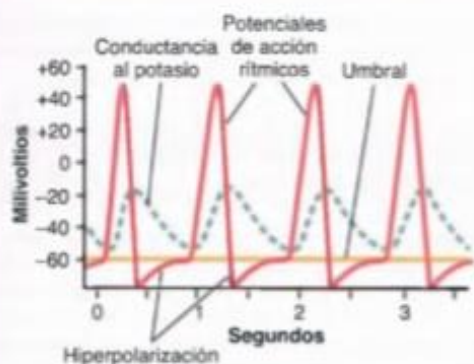
Un segundo factor que puede ser responsable en parte de la meseta es que los canales de potasio activados por el voltaje tienen una apertura más lenta de lo habitual, y con frecuencia no se abren mucho hasta el final de la meseta. Esto retrasa la normalización del potencial de membrana hacia su valor negativo de  $-80$  a  $-90$  mV.

### Ritmicidad de algunos tejidos excitables: descarga repetitiva

Las descargas repetitivas autoinducidas aparecen normalmente en el corazón, en la mayor parte del músculo liso y en muchas neuronas del sistema nervioso central. Estas descargas rítmicas producen: 1) el latido rítmico del corazón; 2) el peristaltismo rítmico de los intestinos, y 3) fenómenos neuronales, como el control rítmico de la respiración.

Además, casi todos los demás tejidos excitables pueden descargar de manera repetitiva si se reduce lo suficiente el umbral de estimulación de las células del tejido. Por ejemplo, incluso las fibras nerviosas grandes y las fibras musculares esqueléticas, que normalmente son muy estables, muestran descargas repetitivas cuando se colocan en una solución que contiene el fármaco veratrina o cuando la concentración del ion calcio disminuye por debajo de un valor crítico, porque estos dos hechos aumentan la permeabilidad de la membrana al sodio.

**Proceso de reexcitación necesario para la ritmicidad espontánea.** Para que se produzca ritmicidad espontánea la membrana, incluso en su estado natural, debe ser lo suficientemente permeable a los iones sodio (o a los iones calcio y sodio a través de los canales lentos de calcio-sodio) como para permitir la despolarización automática de la membrana. Así, la figura 5-14 muestra que el potencial de membrana «en reposo» del centro de control rítmico del corazón es de sólo  $-60$  a  $-70$  mV. Este voltaje no es lo suficientemente negativo como para mantener totalmente cerrados los canales de sodio y de calcio. Por tanto, se produce la siguiente secuencia: 1) algunos iones sodio y calcio fluyen hacia el interior; 2) esto produce aumento del voltaje de la membrana en dirección positiva, que aumenta más la permeabilidad de la membrana; 3) se produce flujo de entrada de aún más iones, y 4) aumenta más la permeabilidad, de manera progresiva, hasta que se genera un potencial de acción. Después, al final del potencial de acción se repolariza la membrana. Después de otra demora de milisegundos o segundos la excitabilidad espontánea produce una nueva despolarización y se produce



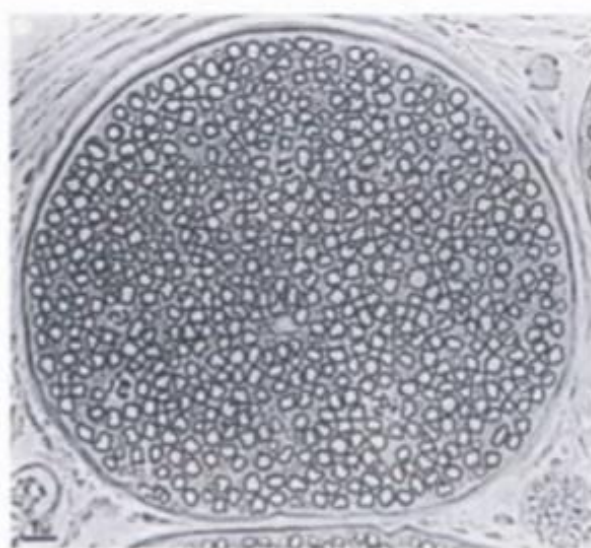
**Figura 5-14** Potenciales de acción rítmicos (en mV) similares a los que se registran en el centro del control del ritmo del corazón. Obsérvese su relación con la conductancia del potasio y con el estado de hiperpolarización.

espontáneamente un nuevo potencial de acción. Este ciclo continúa de manera indefinida y produce la excitación rítmica autoinducida del tejido excitable.

