

RITMOS BIOLÓGICOS

Autor: Liliana Bakker.

Año: 2009. Revisado y corregido 2017.



Un ritmo biológico es la **recurrencia** de cualquier fenómeno dentro de un sistema biológico a intervalos más o menos regulares. Los ritmos poseen un **carácter hereditario**, es decir, **están genéticamente determinados**. Gran parte de los ritmos biológicos están **sincronizados por factores del entorno**. Estos factores externos capaces de sintonizar o reajustar el ritmo de un individuo a la evolución del ciclo externo se denominan sincronizadores.

Los siguientes casos ilustran una realidad de nuestra constitución biológica:

Al caer la tarde, me dirijo al Aeropuerto Internacional de Ezeiza. Debo viajar a Melbourne (Australia) para discutir los resultados del proyecto de investigación conjunto de nuestro laboratorio y el Departamento de Psicobiología del Instituto de estudios en comportamiento de la Universidad de Melbourne. Arribo a las 6 horas de Buenos Aires, 20 hora local.

*De inmediato re sincronizo mi reloj de pulsera, pero hay otro reloj, el biológico, que me llevará unos seis días de imperceptible trabajo ajustar a la nueva situación. Lo compruebo esa misma noche cuando me retiro a descansar a las 24 hs. y no logro conciliar el sueño; para mi sistema nervioso y endócrino son apenas las 10 hs. Este cuadro conocido con el nombre de **Jet-lag (de sincronización por vuelos transmeridianos)**, se repetirá durante las cinco o seis noches siguientes. Recién una semana después habré “australianizado” mi reloj biológico.*

*El psicólogo escucha desde su sillón el siguiente relato de una paciente deprimida: “¿Es el frío, los días grises, las largas noches, lo que me hace detestar el invierno? ¿Por qué, en esta época del año, los fines de semana me resultan interminables y paso de la melancolía a la depresión lisa y llana? Varios rasgos negativos marcan mi vida durante el invierno. Duermo más, como más, hago menos ejercicio físico. Sin embargo, todo parece cambiar con la llegada de la primavera: percibo el mundo distinto, con más esperanza y alegría. ¿Qué ha cambiado: mi persona o el medioambiente? Este es el cuadro conocido como **SAD (Seasonal affective disorder, enfermedad afectiva estacional)** que se caracteriza por la aparición de desórdenes afectivos en ciertas épocas el año, especialmente en otoño e invierno.*

Somos organismos periódicos en fase con dos ciclos geofísicos de gran regularidad: **el día y el año**. Lo cual nos hace depositarios tanto de un reloj como de un calendario biológico. La interacción recursiva que se da en el mantenimiento de ese acoplamiento funcional organismo-ambiente o adaptación se manifiesta en procesos biológicos rítmicos.

La existencia de los ritmos biológicos es conocida desde la antigüedad. Las primeras descripciones sobre procesos biológicos rítmicos fueron realizadas en el campo de la botánica durante el siglo XVIII, y no fueron extendidas a los animales hasta comienzos del siglo XX. 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.

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 funda la primera sociedad científica dedicada al estudio de los ritmos biológicos (Society for Biological Rhythms), y en 1960 tiene lugar el primer simposio sobre ritmos biológicos, en Cold Spring Harbor (USA), evento considerado como el nacimiento oficial de la Cronobiología.

La **Cronobiología** como disciplina independiente, es una ciencia relativamente joven que está orientada al estudio de los ritmos biológicos en las funciones corporales de los organismos, sus alteraciones y los mecanismos que la mantienen. Recién a mediados del siglo XX comenzaron a formalizarse los conceptos del estudio de *“cuándo ocurren las cosas”*, que permitió comprobar lo que se sospechaba desde la antigüedad: **todas las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales son periódicas**.

La adaptación, en particular, a un planeta que gira con un período de 24 horas, condicionó a infinidad de ritmos biológicos diarios en plantas y animales. Sin embargo, no todo son días en la cronobiología: si bien han sido menos estudiados, también existen numerosas investigaciones sobre ritmos anuales o estacionales, así como otros períodos más cortos que van de los segundos a las horas.

La Cronobiología estudia los ritmos biológicos, definidos como la **variación regular de una función biológica en el curso del tiempo**.

La Tabla 1 muestra algunos ejemplos de ritmos biológicos.

Tipo de ritmo	Período	Ejemplo
Ultradiano	0.1 seg.	Electroencefalograma
	1 seg.	Ritmo cardíaco
	6 seg.	Ritmo respiratorio
	60 min.	Secreciones hormonales
	90 min.	Alternancia de estados de sueño
Circadiano	24 hs.	Vigilia-Sueño/Temperatura corporal
Infradiano	28 días	Ciclo menstrual
	365 días	Hibernación

Tabla 1. Espectro de frecuencias de ritmos biológicos

Ritmos circadianos

Cuando a un organismo se lo somete a la ausencia de patrones ambientales definidos (por ejemplo, luz u oscuridad constantes), se dice que se encuentra en libre curso o "*free running*", mostrando variaciones en sus ritmos biológicos con un período cercano al experimentado antes del aislamiento. Esta observación sugiere la existencia de un "**reloj endógeno**" cuya periodicidad es de aproximadamente 24 horas. De manera que cuando nos referimos a los ritmos diarios es más correcto hablar de ritmos circadianos (del latín *circa*, aproximadamente **y dies**, día), ya que se ha demostrado que los períodos de los relojes biológicos liberados de una sincronización externa adoptan períodos sólo próximos al del reloj geofísico, es decir, la rotación diaria de la tierra.

De manera que los factores ambientales actúan como sincronizadores biológicos, ajustando la periodicidad del reloj circadiano a la de 24 horas del medio ambiente. "**Sincronización**" es el nombre del proceso por el cual los ritmos circadianos se ajustan a los ciclos ambientales generando una relación de fase estable entre ambos ciclos.

Los **ritmos circadianos** (aquellos cuya periodicidad fluctúa alrededor de 24 hs) 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, la frecuencia respiratoria y cardíaca, y en la presión y composición de la sangre, así como en otras funciones corporales.**

Una importante propiedad de los ritmos circadianos es su plasticidad ante la presencia de un sincronizador externo (o "**zeitgeber**", del alemán "**dador de tiempo**"). La palabra *zeitgeber*, fue acuñada para designar los periodos de luz-oscuridad, temperatura, ciclos estacionales, etc, cuya periodicidad los hace actuar como sincronizadores ambientales de **predictibilidad que generan los ritmos endógenos en los sistemas biológicos.** Así, un ritmo circadiano de período (t) que difiera de 24 horas, está constantemente sincronizado a 24 horas por la influencia del o de los "zeitgebers" ambientales.

