

Artículo de revisión

De Relojes y Ritmos Biológicos (Of Clocks and Biological Rhythms)

Por Mario Eduardo Guido

mguido@fcq.unc.edu.ar

Profesor FCQ - UNC e Investigador de CONICET. Departamento de Química Biológica, CIQUIBIC-CONICET, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Resumen:

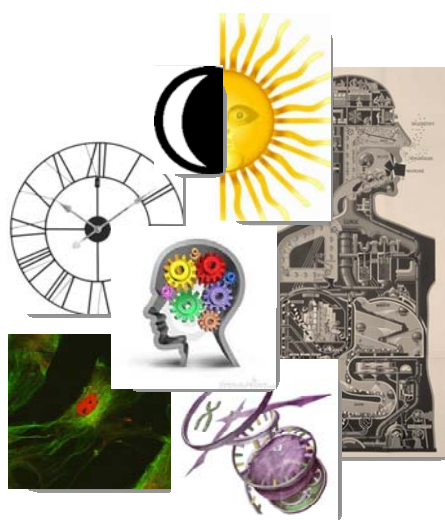
Los organismos vivos cuentan con un sistema de temporización denominado sistema circadiano que permite medir el tiempo internamente y adaptarse a los cambios ambientales que ocurren a lo largo del día. Para esto se dispone de un reloj biológico endógeno que regula diversas funciones bioquímicas, fisiológicas y conductuales con un periodo aproximado a 24 horas. El sistema circadiano, sustentado genéticamente, está conformado por relojes centrales y periféricos distribuidos en distintos órganos y tejidos. La luz constituye la señal externa más potente para sincronizar el reloj central, ubicado en el cerebro a través de un circuito no-visual que va de la retina a distintas áreas nerviosas. Con el advenimiento de la modernidad: la luz artificial, los turnos rotativos en el trabajo, y vuelos transmeridianos, el ciclo diario de actividad/descanso se ha visto seriamente afectado provocando la desincronización de los procesos fisiológicos endógenos. La interrupción de los ritmos diarios está asociada, entre otros aspectos, a enfermedades metabólicas, a desórdenes en el sueño, depresiones estacionales, etc.

Abstract:

Most living organisms present a timing system named the circadian system that measures the internal time and allow them to adapt to environmental changes occurring along the day. An endogenous biological clock regulates diverse biochemical, physiological and behavioral functions with a ~ 24 h period. . The circadian system, genetically supported, comprises central and peripheral oscillators located in different organs and tissues. Light is the main synchronizer of central clocks located in the brain through a non-visual circuit that goes from the retina to the brain. The modern life, artificial light conditions, shift work and trans meridian flights have severely affected the daily activity rhythm causing the desynchronization of endogenous processes. Moreover, the disruption of circadian rhythmicity is associated to metabolic and sleep disorders, seasonal depressions, etc.

Palabras clave

Ritmos Circadianos, Relojes Biológicos, Luz, Metabolismo, Conducta.



Así como a Borges o a Octavio Paz les atraía el concepto de tiempo, y de igual modo al hombre actual, no se puede soslayar a los hombres de la antigüedad, quienes tuvieron conciencia real de la secuencia de acontecimientos a lo largo del día, meses y años. Culturas prehistóricas no relacionadas entre sí elaboraron calendarios e instrumentos para medir tales variaciones temporales y crearon lenguajes que, sin excepción, contenían numerosas alusiones del tiempo. De la Edad de Piedra a la actualidad, el hombre ha construido monumentos colosales como el Stonehenge en Inglaterra, así como también los monumentos emblemáticos de las civilizaciones más antiguas, que fueron relojes astronómicos tales como las construcciones del Egipto faraónico y del México precolombino que informaban con precisión cambios temporales, estacionales, etc. La revolución tecnológica actual ha reducido las dimensiones espaciales y distancias, pero no ha hecho algo similar con el tiempo. Los sistemas modernos de comunicación nos permiten enviar mensajes o hablar de un lado a otro del planeta, pero los husos horarios cuentan y son significativamente distintos de un sitio a otro. Pero, no sólo el hombre, sino también animales, plantas y algunos microorganismos, tales como las cianobacterias, miden el paso del tiempo de manera interna y precisa: un **tiempo biológico**. **La conciencia del tiempo** nos permite recordar el pasado o proyectar a futuro y puede ser una característica única del hombre respecto al resto de seres vivos, resultando una particularidad humana tan característica como la conciencia en sí misma. Calcular el tiempo, valorar duraciones y predecirlas es una función básica que permite, entre otras cosas, regular el comportamiento, y tiene un valor ecológico y de supervivencia tan importante como los sentidos sensoriales de la visión y el olfato.

