

El cambio continuo caracteriza tanto a los organismos vivos como a su medio ambiente. Muchos de estos cambios ocurren irregularmente y son, por lo tanto, aperiódicos. Ejemplos de éstos son las variaciones irregulares en temperatura, humedad y otros factores físicos asociados con los sistemas

meteorológicos. Aperiódicas son también las fluctuaciones biológicas que se originan como respuesta a dichos cambios ambientales.

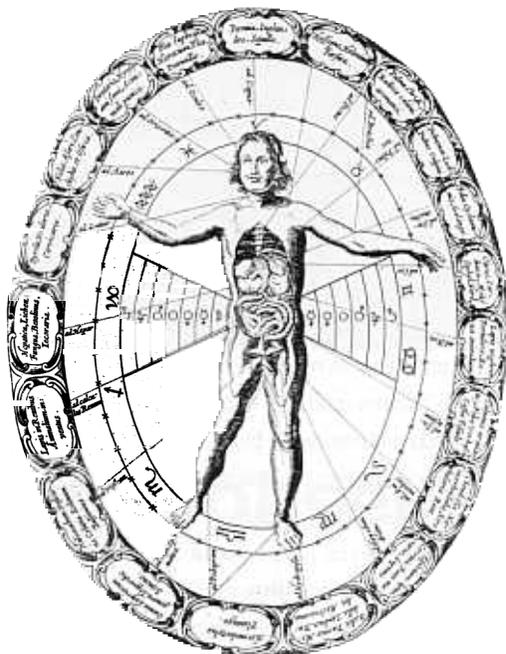
Por lo contrario, existen variaciones ambientales periódicas, es decir, cambios regulares que se repiten a intervalos constantes de tiempo. Ejemplos

conspicuos de periodicidad ambiental son las fluctuaciones naturales en las horas diarias de luz y oscuridad y las mareas. Las variaciones diarias y mareales en plantas y animales que responden y se ajustan a estos cambios ambientales son, por lo tanto, periódicas.

Las variaciones rítmicas encontradas en los sistemas vivientes abarcan un amplio espectro de frecuencias. Las hay de muy alta frecuencia, como el batir de las alas de los insectos (20-2000 ciclos por segundo), las ondas cerebrales (1-60 ciclos por segundo), la contracción cardíaca (20-100 ciclos por minuto) o el ritmo respiratorio (4-250 ciclos por minuto).

Otros ritmos biológicos presentan sólo unos pocos ciclos diarios. Ejemplo de ello son las variaciones en actividad de los recién nacidos, en los estadios del sueño en los adultos, en el crecimiento espiralado de las plantas o en varias funciones fisiológicas durante la enfermedad. Periodos aún mayores (de varios días a varios años) comprenden las recurrencias de fiebre en el paludismo, o los ritmos reproductivos en los mamíferos, o en las guerras y en la prosperidad económica de las sociedades humanas. Estas fluctuaciones periódicas funcio-

## Cronobiología humana:



# en busca del tiempo perdido

¿Por qué imaginar una sola serie de tiempo? Yo no sé si la imaginación de ustedes acepta esa idea.

JORGE LUIS BORGES

DIEGO A. GOLOMBEK

nales en los seres vivientes se dan en cada nivel de organización (desde el celular a la actividad del organismo como un todo), incluso el social.

El estudio de los ritmos biológicos data del siglo XVIII; éste se inició en el campo de la botánica y fue extendi-

do a los animales hasta comienzos del siglo pasado. Extrañamente, fue un astrónomo quien realizó los primeros experimentos cronobiológicos, De Mairan con su *Mimosa pudica*, y la verdad es que nadie le creyó demasiado. Anteriormente se creía que el ambiente determinaba los cambios en los sistemas vivientes y, por lo tanto, que todo proceso periódico debía ser considerado una respuesta a las variaciones cíclicas del entorno. Anteriormente, todo era más fácil.