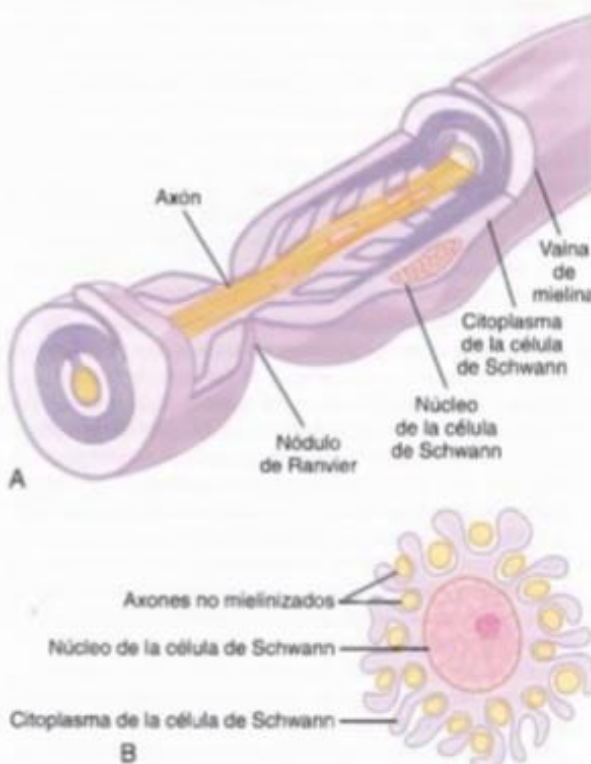
¿Por qué la membrana del centro de control cardíaco no se despolariza inmediatamente después de haberse repolarizado, en lugar de retrasarse durante casi un segundo antes del inicio del siguiente potencial de acción? La respuesta se puede encontrar observando la curva señalada como «conductancia al potasio» de la figura 5-14. Esta figura muestra que hacia el final de cada potencial de acción, y durante un breve período después del mismo, la membrana se hace más permeable a los iones potasio. El flujo aumentado de salida de iones potasio desplaza grandes cantidades de cargas positivas hacia el exterior de la membrana, dejando en el interior de la fibra una negatividad mucho mayor de lo que se produciría de otra manera. Esto continúa durante aproximadamente un segundo después de que haya finalizado el potencial de acción anterior, acercando de esta manera el potencial de membrana al potencial de Nernst del potasio. Este es un estado denominado *hiperpolarización*, que también se muestra en la figura 5-14. Siempre que exista este estado no se producirá autoexcitación. Pero la conductancia aumentada para el potasio (y el estado de hiperpolarización) desaparece gradualmente, como se muestra en la figura, después de que haya finalizado el potencial de acción, lo que permite que el potencial de membrana aumente de nuevo hasta el *umbral* de excitación. Entonces se produce súbitamente un nuevo potencial de acción y el proceso se repite de manera indefinida.

**Características especiales de la transmisión de señales en los troncos nerviosos**

**Fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas.** La figura 5-15 muestra un corte transversal de un nervio pequeño típico, que muestran muchas fibras nerviosas grandes que constituyen la mayor parte del área transversal. Sin embargo, una mirada más detenida muestra muchas fibras más pequeñas que están entre las fibras grandes. Las fibras grandes son *mielinizadas* y las pequeñas *no mielinizadas*. Un tronco nervioso medio contiene aproximadamente el doble de fibras no mielinizadas que mielinizadas.