Ventaja adaptativa

Pero ¿por qué puede ser importante el tiempo en la vida del hombre? Tal vez en el hombre primitivo la importancia radicaba en la posibilidad de **predecir y anticiparse** a los fenómenos naturales para asegurar su **supervivencia**. De hecho la predicción da lugar a la anticipación, la que a su vez brinda ventajas en actividades como la caza, la pesca, la agricultura, trasladarse de un lugar a otro y llevar a cabo la organización familiar y comunitaria. En la actualidad, se reconoce el concepto de **tiempo biológico** como base de los mecanismos de **adaptación** de los organismos a su entorno físico y vital (1-2). Es posible que el hombre haya podido

sobrevivir al ambiente hostil y cambiante en el que vivía y ante el cual estaba en desventaja, gracias a su **capacidad de predecir y anticipar**.

A través de la observación, el hombre primitivo pudo inferir la importancia de los fenómenos cíclicos de la naturaleza: la alternancia día/noche, las fases de la luna, los cambios en las mareas del océano, las estaciones del año. Indudablemente, vivimos en un medio externo cambiante, sujeto a cambios geofísicos, periódicos, regulares y predecibles. La mayoría de los organismos vivos hemos desarrollado mecanismos endógenos que nos permiten medir **el tiempo biológico**. ¿Para qué? ¿Por qué? En parte en respuesta y adaptación al medio ambiente que nos rodea y también para coordinar internamente las funciones y procesos fisiológicos y metabólicos que pueden cambiar a lo largo del día, y que pueden requerir estar no sólo separados en el espacio, sino también en el tiempo (1-2).

La mayoría de las funciones biológicas no son constantes, se alternan periodos de máxima actividad y otros de baja actividad. Si pensamos en nosotros mismos, seguro que encontraremos distintas actividades que cambian a lo largo del día, **cada cosa a su tiempo**. Más aún, hay marcados patrones temporales en distintos aspectos fisiológicos y conductuales, tales como el sueño -vigilia, actividad y reposo, desempeño intelectual, alimentación, metabolismo hepático, volumen de orina, pH, temperatura corporal, presión sanguínea, secreción ácida en el tracto gastrointestinal, secreción de hormonas, producción de melatonina (hormona nocturna), o de cortisol (glucocorticoide que regula el metabolismo de hidratos de carbono), etc.

Características de los Ritmos Biológicos

Estas variaciones regulares, rítmicas y altamente predecibles constituyen los **Ritmos Biológicos**, que pueden ser diarios, mensuales, estacionales o anuales (1). De estos ritmos, los más estudiados son aquellos que presentan una periodicidad próxima (*circa* del latín) a las 24 horas o circadianos (ultradianos más cortos, infradianos más largos). Estos ritmos están comandados por los relojes biológicos que reúnen ciertas características esenciales y comunes: 1) Son innatos; 2) Conservados evolutivamente a lo largo de todo el árbol filogenético desde cianobacterias al hombre; 3) Se mantienen en condiciones ambientales constantes; 4) No se ven afectados por cambios en la temperatura -compensación térmica-; 5) Son sincronizables: se ponen en hora mediante señales

que provienen del medio ambiente: la luz, la alimentación, la temperatura, etc. (1-2, 4).

Breve Historia del Tiempo y la Cronobiología

La cronobiología -ciencia que estudia los procesos biológicos en función del tiempo- toma su nombre de la palabra Crono que deriva de la mitología griega. CRONOS designa al más joven de los titanes hijos de Gea (tierra) y Urano (cielo), personaje que en la antigüedad clásica se reformuló para personificar al Tiempo. Podemos empezar nombrando a Aristóteles, quien describió en sus relatos, la hinchazón del ovario de erizo de mar en luna llena o a Cicerón, que mencionaba los cambios en el número de moluscos y ostras, según las fases lunares. Ya en el siglo 18, el naturista sueco Karl Linne (**Lineo**), creador del sistema de clasificación taxonómica de las plantas, ideó un mapa floral a modo de reloj de jardín con las flores que abren o cierran sus pétalos a horas particulares del día entre las 6 am y las 6 pm (1-2).