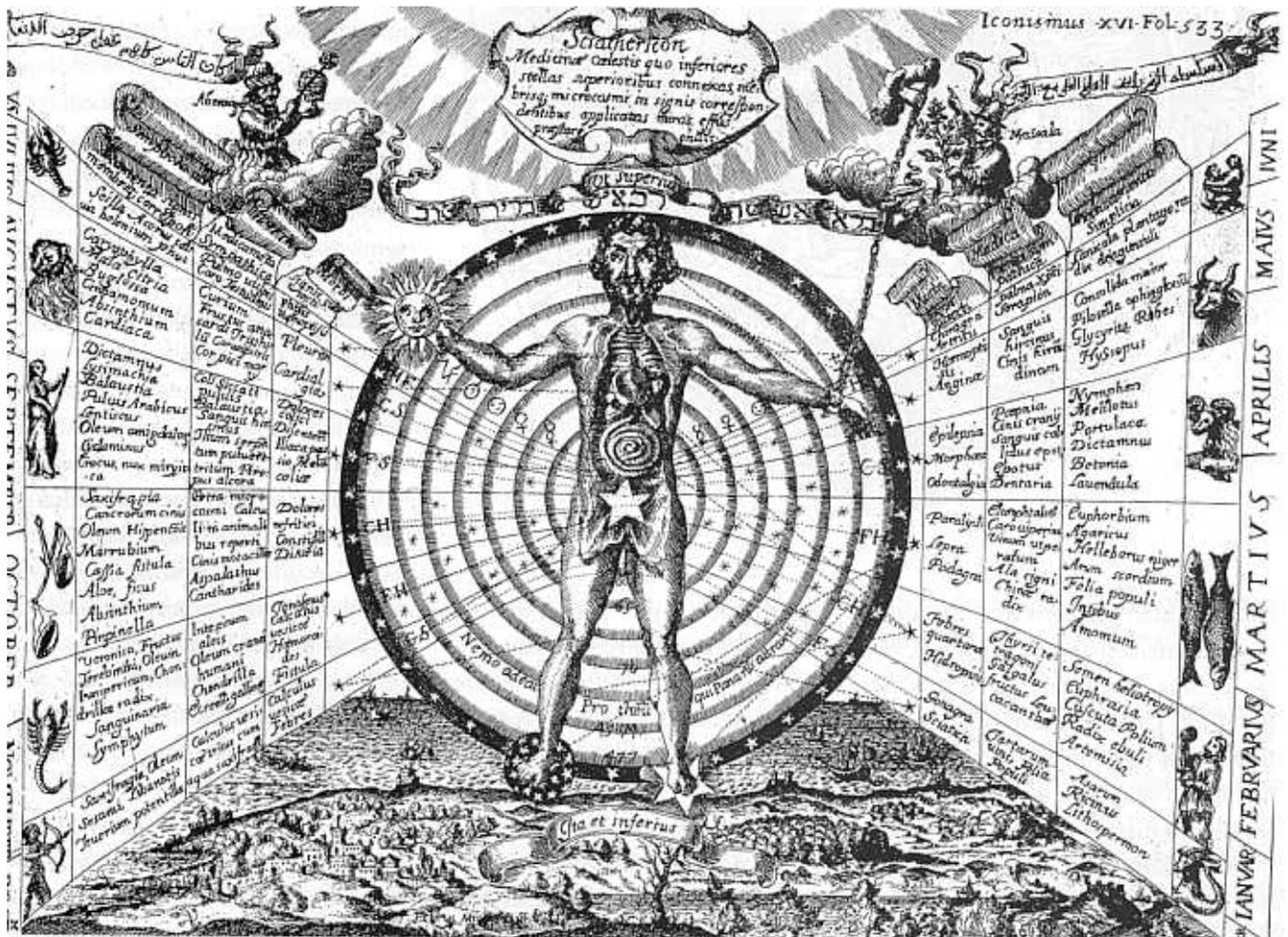
Fue a finales del siglo XIX cuando aparecieron las primeras descripciones sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores en turnos o en soldados durante sus guardias. Hacia 1930 se fundó la primera sociedad científica dedicada al estudio del

los ritmos biológicos (*Society for Biological Rhythms*). En 1960, organizado por Colin Pittendrigh, tuvo lugar el primer simposio sobre ritmos biológicos en Cold Spring Harbor, Estados Unidos, evento considerado como el nacimiento oficial de la cronobiología.