El sincronizador ambiental más poderoso, tanto para los animales (incluido el hombre) como para las plantas, es el **ciclo luz-oscuridad**, al que se suman, en los mamíferos, distintos factores sociales como la disponibilidad de alimentos o la temperatura. Dichos factores afectan significativamente a los ritmos circadianos en muchas circunstancias.

El sistema circadiano

Dado que en ausencia del sincronizador ambiental (en un individuo en aislamiento) los ritmos circadianos se mantienen, se postuló la existencia de un reloj biológico endógeno que origina la oscilación.

Entre estos tres componentes se dan los procesos de: sincronización (entre el zeitgeber y el reloj) y de acoplamiento (entre el reloj y los ritmos).

El ritmo circadiano es endógeno, es decir que está determinado genéticamente dependiendo de un reloj interno cuya acción es independiente del ambiente, sin embargo debido a que la duración del ritmo es ligeramente superior a las 24 horas, el reloj necesita sincronizarse con la variable ambiental.

Esta sincronización “cercana a un día” es de vital importancia: si una persona tiene un reloj biológico que adelante 6 minutos por día, al cabo de diez días el portador de este reloj verá sus ritmos desfasados una hora respecto a su ambiente.

Si bien el reloj es capaz de generar ritmos en aislamiento, el valor adaptativo de su funcionamiento reside en su capacidad de sincronizarse con los ciclos ambientales, acoplando su oscilación con las funciones orgánicas de manera que éstas se presenten en armonía entre sí y con el ambiente. Así, los ritmos biológicos hallados en la naturaleza son el resultado de un reloj endógeno que ha sido "puesto en hora" por claves temporales del ambiente. Por ahora, cuando se hable de sincronización se referirá simplemente al ajuste del período y/o de la fase (cambio en las agujas) del reloj, sin entrar en los detalles del propio proceso.

Entonces, **un reloj biológico es un temporizador autosustentado y con capacidad de ajustar su hora con determinadas señales del ambiente.** No es un reloj de sol, porque puede decirnos la hora en ausencia de señales ambientales, ni un reloj de arena porque puede dar la hora aún tiempo después de que estas señales ambientales lo impulsen. Otra de sus propiedades es la independencia de la temperatura, dentro de ciertos límites.

El sistema circadiano no está presente en el momento del nacimiento, sino que se desarrolla durante el período postnatal. En el momento del nacimiento, la mayoría de los animales incluido el hombre, presentan ritmos ultradianos en la mayoría de sus variables. La maduración de los ritmos implica un cambio de ritmicidad: de ultradiana a circadiana. En el hombre hay un patrón irregular en las primeras 4 semanas de vida y a partir de la semana 16 ya presenta un ritmo de sueño-vigilia similar al adulto. En la maduración de los ritmos existen una serie de influencias de la madre y del ambiente, como la luz y el acceso a la comida. En la vejez se producen una serie de modificaciones en los ritmos biológicos.

Como ya se ha dicho, la alternancia luz-oscuridad es el principal de los ciclos ambientales con periodicidad diaria, y uno de los principales componentes del sistema circadiano será su conexión anátomo-fisiológica con la percepción de la luz.¹

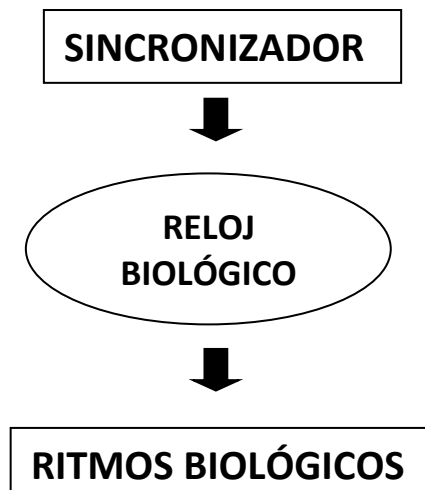
El *sistema circadiano* está compuesto por un **sistema fotorreceptor**, por las **vías aferentes** que llevan información del *zeitgeber* exógeno al **reloj**, que elabora un código neuroendócrino de dicha información, y las **vías eferentes** que conducen esta información para el control temporal de los sistemas efectores, generando los ritmos manifiestos en los organismos.

¹ Cuando se mencione percepción de la luz se estará haciendo referencia a la luz natural. En el hombre los ritmos circadianos requieren intensidades luminosas grandes (mayores que las provistas por la iluminación artificial común) para modificarse. Es así como el sistema circadiano humano es relativamente insensible a la radical modificación de nuestro medio ambiente introducida por la iluminación artificial.

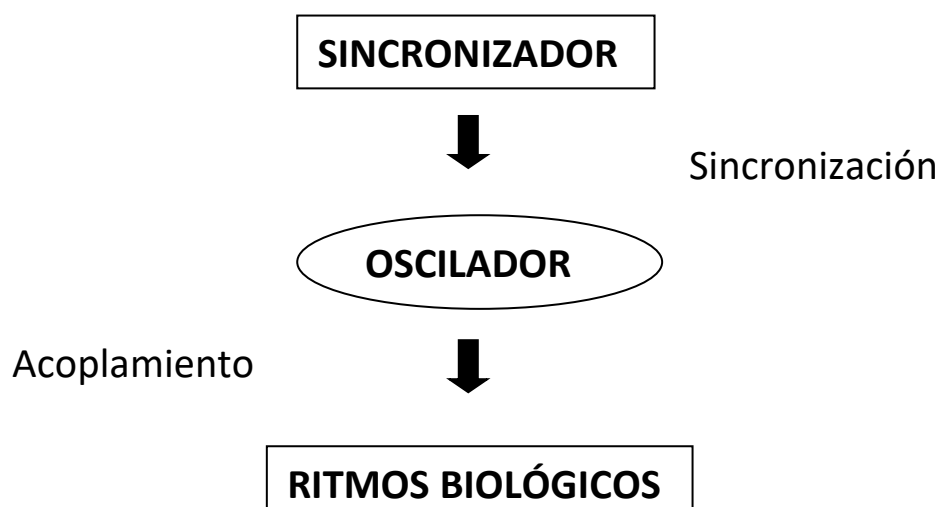
Componentes del sistema circadiano

El sistema circadiano consta de tres componentes principales:

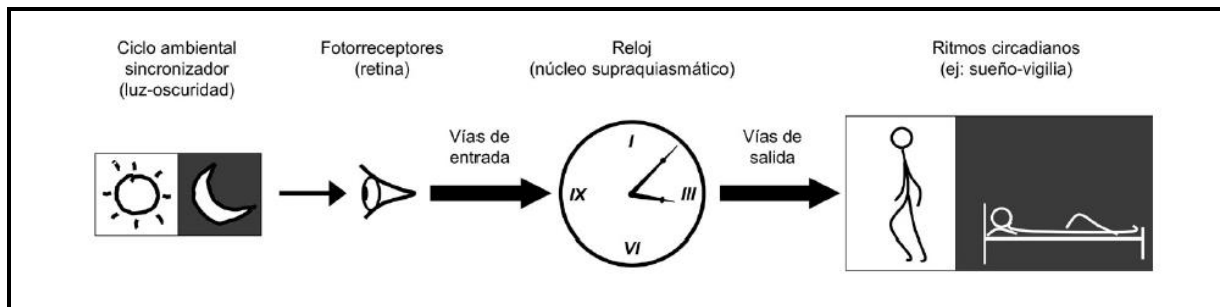
- Un sincronizador ambiental (zietgeber).
- Un componente endógeno de generación de ritmicidad (reloj biológico).
- Los ritmos biológicos controlados por el reloj.



Sin embargo, tanto o más importante que estos componentes son las relaciones entre ellos (lo que lo constituye en un verdadero sistema): el mecanismo de sincronización entre el zietgeber y el reloj (la vía de entrada), y el mecanismo de acoplamiento entre el reloj biológico y los ritmos que controla. Si bien existen varias vías de entrada al reloj, la principal sincronización es de tipo fótica (luz).



ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA CIRCADIANO EN EL HOMBRE



- 1) Ciclo ambiental sincronizador (luz-oscuridad).
- 2) Un componente visual (fotorreceptores de la retina)
- 3) Vías de entrada o aferentes.
- 4) Un reloj biológico central o marcapasos que genera la señal circadiana.
- 5) Vías eferentes desde los marcapasos a los sistemas efectores (Sistema endocrino, Sistema Nervioso Autónomo).

El reloj biológico o marcapasos central, se encuentra ubicado en el Sistema Nervioso Central en el hipotálamo en un núcleo gris del mismo que recibe el nombre de *núcleo supraquiasmático* (NSQ) y se encuentra inmediatamente por encima del entrecruzamiento (quiasma) de los nervios ópticos (Figura 1). El Núcleo Supraquiasmático, por tanto, es un núcleo gris localizado en la base del cerebro en el hipotálamo, sobre el quiasma óptico. Allí se generan las señales oscilatorias intrínsecas, con un período cercano a las 24 horas. Sin embargo, existen otros sitios de generación de ritmos cuya sincronización no parece depender del ciclo luz-oscuridad, sino más bien de ciertas rutinas, patrones de alimentación o de actividad social.

De todos modos, los NSQ constituyen el reloj central más importante en mamíferos, siendo el ciclo Luz-oscuridad la señal ambiental más importante en su sincronización. Este oscilador central está conectado a un sensor de luz prominente, que es la **retina** del ojo. También está conectado de múltiples maneras con sus efectores, que pueden ser otros núcleos del hipotálamo que controlan funciones neurovegetativas y endócrinas, otras áreas cerebrales cruciales en el control de comportamientos como la locomoción, el sueño, etc. El reloj se conecta con sus efectores mediante tractos nerviosos, es decir, mediante una conexión neuronal, y también mediante la secreción de mensajeros químicos.

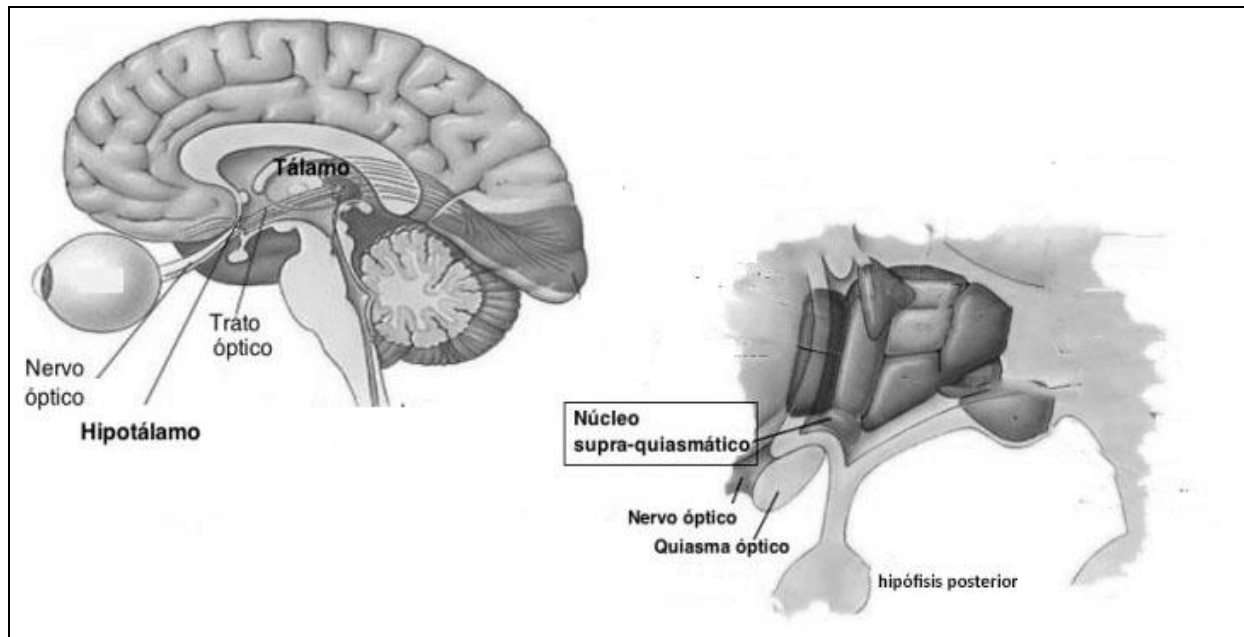


Figura 1. Izquierda: Ubicación del Hipotálamo. Derecha: Ubicación del núcleo supraquiasmático.

