

El potencial de reposo como estructura disipativa: más allá del modelo de equilibrio

Miguel **Serrano-Reyes**
José **Bargas**

En todas las células vivas existe una diferencia de voltaje a través de la membrana plasmática; es decir, cada célula es una batería que almacena energía potencial eléctrica lista para ser utilizada. Esta energía potencial es el resultado de gradientes iónicos mantenidos de manera contrapuesta, que se acercan a, pero no alcanzan, el equilibrio electroquímico. Se trata en realidad de un desequilibrio que se mantiene relativamente estable gracias al transporte activo de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa (Skou, 1957), entre otros intercambiadores iónicos, y que requiere un flujo continuo de energía metabólica para sostenerse. Este tipo de sistema se conoce en termodinámica de no-equilibrio como *steady-state*, que aquí preferimos traducir como “estado estable” en lugar del más común “estado estacionario”, por ser más claro en español y por usarse frecuentemente en otros fenómenos fisiológicos. En muchas clases de células excitables y no excitables, los intercambios a través de la membrana se deben a flujos iónicos y metabólicos que fluctúan continuamente alrededor de un valor llamado “potencial de reposo”. En las células excitables, como fibras musculares, neuronas o células endocrinas, las fluctuaciones de las corrientes iónicas transmembranales producen fenómenos tales como los potenciales de acción.

En células como las fibras cardíacas o las neuronas respiratorias, el potencial de membrana oscila, disparando potenciales de acción de manera continua y formando ciclos que también son relativamente estables, sin un “potencial de reposo” definido. Lejos de representar inactividad celular, como el nombre “reposo” sugiere, el potencial de membrana es una estructura disipativa en estado dinámico (Prigogine, 1969), esencial para la vida. Las estructuras disipativas son sistemas que mantienen su organización mediante el flujo continuo de energía y materia; por ello, cuando los gradientes iónicos se disipan de manera irreversible, la célula muere.

Durante más de un siglo, los textos de fisiología han descrito este fenómeno como un estado de equilibrio electroquímico en el cual la permeabilidad selectiva distribuye iones pasivamente (sin requerir energía), lo que genera gradientes de concentración a través de la membrana y, como consecuencia, el potencial de reposo. Este modelo crea un balance aparente entre las fuerzas que impulsan a disiparse estos gradientes iónicos. El balance se predice con la ecuación de Nernst para el equilibrio electroquímico de cada ion y con la suma ponderada de cada uno de los potenciales de equilibrio de los mismos iones, dada por la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz, donde el factor de ponderación es la permeabilidad selectiva para cada ion, lo que arroja valores que concuerdan razonablemente con la medición experimental. Por ello, este modelo es la visión didáctica estándar.

Sin embargo, esta representación es conceptualmente incompleta. Para empezar, parte de la base de que los valores de los gradientes iónicos ya están presentes; basta introducirlos en la ecuación para obtener como resultado el valor del potencial. Pero la evidencia experimental demuestra que el potencial de reposo es incompatible con un equilibrio electroquímico verdadero, pues, como sucede con las estructuras disipativas, requiere de un consumo continuo de energía para mantener su valor (Attwell y Laughlin, 2001). El potencial de reposo se disipa rápidamente cuando se interrumpe el suministro de ATP o se bloquea la bomba de Na^+/K^+ (Gorman y Marmor, 1974). Como

muchos fenómenos fisicoquímicos, el potencial de reposo es un estado estable fuera del equilibrio que, para mantenerse, necesita un influjo continuo de energía.

Una suerte de contradicción conceptual resulta de la terminología usada: “reposo”, “equilibrio”, cuando, en rigor termodinámico, se trata de un estado estable fuera del equilibrio. Aclarar esta ambigüedad no es una mera curiosidad académica. Como se verá a continuación, influye en cómo interpretamos experimentos, diseñamos modelos teóricos y comprendemos los principios fundamentales del funcionamiento celular.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Para entender cómo surgió esta ambigüedad conceptual, resulta útil revisar la evolución histórica de las ideas acerca del potencial de reposo.

