

Acerca de los números y las duraciones de un fenómeno fisiológico

Qué es, pues el tiempo?

Sé bien lo que es, si no se me pregunta.

Las Confesiones de San Agustín, libro 11, capítulo 14

La definición del tiempo es elusiva, para algunos una abstracción o un enigma que existe en nuestras mentes. Por siglos, su sentido y su dirección, irreversibilidad condicionada por el segundo principio de la termodinámica, han mantenido despiertos detrás de su cola a pensadores, literatos y científicos mostrando además la preocupación por el principio y el fin de las cosas¹. Ahí está el tiempo, en los relojes internos de nuestros organismos, en los estratos de las montañas, en los latidos del corazón y en los anillos de los troncos de los árboles. Para muchos es dinero, lo consagran los místicos en los eternos retornos de los ciclos de la naturaleza, Borges lo imagina en una serie infinita² y nada nuevo hay bajo el sol se lee en el Eclesiastés. Absoluto para Newton; Einstein lo relativiza al observador en movimiento. Nuestra intención es más simple que ahondar en la definición o el significado del tiempo; el autor no tiene idoneidad para ello; sólo detallará una serie de intervalos analizados durante la realización de un acto fisiológico, un movimiento muscular, un sujeto que saluda con la mano, y la ubicará en una escala. De esta forma se ilustrará con cierta perspectiva las duraciones de los fenómenos que intervienen en el mismo, algunas de una brevedad extraordinaria, capaces de inhibirnos de pensar en ellas y que al igual que con sus opuestos, los portentosos tiempos geológicos, el "deep time", nos revelan una naturaleza oscura e inquietante.

Además de años, días, horas y sus divisiones, utilizamos prefijos que anteponeamos a la unidad, el segundo(s), para expresar la duración de un fenómeno en minúsculas partes. Comenzamos con el milisegundo (ms, 10^{-3} s) y luego vamos disminuyendo en pasos de mil: los microsegundos (μ s, 10^{-6}), los nanosegundos (ns, 10^{-9}), picosegundos (ps, 10^{-12}) hasta finalizar con el femtosegundo (fs), la milésima parte de la millonésima de una millonésima parte de un segundo (10^{-15}): maravillosas cifras con que la física mide fenómenos que ocurren en los átomos. Al estilo de algunas secciones publicadas hace años en los periódicos como el Divúlguelo o Sabía Ud que...? calculamos que hay más femtosegundos en un segundo que segundos en los últimos 31 millones de años.

Recordemos que un billón representa diferentes cantidades de acuerdo a los países y a la instrucción de cada autor. Es un millón de millones (10^{12}) en la mayoría de los países (el nuestro incluido) mientras que en los EE.UU, Rusia y Francia, un billón es un millar de millones (10^9); persisten las contradicciones en la literatura y, por supuesto, en las traducciones. Debido a su significado ambiguo y peligrosidad, pensemos en nuestra deuda externa, se debe utilizar en su lugar la notación científica.

Como dijimos, nuestro ejemplo es el acto de ejecutar un movimiento volitivo, saludar con la mano. Entrando en tema, las neuronas y las moléculas asociadas a ellas, receptores, canales iónicos, enzimas y proteínas regulatorias, son los constituyentes básicos del sistema nervioso. Su función consiste en una actividad eléctrica relativamente estereotipada y codificada en forma de potenciales de acción, rápidos cambios en la diferencia de potencial celular que, como impulsos nerviosos, se propagan por

las dendritas y axones de las neuronas³. La velocidad a la que lo hacen, menor a 120 m/s, es modestísima comparada con la conducción eléctrica en un cable, cercana a la de la luz; la neurona es una pobre conductora pero evidentemente útil. Nos detenemos brevemente –el adverbio viene al caso– para considerar que el potencial de acción requiere de un rápido movimiento de Na⁺ y/o Ca²⁺, una corriente dirigida hacia el interior celular, a través de canales que se activan en menos de 1 ms luego de un estímulo y que en 100 ns lo atraviesan; una salida de K⁺ por canales específicos es responsable de la repolarización celular. En las sinapsis o en la unión neuromuscular esta actividad eléctrica se traduce a otro tipo de energía, una actividad química por medio de la liberación en la hendidura sináptica de moléculas neurotransmisoras, fenómeno que sigue a la entrada de Ca²⁺ a la terminal nerviosa por medio de canales activados por la onda despolarizante. Los neurotransmisores se unen a los receptores en la célula postináptica excitando o inhibiendo a la misma y así la señal eléctrica se transmite de una célula a otra^{4, 5, 6}.