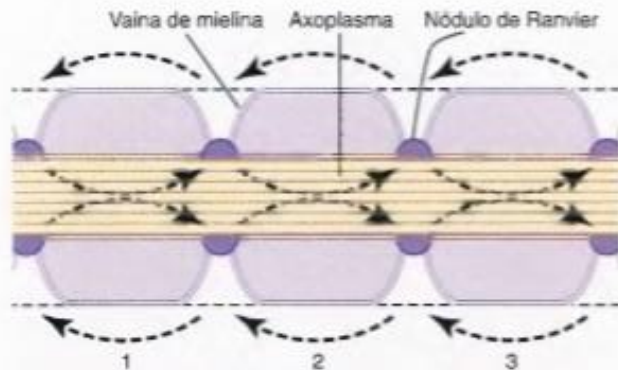


**Figura 5-15** Corte transversal de un tronco nervioso pequeño que contiene fibras tanto mielinizadas como no mielinizadas.



**Figura 5-16** Función de la célula de Schwann en el aislamiento de las fibras nerviosas. **A.** La membrana de una célula de Schwann recubre un axón grande para formar la vaina de mielina de la fibra nerviosa mielinizada. **B.** Recubrimiento parcial de la membrana y del citoplasma de una célula de Schwann alrededor de múltiples fibras nerviosas no mielinizadas (en sección transversal). (A, modificado de Leeson TS, Leeson R: Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1979.)

La figura 5-16 muestra una fibra mielinizada típica. El núcleo central de la fibra es el *axón*, y la membrana del axón es la membrana que realmente conduce el potencial de acción. El axón contiene en su centro el *axoplasma*, que es un líquido intracelular viscoso. Alrededor del axón hay una *vaina de mielina*



**Figura 5-17** Conducción saltatoria a lo largo de un axón mielinizado. El flujo de corriente eléctrica desde un nodo a otro se ilustra con las flechas.

que con frecuencia es mucho más gruesa que el propio axón. Aproximadamente una vez cada 1 a 3 mm a lo largo de la vaina de mielina hay un *nódulo de Ranvier*.

Las células de Schwann depositan la vaina de mielina alrededor del axón de la siguiente manera: en primer lugar, la membrana de una célula de Schwann rodea el axón. Después, la célula de Schwann rota muchas veces alrededor del axón, depositando múltiples capas de membrana de la célula de Schwann que contiene la sustancia lipídica *esfingomielina*. Esta sustancia es un excelente aislante eléctrico que disminuye el flujo iónico a través de la membrana aproximadamente 5.000 veces. En la unión entre dos células de Schwann sucesivas a lo largo del axón permanece una pequeña zona no aislada de sólo 2 a 3  $\mu\text{m}$  de longitud en la que los iones pueden seguir fluyendo con facilidad a través de la membrana del axón entre el líquido extracelular y el líquido intracelular del interior del axón. Esta zona se denomina *nódulo de Ranvier*.

**Conducción «saltatoria» en las fibras mielinizadas de un nódulo a otro.** Aunque casi no pueden fluir iones a través de las gruesas vainas de mielina de los nervios mielinizados, pueden fluir fácilmente a través de los nódulos de Ranvier. Por tanto, los potenciales de acción se producen *sólo en los nódulos*. A pesar de todo, los potenciales de acción se conducen desde un nódulo a otro, como se muestra en la figura 5-17; esto se denomina *conducción saltatoria*. Es decir, la corriente eléctrica fluye por el líquido extracelular circundante que está fuera de la vaina de mielina, así como por el axoplasma del interior del axón, de un nódulo a otro, excitando nódulos sucesivos uno después de otro. Así, el impulso nervioso recorre a saltos la fibra, lo que es el origen del término «saltatoria».

