

El origen de los biopotenciales

Alvaro Tucci Reali

Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

NATURALEZA DEL IMPULSO NERVIOSO.

Para entender la naturaleza exacta del impulso nervioso, es conveniente remontarse al principio y conocer algunos estudios relacionados con la apasionante historia de la biología (Baker 1990, Curtis 1983, Ganong 1992).

El descubrimiento de que las células nerviosas podían estimular los músculos ocasionando su contracción ocurrió por accidente en 1786, cuando Luigi Galvani, fisiólogo italiano, estaba experimentando con músculos de ranas. Galvani había disecado una rana la que colocó en una mesa, donde a una distancia prudencial había también una máquina eléctrica. Uno de sus ayudantes, por azar, aplicó la punta del bisturí a los nervios crurales de la rana disecada. Repentinamente observó que todos los músculos de los miembros se contraían violentamente. Otro ayudante presente observó que el fenómeno ocurría sólo cuando la máquina eléctrica producía una chispa. Esto entusiasmó a Galvani, quien trató de repetir el experimento con el fin de clarificar el oscuro fenómeno. Así notó que efectivamente se repetía. Para verificar y comprobar si en verdad la contracción muscular estaba relacionada con la electricidad se valió del rayo. Montó un pararrayos, conectó el alambre del pararrayos a los nervios de la rana y esperó a que se desatara una tormenta eléctrica. Siempre que se producía un rayo, al mismo tiempo todos los músculos sufrían contracciones violentas como si quisieran avisar el trueno. Utilizando el músculo como indicador visible, Galvani concluyó acertadamente que los nervios podían ser estimulados por la electricidad. Este anuncio se produjo precisamente cuando muchos investigadores estaban intrigados por descubrir el efecto de la electricidad estática sobre los sistemas biológicos. Galvani también notó que los nervios se

excitaban cuando se tocaban con dos tipos de metales diferentes como el cobre y el zinc. Concluyó entonces, acertadamente, que ese arreglo de metales producía corriente eléctrica.

La observación de Galvani, relacionada con la generación de la corriente eléctrica por medio de dos metales en contacto a través de un medio húmedo, fue más tarde la que condujo al físico Alessandro Volta a inventar la pila eléctrica, proceso por medio del cual se transforma energía química en eléctrica.

Una generación después de Galvani, el fisiólogo alemán Hermann von Holmholtz supuso que el impulso nervioso se propagaba como lo hace la corriente eléctrica por un conductor. Con la finalidad de verificar esta hipótesis, hizo un experimento para medir la velocidad del impulso nervioso a lo largo de un nervio. Sabiendo que la velocidad de propagación de la corriente a lo largo de un conductor es de 300000 km/s, quería comprobar que el impulso viajaba a la misma velocidad a lo largo del nervio. Después de varias observaciones, Holmholtz comprobó que la velocidad de propagación era muy inferior a los 300000 km/s esperados, pues la máxima velocidad de propagación registrada en algunos nervios de mamíferos alcanza 120 mis. Unos dos millones y medio de veces más lenta. Esta velocidad, comparativamente mucho menor, obligaba a buscar otras formas de transmisión del impulso nervioso. Una pista la daba el hecho de que la velocidad de conducción nerviosa, lo mismo que en las reacciones químicas, dependía de la temperatura, lo cual sugería que la propagación podía ser de naturaleza electroquímica.

Aquí cabe establecer la diferencia que existe entre corriente eléctrica como flujo de electrones y

corriente iónica (Du Bovy 1978).

La corriente eléctrica, que fluye por un conductor, está formada por electrones libres que se propagan a la velocidad de la luz, mientras que a corriente iónica está formada por partículas o iones, que no son mas que átomos o grupos de átomos cargados eléctricamente debido a la pérdida o ganancia de electrones y que se propagan en un electrolito a una velocidad mucho menor.

Cuando la corriente de electrones fluye por circuitos, su paso no altera su constitución, mientras que el flujo de la corriente iónica puede producir reacciones químicas y transporte de materia. Por otra parte, contrariamente a lo que sucede en un circuito eléctrico, un aumento de temperatura causa la disminución de la resistencia eléctrica del tejido. La corriente que fluye por los tejidos biológicos es corriente iónica.