Así, se ha establecido que estos fenómenos biológicos comprenden dos categorías: aquellos que se correlacionan con cambios periódicos del planeta (los ciclos geofísicos) y aquellos que no presentan tal correlato. Son ritmos biológicos correlacionados con el movimiento terrestre los relacionados con las mareas, los días, los meses o los años, pues relacionan la actividad del organismo a fluctuaciones de su hábitat producidas como consecuencia de los ciclos geofísicos. Es-

tos ritmos poseen propiedades que los diferencian significativamente de otros con menor correlato cíclico externo, como el de la frecuencia cardiaca o el de los movimientos respiratorios.

Veamos algunas de las diferencias entre ambos tipos de ritmos. En general, los ritmos con poco correlato con los ciclos externos, como el de la frecuencia cardiaca o respiratoria, presentan reacciones rápidas en respuesta a cambios inmediatos en el medio interno o externo (modificaciones posturales, presencia de drogas u otros agentes químicos, cambios en la temperatura corporal o en el metabolismo). Forman parte de la red de reacciones que median la homeostasis reactiva, esto es, el concep-



to fisiológico acuñado por William Cannon a comienzos de siglo xx para denominar a los factores que mantienen el estado de equilibrio del organismo. En el modelo propuesto por Cannon, los mecanismos homeostáticos reaccionan ante los factores que atentan contra este estado de equilibrio, restituyéndolo.

Por el contrario, las variaciones rítmicas que tienen correlatos geofisi-

cas en las funciones fisiológicas, que no reaccionan sino anticipan las perturbaciones predecibles, ha conducido a que el término homeostasis se utilice hoy en un sentido doble. Son homeostáticas no sólo las estrategias que permiten al organismo una respuesta apropiada ante cambios en el medio ambiente (homeostasis reactiva, al modo de Cannon), sino también las respuestas temporales (ritmos bio-

nos, cuya periodicidad fluctúa alrededor de veinticuatro horas, han sido los más estudiados. Por ejemplo, en el hombre la alternancia diaria de sueño y vigilia se acompaña de numerosos ritmos diarios en la función neural y endocrina. Se producen variaciones diarias en la temperatura corporal, frecuencias respiratorias y cardiacas, y en la presión y composición de la sangre, así como en otras varias funciones corporales.

En ausencia de patrones ambientales definidos (luz u oscuridad constantes) se dice que el organismo está en libre curso o *free running*, mostrando variaciones con un periodo cercano ("circadianas") al experimentado antes del aislamiento. Esta observación sugiere la existencia de un "reloj endógeno", cuya periodicidad es de aproximadamente veinticuatro horas (ca. veinticuatro horas). De esta manera los factores ambientales actúan como sincronizadores biológicos, ajustando la periodicidad del reloj circadiano a la de exactamente veinticuatro horas del medio ambiente. Estos relojes circadianos están presentes en todos los seres vivos.

#### Características de los ritmos biológicos

Una importante propiedad de los ritmos circadianos es la plasticidad ante la presencia del sincronizador externo, o *zeitgeber*, del alemán "dador de tiempo". Los ritmos circadianos están así constantemente sincronizados a veinticuatro horas por la influencia del o de los *zeitgebers* ambientales.

El sincronizador ambiental más poderoso, tanto para los animales como para las plantas, es el ciclo luz-oscuridad, al que se suman, en los mamíferos, otros factores sociales y ambientales. Los *zeitgebers* secundarios, como la disponibilidad de alimentos, ruido o la temperatura, afectan

cos presentan periodos fijos y son relativamente resistentes a cambiar su frecuencia ante las drogas o la temperatura. La extraordinaria estabilidad de los periodos de estos ritmos biológicos se debe a que no son consecuencia directa de los cambios en el medio ambiente, sino que dependen de un mecanismo endógeno. La existencia de tales variaciones rítmicas

lógicos) que permiten al organismo predecir el momento de probable aparición de los estímulos ambientales y así iniciar de antemano las respuestas correctivas adeudas (homeostasis predictiva).