En 1902, Julius Bernstein formuló la hipótesis que propone que la membrana celular es selectivamente permeable al potasio. Según esta idea, el potencial de reposo debía coincidir o ser muy cercano al potencial de equilibrio (de Nernst) para el ion K^+ , calculable a partir de la relación entre las concentraciones intra y extracelulares del ion. La elegancia conceptual es notable: un solo ion y una sola ecuación explican la polarización eléctrica de las células. Para valores típicos, la ecuación de Nernst predecía un potencial cercano a -90 o -80 mV, próximo a los valores medidos en muchas células: entre -60 y -80 mV. La discrepancia se atribuyó, durante décadas, a limitaciones experimentales. Así, el modelo de Bernstein dominó el campo durante las primeras cuatro décadas del siglo XX.

Una anomalía apareció con los trabajos pioneros de Alan Hodgkin y Andrew Huxley en 1939, quienes realizaron registros intracelulares en el axón gigante de calamar. Observaron que, durante el potencial de acción, la membrana no solo perdía su polarización, sino que esta se invertía, tomando valores positivos de entre +40 a +50 mV, lo que resulta incompatible con el modelo de equilibrio basado únicamente en el ion K^+ .

La solución vino de David Goldman en 1943, quien propuso una ecuación general que considera la suma de los potenciales de equilibrio del potasio, sodio y

cloro, ponderada con las permeabilidades relativas de cada uno de ellos. Refinada posteriormente por Hodgkin y Bernard Katz, la formulación proporciona una aproximación bastante precisa del potencial de reposo y predice el valor que toma este cuando las permeabilidades relativas cambian. El modelo fue completado con la serie de trabajos que culminaron en las ecuaciones de Hodgkin-Huxley (Hodgkin y Huxley, 1952), que describen las conductancias iónicas voltaje-dependientes de manera cuantitativa.

Dado que la ecuación de Goldman-Hodgkin-Katz (ecuación GHK) describe exitosamente el valor del potencial de membrana (V_m) a partir de los gradientes iónicos contrapuestos, el concepto de “equilibrio” continúa utilizándose. De hecho, en muchos textos se llega a plantear una ecuación “equivalente” a la de GHK a partir de un circuito RC, usando conductancias en vez de permeabilidades, y asumiendo que en reposo la corriente transmembranal surge de la suma de las corrientes de cada ion igual a cero; es decir, en equilibrio electroquímico ($I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0$) (Hille, 2001). Es justo reconocer que algunos autores interpretan esta condición como una aproximación de estado estable, no como un equilibrio termodinámico estricto; sin embargo, el lenguaje de “equilibrio” persiste en muchos textos introductorios, lo que genera la confusión conceptual que aquí señalamos.

Al mismo tiempo, se reconoce explícitamente el carácter de no-equilibrio de V_m , pues si la bomba de Na^+/K^+ deja de funcionar, los gradientes iónicos se disipan y el potencial se despolariza. Por lo que, en algunos textos, se adopta la opinión opuesta: V_m es “causado” por la bomba de Na^+/K^+ . Esto se presta a mayor confusión cuando el estudiante lee distintos textos.

En realidad, los flujos iónicos pasivos contrapuestos oscilan cerca del equilibrio, y el transporte activo de la bomba electrogénica parece usar la energía óptima para mantenerlo. Si la bomba cesa, el potencial se despolariza rápidamente (además, hay otros intercambiadores electrogénicos que no mencionaremos aquí). Es decir, la ecuación GHK parte de unos gradientes que ya asumen que la bomba está haciendo su trabajo. La pequeña corriente electrogénica activa que genera la bomba es necesaria para generar la estabilidad de V_m , pues compensa la fuga

hacia adentro del Na^+ y la fuga hacia afuera del K^+ , evitando que los gradientes se disipen. Por tanto, la condición de estado estable no es simplemente $I_{Na} + I_K + I_{Cl} = 0$, sino que debe incluir la contribución de la bomba: $I_{Na} + I_K + I_{Cl} + I_{bomba} = 0$. Esta formulación desplaza el origen del estado estable desde un balance puramente pasivo hacia un equilibrio activo-pasivo, acoplado al metabolismo celular. Esto nos lleva a la modificación de la ecuación GHK propuesta por Clay Armstrong ya en este siglo XXI (Armstrong, 2003), pero que aún no se incorpora en la mayoría de los libros de texto, lo que le da pertinencia al presente artículo.