Medimos en forma directa o estimamos las duraciones de los distintos procesos, desde la corteza cerebral al músculo y las ubicamos en una tabla con el logaritmo decimal de la duración en segundos, el

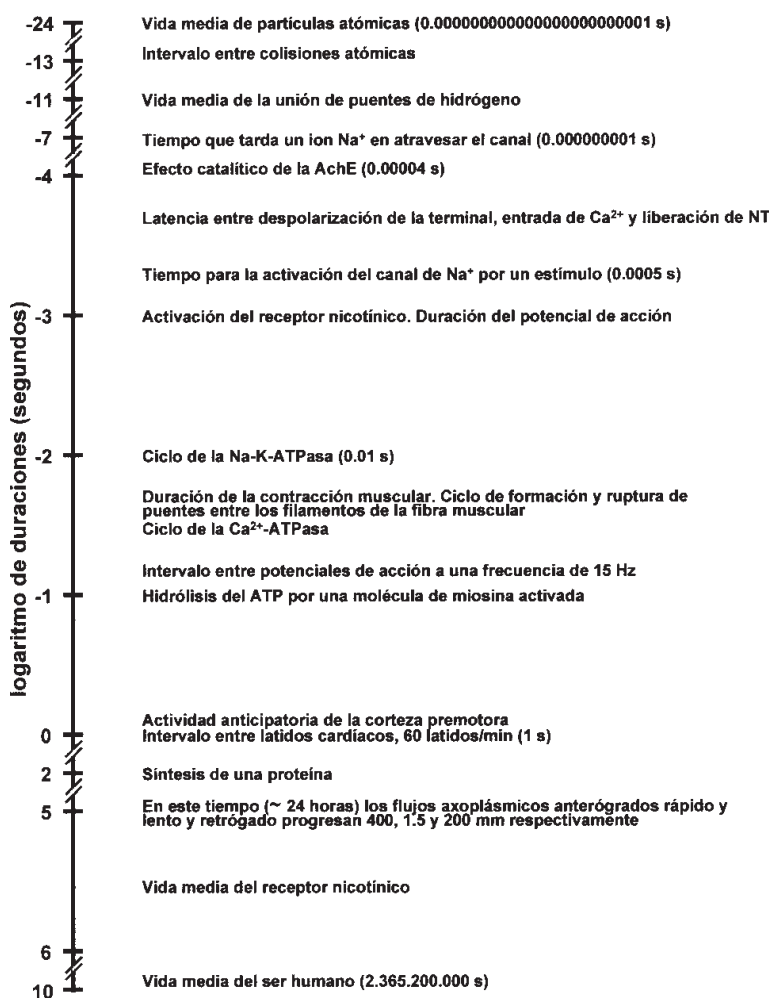


Fig. 1.– Fenómenos expresados como logaritmos decimales de su duración en segundos (entre paréntesis figuran algunas duraciones en segundos, s; NT: neurotransmisor

objetivo es el de comprimirla y de este modo abarcar el rango de duración de las mismas (Fig. 1); Hille ha utilizado una tabla similar para describir los fenómenos relacionados con la actividad de las proteínas⁷. La escala Richter que mide los movimientos sísmicos es logarítmica y explica por qué una pequeña diferencia en sus valores puede significar que una ciudad fue sólo conmovida o destruida por un terremoto.