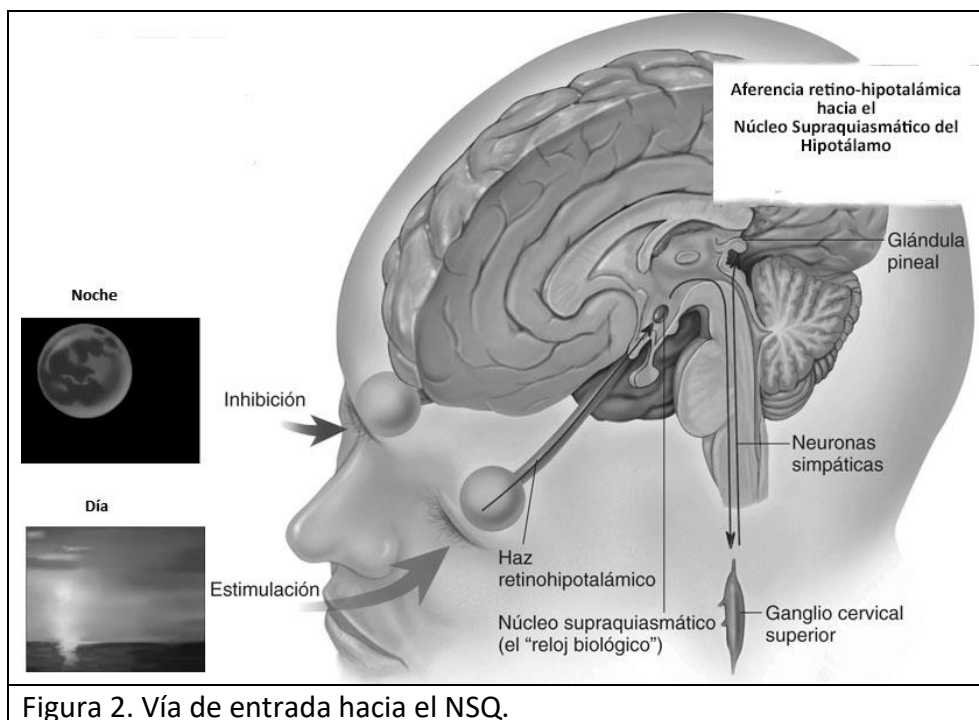


Figura 2. Vía de entrada hacia el NSQ.

La Vía de entrada para la información fótica lleva la información lumínica desde el receptor visual a través de la retina directamente al reloj y lo sincroniza al ciclo Luz-oscuridad.

La retina está formada por los fotorreceptores que responden a la radiación lumínica liberando neurotransmisores que permiten el paso de la señal lumínica a las neuronas ganglionares del nervio óptico. Existen tres tipos de neuronas ganglionares: dos de ellas participan en el complejo análisis de la visión, y la tercera, que actúa como un “dosímetro

de luz”, cuyos axones forman la vía retinohipotálmica, la principal vía de entrada de la información lumínica a los NSQ (Figura 2).

La secuencia luz-oscuridad detectada en la retina produce sincronización de la oscilación interna a la hora local. Las intensidades lumínicas requeridas para la sincronización varían con la especie. En roedores de vida nocturna, como las ratas, las intensidades de luz requeridas son mucho menores que para un animal casi siempre diurno como el hombre. En nuestra especie, los ritmos circadianos requieren de intensidades luminosas grandes (mayores que las provistas por la iluminación artificial común) para modificarse. Es así, que el ritmo circadiano humano es relativamente insensible a la radical modificación de nuestro medio ambiente introducida por la iluminación artificial.

Acoplamiento oscilador-efector

La eferencia fundamental de los NSQ es hacia otros núcleos del hipotálamo (núcleo paraventricular, ventro y dorsomediano, hipotálamo posterior), a núcleos del sistema reticular, al tálamo y al área preóptica. La lesión bilateral de los NSQ en los mamíferos elimina o altera numerosos ritmos circadianos como la actividad locomotriz, ingesta de alimentos, temperatura corporal, actividad sexual, ritmo de sueño lento y ritmos endocrinos (secreción de ACTH, corticoides, prolactina y melatonina, hormona del crecimiento, etc.)

La actividad de los NSQ genera los ritmos circadianos mediante su acoplamiento a través de dos tipos de proyecciones a los dos grandes sistemas de comunicación el endocrino y el sistema nervioso autónomo.

- Una de estas proyecciones está dirigida a las zonas del hipotálamo basal que controlan la función del “director de orquesta” del sistema endocrino: la glándula hipófisis. De allí la actividad rítmica circadiana de las hormonas de la hipófisis anterior.
- La segunda proyección de los NSQ se dirige hacia las zonas del hipotálamo que controlan la actividad simpática. A través de estas conexiones el sistema simpático adquiere una señal circadiana que a su vez se distribuye por casi la totalidad de los sistemas del organismo.

En los mamíferos se desconoce cómo se acopla la actividad de los NSQ con ritmos como por ejemplo el de actividad locomotora. Sí es conocida en cambio, la forma en que se acoplan los NSQ con las gónadas para producir los cambios estacionales del ciclo reproductivo.

El órgano responsable del acoplamiento fotoendócrino es la glándula pineal, que actúa a través de su hormona melatonina. La síntesis y liberación de melatonina está acoplada al ciclo luz-oscuridad. Así pues, la mayor o menor duración del día se traduce en una señal hormonal, la melatonina, cuya concentración es proporcional a la duración de la fase de oscuridad, por tanto, el ritmo diario de concentración de melatonina en sangre aumenta al comienzo de la noche, con un pico máximo entre las 2 y 6 de la mañana comenzando a disminuir al amanecer (Figura 5 derecha). De esta manera, la glándula actúa como un transductor neuroendócrino: integra señales neurales procedentes de la retina, dependientes de la duración e intensidad de la iluminación ambiental, y en respuesta a ellas

sintetiza y libera al torrente circulatorio una señal hormonal que proporciona a todas las células del organismo, información temporal básica para la sincronización de numerosos ritmos circadianos. Esta hormona es la encargada de la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal afectando la actividad reproductora.