Podemos, por lo tanto, definir a un ritmo biológico como la variación regular de una función biológica en el curso del tiempo. Los ritmos circadia-



significativamente a los ritmos circadianos en muchas circunstancias.

Existe un rango limitado de periodicidades sobre las cuales un *zeitgeber* determinado puede sincronizar el reloj endógeno. Mediante el uso de curvas de respuesta de fase es posible estudiar el efecto de un estímulo sobre la fase de un marcador del sistema circadiano como es la actividad locomotora, dependiendo del momento en que el estímulo se aplique. La luz, por ejemplo, produce una curva de fase característica cuando se aplica en condiciones de oscuridad constantes. Si el pulso de luz se da cerca del comienzo de la fase de actividad produce un avance de fase del ritmo; en cambio, si se aplica al final de la actividad, o el comienzo de la fase de inactividad, lo retrasa.

Por su parte, la melatonina, la "hormona de la oscuridad", presenta una curva de respuesta de fase opuesta a la de la luz: su administración en horas de la mañana atrasa el periodo del ritmo, mientras que por la tarde produce adelantos de fase. De aquí surge la aplicación terapéutica de la melatonina en los cuadros de desincronización circadiana.

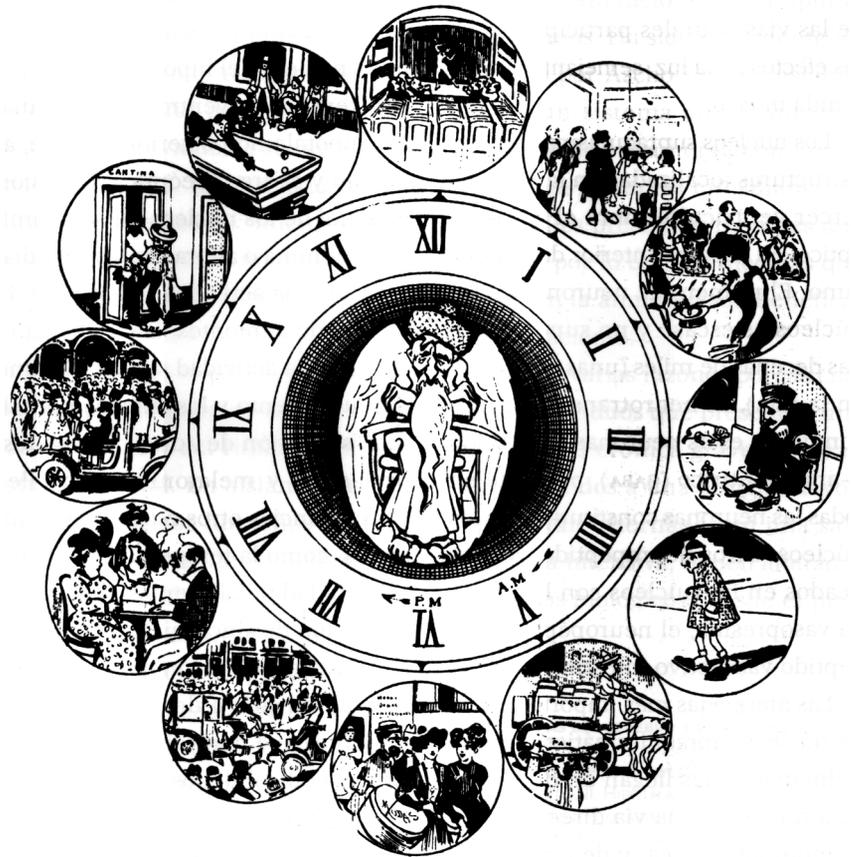
En todos los casos las curvas de respuesta de fase indican que durante una parte temporalmente significativa del ciclo diario los estímulos son ineficaces para modificar el periodo circadiano. Los periodos de sensibilidad se dan alrededor de las transiciones luz-oscuridad.

