

1. INTRODUCCIÓN. LA MÁQUINA DEL TIEMPO

Diego A. Golombek

Entre el día y la noche
hay un territorio inexplorado.
No es sol ni es sombra:
es tiempo.

OCTAVIO PAZ

Entre los muchos inventos soñados por Herbert George Wells está la famosa máquina del tiempo. Con ella, uno puede programar no sólo a dónde viajar, sino, y muy especialmente, cuándo. Atravesar el tiempo externo sigue siendo tarea de la ciencia ficción, pero hay otros tiempos que están al alcance de la mano (y del cerebro, y del corazón, y de todo el cuerpo): los nuestros. Nosotros mismos somos la verdadera máquina del tiempo. Un tiempo interno, recurrente, periódico y bastante predecible. Si bien la biología y la medicina suelen construirse alrededor del *dónde* y *cómo* suceden las cosas, el *cuándo* es una variable fundamental para comprender la armonía del cuerpo sano, sus trastornos en la enfermedad y los nuevos enfoques en los tratamientos clínicos.

La cronobiología, que estudia estos ritmos en las funciones corporales, es una ciencia joven. Recién a mediados del siglo XX comenzaron a formalizarse los conceptos del estudio del *cuándo ocurren las cosas*. Y se comprobó lo que se sospechaba desde la antigüedad: todas las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales son periódicas. En particular, el hecho de haberse adaptado a un planeta que gira con un período de 24 horas sin duda condicionó a infinidad de ritmos biológicos en plantas y animales a la presencia de esos *ritmos diarios*. Sin embargo, no todos son días en la cronobiología: si bien han sido menos estudiados, también existen numerosas investigaciones sobre ritmos anuales o estacionales, así como otros con períodos más cortos, que van de los segundos a las horas (Tabla 1). Se denomina *circadianos* a los ritmos con período cercano a las 24 horas (en general, aquellos con períodos de 20 a 28 horas), *ultradianos* a aquellos con períodos menores (como las secreciones pulsátiles hormonales) e *infradianos* a aquellos con períodos mayores (como los ritmos estacionales). Por supuesto, el ambiente condiciona estas pe-

riodicidades: así, para un organismo que viva entre mareas, su adaptación principal será la presencia de ritmos de frecuencia mareal (12 horas).

TABLA 1. Espectro de frecuencias de los ritmos biológicos

<i>Tipo de ritmo</i>	<i>Periodo</i>	<i>Ejemplo</i>
Ultradiano	0.1 seg 1 seg 6 seg 60 min 90 min	Electroencefalograma Ritmo cardíaco Ritmo respiratorio Secreciones hormonales Alternancia de estados de sueño
Circadiano	24 h	Actividad/ reposo Temperatura corporal
Infradiano	28 días 365 días	Ciclo menstrual Hibernación

Si bien el estudio de los mecanismos de los ritmos biológicos es verdaderamente reciente, la observación de los fenómenos periódicos en la naturaleza es muy antigua, y forma parte del anecdotario histórico y mitológico.

BREVE HISTORIA DEL TIEMPO (BIOLÓGICO)

Un mito griego cuenta que en su transcurso diario por el cielo en su carro dorado, Febo (el dios sol) llegó a enamorar una jovencita de nombre Clythie, que lo observaba embelesada desde la Tierra. Al no ser correspondida, Clythie decidió “plantarse” en la tierra y seguir a Febo. Tanto se tomó en serio el trabajo que al cabo de un tiempo de seguir al sol con su mirada, su cuerpo comenzó a transformarse, y sus pies echaron raíces hasta que se convirtió en... un girasol. Nada más parecido a un ritmo biológico: tenemos una planta (lo biológico) que repite un movimiento día a día (lo rítmico).

Algo de esto debían saber médicos y filósofos de la Grecia antigua. El poeta Hesíodo escribió hacia el año 700 a.C. que “las enfermedades caen sobre los hombres, algunas de día y otras por la noche”. El mismísimo Hipócrates aconsejaba a los interesados en la medicina “investigar las estaciones del año y lo que ocurre en ellas”. Como consejo práctico, sugería “administrar las purgas de arriba hacia abajo en el verano, y de abajo hacia arriba en el invierno”.

