

# EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO DE POTENCIAL DE REPOSO NEURONAL. ASPECTOS BÁSICOS Y CLÍNICOS

En esta revisión se trata de explicar cómo se ha pasado de un concepto que definía el potencial de membrana en reposo como un equilibrio dinámico estable, a un concepto en el que se puede considerar como un equilibrio dinámico inestable. Este cambio supone una modificación trascendental en la manera de abordar el estudio de los mecanismos de excitabilidad neuronal.

## POTENCIAL DE EQUILIBRIO. ECUACIÓN DE NERNST

Si situamos distintas concentraciones de una sal de potasio (p. ej., AK) a ambos lados de una membrana semipermeable –permeable al potasio ( $K^+$ ), pero no al anión ( $A^-$ )–, el ión para el que la membrana es permeable fluirá, en un primer momento, desde el compartimiento donde la sal está más concentrada al compartimiento donde lo está menos. Este movimiento hace que uno de los compartimentos se vuelva negativo con respecto al otro, y genera así una fuerza electromotriz. El flujo de potasio se detendrá cuando la fuerza electromotriz –generada por la diferencia de carga– se iguale a la fuerza quimicomotriz –generada por la diferencia de concentración–; cuando llega ese momento, se dice que el sistema ha alcanzado el equilibrio [1]. Aunque puede ser intuitivamente difícil de asimilar, cuando se alcanza el equilibrio la concentración del ión a ambos lados de la membrana es todavía esencialmente la inicial, ya que la cantidad de cargas (iones) que han cambiado de compartimiento es despreciable con respecto a la cantidad de cargas iniciales.

## POTENCIAL DE REPOSO. ECUACIÓN DE GOLDMAN-HODGKIN-KATZ

Cuando el potencial de membrana de una neurona permanece estable durante un tiempo más o menos largo, se suele decir que la membrana está en reposo; a esa diferencia de potencial estable entre el interior y el exterior de la neurona se le llama entonces ‘potencial de reposo’ de la membrana. El mecanismo de transmisión de información en el sistema nervioso (SN) se basa en cambios más o menos bruscos del potencial de membrana, cambios que llamamos potenciales de acción, potenciales sinápticos, etc. Por tanto, es imprescindible conocer el mecanismo que da origen al potencial de reposo para comprender cómo funciona el sistema.

Esto se explica porque las membranas neuronales en reposo también son permeables al sodio, al cloro y algunas probablemente también al calcio. Por ejemplo, la relación entre permeabilidades en las membranas del axón gigante de calamar es:  $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0,04 : 0,45$  [5], tomando como 1 la permeabilidad al potasio por ser la mayor y las demás en relación con ésta; probablemente en el SN de mamíferos sería difícil encontrar dos tipos neuronales con permeabilidades iguales

## PERMEABILIDAD Y CONDUCTANCIA. ¿DOS CARAS DE LA MISMA MONEDA?

Hemos observado que las membranas son permeables a varios iones en reposo. Como los iones tienen carga, al atravesar la membrana generan corrientes iónicas que obedecen leyes similares a las que rigen el flujo de electrones en un circuito eléctrico.

Con este modelo eléctrico podemos obtener una ecuación que estima el potencial de reposo

$$(E_K \times g_K) + (E_{Na} \times g_{Na}) + (E_{Cl} \times g_{Cl}) V_r = g_K + g_{Na} + g_{Cl}$$

También aquí es claro que, si sólo existiese conductancia para uno de los iones, el potencial de reposo coincidiría con el potencial de equilibrio de dicho ión

## EL REPOSO Y LOS CANALES DEPENDIENTES DE VOLTAJE

Desde que la electrofisiología empezó a dar sus primeros pasos se asumió una conductancia constante, a la que se llamó de reposo; no olvidemos que el potencial de reposo es el potencial del que emerge el potencial de acción y al cual este último regresa cuando la neurona está disparando. En realidad, el potencial de reposo casi nunca coincide con el PI de la denominada corriente de fuga, lo que indica que en prácticamente todas las neuronas las corrientes a través de canales dependientes del voltaje influyen en el valor final del potencial de reposo

El PI es el potencial al cual la corriente es 0; es decir, el potencial al cual la corriente pasaría de ser de entrada, a ser de salida, o viceversa, mientras que el potencial de equilibrio de un ión se calcula matemáticamente a partir de sus concentraciones, en la práctica estos dos valores suelen diferir unos milivoltios.