La conducción saltatoria es útil por dos motivos. Primero, al hacer que el proceso de despolarización salte intervalos largos a lo largo del eje de la fibra nerviosa, este mecanismo aumenta la velocidad de la transmisión nerviosa en las fibras mielinizadas hasta 5 a 50 veces. Segundo, la conducción saltatoria conserva la energía para el axón porque sólo se despolarizan los nódulos, permitiendo una pérdida de iones tal vez 100 veces menor de lo que sería necesario de otra manera, y por tanto precisa poco metabolismo para restablecer las diferencias de concentración de sodio y de potasio a través de la membrana después de una serie de impulsos nerviosos.

Otra característica adicional de la conducción saltatoria en las fibras mielinizadas gruesas es la siguiente: el excelente aislamiento que ofrece la membrana de mielina y la disminución de 50 veces de la capacitancia de la membrana permiten que se produzca la repolarización con poca transferencia de iones.

**Velocidad de conducción en las fibras nerviosas.** La velocidad de conducción del potencial de acción en las fibras

nerviosas varía desde tan sólo 0,25 m/s en las fibras no mielinizadas pequeñas hasta 100 m/s (la longitud de un campo de fútbol en un segundo) en las fibras mielinizadas grandes.

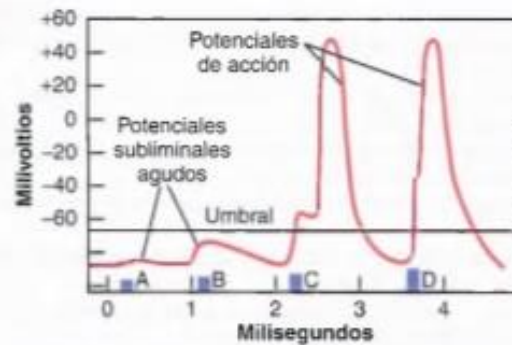
### Excitación: el proceso de generación del potencial de acción

Básicamente, cualquier factor que haga que los iones sodio comiencen a difundir hacia el interior a través de la membrana en un número suficiente puede desencadenar la apertura regenerativa automática de los canales de sodio. Esto se puede deber a un trastorno *mecánico* de la membrana, a los efectos *químicos* sobre la membrana o al paso de *electricidad* a través de la membrana. Todos ellos se utilizan en diferentes puntos del cuerpo para generar potenciales de acción nerviosos o musculares: presión nerviosa para excitar las terminaciones nerviosas sensitivas de la piel, neurotransmisores químicos para transmitir señales desde una neurona a la siguiente en el cerebro y una corriente eléctrica para transmitir señales entre células musculares sucesivas del corazón y del intestino. Con el objetivo de comprender el proceso de excitación, comencemos analizando los principios de la estimulación eléctrica.

**Excitación de una fibra nerviosa por un electrodo metálico cargado negativamente.** El método habitual para excitar un nervio o un músculo en el laboratorio experimental es aplicar electricidad a la superficie del nervio del músculo mediante dos electrodos pequeños, uno de los cuales tiene carga negativa y el otro positiva. Cuando se hace esto la membrana excitable se estimula en el electrodo negativo.

La causa de este efecto es la siguiente: recuérdese que el potencial de acción se inicia por la apertura de canales de sodio activados por el voltaje. Además, estos canales se abren por una disminución del voltaje eléctrico en reposo normal a través de la membrana. Es decir, la corriente negativa desde el electrodo reduce el voltaje del exterior de la membrana hasta un valor negativo más próximo al voltaje del potencial negativo del interior de la fibra. Esto reduce el voltaje eléctrico a través de la membrana y permite que se abran los canales de sodio, lo que da lugar a un potencial de acción. Por el contrario, en el electrodo positivo la inyección de cargas positivas sobre el exterior de la membrana nerviosa aumenta la diferencia de voltaje a través de la membrana en lugar de reducirla. Esto produce un estado de hiperpolarización, que realmente reduce la excitabilidad de la fibra en lugar de producir un potencial de acción.