Además, el modelo de propagación propuesto por Holthotz no podía sostenerse por los siguientes motivos:

Se observó que el impulso nervioso no se atenuaba cuando viajaba a lo largo del nervio, a pesar de ser este un mal conductor de electricidad.

Se observó que cuando un electrodo se colocaba fuera de la neurona y otro en su interior, se detectaba una diferencia de potencial de unos 70 mv, la parte interna era negativa con respecto a la externa. A este potencial se le llamó, posteriormente, potencial de reposo. Este fenómeno tampoco se observa en los conductores.

Cuando el axón era estimulado se registraba una breve inversión de polaridad, es decir, su interior se volvía positivo respecto al exterior. Esta inversión de polaridad se denominó, posteriormente, potencial de acción. La variación de voltaje sobre membrana estimulada en función del tiempo se representa en la figura 1.

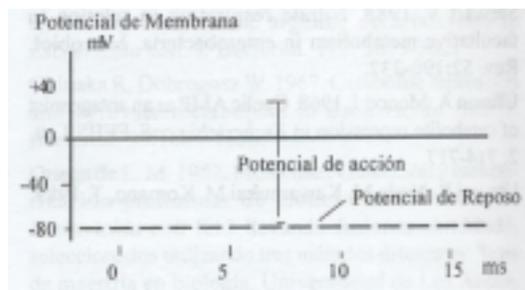


Figura 1. Potencial de Membrana

Posteriormente se comprobó que la propagación del impulso nervioso es el resultado

del movimiento de iones a través de la membrana que cubre el axón de la célula nerviosa. Es el potencial de acción que viaja a lo largo de la membrana a velocidad de algunos milímetros por segundo en los nervios no mielinizados y decenas de metros por segundo en los nervios mielinizados y no se atenúa en su propagación.

La forma como se efectúa la conducción del impulso eléctrico en una célula nerviosa no mielinizada se representa en la figura 2, donde se nota que una inversión transitoria de polaridad se desplaza a lo largo del axón.

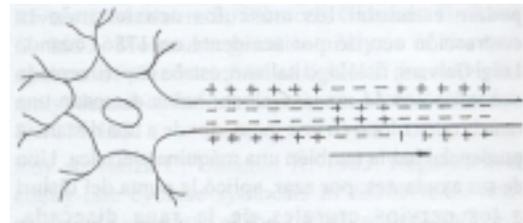


Fig. 2 Propagación del impulso.

El segmento del axón que queda detrás de la inversión se vuelve refractario durante un breve período, es decir, que no puede ser re-excitado. Este mecanismo impide que el potencial de acción retroceda. Debido a este proceso de propagación de inversión transitoria de polaridad a lo largo de la membrana del axón, es que se transmite el impulso eléctrico por una distancia considerable sin atenuarse, a pesar de ser el axón un mal conductor. Además, sólo debe repolarizarse una pequeña parte de la membrana del axón, por lo tanto se logra un enorme ahorro de energía por el reducido uso de la bomba sodio-potasio.

Lo dicho anteriormente puede comprobarse por medio del experimento mostrado en la figura 3, donde se trata de medir cambios de potencial entre la parte interna y externa de un axón utilizando microelectrodos y un milivoltímetro.

El extremo de un electrodo se coloca dentro del axón mientras que el otro en su superficie. La inversión transitoria de polaridad se representa dentro del axón por la superficie sombreada. Cuando la inversión no ha alcanzado la región donde están los electrodos (Fig. 3a), el milivoltímetro indica esta condición, donde la superficie es positiva con respecto a la parte interna y el potencial de reposo indicado será de unos -70 mv.

Cuando el impulso nervioso llega a la región donde están los electrodos (Fig. 3b), se nota en el milivoltímetro que la tensión se vuelve positiva siguiendo a la forma indicada en la Fig. 3d, por lo

tanto la parte externa del axón se torna negativa respecto a la parte interna y el potencial de acción indicado será de unos +50 mv.

Cuando el impulso nervioso se aleja de los electrodos (Fig. 3c) el potencial de la membrana se restaura, adquiriendo de nuevo el potencial de reposo. La curva observada indica que ha habido una inversión de polaridad mientras "pasa" el impulso nervioso.

LA MEMBRANA CELULAR.