### Corrientes de potasio

Esta corriente de potasio, que empieza a activarse entre  $-70$  y  $-60$  mV y carece de inactivación, se describió por primera vez en neuronas simpáticas de rana [22] y se llama M por modularse por la acetilcolina a través de receptores muscarínicos

La presencia de esta corriente suele aportar un componente hiperpolarizante al potencial de reposo, además de ser un factor clave en la adaptación de muchos tipos neuronales.

### Corrientes de potasio tipo EAG

Esta familia se compone de tres subfamilias llamadas eag, erg (eag-related) y elk (eaglike), Las tres subfamilias tienen algún miembro con características de activación e inactivación que les permite estar abiertos en reposo

### Corrientes catiónicas tipo H (HCN)

H. Esta última se describió por primera vez en células del nodo senoauricular y se llamó If (por funny). Es una corriente catiónica mixta —el canal es permeable a sodio y potasio— modulada por AMPc, su comportamiento es un tanto inusual, en el sentido en que se activa por la hiperpolarización y se cierra con la despolarización. Estas y otras características la convierten en una corriente clave para la generación y regulación de la actividad marcapasos del corazón y de otras neuronas espontáneas

### Modelo de las neuronas simpáticas del ganglio cervical superior

Un ejemplo claro de colaboración entre las corrientes M y H, ambas dependientes del voltaje, para determinar el potencial de reposo se da en las neuronas del GCS de rata y ratón. Además, son dependientes del voltaje, de modo que en reposo (a  $-60$  mV) sólo un pequeño porcentaje de ellos está abierto; sin embargo, si se intentase despolarizar la membrana, se abrirían más canales de tipo M que tenderían a hiperpolarizarla, al mismo tiempo que se cerrarían los de tipo H y dejarían de ejercer su efecto despolarizante

Tal vez el más importante sea la corriente de fuga que, aunque no se ha identificado molecularmente, es una corriente mixta en la que participan los iones potasio (componente principal), sodio y cloro; un factor adicional, aunque a menudo olvidado cuando se habla del potencial de reposo, es la bomba de Na/K; su mecanismo electrogénico —expulsa tres iones sodio por cada dos iones potasio que introduce en el interior celular— hace que las membranas tengan un potencial ligeramente más negativo del esperado al resolver la ecuación de GHK

$$RT \ln \left( \frac{P_K [K]_e + P_{Na} [Na]_e + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_e} \right) + I_p / F$$

## Corrientes de sodio

Los canales de sodio presentan una menor variabilidad que los de potasio; actualmente se conocen nueve subunidades  $\alpha$  (Nav1.1 a Nav1.9), que se incluyen dentro de la familia de canales de sodio dependientes del voltaje, y una serie de proteínas parecidas llamadas Nax que podrían constituir una subfamilia adicional

## OSCILACIONES SUBUMBRALES

En muchos casos estos canales son imprescindibles para generar los comportamientos oscilatorios de disparo que llamamos marcapasos

Tal vez las mejor conocidas son las encontradas en neuronas del tálamo o del nodo senoauricular. No fue fácil aceptar, y probablemente todavía no lo es, que muchas neuronas no tienen potenciales de membrana estables en ausencia de información externa.

Esto nos lleva a entender el potencial de 'reposo' –podemos mantener la nomenclatura clásica– como un equilibrio dinámico inestable

## ASPECTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LOS CANALES DE REPOSO

Las mutaciones que se producen en genes que codifican canales iónicos generan varios tipos de enfermedades llamadas 'canalopatías'. Este tipo de enfermedades no se asocian únicamente con el SN, sino que se han encontrado, entre otros, en el músculo, sistema endocrino o riñón, y seguramente podrían afectar a cualquier sistema, ya que todas las células tienen canales iónicos en sus membranas.

Dentro de las canalopatías relacionadas con el potencial de reposo, la corriente M también ha atraído gran interés. Durante mucho tiempo se sospechó que existía una relación entre los canales de potasio y la epilepsia; pero la demostración inequívoca tuvo que esperar hasta el año 1998, en que se observó que las mutaciones en las subunidades KCNQ2 y KCNQ3 tienen una relación directa con la epilepsia neonatal benigna

Otros tipos de epilepsias, como la epilepsia generalizada con ataques febriles, se han relacionado con mutaciones en los canales de sodio dependientes del voltaje Nav1.1 y en las subunidades  $\beta$  que regulan estos canales

Esto sugiere que la corriente persistente patológica y fisiológica comparten características comunes y abre una nueva línea de investigación en este campo

## CONCLUSIONES

las neuronas, o al menos un buen número de ellas, no reposan en sentido estricto.