El primer experimento de cronobiología del que se tiene conocimiento viene también de la botánica: el astrónomo francés **Jean DeMairan** observó en 1729 que una planta sensitiva, presumiblemente la mimosa, que abre sus hojas durante el día y las cierra durante la noche, al colocarla en un armario oscuro, sin luz del sol, la planta mantenía su ritmo de apertura durante su "día proyectado" y cierre durante su "noche proyectada". Por el mismo camino, años más tarde Henri Duhamel repitió estos experimentos colocando la planta en un sótano oscuro donde no llegaba la luz exterior. La planta continuó desplegando su ritmicidad, e incluso, cuando la colocó en la oscuridad, a temperaturas mayores y constantes. Con esto, concluyó que dichos movimientos rítmicos no dependían ni de la luz ni de la temperatura. Estos experimentos en su conjunto, mostraron que ese **ritmo era endógeno**, que presentaba un **periodo cercano, pero no exacto, de 24 horas** y que podía ser **puesto en hora** luego de la inversión del ciclo luz oscuridad (LO) al nuevo régimen de iluminación. Asimismo, C. Darwin, en 1880 propuso el **papel adaptativo** que representan los movimientos de las hojas, infiriendo que las plantas con estos movimientos se protegen del frío de la noche. Ya en el siglo XX, estudios cronobiológicos pioneros fueron realizados por los botánicos de la Universidad de Frankfurt (Alemania) quienes propusieron la existencia de un **reloj biológico** en las plantas con dos fases: una diurna (activa) y otra nocturna (se inhibe la floración o la apertura de hojas). Por esos años, en el laboratorio de Karl von Frisch, en el Instituto Max Plank con sus

discípulos comenzaron los estudios en insectos bajo condiciones controladas. Habían notado que las abejas se acercaban todos los días en búsqueda de alimentos a un mismo horario por la mañana. Las abejas se anticipaban a la comida con **precisión cronométrica** dentro de las 24 horas, pero se confundían cuando se les presentaba comida cada 19 horas. De acá, surge la conclusión que los relojes biológicos responden a estímulos con periodicidad cercana a la propia (24 horas). Estos investigadores concluyeron que las abejas usan la posición del sol como una suerte de brújula. Conclusión que alcanzaron también en aquella época, investigadores estudiando la migración de las aves. Las abejas, las aves migratorias y las mariposas monarca son capaces de orientarse en el espacio determinando la posición del sol en el firmamento y compensarla de acuerdo a la hora del día; para lo cual los animales tienen un mecanismo interno que les permite medir el tiempo y compensar los cambios en la posición del sol.

En años siguientes, se demostró el carácter hereditario de los ritmos biológicos estudiando los ritmos de eclosión de las pupas de la mosca de la fruta, que emergen del capullo para ser adultas en un rango de tiempo muy acotado durante la madrugada. Esto se repite por varias generaciones, e independientemente del ciclo LO o si se mantienen en oscuridad constante todas mantienen la ritmicidad de las primeras, al menos por 60 generaciones en oscuridad. Otros investigadores colocaron 2 grupos de pupas de moscas para eclosión a 26 y 16°C, luego de 3 días no había diferencias en la hora de eclosión de ambos grupos, demostrando **compensación térmica** a pesar de la diferencia de 10 grados en la temperatura (1-2). Todo este conjunto de propiedades se cumplen en todos organismos estudiados, incluyendo los humanos. Si bien en el laboratorio se dispone de distintos modelos animales de experimentación para hacer estudios cronobiológicos (ratones, pollos, plantas e insectos), los estudios con voluntarios humanos requieren el diseño de verdaderos bunkers de aislamiento para estudiar los ritmos durante días en condiciones ambientales constantes. Hoy, se conoce que el reloj humano funciona de manera similar en jóvenes y adultos mayores, observándose que en estas condiciones, distintos ritmos medidos "no invasivos" como el de temperatura corporal, niveles de melatonina y cortisol en plasma presentan un periodo de 24 horas y 11 minutos. Curiosamente en la naturaleza, los humanos podríamos clasificarnos en **alondras y búhos** de acuerdo a su cronotipo y