Distintos estudios realizados durante los últimos diez años indican que la mayoría de los tipos celulares de un organismo pluricelular expresan ritmicidad circadiana. En los organismos pluricelulares el conjunto de células que muestra oscilación circadiana en órganos y tejidos está sincronizado por un nivel jerárquicamente superior, el oscilador primario, sobre

el cual el *zeitgeber* tiene un efecto más o menos directo. En los mamíferos y las aves este oscilador maestro se halla en el hipotálamo, es decir, en los núcleos supraquiasmáticos.

La primera variedad de mamíferos con una mutación en el periodo de oscilación del sistema circadiano ha sido una cepa de hámsteres con un periodo endógeno mucho más corto que el normal (20-22 h vs 23.5 h).

o en todas las células de un organismo pluricelular. Lo que sí puede afirmarse es que en el conjunto de osciladores unicelulares presentes en un organismo pluricelular, se revela un orden jerárquico claramente definido, que hace que algunos osciladores "jerarquizados" por su localización anatómica o en su control sobre vías de comunicación desempeñen las funciones de un "reloj" con capacidad pa-



Recientemente se ha identificado un mutante semejante en ratones, especie más conocida desde el punto de vista genético, y que, por lo tanto, abre la probabilidad de obtener animales transgénicos que faciliten la realización de estudios de expresión génica circadiana. No sabemos, por el momento, si tales genes están activados en unos pocos tipos celulares

ra sincronizar los restantes componentes rítmicos celulares.

#### Organización del sistema circadiano

En los mamíferos, el sistema circadiano está compuesto por: a) un componente visual, integrado por fotoreceptores acoplados a vías visuales que median la sincronización; b) es-

estructuras marcapasos que generan la señal circadiana, y c) vías eferentes desde los marcapasos a los sistemas efectores. Con relación a los marcapasos circadianos, a comienzos de la década de los setentas se demostró que la destrucción de los núcleos supraquiasmáticos produce la desaparición de numerosos ritmos circadianos en roedores. Por otra parte, las neuronas de estos núcleos mantienen, *in vitro*, su actividad eléctrica sin modificación y muestran una curva de respuesta de fase ante la estimulación de las vías neurales participantes en los efectos de la luz, semejante a la obtenida *in vivo*.

Los núcleos supraquiasmáticos son estructuras localizadas en la base del tercer ventrículo, sobre el quiasma óptico, en la parte anterior del hipotálamo. El número de neuronas de los núcleos es escaso y no supera algunas decenas de miles (unas veinte mil en la rata). El neurotransmisor más común en estas neuronas es el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), presente en todas las neuronas constitutivas de los núcleos. Otros neuropéptidos identificados en los núcleos son la arginina vasopresina, el neuropéptido y el péptido vasoactivo intestinal.

Las aferencias más importantes de los núcleos supraquiasmáticos son las retinianas. Éstas llegan desde la retina a través de una vía directa, la vía retinohipotalámica, y de una vía indirecta, la vía genículo-hipotalámica. El haz retinohipotalámico también proyecta a las áreas hipotalámicas lateral y anterior y a la región retroquiasmática. El origen retiniano de estas proyecciones es una subpoblación de células ganglionares que presentan ante el estímulo lumínico una respuesta acromática y con alto grado de sensibilidad al nivel de luminosidad. Estas células no participan en el análisis de la visión. Además de

las aferencias visuales de dichas células ganglionares, los núcleos supraquiasmáticos reciben proyecciones de los núcleos de rafe, del tálamo, de otros núcleos hipotalámicos y del septum. Una forma de entender los procesos de sincronización es estudiar los mecanismos de transducción de señales dentro de las células de los núcleos, como la fosforilación de proteínas específicas, activación de factores de transcripción e inducción de genes tempranos y tardíos.