**Umbral de excitación y «potenciales locales agudos».** Un estímulo eléctrico negativo débil puede no ser capaz de excitar una fibra. Sin embargo, cuando aumenta el voltaje del estímulo se llega a un punto en el que se produce la excitación. La figura 5-18 muestra los efectos de estímulos de intensidad progresivamente creciente aplicados de manera sucesiva. Un estímulo muy débil en el punto A hace que el potencial de la membrana cambie desde  $-90$  a  $-85$  mV, aunque este cambio no es suficiente para que se produzcan los procesos regenerativos automáticos del potencial de acción. En el punto B el estímulo es mayor pero su intensidad tampoco es suficiente. Sin embargo, el estímulo altera localmente el potencial de la membrana durante hasta 1 ms o más después de estos dos estímulos débiles. Estos cambios locales de potencial se denominan *potenciales locales agudos* y, cuando no pueden generar un potencial de acción, se denominan *potenciales subliminales agudos*.



**Figura 5-18** Efecto de estímulos de voltaje crecientes en la generación de un potencial de acción. Obsérvese la aparición de «potenciales subliminales agudos» cuando los estímulos están por debajo del valor umbral necesario para generar un potencial de acción.

En el punto C de la figura 5-18 el estímulo es aún más intenso. Ahora el potencial local apenas ha alcanzado el nivel necesario para generar un potencial de acción, denominado *nivel liminar (umbral)*, pero esto se produce sólo después de un «periodo de latencia» breve. En el punto D el estímulo es aún más intenso, el potencial local agudo también es más intenso y el potencial de acción se produce después de un periodo de latencia más breve.

Por tanto, esta figura muestra que incluso un estímulo débil produce un cambio local de potencial en la membrana, aunque la intensidad del potencial local debe aumentar hasta un nivel umbral antes de que se desencadene el potencial de acción.

#### «Periodo refractario» tras un potencial de acción, durante el cual no se puede generar un nuevo estímulo

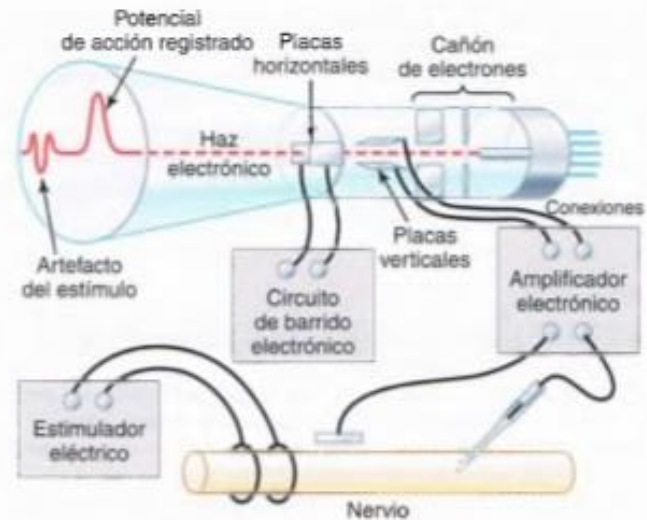
No se puede producir un nuevo potencial de acción en una fibra excitable mientras la membrana siga despolarizada por el potencial de acción precedente. El motivo de esto es que poco después del inicio del potencial de acción se inactivan los canales de sodio (o los canales de potasio, o ambos), y ninguna magnitud de la señal excitadora que se aplique a estos canales en este momento abrirá las compuertas de inactivación. La única situación que permitirá que se vuelvan a abrir es que el potencial de membrana vuelva al nivel del potencial de membrana en reposo original o cerca del mismo. Entonces, en otra pequeña fracción de segundo se abren las compuertas de inactivación del canal y se puede iniciar un nuevo potencial de acción.

El periodo durante el cual no se puede generar un segundo potencial de acción, incluso con un estímulo intenso, se denomina *periodo refractario absoluto*. Para las fibras nerviosas mielinizadas grandes este periodo es de aproximadamente 1/2.500 s. Por tanto, se puede calcular fácilmente que una fibra de este tipo puede transmitir un máximo de aproximadamente 2.500 impulsos por segundo.