La membrana celular es la envoltura de la célula. Tiene el espesor de unos 80 Amstrongs. A través de ella se efectúan los intercambios necesarios con el medio que la rodea; regula el paso de las sustancias, ya sea en un sentido como en el otro; es selectiva, pues permite el paso de los elementos necesarios provenientes del exterior y a través de ella se eliminan los desechos (Ganong 1992).

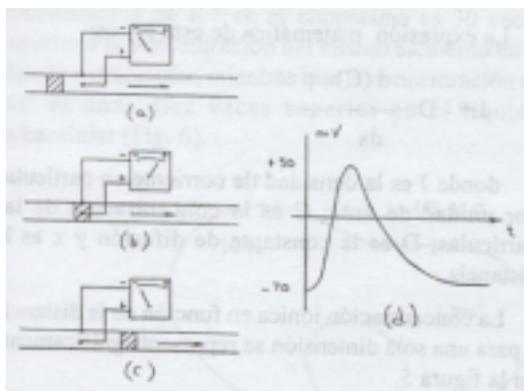


Fig. 3. Inversión transitoria de polaridad.

El establecimiento de la diferencia de potencial sobre la membrana celular se debe a una permeabilidad diferencial en relación con ciertos iones, por ejemplo, en estado de reposo, la membrana de la mayoría de las células no permite que los iones sodio (Na^+) pasen a través de ellas, pero es hasta cierto punto permeable a los iones potasio (K^+).

Estas propiedades, únicas de la membrana celular; hacen posible que haya diferencia en la composición entre el líquido intracelular y extracelular, y que se establezca sobre ella una diferencia de potencial, siendo la parte interna negativa con respecto a la externa. A este potencial se le llama potencial de reposo y se expresa con signo negativo. Su magnitud varía de un tejido a otro y oscila entre -9 y -100 mv. Es causado por un flujo de corriente iónica a través de la membrana.

Se dice que una membrana está polarizada

cuando se establece sobre ella una diferencia de potencial y seguirá así mientras permanezca impermeable a los iones que la polarizan. Cuando se estimula, pierde momentáneamente su impermeabilidad y los iones, que antes no podían franquearla, fluyen a través de ella, por lo tanto se despolariza. Para que la membrana se polarice de nuevo, la célula debe "bombear" iones positivos hacia el exterior. En este proceso hay gasto de energía.

La membrana es permeable en mayor o menor grado dependiendo, entre otros factores, del tamaño y naturaleza de las moléculas, si estas son polares o no, su carga, etc.

Los intercambios entre la célula y el medio que la rodea son posibles porque la membrana es selectivamente permeable. El agua, con peso molecular de 18 y radio de 01 nm pasa casi libremente a través de ella y se difunde por ósmosis, pero la membrana es prácticamente impermeable a las proteínas intracelulares y otros aniones, que suelen representarse por el símbolo A-, todas de gran tamaño, la albúmina, por ejemplo, tiene peso molecular de 69000 y radio de 7.5 nm.

La membrana también contiene compuertas o válvulas que se abren o se cierran en respuesta a estímulos eléctricos (compuertas de voltaje) o estímulos bioquímicos (compuertas de ligando). Un conducto típico con compuerta de voltaje es el conducto del sodio.

En la tabla 1 se muestran los voltajes promedio que se establecen sobre la membrana y la permeabilidad de la misma en una neurona de mamífero.

Tabla 1. Voltaje Promedio sobre la Membrana y Permeabilidad de la misma.

Ión	Concentración Intracel.(nmol/e)	Concentración extracel.(nmol/e)	Potencial de equilibrio(mV)	Permeabilidad (um/s)
Na^+	15.0	150.0	+60	0.019
K^+	150.0	5.5	-90	2.1
Cl	9.0	125.0	-70	3.9

La mayoría de las células transportan activamente ciertos iones, esto es cuando los iones son forzados contra un gradiente de concentración, es decir, que se mueven a través de la membrana de un medio de concentración mayor y utilizan para ello energía química suministrada por el ATP (Adenosina Trifosfato). Esto ocurre, generalmente, con el potasio, el cual se encuentra en mayor concentración en las células musculares y nerviosas que en el medio que las rodea. Esta situación se esquematiza en la figura 4.