La eferencia fundamental de los núcleos supraquiasmáticos es hacia otros núcleos del hipotálamo (núcleo paraventricular, ventro y dorsomediano, hipotálamo posterior), al rafe, al tálamo y al área preóptica. La lesión bilateral de los núcleos en los mamíferos elimina o altera ritmos circadianos como la actividad locomotriz, la ingesta de alimentos, la temperatura corporal, la actividad sexual, el ritmo del sueño lento y los ritmos endocrinos (secreción de ACTH, corticoides, prolactina y melatonina). En tales circunstancias otros *zeitgebers* secundarios, como la temperatura o la disponibilidad de alimentos, adquieren la función de sincronizadores primarios. Esta observación es compatible con la activación de osciladores alternantes que normalmente estarían bajo el control de los núcleos supraquiasmáticos.

Quizá las experiencias más espectaculares con relación a la fisiología de los núcleos sean las de los trasplantes en animales con lesión en éstos. Los núcleos supraquiasmáticos de feto de rata, trasplantados en los ventrículos cerebrales o en el hipotálamo anterior de animales adultos, restauran la actividad perdida por la lesión previa de los núcleos supraquiasmáticos eutópicos. En distintos experimentos pudo correlacionarse la capacidad de restauración de ritmos

circadianos con la concentración de neuropéptidos, en particular el péptido vasoactivo intestinal, en los fragmentos trasplantados. La pruebas definitivas las han dado experimentos sobre hámsteres con periodo del oscilador endógeno menor al normal (20-22h vs. 23.5 h), llamado "mutación  $t^+$ " o de periodo. El trasplante cruzado de los núcleos supraquiasmáticos entre animales mutantes y normales resultó en la adopción del periodo circadiano del donante. Es decir, puede concluirse que los núcleos son osciladores primarios y no meros factores permisivos para la acción de otros osciladores.

La forma en que los núcleos supraquiasmáticos actúan para sincronizar la actividad de los ritmos efectores es por medio de proyecciones a los dos grandes sistemas de comunicación, el endocrino (a través de la innervación de la eminencia media) y el sistema nervioso autónomo. En los mamíferos se desconoce cómo se acopla la actividad de los núcleos con ritmos como, por ejemplo, el de la actividad locomotora. Sí es conocida, en cambio, la forma en que éstos se acoplan con las gónadas para producir los cambios estacionales del ciclo reproductivo. El órgano responsable del acoplamiento fotoendocrino es la glándula pineal, que actúa a través de su hormona, la melatonina.

Tradicionalmente la cronobiología ha estudiado al sistema circadiano como un sistema modular en el que el flujo de información se dirige en sólo un sentido: fotorreceptor — > oscilador — > ritmos efectores. Sin embargo, recientemente se han introducido en el análisis del sistema circadiano conceptos como el de retroalimentación desde los efectores al oscilador circadiano; éste es un tema de importante aplicación terapéutica. También se han descrito efectos

de la actividad locomotora sobre las curvas de respuesta de fase, las cuales dependen del grado de actividad física desarrollada por el animal. Esto permite, a través del ejercicio físico pautado, modificar las condiciones de oscilación del reloj en el hombre.

### El reloj circadiano humano

Como ya hemos visto, los núcleos supraquiasmáticos regulan la expresión rítmica del sistema circadiano por medio de los dos grandes sistemas de comunicación del organismo: el sistema endócrino y el sistema nervioso autónomo, que cambian, bajo el control del oscilador primario, en función de la hora del día.