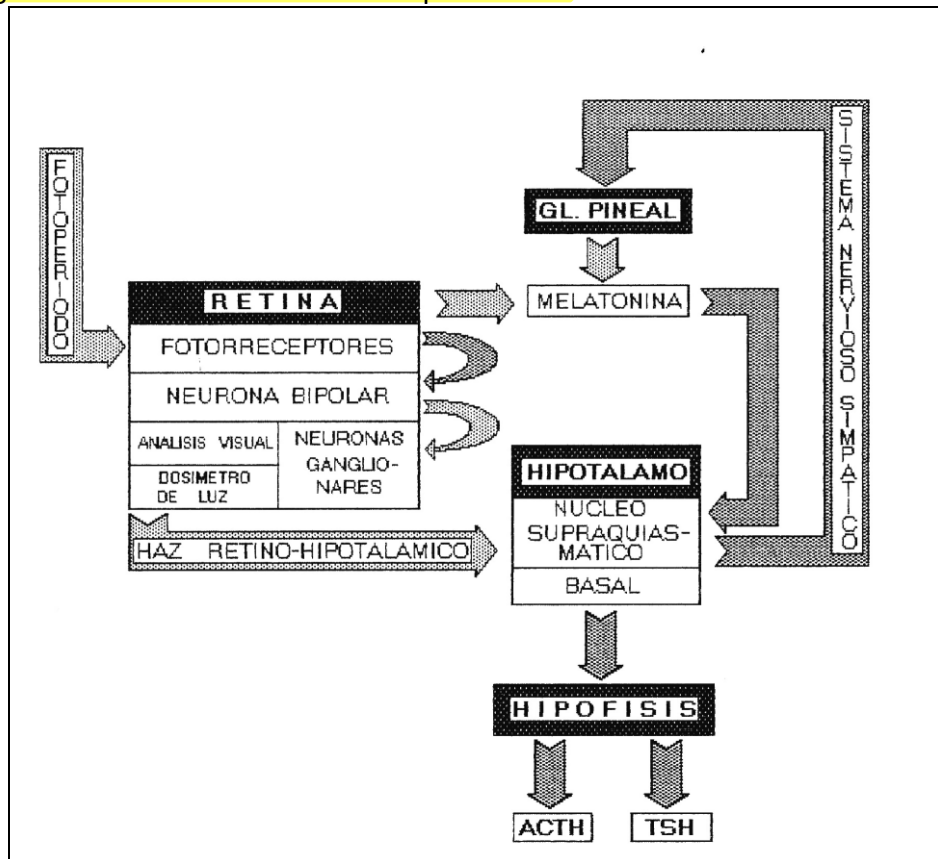


Figura 3. Diagrama en el que se representa la función de los núcleos supraquiasmáticos como el principal componente del sistema circadiano en mamíferos. La luz es el zeitgeber principal cuya entrada aferente es el haz retino-hipotalámico del nervio óptico. Otras entradas al oscilador provienen de señales circulantes como la melatonina, modulando la actividad del oscilador en su respuesta al zeitgeber principal. Los núcleos supraquiasmáticos median la homeostasis predictiva a través de la modificación de las funciones hipotalámicas-hipofisiarias y de la activación del sistema nervioso autónomo.

La iluminación ambiental controla el ritmo de secreción de la melatonina a través de una vía multisináptica que tiene su origen en la retina y la vincula con el núcleo supraquiasmático, cuya actividad oscilatoria en virtud de la información así recibida, tiene una sincronización de 24 horas. La melatonina controla la actividad oscilatoria del núcleo supraquiasmático y éste controla, a su vez, la secreción de melatonina en la glándula pineal. El núcleo supraquiasmático, por sus proyecciones hacia zonas de centros simpáticos y endócrinos, armoniza la anarquía de los osciladores primarios celulares y la ajusta a las variaciones del reloj geofísico.

La influencia de la luz sobre la actividad reproductora de los mamíferos, en especial algunos roedores, es un hecho fácil de constatar en el laboratorio. Si se comparan grupos de

hámsteres bajo distintas condiciones de iluminación se evidencia que cuando el número de horas de luz diarias es inferior a 12,5 horas, se produce en los machos una atrofia gonadal con cese completo de la espermatogénesis, e interrupción del ciclo estral en las hembras. Si a estos animales con atrofia del sistema reproductor los trasladamos a una habitación en la que el fotoperíodo sea de 16 horas de luz y 8 de oscuridad (L:O 16:8) en unas pocas semanas se restablecerá la función gonadal.

La especie humana no escapa al fenómeno de la reproducción. En países del extremo norte (Finlandia, Suecia o Noruega) la actividad del eje hipofiso-ovárico y la incidencia de concepción en poblaciones humanas disminuyen durante los meses oscuros del año. Es posible que, en tales regiones, que tienen un fuerte contraste estacional de la luminosidad, sea la melatonina -la **“hormona de la oscuridad”**- como en muchas otras especies animales, la señal endocrina que regula el fenómeno. En estudios comparativos entre verano e invierno realizados en Finlandia se observó una secreción y excreción aumentada de melatonina durante el invierno, en coincidencia con la disminución de las hormonas ováricas. El pulso nocturno de melatonina en plasma se extiende por unas horas en la mañana durante el período invernal. Es posible que, durante el invierno, debido a la corta duración del día (3-4 horas) y a la baja intensidad de la luz causada por la incidencia oblicua propia de los 65º de latitud norte, la recepción de luz sea insuficiente para suprimir la secreción de melatonina. Esta puede ser la señal que desencadena la involución gonadal estacional. Esta circunstancia lleva a pensar que, aunque la planificación se determina por factores sociales, existe también una base biológica que permite explicar una diferencia estacional de los nacimientos en países escandinavos.

MELATONINA

La secreción de la hormona melatonina está influenciada por diferentes factores:

(a) **La edad:** las diferencias día-noche en la concentración de melatonina plasmática son de 3 a 5 veces mayores en los niños que en los ancianos.