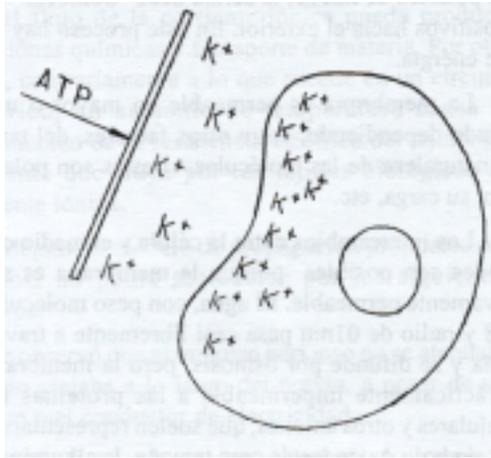


Fig. 4. Transporte Activo.

Cuando las sustancias se mueven en dirección del gradiente químico o eléctrico, no se requiere consumo de energía y el proceso se denomina difusión, que puede ser simple o facilitada. Cuando el transporte se efectúa contra los gradientes, se requiere consumo de energía y se llama transporte activo. La energía más importante de estas ATPasas es la activada por el sodio y potasio, que se conoce también como bomba sodio-potasio.

Efectos del transporte del Na^+ y K^+ .

La bomba sodio-potasio se encuentra distribuida por todo el organismo de los seres vivos, puesto que está en cada célula. Es una bomba que produce desplazamiento neto de cargas positivas hacia el exterior de la célula, pues tiene la propiedad de transportar tres Na^+ hacia el exterior de la célula por cada dos K^+ que transporta hacia el interior. Su funcionamiento es regulado en parte por cierta realimentación, pues es activado o no según la cantidad de Na^+ que queda en el interior de la célula.

El transporte activo de Na^+ y K^+ es uno de los procesos que consumen más energía. En promedio constituye un 33% de la energía utilizada por la célula y esta cifra sube a un 70% en las neuronas, por tanto constituye gran parte del metabolismo basal.

FUERZAS QUE ACTÚAN SOBRE LOS IONES.

Las fuerzas que gobiernan los fenómenos de conducción iónica son:

1. Difusión de las partículas debido al gradiente de concentración.
2. Atracción o repulsión de partículas

cargadas.

3. Propiedades de la membrana.

1. La Ley de difusión de las partículas, debido al gradiente de concentración o ley de Fick, establece que si hay una alta concentración de partículas en una región y estas están en libertad de moverse, se moverán en cierta dirección a fin de igualar la concentración.

Esta ley se aplica a la difusión de partículas de un perfume, a los electrones en difusión cuando se fabrica un semiconductor, a la distribución de iones en un electrolito, etc.

La expresión matemática de esta ley es:

$$J = -D \frac{d(C)}{dx}$$

donde J es la densidad de corriente en partículas por unidad de área; C es la concentración de las partículas; D es la constante de difusión y x es la distancia.

La concentración iónica en función de la distancia y para una sola dimensión se representa gráficamente en la figura 5.

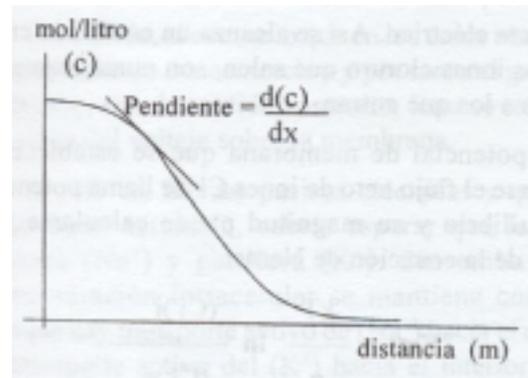


Fig. 5. Concentración iónica en función de la distancia

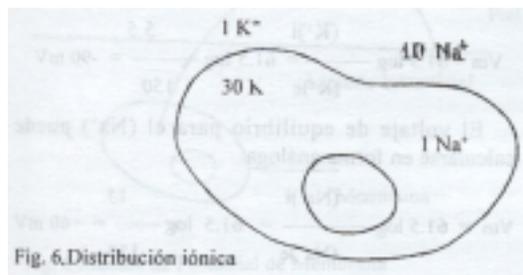
Es conveniente repasar algunos conceptos relacionados con el fenómeno de difusión, recordando que este es un proceso por medio del cual un gas o una sustancia en solución, debido al movimiento aleatorio de sus partículas, tiende a ocupar todo el volumen disponible.