En una escala uniforme o lineal, la distancia entre dos cotas sucesivas es igual a lo largo de la escala y por esto, la distancia entre el origen y la cota es directamente proporcional al valor que representa. En una escala logarítmica, la distancia entre la cota y el origen es proporcional al logaritmo del valor que representa. Conocemos la escala logarítmica al definir pH, aunque para el caso del pH plasmático, con un rango tan estrecho, es innecesaria y caprichosa, la notación de la concentración de H^+ en nanomoles por litro (nM/l) es más simple y demostrativa. Con un pH 7.4, la concentración de protones es de 40 nM/l; ¿tenemos presente que un aumento o disminución de 0.2 unidades a partir de este pH (7.6 y 7.2) significa una disminución y un aumento del 63 y 58% respectivamente en la concentración de protones (25 y 63 nM/l)? De paso, vemos que estos cambios no son proporcionales a los de unidades de pH.

Volviendo a nuestra escala, requerimos del lector un pequeño esfuerzo, una operación matemática para conocer, en la escala con logaritmos el valor de la duración en segundos. Si un fenómeno tiene asignado un 2, su duración es 100 segundos ($2 = \log z$, ya que por definición de logaritmo $z = 10^2 = 100$). Si su valor es 3, 1 000 s. Cuando el logaritmo es negativo, la duración es menor de 1 s; -24 nos indica que luego de la coma (o punto) decimal hay 23 ceros. En resumen, cada unidad en la escala representa un cambio de 10 veces en la duración o, en otras palabras un orden de magnitud, cuya estimación, una de las más importantes herramientas en la ciencia, permite dar respuestas a preguntas sobre la naturaleza que de otra forma serían prácticamente intratables. Como valores extremos en el rango de la escala se muestran fenómenos como el de las partículas creadas por combinaciones de quarks, diminutos constituyentes de la materia (saltamos sobre la teoría de las cuerdas) con una vida media en el orden de 10^{-24} s hasta la del ser humano: 75 años, que expresadas en s y tomando su logaritmo es aproximadamente 9.37 ((log de 2 365 200 000 (60 x 60 x 24 x 365 x 75)). Entre esos valores extremos hay 34 órdenes de magnitud de diferencia. Digamos que, en una notación de este tipo, el tiempo de gestación del embrión humano es de 7.37, separado en meses por dos órdenes de magnitud con el de la vida media del ser humano: nueve meses uno, novecientos el otro.

No pudiendo encontrar un cero, en forma arbitraria lo hacemos midiendo el intervalo entre latidos del corazón de nuestro sujeto que por alguna razón está bradicárdico, con una frecuencia cardíaca de 60 por minuto ($\log 1 = 0$).

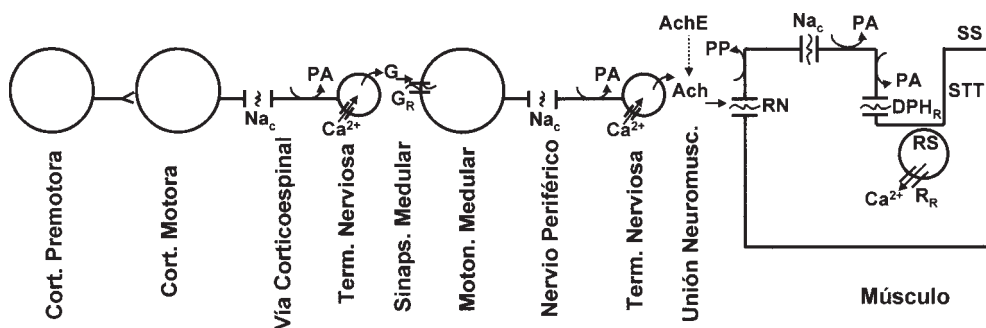


Fig. 2. – Esquema de la cadena de estructuras que participan en el acto motor. Na_c , Ca_c , G_R : Canales de Na^+ , Ca^{2+} y receptores para glutamato (G) respectivamente. PA: potencial de acción. PP: potencial de placa. RN: receptores nicotínicos. ACh: Acetilcolina. AchE: acetilcolinesterasa. SS: sarcolema superficial. STT: sistema tubular transverso. RS: retículo sarcoplásmico. DPH_R , R_R : Receptores de dihidropiridina y rianodina.