(b) **La estación del año:** en el hombre la melatonina presenta un patrón de secreción que implica que los niveles de melatonina comienzan a aumentar gradualmente a partir del momento de la transición luz/oscuridad para alcanzar su valor máximo hacia la mitad del periodo de oscuridad. El pico de secreción de melatonina, por tanto, se producirá, entre las 2 y las 6 de la mañana, por lo tanto, durante el verano el comienzo del pico de secreción se adelanta, y en invierno se retrasa en relación a la diferencia en la duración del período de oscuridad en cada una de las estaciones. En verano (día largo), la duración del pico de secreción de la melatonina es pequeña y en invierno (día corto) la duración del pico de melatonina es mayor. Esto es debido a que en los meses de verano los días son más largos, y, por tanto, hay más horas de luz y menos de oscuridad (la duración del pico de melatonina disminuye). En cambio, en los meses de invierno los días son más cortos, hay menos horas de luz y más de oscuridad (la duración del pico de melatonina aumenta). Este ritmo estacional de la melatonina hace posible que el organismo sepa en qué momento del año se encuentra, tiene un rol de “calendario”, o ritmo anual lo que se añade al papel de “ritmo circadiano”.

(c) **El ciclo menstrual:** en la fase preovulatoria se ha observado un descenso en la cantidad de melatonina secretada.

(d) **El estilo de vida**, tipo de trabajo o cualquier otro factor que condicione el tiempo de exposición al sol.

(e) **Drogas**: varios fármacos disminuyen la amplitud del pico nocturno, tales como los bloqueantes beta adrenérgicos o las benzodiazepinas.

(f) **El tipo de luz**: la luz brillante artificial, de una intensidad de 2,500 lux (la intensidad del atardecer en verano), anula el pico nocturno dentro de los 10 a 20 min de la exposición, retornando la melatonina a su valor luego de 40 min de oscuridad.

Debe notarse que, a diferencia de otras hormonas, la secreción día a día de melatonina cambia muy poco; esto hace que la función específica de la hormona (un “código químico de la oscuridad”) pueda cumplirse con eficiencia. Por el contrario, las variaciones interindividuales son muy grandes, existiendo un componente genético, como lo han indicado estudios en gemelos.

La variación luz/oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula pineal en la fisiología de los ritmos biológicos. **La función de la melatonina es doble: por un lado “abre las puertas del sueño” al inhibir la actividad promotora de la vigilia de los NSQ al caer la tarde. A su vez la melatonina es la “hormona de la oscuridad”, código químico de la duración de la noche, habiéndose establecido el papel de la glándula pineal en la transmisión de información luminosa al sistema neuroendocrino.** El ejemplo más obvio es el de la reproducción estacional, controlada en los animales que viven en zonas templadas por los cambios cíclicos en la longitud del fotoperíodo. La pinealectomía (extirpación de la gl. Pineal) bloquea la capacidad para percibir correctamente la señal ambiental estacional. Como la longitud de la fase de oscuridad es detectada a través de la extensión de la fase de secreción de melatonina, es posible administrar melatonina de tal forma de reproducir la fase de larga duración de la noche invernal, o la fase de corta duración del verano. En estas condiciones el animal responde a la información suministrada por la melatonina sea cual fuere la condición de iluminación ambiental. **Para los ritmos circadianos, la melatonina es una señal circulante sincronizadora de gran eficacia. Esto ha podido ser demostrado para numerosos ritmos de 24 hs.** (tanto de fenómenos centrales como periféricos).

Ritmos circadianos y conducta anticipatoria

Los conceptos aportados por la Cronobiología poco a poco fueron entrando en conflicto con las bases de la fisiología sentadas por Claude Bernard, en particular con el concepto de homeostasis que introdujo Walter Cannon para resumir las ideas del francés. **El término “homeostasis” se refiere a aquellos mecanismos especializados únicos de los seres vivos, que preservan el equilibrio interno ante un mundo variable, y que sentó las bases para entender las conductas reactivas de los sistemas fisiológicos.** Es decir, dichos mecanismos sólo inician la corrección cuando hay un disturbio del sistema, nunca lo preceden. Son así típicamente reactivos; ejemplos de estos fueron analizados en la regulación endocrina por mecanismos de feed back.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que muchos de estos mecanismos correctivos tienen una latencia prolongada antes de comenzar a ejercer sus efectos. Por ejemplo, si se necesita la síntesis de una nueva proteína, se observará un retardo de una a dos horas; si hay un efecto hormonal interpuesto, este tiempo es muchas veces mayor.

Por su parte, los ritmos biológicos parecen no responder a aquel principio, dado que obligan al cuerpo a someterse a variaciones por fuera de los límites de la “*fixité du milieu interieur*” (fijados por el medio interno). Para compatibilizar los conceptos clásicos con los cronobiológicos, hoy se acepta que existirían **dos tipos generales de homeostasis:**

- **homeostasis reactiva:** aquella en la cual el cuerpo reacciona frente a un estímulo con mecanismos tendientes a restablecer los niveles de ciertas variables relativamente constantes. Por ejemplo, frente a la ingesta de glucosa (estímulo), el organismo responde aumentando la secreción de hormonas que favorecen su utilización de forma tal que los niveles sanguíneos del azúcar disminuyen rápidamente.

- **homeostasis predictiva:** en este caso, el organismo posee mecanismos endógenos de variación que predicen los cambios que ocurrirán un tiempo más tarde. En cierta forma, la respuesta antecede al estímulo. Por ejemplo, la secreción de cortisol, hormona que organiza al cuerpo para el despertar, no posee un nivel máximo al comienzo de la vigilia, sino unas horas antes, de forma tal de ir preparando al organismo.

Un significativo aporte del sistema circadiano es la **predicción** de la variable ambiental y la **preparación anticipatoria** de la respuesta fisiológica, siempre, por supuesto, que la variable ocurra periódicamente.

En estas circunstancias el sistema no tiene por que recurrir a la respuesta reactiva.