Las partículas del soluto disueltas en el solvente están en continuo movimiento aleatorio, en consecuencia una partícula tiene la misma probabilidad de alejarse o aproximarse a una zona en que ella está más concentrada.

Debido a que hay más partículas en la zona de mayor concentración, mayor será el número de partículas que se desplazan hacia la zona de menor concentración, es decir, que existe un flujo neto de partículas de soluto que se mueven de la zona de mayor a la de menor concentración.

El tiempo necesario para obtener el equilibrio por difusión es proporcional al cuadrado de la distancia de difusión, al área transversal a través de la cual se efectúa la difusión y al gradiente de concentración.

En el axón de una neurona en estado de reposo, la concentración de K^+ en el citoplasma es 30 veces superior a la concentración del mismo elemento en el líquido extracelular, mientras que la concentración de Na^+ es unas diez veces superior en el líquido extracelular (Fig. 6).



En reposo, la membrana es impermeable a los iones Na^+ y poco permeable a los iones K^+ . Pero debido a la alta concentración de K^+ en el citoplasma, estos se desplazan y difunden a través de la membrana hacia el líquido extracelular, en consecuencia en el interior de la célula se desarrolla una carga negativa. El exceso de carga negativa impide que una mayor cantidad de iones K^+ se sigan movilizand. Como resultado, rápidamente se alcanza un equilibrio en el cual no existe movimiento neto de iones K^+ a través de la membrana. Así se genera el potencial de reposo.

Cuando la membrana es estimulada se vuelve permeable al sodio en el sitio de la estimulación. En ese caso los iones Na^+ entran precipitadamente en la célula, atraídos en primer lugar por la carga negativa existente en su interior y en segundo lugar por el gradiente de concentración.

Este flujo de iones positivos invierten momentáneamente la polaridad de la membrana de modo que se torna positiva en su parte interna.

El cambio de permeabilidad al Na^+ dura aproximadamente 0.5 ms, luego la membrana recupera la impermeabilidad a ese ion. Durante el estímulo, la permeabilidad al K^+ aumenta también, por lo tanto se genera un flujo de estos iones hacia la parte externa de la célula debido principalmente

a que su interior es positivo. Una vez transcurrido el estímulo, la bomba sodio-potasio restablece la condición de reposo, es decir, que expulsa iones Na^+ e introduce iones K^+ , lo cual implica gasto de energía celular.

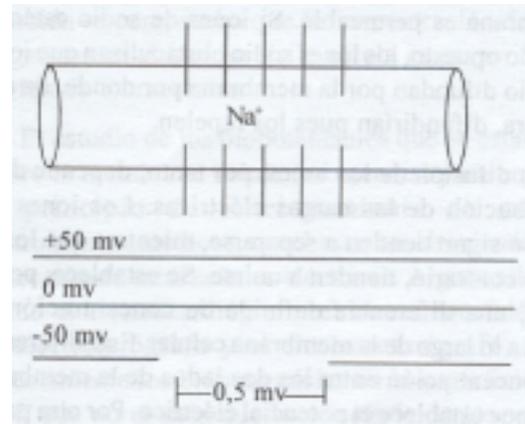


Fig. 7. Potencial de la Membrana.

La difusión a través de una membrana biológica no es tan simple de predecir, pues la membrana sufre cambios en su comportamiento, pero aun así la difusión sigue siendo una de las fuerzas importantes que afectan la distribución del soluto.

2. Atracción o repulsión de partículas cargadas. Además de estar gobernadas por el fenómeno de difusión, los iones están sometidos a la ley de atracción o repulsión debido a sus cargas, la cual establece que las partículas cargadas se atraen o repelen de acuerdo con su polaridad, por lo cual se genera también un flujo de corriente iónica, expresada matemáticamente por la siguiente fórmula:

$$J_d = -uZ \frac{dV}{dx} C$$

donde J_d es la densidad de corriente de difusión; V es la caída de potencial; Z es la valencia o número de cargas del ion; C es la concentración del ion y u es una constante de proporcionalidad que expresa movilidad.