preferencias horarias (diurnos versus noctámbulos). Hoy, podemos decir que los humanos como otros seres vivos, disponemos de una relojería completa dado que tanto en el cerebro como en los ojos, la glándula pineal (órgano impar que produce de noche la hormona melatonina), y en los órganos periféricos, tenemos osciladores biológicos. Estos osciladores están presentes hasta a un nivel de sus células individuales y en los cuales tiene lugar un **mecanismo molecular** de reloj muy conservado en las especies estudiadas (1,3). Efectivamente, hay un grupo de genes que codifican para “proteínas reloj” que prenden y apagan la expresión de sus propias proteínas u otras, controladas temporalmente con un periodo aproximado a 24 horas. Hoy, se sabe que estas proteínas pueden controlar a su vez la expresión de genes involucrados en distintos procesos celulares, metabólicos y fisiológicos vitales que requieren regulación temporal. Podemos pensar este sistema de temporización biológica - sistema circadiano- en términos de una orquesta con su director y músicos, donde todos los actores son importantes para ejecutar con precisión y ritmo la partitura de la vida. Si nos ubicáramos en el cerebro, encontraríamos que el Director está ubicado en el hipotálamo, en 2 núcleos pequeños llamados **Núcleos Supraquiasmáticos** (1,4). Estos núcleos son los grandes coordinadores de los relojes y ritmos fisiológicos y conductuales a través de señales, factores solubles, que envían al resto del cuerpo y/o a través de sus múltiples proyecciones a otras áreas nerviosas. Además, reciben un gran caudal de proyecciones de la retina y esto es clave porque la retina, además de su rol clave en la visión, es la encargada de sensar las condiciones ambientales de iluminación, tal como ocurre a lo largo del día y enviar esta información lumínica al cerebro, a dichos núcleos para ponerlos en hora con el medio externo (4). Fue Julio Cortázar quien dijo una vez: *“El tiempo entra por los ojos, eso lo sabe cualquiera...”*. Efectivamente, la luz es el principal y más potente sincronizador del sistema circadiano dado que los cambios en la intensidad lumínica varían en un aproximado a 6 órdenes de magnitud a lo largo del día. Los seres vivos hemos desarrollado un segundo conjunto de células fotorreceptoras en la retina, sólo para detectar luz independientemente de la visión. Estas células son responsables de ajustar el reloj biológico a las condiciones ambientales, regular la entrada de luz a través de la pupila (el reflejo pupilar) e indicarle a la glándula pineal que es de día, a fin de inhibir la producción de la hormona melatonina. Este mecanismo ancestral es evolutivamente

conservado y se mantiene activo, aún en situaciones de ceguera (4).

Los Relojes en la Salud y la Enfermedad

El reloj biológico de los humanos, genéticamente determinado, puede entrar en conflicto con la vida moderna debido a la iluminación artificial que prolonga la jornada de actividad, de trabajo o esparcimiento, y roba horas de sueño; los turnos rotativos, el trabajo nocturno, los viajes transmeridianos con su correspondiente “*Jet Lag*”; todas situaciones que pueden afectar seriamente la salud, provocando una desregulación de los relojes, desincronización interna respecto a las condiciones ambientales externas, provocando desórdenes en el sueño, insomnio, depresiones estacionales, obesidad, diabetes, etc (1-2). El sueño presenta 2 componentes principales: uno, relacionado con el cansancio y la necesidad de dormir (factor homeostático) y el otro, el componente circadiano debido al ambiente cambiante; exhibe nítidamente 2 picos a lo largo del día (patrón bimodal), uno más importante: nocturno y profundo; el otro, corto: la siesta durante el día.