Con relación al sistema endocrino, numerosas hormonas muestran ritmos diarios en su secreción. Entre ellas, tanto la melatonina como el cortisol tienen importancia como señales de sincronización. La secreción del cortisol por las glándulas suprarrenales fluctúa diariamente con un máximo en el amanecer, disminuyendo a niveles bajos durante la tarde. La melatonina se secreta en horas de la noche y su secreción es proporcional a la extensión de la fase de la oscuridad. El cortisol y la melatonina son verdaderos "marcapasos químicos internos" de otros procesos fisiológicos. Debido a las variaciones rítmicas que presenta el cortisol, las pruebas funcionales para evaluar su secreción son más sensibles en la mañana, y, terapéuticamente, las drogas corticoides de actividad semejante al cortisol, que se usan en el tratamiento del asma y alergias, son más eficaces en horarios matutinos.

Entre otras funciones corporales de relevancia clínica con periodicidad circadiana se encuentran las urinarias, como la cantidad de orina, el pH urinario, la excreción de sodio ( $\text{Na}^+$ ),

potasio ( $\text{K}^+$ ), cloro ( $\text{Cl}^-$ ), con máximos durante el día, y la excreción de fosfatos y algunos ácidos, con máximos nocturnos. La función inmune y la digestiva también presentan ritmos circadianos definidos.

Sin embargo, entre todas las funciones que presentan ritmicidad circadiana en el hombre, la alternancia sueño-vigilia es la más importante. Desde el punto de vista circadiano, el sueño es un requerimiento básico que no puede ser postergado por mucho tiempo. Aun pequeñas reducciones en el sueño normal producen caídas significativas en el rendimiento, en especial en horas de la noche. Si se priva a un individuo de sueño en forma prolongada. La carencia puede llevar a episodios de "microsueño", consistentes en crisis fugaces de sueño que pasan inadvertidas.

Estudios en humanos en aislamiento han revelado varias características de la sincronización de los marcapasos del sueño y del ritmo de temperatura corporal. En aislamiento, los ritmos biológicos humanos presentan un periodo de aproximadamente 24.5-25 h. Con el correr de los días se producen desfases entre los diferentes ritmos, de modo que pueden invertirse las relaciones normales, correspondiendo el máximo de temperatura corporal al inicio del sueño y viceversa (desincronización interna). En casos externos de desincronización interna la temperatura corporal puede mantener un ritmo de veinticinco horas, mientras que el sueño puede presentar periodos de treinta a cincuenta horas, ocupando así unas veinte horas de cada ciclo.

### Desincronización

Los dos grandes tipos de desincronización de los ritmos biológicos son: los ritmos derivados del ciclo de actividad

del trabajo sobre bases de veinticuatro horas, o de los vuelos transmeridianos, y las *internas*, como consecuencia de alteraciones patológicas crónicas o del proceso normal de envejecimiento.

Hemos ya señalado que el organismo sano se caracteriza por un alto grado de orden temporal en su organización circadiana y las desviaciones de este orden son típicas de la enfermedad crónica. Un indicador de alteración cronobiológica consistente es la alteración en la amplitud de los ritmos. Ha sido claramente establecido por Aschoff que la estabilidad de un sistema circadiano está vinculada positivamente con la amplitud. Los sistemas circadianos de fases lábiles presentan menores amplitudes, por lo que las medidas que aumentan la amplitud son benéficas para el paciente.

Existen varias razones por las cuales los individuos que presentan una enfermedad crónica grave, que han sido sometidos a una cirugía mayor, o que están internados en una sala de terapia intensiva, tienen alterados sus ritmos biológicos. Desde el pun-

### ESTRUCTURAS DEL CEREBRO Y RITMOS BIOLÓGICOS

- I. CORTEZA CEREBRAL (AYUDA A AJUSTAR RITMOS AL AMBIENTE).
- II. HIPOTÁLAMO (TEMPERATURA).
- III. GLÁNDULA PITUITARIA (HORMONAS).
- IV. FORMACIÓN RETICULAR (SUEÑO-VIGILIA).





to de vista ambiental en cada uno de estos ejemplos las señales rítmicas son equívocas y débiles. Tomemos como ejemplo la rutina más o menos constante de una sala de terapia intensiva. El tratamiento del paciente (ventilación, perfusiones) es continuo y arrítmico, y la percepción del paciente a menudo está suprimida o disminuida por la inconsciencia o la inmovilidad.