Con referencia a esta ecuación puede hacerse la siguiente observación: cuando un ion no difundible está en un lado de una membrana, este afecta la distribución del resto de los iones a los cuales la membrana es permeable. Si iones de sodio están de un lado opuesto, los iones sodio obstaculizan que iones potasio difundan por la membrana por donde, de otra manera, difundirían pues los repelen.

La difusión de los iones, por tanto, depende de

la distribución de las cargas eléctricas. Los iones del mismo signo tienden a separarse, mientras que los de signo contrario, tienden a unirse. Se establece, por lo tanto, una diferencia definida de concentración de iones a lo largo de la membrana celular. Esta diferencia de concentración entre los dos lados de la membrana es la que establece el potencial eléctrico. Por otra parte, siempre que exista una diferencia de potencial en un sistema, este es capaz de realizar un trabajo, pues posee energía potencial acumulada en espera de ser liberada.

Las ecuaciones anteriores permiten determinar la diferencia de potencial que se establece en la membrana de las células.

Es posible analizar las fuerzas que actúan sobre cada ion situado en la cercanía de la membrana celular. Considérese, por ejemplo, el ion negativo cloruro, el cual está presente en mayor concentración en el líquido extracelular en una proporción de 125:9, por lo tanto, tenderá a difundirse a lo largo de un gradiente de concentración hacia el interior de la célula. Por otra parte, como el interior de la célula es negativo con respecto al exterior, los iones cloruro también se ven forzados a permanecer en el exterior debido al gradiente eléctrico. Así se alcanza un equilibrio en el cual los iones cloruro que salen, son numéricamente iguales a los que entran.

El potencial de membrana que se establece al detenerse el flujo neto de iones Cl se llama potencial de equilibrio y su magnitud puede calcularse por medio de la ecuación de Nernst.

$$V_m = \frac{kT}{q} \ln \frac{C}{C_0}$$

donde k es la constante de Boltzman = 1.38×10^{-23} J/K

T es la temperatura absoluta en grados Kelvin

q es la carga del protón = 1.602×10^{-19} C

P es la permeabilidad del elemento o ion

K^+ , Na^+ , Cl^- es la concentración del ion respectivo

El subíndice i indica parte interna de la membrana, mientras que e indica la parte exterior.

La sustitución de las constantes k y q por su valor numérico, el cambio de ln por log de base 10 y para T = 37 grados Celsius, simplifican la ecuación Nernst así:

$$V_m = 61.5 \log \frac{(Cl^-)_i}{(Cl^-)_e}$$

Tomando valores de la tabla 1, para el ion (Cl^-) se obtiene:

$$V_m = 61.5 \log \frac{9}{125} = -70 \text{ mV}$$

En este caso el valor calculado es -70 mV; valor idéntico al medido en una membrana en reposo, por lo tanto, se puede concluir que no es necesario invocar otras fuerzas que no sean las representadas por los grandes gradientes químico y eléctrico para explicar la distribución del (Cl^-) a través de la membrana.

El voltaje de equilibrio para el (K^+) es dado por:

$$V_m = 61.5 \log \frac{(K^+)_i}{(K^+)_e} = 61.5 \log \frac{5.5}{150} = -90 \text{ mV}$$

El voltaje de equilibrio para el (Na^+) puede calcularse en forma análoga:

$$V_m = 61.5 \log \frac{(Na^+)_i}{(Na^+)_e} = 61.5 \log \frac{15}{150} = +60 \text{ mV}$$

En el sodio, al contrario que en los casos anteriores, el gradiente de concentración y por tanto el gradiente eléctrico, son de sentido contrario. Esto se refleja en el signo del voltaje sobre la membrana.

Si sólo las fuerzas pasivas eléctricas y químicas estuvieran actuando, cabría esperar que la célula ganara (Na^+) y perdiera (K^+) . Sin embargo, la concentración intracelular se mantiene constante porque hay transporte activo de (Na^+) hacia el exterior y transporte activo del (K^+) hacia el interior contra sus gradientes.