#### Inhibición de la excitabilidad: «estabilizadores» y anestésicos locales

Al contrario de los factores que aumentan la estabilidad nerviosa, otros factores, denominados *factores estabilizadores de la membrana*, pueden reducir la excitabilidad. Por ejemplo, una concentración elevada de calcio en el líquido extracelular reduce la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y reduce simultáneamente la excitabilidad. Por tanto, se dice que el ion calcio es un «estabilizador».

Anestésicos locales. Entre los estabilizadores más importantes están las muchas sustancias que se utilizan en clínica como anestésicos locales, como *procaina* y *tetracaina*. La mayor parte de estos compuestos actúa directamente sobre las compuertas de activación de los canales de sodio, hacien-



**Figura 5-19** Osciloscopio de rayos catódicos para registrar potenciales de acción transitorios.

do que sea mucho más difícil abrir estas compuertas, reduciendo de esta manera la excitabilidad de la membrana. Cuando se ha reducido tanto la excitabilidad que el cociente entre en la *intensidad del potencial de acción respecto al umbral de excitabilidad* (denominado «factor de seguridad») se reduce por debajo de 1, los impulsos nerviosos no pasan a lo largo de los nervios anestesiados.

#### Registro de potenciales de membrana y potenciales de acción

**Osciloscopio de rayos catódicos.** En este mismo capítulo se ha señalado con anterioridad que el potencial de membrana cambia muy rápidamente durante el transcurso de un potencial de acción. De hecho, la mayor parte del complejo del potencial de acción de las fibras nerviosas grandes se produce en menos de 1/1.000 s. En algunas figuras de este capítulo se ha mostrado un medidor eléctrico que registra estos cambios de potencial. Sin embargo, se debe entender que cualquier sistema de registro capaz de registrar la mayor parte de los potenciales de acción debe ser capaz de responder muy rápidamente. Con fines prácticos el único tipo habitual de medidor que puede responder con exactitud a los rápidos cambios del potencial de la membrana es el osciloscopio de rayos catódicos.

La figura 5-19 muestra los componentes básicos de un osciloscopio de rayos catódicos. El propio tubo de rayos catódicos está formado básicamente por un *cañón de electrones* y una *pantalla fluorescente* contra la que se disparan los electrones. Cuando los electrones inciden en la superficie de la pantalla, el material fluorescente brilla. Si el haz electrónico se mueve a través de la pantalla, el punto de la luz brillante también se mueve y dibuja una línea fluorescente sobre la pantalla.

Además del cañón de electrones y la superficie fluorescente, el tubo de rayos catódicos está dotado de dos grupos de placas con carga eléctrica, uno situado a ambos lados del haz electrónico y el otro situado por encima y por debajo del mismo. Los circuitos de control electrónico adecuados modifican el voltaje de estas placas, de modo que se puede desviar el haz electrónico hacia arriba o hacia abajo en respuesta a las señales eléctricas que proceden de los electrodos de registro que están situados sobre los nervios. También se puede hacer un barrido horizontal del haz de electrones a través de la pantalla a una frecuencia de tiempo constante por un circuito electrónico interno del

osciloscopio. Esto da el registro que aparece en la pantalla del tubo de rayos catódicos de la figura, que da lugar a una base temporal en el eje horizontal y a cambios de voltaje procedentes de los electrodos nerviosos mostrados en el eje vertical. Obsérvese en el extremo izquierdo del registro un pequeño *artefacto de estímulo* producido por el estímulo eléctrico que se utiliza para generar el potencial de acción nervioso. Más a la derecha está el propio potencial de acción que se registra.

## Bibliografía

- Alberts B, Johnson A, Lewis J et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 3, New York, 2008, Garland Science.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.
- Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function, *Neuron* 61:820, 2009.
- Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels, *Physiol Rev* 89:411, 2009.
- Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve, *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels, *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels, *Physiol Rev* 83:117, 2003.
- Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier, *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.
- Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier, *Curr Opin Neurobiol* 16:508, 2006.
- Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons, *Physiol Rev* 88:1407, 2008.