El problema, para el estudiante que ya cuenta con lenguajes de programación de alto nivel, surge cuando trata de modelar computacionalmente el potencial de reposo ignorando el transporte activo: se tienen que proporcionar valores muy particulares y arbitrarios para las corrientes de fuga de cada uno de los iones predominantes: Na^+ , K^+ y Cl^- . Además, cada uno de los canales dependientes de voltaje tiene contribuciones determinadas de corriente dependiendo del potencial desde el cual se quieran iniciar las simulaciones. Para lograr un “potencial de reposo” desde el cual partir, hay que buscar valores para las corrientes de todos los canales presentes en el potencial objetivo, de manera que la suma de todas genere una corriente neta igual a cero, simulando el equilibrio. Esta condición inicial es necesaria para lograr un “potencial de reposo” que solo se mantiene estable en ausencia de perturbaciones. Pero en realidad, incluir el transporte activo dentro de las corrientes que contribuyen al “potencial de reposo” agrega el elemento termodinámico que depende de la energía metabólica, lo que convierte a la simulación en un sistema disipativo más cercano a la realidad (Krishnan *et al.*, 2015).

EVIDENCIA EXPERIMENTAL

CONTRA EL MODELO DE EQUILIBRIO

Si el potencial de reposo correspondiera a un equilibrio termodinámico verdadero, debería mantenerse indefinidamente sin gasto energético. La evidencia experimental demuestra de forma contundente lo contrario:



• *Dependencia metabólica.* Cuando se bloquea la bomba de Na^+/K^+ con glicósidos digitálicos, los gradientes iónicos de Na^+ y K^+ se disipan gradualmente y el potencial de membrana pierde su polaridad en cuestión de minutos (Gorman y Marmor, 1974). Un equilibrio verdadero sería independiente del transporte activo. Del mismo modo, cuando se bloquea la producción de ATP (e.g., con cianuro), el potencial se disipa rápidamente, aunque este procedimiento afecta múltiples procesos celulares además de la membrana.

• *Magnitud del gasto energético.* Estudios experimentales han estimado que la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, principal responsable de mantener los gradientes iónicos en su estado estable, consume entre 20 % y 75 % del ATP disponible en las neuronas, dependiendo del tipo celular y su nivel de actividad. Esta fracción extraordinariamente alta del presupuesto energético celular resulta difícil de conciliar con la noción de un equilibrio pasivo. De hecho, se ha estimado que, en el cerebro, los potenciales de acción consumen 47 % de energía, los efectos postsinápticos 34 %, y el mantenimiento del potencial de reposo 13 % (Attwell y Laughlin, 2001). Todo este gasto energético es necesario para mantener los valores de gradientes que los estudiantes simplemente introducen en la ecuación

GHK como constantes dadas, sin considerar el trabajo termodinámico continuo que requieren.

• *Densidad energética requerida.* Para restaurar los gradientes iónicos tras la actividad celular, se requieren entre 10^{11} y 10^{12} moléculas de ATP por cm^2 de membrana (Attwell y Laughlin, 2001). Estas magnitudes ilustran el trabajo continuo necesario para contrarrestar la difusión pasiva de iones.

• *Naturaleza dinámica del sistema.* El potencial de membrana presenta fluctuaciones permanentes alrededor de su valor medio debido a la apertura y cierre estocástico de canales iónicos individuales. Estas fluctuaciones, medibles con técnicas de patch-clamp, evidencian un sistema en flujo constante de procesos o fluctuaciones microscópicas, característico de estados dinámicos, no de equilibrios termodinámicos (Prigogine, 1969).

EL PROBLEMA CONCEPTUAL Y SUS IMPLICACIONES

El potencial de reposo no es un equilibrio pasivo, sino una estructura disipativa que requiere suministro metabólico constante para no disiparse (Prigogine, 1969). El equilibrio termodinámico verdadero implica que un sistema ha alcanzado un estado de máxima entropía, sin cambios macroscópicos netos y sin necesidad de trabajo externo para mantenerse. El potencial de reposo exhibe las características



© Maiú Méndez Laville. Quinteto.

opuestas: requiere gasto energético constante, presenta fluctuaciones continuas y se disipa cuando falta el suministro.

En rigor, el equilibrio electroquímico equivaldría a la disipación completa de gradientes iónicos (aumento de entropía) y la inactividad metabólica: una célula muerta. El potencial de reposo, en cambio, representa organización activa mantenida lejos del equilibrio mediante flujos de energía y materia. La simplificación didáctica es útil hasta cierto punto, pero ignora los millones de años que le tomó a la autoorganización de la materia y a la selección natural el generar células vivas.