El ejemplo siguiente puede explicar lo que queremos decir: *Supongamos que un pequeño mamífero con actividad y conducta de búsqueda de alimentos diurna halla dichos alimentos a una distancia de dos horas del sitio donde se refugia durante la noche para escapar de su predador. Esta situación hace imprescindible para el animal el predecir la caída de la noche con unas dos horas de adelanto. Podría hacerlo por la posición del sol o por otras variables ambientales como la temperatura, pero, sin embargo, la existencia de nubes o la gran variación de la temperatura ambiental, pueden hacer de valor relativo tales mecanismos. Es entonces de extrema utilidad para la supervivencia del animal el poseer un **sistema temporal construido en el organismo**, que le permita la **predicción temporal** sin tener que depender de la lectura de señales externas. El sistema circadiano es ideal para cumplir esta función: podríamos tener una idea suficientemente precisa de la hora del día con sólo estudiar nuestra estructura circadiana y sin consultar nuestro reloj pulsera.*

En el hombre distintos ritmos circadianos muestran esta conducta anticipatoria. La temperatura corporal y el ritmo de hormonas plasmáticas como el cortisol se modifican horas antes del despertar; nuestro sistema digestivo se pone en marcha tiempo antes de la hora habitual de las comidas; nuestro sistema cardiovascular se prepara de antemano para el cambio postural de cada noche.

El reloj circadiano humano

Como ya hemos visto, los NSQ regulan la expresión rítmica del sistema circadiano a través de los dos grandes sistemas de comunicación del organismo: el sistema endocrino y el

sistema nervioso autónomo, que cambian bajo el control del oscilador primario, en función de la hora del día.

Con relación a la función del sistema nervioso autónomo, pueden obtenerse evidencias de su variación diaria a partir del análisis de la actividad de distintos órganos y sistemas, entre ellos, y en forma particular, el cardiovascular. Existen ritmos diarios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y volumen plasmático. Así como también ritmo circadiano en la excreción diaria del riñón y en la temperatura corporal entre otros (Figura 4).

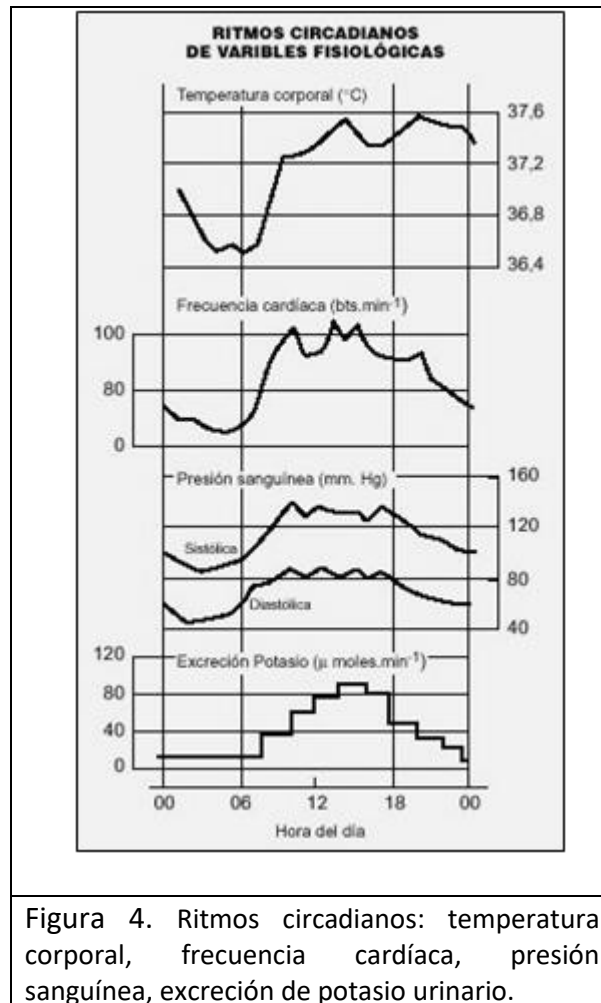
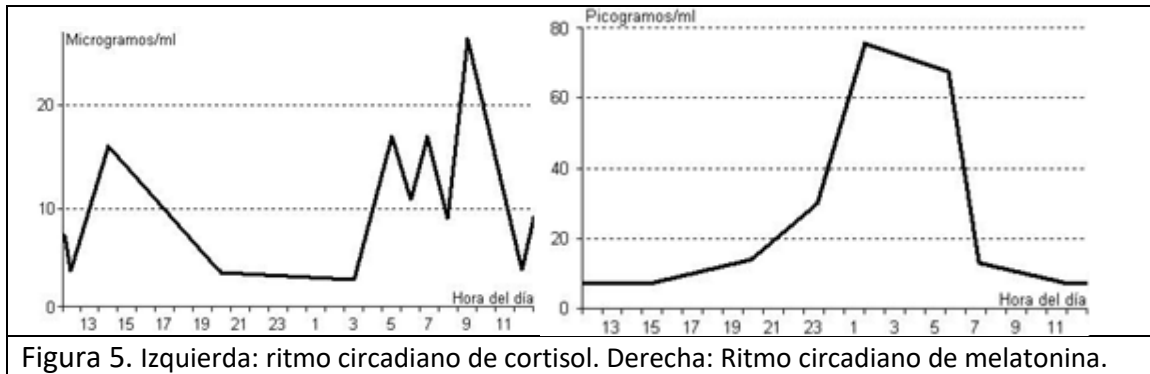


Figura 4. Ritmos circadianos: temperatura corporal, frecuencia cardíaca, presión sanguínea, excreción de potasio urinario.

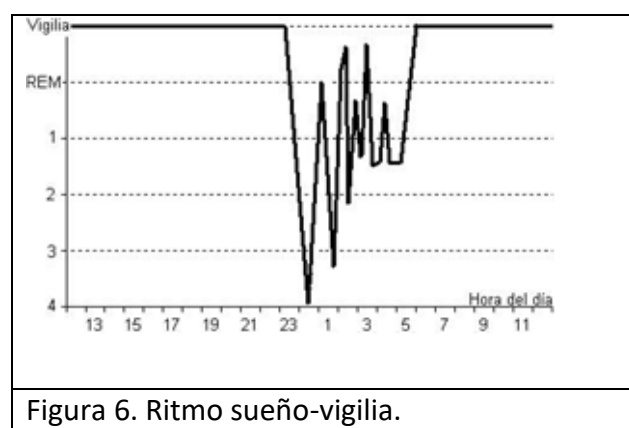
En el sistema respiratorio, y debido, entre otras causas, al predominio nocturno de la actividad del sistema nervioso autónomo parasimpático, las crisis de asma son máximas durante la noche. Esta prevalencia nocturna del asma ha llevado a una terapéutica que tiene en cuenta los horarios de máxima sensibilidad. La función inmune y la digestiva también presentan ritmos circadianos definidos.