Dada esta explicación presentamos a los principales protagonistas de nuestro fenómeno que se exteriorizará en un movimiento de la mano, considerando varias etapas para facilitar las cosas (Fig. 2): 1) La actividad de la corteza cerebral; 2) la proyección de la corteza hasta la médula espinal heterolateral; 3) la sinapsis a nivel de la médula espinal; 4) la propagación del estímulo por los nervios raquídeos; 5) la unión neuromuscular; 6) la activación de la fibra muscular.

Comenzamos con la actividad eléctrica anticipatoria en la corteza premotora, con una duración de 800 ms (en nuestra escala = -0.10). Desde la corteza cerebral motora, la señal eléctrica es transmitida a unos 60 m/s por cada uno del millón de fibras que forman la vía corticoespinal. La vía finaliza en las motoneuronas de la médula cervical, probablemente con liberación de glutamato y aspartato⁸ y la señal eléctrica es retransmitida hasta los músculos por los axones que forman parte de los nervios a una frecuencia máxima de 25-50/s. En la zona de la placa o unión neuromuscular, un retardo de 200 μ s separa la entrada de Ca^{2+} a la terminal nerviosa y la liberación de acetilcolina (ACh), el neurotransmisor. Dos moléculas de ACh activan durante 1 ms a los receptores nicotínicos, que a diferencia de los muscarínicos, tienen un canal iónico formando parte de su estructura, posibilitando el movimiento de iones por su gradiente electroquímico y un cambio eléctrico en la membrana. De la acción de múltiples moléculas de ACh liberadas en forma sincrónica sobre la población de receptores se genera un potencial localizado y gradual, el potencial de placa. Ya estamos en la fibra muscular, la ACh es hidrolizada por la acetilcolinesterasa y, de este modo los receptores nicotínicos pueden ser activados nuevamente.

Retomando el hilo, al potencial de placa le suceden un potencial de acción que se propaga a una velocidad de 1-10 m/s por el sarcolema superficial y por el sistema tubular transversal (STT) de la fibra muscular, invaginaciones del sarcolema en estrecha relación con las vesículas del retículo sarcoplásmico (RS). Por una serie de pasos que involucran la participación de receptores ubicados en el STT, (receptores dihidropiridina, DHP, su ligando experimental) se activan los canales de Ca^{2+} asociados a los receptores de rianodina (el alcaloide utilizado como marcador, al igual que la cafeína), ubicados en las membranas del RS. Le siguen una salida de Ca^{2+} desde las vesículas del RS hacia el interior de la fibra, la actividad de ATPasa de la miosina que se incrementa al unirse con la actina, produciéndose el acortamiento de los sarcómeros, de la fibra muscular, del músculo, el movimiento articular y nuestro sujeto saluda con la mano.

Una serie de mecanismos de transporte activo (Na-K-ATPasa, Ca-ATPasa) presentes en las membranas celulares e intracelulares restablecen los gradientes iónicos de las células que han sido excitadas. El transporte de sustancias y membranas por el interior de los axones, desde el soma neuronal, en donde se localizan la mayoría de los genes, mantienen el trofismo y suplen elementos fundamentales para las terminales nerviosas y un flujo retrógrado, dirigido hacia el soma neuronal, también contribuye a estas funciones tróficas. El recambio de los constituyentes de las membranas es variable, los receptores nicotínicos son los mejor estudiados, con una vida media de varios días (5-7 días) mientras que la síntesis de una proteína, como las que constituyen las subunidades de los canales iónicos y receptores, se completa en 0.5-4 minutos, dependiendo del tamaño de la misma^{9, 10}.

En el tratamiento de los procesos de este simple movimiento no consideramos el número de neuronas que participan en su ejecución ni sus patrones de conexiones espacio-temporales. Tampoco el papel de las células gliales ni la coliberación de otras sustancias, además del neurotransmisor, por la terminal nerviosa. Simplemente describimos los tiempos de distintos fenómenos en que se basa el acto motor, en forma secuencial, esquemática y quizás algo ingenua. Así conviene a nuestro objetivo.