Es importante notar que, mientras las membranas biológicas mismas (bicapas lipídicas) son estructuras autoensambladas, las funciones de membrana como el transporte y la excitabilidad involucran procesos disipativos que requieren flujo continuo de energía (Goldbeter, 2018).

IMPLICACIONES

- *Para la investigación.* Los modelos teóricos deben incorporar flujos energéticos explícitamente, no asumir condiciones de equilibrio. Los modelos computacionales que ignoran la dinámica de la bomba fallan en capturar características importantes del comportamiento neuronal, incluyendo adaptación

de frecuencia de disparo y transiciones a estados patológicos (Krishnan *et al.*, 2015).

- *Para la interpretación experimental.* Las perturbaciones metabólicas, como la señalización por segundos mensajeros o la activación de receptores acoplados a proteínas G, pueden modificar el potencial de membrana. Por tanto, no deben asumirse “propiedades intrínsecas” celulares sin considerar el contexto metabólico y de señalización. Dado que mucha de esta señalización es constitutiva (activa continuamente a diferentes niveles), las propiedades medidas en células aisladas pueden diferir significativamente de las observadas *in situ*. Esta diferencia subraya la importancia de considerar al potencial de reposo como parte de un sistema disipativo integrado en el contexto celular completo.

- *Para la enseñanza.* Los estudiantes deben tener claro que el “reposo” celular involucra trabajo metabólico continuo, no inactividad (Cardozo, 2016). La confusión terminológica entre “potencial de equilibrio” (que no requiere energía) y el potencial de reposo (que sí la requiere) representa un error conceptual común que debe ser abordado explícitamente en la educación fisiológica. Describir el potencial de reposo como un ‘estado estable con flujo continuo de energía’ ayuda a evitar esta confusión conceptual.



• *Para la modelación computacional.* Decidir conscientemente si se incorpora el transporte activo o no. Para simulaciones de larga duración o actividad repetida, ignorar la bomba conduce a una deriva progresiva del potencial de membrana y eventual falla del modelo (Krishnan *et al.*, 2015).

Reconocer el potencial de reposo como una estructura disipativa integrada en el sistema complejo celular puede ser la puerta de entrada al estudio de los conceptos necesarios para entender otros sistemas, más complejos, alejados del equilibrio termodinámico, lo que permite una comprensión más profunda y precisa de fenómenos fundamentales de la biología celular.

REFERENCIAS

Armstrong CM (2003). The Na/K pump, Cl ion, and osmotic stabilization of cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100(10):6257-6262. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0931278100>.

Attwell D and Laughlin SB (2001). An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 21(10):1133-1145. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004647-200110000-00001>.

Cardozo D (2016). An intuitive approach to understanding the resting membrane potential. *Advances in Physiology Education* 40(4):543-547. DOI: <https://doi.org/10.1152/advan.00049.2016>.

Goldbeter A (2018). Dissipative structures in biological systems: Bistability, oscillations, spatial patterns and waves. *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 376(2124): 20170376. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsta.2017.0376>.

Gorman AL and Marmor MF (1974). Long-term effect of ouabain and sodium pump inhibition on a neuronal membrane. *The Journal of Physiology* 242(1):37-47. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1974.sp010693>.

Hille B. (2001). *Ion channels of excitable membranes* (3rd ed.). Sunderland, Massachusetts USA: Sinauer Associates.

Hodgkin AL and Huxley AF (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology* 117(4):500-544. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>.

Krishnan GP, Filatov G, Shilnikov A and Bazhenov M (2015). Electrogenic properties of the Na⁺/K⁺ ATPase control transitions between normal and pathological brain states. *Journal of Neurophysiology* 113(9):3356-3374. DOI: <https://doi.org/10.1152/jn.00460.2014>.

Prigogine I (1969). Structure, dissipation and life. In M. Marois (Ed.), *Theoretical Physics and Biology* (pp. 23-52). Amsterdam: North-Holland Publishing Company.

Skou JC (1957). The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochimica et Biophysica Acta* 23(2):394-401. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-3002\(57\)90343-8](https://doi.org/10.1016/0006-3002(57)90343-8).

Miguel Serrano-Reyes
Facultad de Ingeniería
Universidad Nacional Autónoma de México
mserrano@ifc.unam.mx

José Bargas
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México