Goldman estableció la ecuación, que basada en los principios anteriores, permite calcular la diferencia de potencial existente en la membrana en condiciones de equilibrio, es decir, cuando no hay flujo neto de iones a través de ella.

$$V_m = - \frac{kT}{q} \ln \frac{P_K (K^+)_i + P_{Na} (Na^+)_i + P_{Cl} (Cl^-)_i}{P_K (K^+)_e + P_{Na} (Na^+)_e + P_{Cl} (Cl^-)_e}$$

donde P_K , P_{Na} y P_{Cl} representan la permeabilidad de la membrana al ion respectivo.

De la ecuación de Goldman se deduce que la magnitud del potencial de la membrana depende de

la distribución de los iones sodio, cloro y potasio y de la permeabilidad de la misma a cada uno de ellos. También muestra que V_m es directamente proporcional a la temperatura y muy dependiente de esta.

Leyes fundamentales de las corrientes en los tejidos biológicos.

La célula es la unidad básica por medio de la cual se construyen los seres vivos. Su complejidad es tal que dentro de su membrana se guardan todavía muchas incógnitas. Se sabe que en su interior se producen cientos de reacciones químicas, algunas de las cuales aun no se entienden. Sin embargo, es relativamente fácil comprobar prácticamente las teorías anteriores midiendo directamente el voltaje o diferencia de potencial que se establece sobre la membrana. La diferencia de potencial se observa siempre entre dos puntos, en este caso se puede medir por medio de un milivoltímetro de alta impedancia de entrada. Uno de sus terminales en contacto con el líquido intracelular y el otro terminal en contacto con el líquido extracelular (Fig. 8).

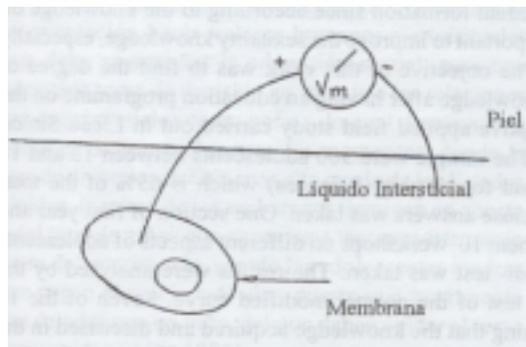


Fig. 8 Medida de Potencial de Membrana

El microelectrodo que se introduce en la célula está recubierto por un aislante, como podría ser el vidrio, excepto en la punta que entra en contacto únicamente con el líquido celular. El otro electrodo está en contacto directo con el líquido extracelular, es decir, que mide la tensión sobre la membrana celular (Aston 1991). El milivoltímetro indica una tensión. Se observa que el voltaje en el interior de la célula es de aproximadamente 70 mV negativo respecto al líquido que lo rodea. De la anterior observación también se comprueba que la concentración de iones negativos en el interior de la

célula es mayor que en el líquido extracelular.

El estudio de los biopotenciales que se establecen sobre la membrana celular es esencial para entender el principio de funcionamiento de muchos instrumentos médicos, que basan su circuitería en la detección de estas señales eléctricas. Algunos de ellos como el electrocardiógrafo, el electroencefalógrafo, el electromiógrafo y el electroretinógrafo, miden directamente los biopotenciales en la superficie de la piel, que no es más que la sumatoria de los voltajes que se generan sobre cada membrana celular involucrada. También el defibrilador, que aplicando estos conceptos, despolariza simultáneamente las células cardiacas (Bahill 1981, Webster 1978).

Los médicos y fisiólogos emplean los datos registrados por estos aparatos para diagnosticar, investigar -o para monitorear continuamente o por cortos periodos el estado del paciente.

REFERENCIAS

- Aston R. 1991. Principles of biomedical instrumentation and measurements. Maxwell McMillan Intern. New York.
- Bahill AT. 1981. Bioengineering, Biomedical, Medical and clinical. Prentice Hall. Englewoods Cliffs. New Jersey. U. S. A.
- Baker JJN. 1990. Biología e investigación científica.
- Fondo Educativo Latinoamericano. México.
- Curtis H. 1983. Biología. Panamericana. México.
- Du Bovy J. 1978. Biomedical electronics. McGraw Hill. New York.
- Ganong WF. 1992. Fisiología médica. 13 ed. El Manual Moderno. México.
- Webster JG. 1978. Medical instrumentation. Applications and design. Houghton Mufflin. Boston. U. S. A.