En el caso de **los viajes trans-meridianos**: El efecto de los mismos sobre el reloj biológico se hace evidente cuando hay 5 ó más horas de diferencia en los husos horarios entre ambos lugares y el viaje se realiza en un periodo corto (avión). Concretamente lo que acontece es una **desincronización interna** de los ritmos metabólicos y fisiológicos ocasionado por el cambio de horario. Esto, puede producir fatiga, falta de apetito, mala calidad de sueño, problemas digestivos, etc. Nuestro organismo va a tardar un día para re-adaptarse por cada hora de diferencia. Sin embargo, el organismo se adapta más fácilmente a los retrasos de fases (volar de Europa a América) que a los adelantos (de América a Europa). Se sabe que los trabajadores de turnos nocturnos o rotativos son menos eficientes y tienen más predisposición a sufrir accidentes de trabajo. Efectivamente, se ha visto que se produce un conflicto entre el reloj biológico y la demanda laboral. Los accidentes ocurren generalmente a las 3 am, horario en el que el individuo debería estar durmiendo profundamente. La **dieta** tampoco se salva de la influencia del reloj biológico: la alimentación presenta una composición circadiana bi o trimodal con 2 o 3 comidas diarias en donde los intervalos le deben permitir al organismo hacer la digestión para aprovechar al máximo los nutrientes de los alimentos y distribuirlos en los depósitos del cuerpo. En relación a esto, el apetito y la selección de alimentos cambia a lo largo del día y las

estaciones, lo que sugiere necesidades diferenciales del cuerpo en distintos horarios o épocas. La tolerancia a los lípidos es más favorable en las primeras horas del día y más baja de noche. La hormona insulina aumenta de mañana para propiciar el uso de glúcidos mientras que las enzimas gástricas aumentan su actividad al anochecer para favorecer la digestión. Para el diagnóstico de la diabetes, la tolerancia a la glucosa cambia a lo largo del día, y es menor de tarde (de 14 a 18 horas).

Las alteraciones del reloj biológico pueden llevar, en los búhos, a sentir efectos de retraso en el sueño, que produce insomnio en el momento de comenzar el sueño, porque su reloj le indica dormir más tarde y experimentar problemas para despertarse y somnolencia durante el día. Por el contrario, en las alondras ocurre un adelanto de Fase, el insomnio ocurre al final de la noche con la necesidad de irse a dormir más temprano.

En estudios recientes hechos con jóvenes voluntarios sanos expuestos a un ambiente con luces constantes tenues y sueño limitado sólo a 5,6 horas por día, se encontró una menor respuesta a la hormona insulina, típica de la diabetes tipo II, un aumento de la glucosa en sangre (pre diabético) y disminución en el consumo energético. Todo esto a largo plazo, llevaría a un aumento en el peso corporal de varios kilos (6 kg/año). Después de 10 días de recuperación con 10 horas de sueño y ciclos regulares de LO de 24 horas c/u, la secreción de insulina y niveles de glucosa vuelven a la normalidad.

Si miramos al corazón, los infartos de miocardio son más frecuentes de mañana temprano que a cualquier otra hora del día, porque a esa hora baja la actividad fibrinolítica en la sangre que destruye los coágulos que se forman espontáneamente, aumentando la obstrucción de vasos sanguíneos de menor calibre. También aumenta la liberación de adrenalina y la presión sanguínea, y todo esto contribuye a una mayor predisposición al infarto.

El asma tiene mayor incidencia de madrugada por la menor permeabilidad de los bronquios que ocurre en estos horarios mientras que la fiebre hace un pico durante la tarde-noche.

Por otro lado, la importancia de la señal lumínica ambiental se pone en evidencia con **la Depresión Estacional (SAD)** que ocurre en el invierno en países del norte con latitud mayor a los 37° donde los cambios estacionales son muy marcados, el invierno frío y largo, con días cortos y noches largas. El común denominador es la baja cantidad y calidad de luz. La luz impacta significativamente en el

estado de ánimo y la falta de luz puede aún sincronizar algunos ritmos, pero no a otros, por lo cual puede ocurrir una desincronización interna de los ritmos biológicos con una prolongada producción de la hormona melatonina (durante más horas en la noche). Esto, se trataba originalmente con antidepresivos y prolongados tratamientos. Hoy, esta depresión puede curarse fácilmente, tan solo en una semana con exposición del paciente a luz brillante 1 hora de mañana y 1 hora de tarde, como día de verano (1-2).

Los Ritmos y la Edad

Comenzando por los nacimientos, los partos espontáneos ocurren de noche porque la hormona oxitocina alcanza mayores niveles de noche para producir la contracción del útero. En los **recién nacidos** se observa una ritmicidad ultradiana en la alimentación de 8 veces en 24 horas, que con el tiempo se transforma en circadiana, de 2 a 3 veces por día, logrando dormir durante varias horas de noche y mantenerse despierto de día.