Con relación al sistema endocrino, numerosas hormonas muestran ritmos diarios en su secreción. Entre ellas, tanto el cortisol como la melatonina tienen importancia como señales de sincronización (Figura 5). La secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales fluctúa diariamente con un máximo en el amanecer, disminuyendo a niveles bajos durante la tarde. 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 utilizan en el tratamiento del asma y alergias son más eficaces en horarios matutinos.



Sin embargo, entre todas las funciones que presentan ritmicidad circadiana en el hombre, el ritmo de **sueño-vigilia** es la más importante (Figura 6). Desde el punto de vista circadiano, el sueño es un requerimiento básico que no puede ser postergado por mucho tiempo. Aún 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. La latencia o sea el tiempo para conciliar el sueño disminuye significativamente en dos momentos precisos durante el día: hacia la mitad de la noche y hacia la mitad del día. Por el contrario, existen momentos del día en que es sumamente difícil conciliar el sueño, coincidiendo con los máximos en la temperatura corporal. Los requerimientos de sueño y su control tienen gran importancia en distintas situaciones de desincronización externa, como durante los turnos rotatorios de trabajo.



La interrupción de los ritmos circadianos en el hombre

El organismo sano se caracteriza por un alto grado de orden temporal en su organización circadiana y las desviaciones de este orden son características de la enfermedad crónica. 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 punto 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 su percepción 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 completa de la ritmicidad diaria debido a la supresión de la función del reloj biológico por el estado patológico subyacente, por los episodios recurrentes de enfermedad o por la acción de los medicamentos empleados en su terapéutica. Estas alteraciones son, en muchos casos, corregibles, por ejemplo, con una rutina ambiental adecuada en las salas de terapia intensiva, que aporte los elementos de sincronización necesarios para una recuperación cronobiológica racional. Este tipo de modificaciones resultarían eficaces 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 irregularidad mayor, tendiendo a acelerarse la oscilación intrínseca del reloj circadiano. Una forma habitual de alteración es la patología del sueño de la edad avanzada. Son cambios comunes el levantarse temprano, tomar siestas durante el día y presentar una temprana inducción del sueño, todo ello acompañado por una disminución en la amplitud de estos ritmos diarios. El sueño del geronte está marcadamente alterado, con un aumento en el número y duración de los episodios de despertar. Existe también alteración en los ritmos diarios de secreción de cortisol y otras hormonas, de la temperatura corporal, de la actividad motora, etc.

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 60 minutos por día después de un avance de fase (vuelos hacia el este) y 90 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 en día representa una modalidad de organización laboral imprescindible para cualquier sociedad moderna desarrollada. Se estima que un 15% de la población laboral de USA realiza algún tipo de trabajo en turnos, en áreas que comprenden tanto al sector de servicios como al industrial. Es importante destacar que cualquiera sea el esquema de trabajo en turnos que se adopte, se produce siempre una reducción de las horas de sueño, y tal modificación del

tiempo normal del sueño altera los ritmos circadianos. Es decir, tanto en el trabajo en turnos como en el trabajo extendido existen posibilidades de aparición de alteraciones cronobiológicas. Sea cual sea la longitud de los turnos, el trabajador rotatorio nunca está sincronizado durante el turno nocturno debido a la relación conflictiva de su biología con las señales ambientales y sociales. Dado que el sistema circadiano establece el tiempo para el sueño y la vigilia, se producen alteraciones tanto en la duración del sueño como en el estado de alerta. En primer lugar, en trabajos rutinarios como el de control de calidad, vigilancia de sensores ópticos o sonoros y chequeo rutinario de procesos, tanto la velocidad de la tarea como el rendimiento global disminuyen marcadamente durante el turno nocturno. En segundo lugar, existe un ritmo diario en la capacidad para desarrollar una tarea determinada y es frecuente que el trabajo en turnos demande del trabajador una tarea precisamente en el momento inadecuado de su ciclo circadiano. En tercer lugar, esta disarmonía produce síntomas subjetivos de malestar general, cansancio, decaimiento, y muchas veces, trastornos orgánicos como los gastrointestinales (el síntoma clínico más común). En estudios de trabajo en turnos simulados, la exposición a luz intensa durante el horario de trabajo y el descanso en cámaras aisladas de luz, han favorecido la sincronización de los ritmos. Este y otros estudios han indicado mejorías significativas en los trabajadores en turnos tratados mediante luminoterapia ambiental.

Un caso típico de irregularidades de la ritmicidad circadiana lo constituye la enfermedad depresiva, que se acompaña de variaciones diurnas del estado de ánimo (mejoría a lo largo del día), alteraciones del sueño con insomnio matutino y anomalías en el patrón de secreción de varias hormonas. Dentro de este síndrome tienen entidad propia los **trastornos afectivos estacionales** que se caracterizan por episodios recurrentes de depresión en otoño, alternando con estado de ánimo normal o hipomanía en primavera y verano. Estos pacientes presentan síntomas vegetativos como fatiga excesiva e incremento del apetito, de la ingesta de hidratos de carbono y ganancia de peso. El 90% de los pacientes con depresión endógena se quejan de insomnio y presentan alteraciones en la continuidad del sueño. La luz brillante es capaz de producir cambios de fase en el marcapaso circadiano endógeno (acción directa, vía retina) y ha resultado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas afectivos estacionales.

Los genes y los ritmos biológicos

Estudios recientes han confirmado que existen genes específicos cuya expresión está involucrada en la generación de los ritmos. Existen diferencias individuales en las horas del día preferidas para la actividad y el reposo. Los sujetos caracterizados como “alondras matutinas” típicamente prefieren destinar las horas de actividad a las horas tempranas de la mañana, y el comienzo del sueño a horas tempranas de la noche. Por otra parte, en los sujetos caracterizados como “búhos nocturnos” la actividad tiene lugar preferentemente durante la noche temprana y el comienzo del sueño es usualmente tarde durante la noche. Esta diferencia entre las fases de los dos tipos de sujetos está aparentemente causada por diferencias entre los sistemas circadianos de los individuos y no por factores ambientales.



BIBLIOGRAFÍA

Cardinali Daniel. (2007) *Neurociencia aplicada*. Editorial Médica Panamericana.

Golombek D. (2001). Cronobiología Humana: en busca del tiempo perdido. *Ciencias* (62), 38-44