Las alteraciones circadianas que se presentan en estos casos son variadas. Por ejemplo, puede haber pérdida de la ritmicidad diaria, debido a la supresión de la función del oscilador maestro por el estado patológico subyacente. Puede haber un periodo de *free running* del reloj, con periodos de más de veinticuatro horas, debido a la insuficiente capacidad de *zeitgeber* de las débiles señales ambientales. Los ritmos, si bien presentes, pueden estar disminuidos en amplitud

debido a causas externas o internas. Por último, el reloj biológico puede presentar un periodo anormal debido a los episodios recurrentes de enfermedad o la acción de los medicamentos empleados en su terapéutica.

Estas alteraciones son, en muchos casos, corregibles. Por ejemplo, una rutina ambiental adecuada en las salas de terapia intensiva, que aporte los elementos de sincronización necesarios para una recuperación cronobiológica racional, es eficaz para disminuir significativamente el tiempo medio de permanencia de los enfermos en este tipo de terapia de alta tecnología.

Otra situación de alteración cronobiológica común es el proceso de envejecimiento. A medida que la edad avanza la amplitud de los ritmos disminuye y aparece una "rigidez" mayor, tendiendo a modificarse la oscilación intrínseca del reloj circadiano. Como consecuencia de esto se toleran menos los cambios bruscos en los *zeitgebers* ambientales —por ejemplo, el trabajo rotatorio y las alteraciones del sueño, que pueden tipificarse como "cronobiológicas", con un cuadro de adelanto de fase. Esta característica del envejecimiento está ligada al "reloj circadiano" en forma directa, más que al cambio del régimen de vida que conlleva la vejez.

Estudios longitudinales han revelado una disminución en la amplitud y en el periodo de distintos ritmos en función de la edad. Se pierde también la coordinación (relaciones de fase)

entre los distintos ritmos circadianos. La razón de estos cambios está en la degeneración celular de los núcleos supraquiasmáticos con una consecuencia directa de disminución de la longitud y amplitud de los ciclos.

Otro tipo de alteración de la estructura temporal es la desincronización externa; un ejemplo de esta desincronización es el síndrome de cambio de zonas horarias (*jet-lag*), que aparece después de haber realizado un viaje transmeridiano cruzando varias zonas horarias. El sistema circadiano endógeno del sujeto permanece sincronizado con la hora ambiental previa al viaje, y el ajuste al nuevo horario es lento, ya que se efectúa a un ritmo promedio de sesenta minutos por día después de un retraso de fase (vuelos hacia el oeste).

El trabajo en turnos rotatorios es otro de los casos de desincronización externa; hoy día representa una modalidad de organización laboral imprescindible para cualquier sociedad moderna desarrollada. Se estima que 15% de la población laboral realiza algún tipo de trabajo en turnos, en áreas que comprenden tanto al sector de servicios como al industrial.

Así, podemos concluir que el estado de salud (o el mantenimiento de la homeostasis) es resultado tanto de una correcta reactividad ante diferentes estresores internos o ambientales como de una armónica secuencia y manifestación de los ritmos endógenos en las funciones fisiológicas. ☺

**Diego A. Golombek**  
Departamento de Fisiología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires.

#### IMÁGENES

P. 38: Athanasius Kircher, Hombre astrológico, *Mundus subterraneus*. T. II, 1665; p. 39: Eciatérico de medicina celeste, analogías entre macrocosmos, microcosmos y las plantas, *Ars Magna lucis et umbrae*, ca. 1646-1671. P. 40: *Shepherd Kalender*, el cual

muestra la relación entre el zodiaco, las estaciones y las actividades humanas. P. 41: De la Vega, "Doce horas en la ciudad de México", en *Frivolidades*, febrero de 1910. P. 43: Athanasius Kircher, Anatomía del oído, *Musurgia universalis*. T. I, 1650, fotomontaje. P. 44: John Lydgate, Rueda de la fortuna, ca. 1455-1462.