En la **adolescencia**, las mujeres presentan un ritmo mensual circalunar (infradiano) en las hormonas y la ovulación, que marcará los ciclos reproductivos, y desaparecerá luego de los 50.

Con la **vejez**, los ritmos endocrinos y metabólicos sufren disminución en la amplitud. Asimismo, el ritmo de *sueño/vigilia* comienza a fraccionarse; el anciano retoma la siesta y comienza a dormir periodos cortos durante el día, con periodos de vigilia durante la noche (1-2).

Ritmos y Rendimiento

Los rendimientos físicos e intelectual también se ven afectados por el Reloj. El rendimiento para el aprendizaje y estudio en niños y adolescentes presenta un máximo de mañana de 9 a 12 horas y luego después de las 16 horas. Los adolescentes presentan ritmos de actividad y descanso marcados durante la semana, que se desincronizan durante los fines de semana y las vacaciones.

El mayor rendimiento para un deportista es, por lo general, a la tarde, de 15 a 17 horas, pero hay un por qué para esto: en estos horarios hay un mejor tiempo de reacción, flexibilidad, destreza, ritmo cardíaco, ritmo respiratorio, consumo de oxígeno y temperatura corporal (2).

Crono farmacología

Asimismo, el efecto de sustancias y fármacos cambia a lo largo del día, de manera notable. Los anestésicos, como la lidocaína, tienen mayor efecto a las 15 horas, en el hombre y a las 20 horas, en la

rata (2). En vista de los efectos diferenciales de fármacos en el tiempo, surgen como nuevas ramas: la **Cronofarmacología y la Cronoterapia**, lo que permitirá optimizar el uso de fármacos, las concentraciones a usar, y reducir los efectos adversos. Muchos compuestos se metabolizan en el hígado: el paracetamol se metaboliza más activamente de mañana, por lo cual, la eficiencia de este medicamento disminuye un 15 % en estos horarios. El **Tratamientos de Tumores con Técnicas Cronobiológicas** puede ayudar a efectivizar el uso de las drogas y evitar efectos adversos (2). Todos los tejidos del cuerpo presentan ritmicidad circadiana de crecimiento, con máxima proliferación generalmente durante la noche. En tumores, la velocidad de crecimiento en este lapso aumenta en forma significativa perdiendo la ritmicidad, o acortándose el periodo en 12-20 horas, en vez de 24 horas, como ocurre en el tejido sano. Para contrarrestar, se ha comenzado a usar bombas de infusión de drogas controladas en el tiempo, aunque todavía falta una mayor interacción entre oncólogos e investigadores básicos para poder regular, con mayor precisión, las concentraciones de las drogas a usar en quimioterapia y disminuir los efectos colaterales. Esto, puede variar con el tipo de

droga, su metabolismo, tejido al que está dirigido, tipo de cáncer, etc.

Los relojes biológicos claramente impactan en nuestras vidas al organizar temporalmente la fisiología y la conducta, mientras que su correcta puesta en hora (sincronización) a través de señales ambientales (luz, alimentación, temperatura) puede contribuir a un óptimo funcionamiento del organismo todo (1-4). Por otro lado, su disrupción está asociada a patologías propias de la modernidad y la vida sedentaria.

Bibliografía

- 1- Dunlap, J. C., J. J. Loros, and P. J. DeCoursey. *Chronobiology: biological timekeeping* Sinauer Associates, Sunderland, Mass, 2004.
- 2- M E. Guido y H de la Iglesia. *Bases Bioquímicas y Moleculares de los Relojes Biológicos en Cronobiología Humana*, Editor D. Golombek UNQ, 2da edición, 2007
- 3- Los relojes que gobiernan la vida. A. Gruart, , M. Delgado, C. Escobar, R. Aguilar Roblero. *La ciencia para todos*. 2002.
- 4- "Inner retinal circadian clocks and non-visual photoreceptors: novel players in the circadian system". Guido ME, Garbarino E, Contin MA, Valdez D, Nieto P, Verra D, Acosta V, de Zabalía N, Rosenstein RE. *Progress in Neurobiology*, 92(4):484-504. Review. 2010.