Un conocimiento intelectual, abstracto de los grandes y pequeños números, es relativamente sencillo; pero la duración de un fenómeno es relativo a los que el ser humano aísla en las secuencias por la que transcurre su vida. Sabemos cuántos ceros debemos escribir a la derecha del 1 para tener un millón

o cuántos ceros luego de la coma (o punto) para una millonésima parte de algo; asimilar esos números es otra cosa. Unas pocas decenas de ms pueden ser representadas por el parpadeo, un abrir y cerrar de los ojos, en tanto que nos conformamos con una aproximación auditiva al milisegundo con el cierre del diafragma de una cámara fotográfica operando a gran velocidad; una décima de ese valor compromete seriamente su percepción, su inteligibilidad. Prosperan los ejemplos con los grandes números, cualquier cantidad, por ejemplo, mayor a 5 000 años, 50 000 o 50 millones de años maravillan y son capaces de paralizar nuestro entendimiento. Ante la imposibilidad de absorber esas cifras, de movernos con ellas de una manera sensorial más allá del registro intelectual, echamos mano a las metáforas. Carl Sagan en la serie televisiva Cosmos¹¹ redujo a 365 días los 15 000 millones (¿?) de años transcurridos entre el Big Bang y nuestros días. En ese calendario cósmico, veinte años no son nada ya que los 10 años de la guerra de Troya quedarían reducidos a un abrir y cerrar de ojos (21 ms). Los primeros homínidos aparecen sobre la Tierra en las últimas horas del 31 de diciembre y 11 s antes de finalizar el año, escrita la primera tableta en Sumeria. Concluimos con la metáfora de John McPhee y es la siguiente. McPhee solicita que comparemos a la historia de la Tierra con la distancia entre las puntas de los dedos de las manos en un sujeto que ha abierto y extendido sus dos brazos. Un único paso de una lima por las uñas de una mano borraría la historia del hombre sobre la Tierra¹². Quizás la mente humana no esté preparada para comprender estas cantidades y sólo nos conformamos con medirlas, en forma obsesiva, asignándole números al tiempo que pasa, pero esto es sólo una especulación y cautamente preferimos no entreverarnos en el asunto.

A los que puedan estar interesados o a los curiosos les informamos que existen 10^4 tipos de neuronas, que 10^{11} es el número de neuronas que componen el cerebro y que igual número de estrellas ocupan nuestra galaxia, que cada neurona establece sinapsis con otras 1 000, con que el número total de contactos es de 10^{14} y que la longitud de la totalidad de los axones alcanza los 320 000 kilómetros, un poco menos que la distancia entre la Tierra y la Luna^{4,5}.

Se nos acaba el tiempo. Solemos decir que éste es un tirano, un predador con el que confrontamos y, ponemos punto final a nuestra nota que puede leerse en aproximadamente 30 minutos, 3.25 en nuestra notación logarítmica.

Basilio A. Kotsias

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina,
Universidad de Buenos Aires

- Gould SJ. Time's arrow, time's cycle. London: Penguin Books, 1991.
- Borges JL. El jardín de senderos que se bifurcan. Ficciones, Buenos Aires; Emece, 1967.
- Larkum ME, Zhu JJ, Sakmann B. A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature* 1999; 398: 338-41.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. Tercera edición. New York: Elsevier 1991.
- Stevens CF. Reworking an old brain. *Current Biol* 1993; 3: 551-2.
- Sheng Z-H, Rettig J, Cook T, Catterall WA. Calcium-dependent interaction of N-type calcium channels with the synaptic core complex. *Nature* 1996; 379: 451-4.
- Hille B. Ionic channels of excitable membranes. 2^o Edition. Sunderland MA: Sinauer 1992.
- Shaw PJ, Chinnery RM, Ince PG. (3H) D-aspartate binding sites in the normal human spinal cord and changes in motor neuron disease: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1994; 655: 195-201.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. 3^o edition. New York: Garland, 1994.
- Stryer L. Biochemistry. 4^o Edition. New York: Freeman 1995.
- Sagan C. Cosmos. Capítulo 1. Video Colección Descubrir. Buenos Aires: Perfil, s/f.
- McPhee J. Basin and Range. New York: Farrar, Strauss and Giroux, 1998.