Cuando hablamos de medicina en general nos referimos a sus escuelas occidentales. No debemos olvidar que existen otras escuelas también milenarias, que a veces tratan el concepto de salud y enfermedad desde otra perspectiva. En la medicina china, por ejemplo, la salud se considera como una serie de oposiciones, que incluyen el día y la noche, el sol y la luna. El concepto del tiempo y la periodicidad es fundamental en esta escuela del *yin* y el *yang*, y la medicina china, desde el clásico texto *Nei Ching* del siglo III a.C. hasta el presente, considera a los ritmos biológicos dentro de sus métodos diagnósticos y de tratamiento.

Todas las civilizaciones antiguas reconocían la importancia de los eventos recurrentes a lo largo de los días o del año. Para los antiguos egipcios, las estaciones y las crecidas anuales del Nilo representaban la base de su economía agraria. Sin embargo, no descuidaban la importancia de lo que ocurría a lo largo del día. En el monumental templo de Ramsés II en Abu Simbel, por ejemplo, la fachada está decorada con 24 monos, símbolo de la felicidad y de las 24 horas del día (ya que se suponía que estos monos orinaban una vez por hora). O sea: Ramsés gobernaba su imperio alegremente durante las 24 horas del día, y sabía lo que estaba ocurriendo a cada momento.

Unos cuantos siglos más tarde, la expedición de Alejandro Magno a los confines del mundo conocido trajo consigo numerosas descripciones de plantas y animales exóticos (varios de estos ejemplares le fueron enviados a Aristóteles, ex maestro del joven conquistador, para su estudio). Andróstenes, uno de los cronistas de la expedición, relató que las hojas y pétalos de la planta del tamarindo se movían a lo largo del día, como “saludando al sol”. Es curioso que casi toda la historia de las observaciones de los ritmos biológicos se refiere a estudios en plantas.

El primer verdadero experimento cronobiológico no es la excepción a esta regla. La idea totalmente lógica de que los ritmos en los movimientos de las plantas eran una simple respuesta pasiva a un ambiente periódico recién se vio desafiada por un experimento realizado y publicado en 1729, no por un biólogo sino por un... astrónomo (¡no aprovechar para confundir a los ritmos biológicos con las influencias astrológicas!). Efectivamente, Jean Jacques d'Ortous de Mairan tenía en su observatorio una maceta con una planta sensitiva, *Mimosa pudica* (cuyas hojas se mueven al ser tocadas). De Mairan observó que las hojas de la planta se mantenían extendidas durante el día y retraídas durante la noche, algo muy sencillo de explicar en función de la utilización diurna de la energía solar. Sin embargo, el astrónomo fue un paso más allá y realizó una experiencia que no resultaba ser tecnológicamente muy avanzada: colocar la maceta en un armario dentro del cual no llegaba la luz

FIGURA 1

El experimento de De Mairan, que demostró por primera vez la existencia de ritmos circadianos endógenos. Al tener una planta de *Mimosa pudica* expuesta a un ciclo de luz y oscuridad, las hojas se mueven como siguiendo al sol. Sin embargo, al eliminar la influencia de la luz solar colocando la planta en oscuridad constante (paneles inferiores), las hojas continúan moviéndose (modificado de Moore Ede *et al.*, 1982)



solar. Para su sorpresa, las hojas de la *Mimosa* se seguían moviendo, por lo que se demostró por primera vez que los ritmos circadianos eran capaces de mantenerse aun en ausencia de señales temporales del ambiente (es más, aunque muchas veces no se respeta, la definición de ritmo circadiano requiere que sean de carácter endógeno, y que no dependan del ambiente en forma absoluta) (Figura 1).

De Mairan propuso que esta situación era equivalente a la de los pacientes que aun sin saber la hora del día mantenían un patrón de sueño relativamente regular. Sugirió también extender los experimentos a otras especies y mecanismos: su *paper* finaliza invitando tanto a botánicos y físicos a repetir y verificar sus experimentos, ya que “la marcha de física verdadera, que es experimental, no puede ser de otra manera que lenta”. Pese a algunos esfuerzos

tempranos por ahondar en estas ideas (por ejemplo, la demostración en 1759 por De Monceau de que los movimientos de las hojas en oscuridad no se debían a cambios en la temperatura ambiente), en realidad fue muy poco lo que se avanzó sobre estos ritmos endógenos hasta el siglo XX. Entre los experimentos fundacionales deben mencionarse los de De Candolle, quien en 1832 demostró que este movimiento de las hojas bajo condiciones constantes no seguía un período de 24 horas, sino uno de 22-23 horas. El mismo Charles Darwin, en sus años de ensayista luego de dar la vuelta al mundo, propuso en el libro *El poder del movimiento en las plantas* que estos ritmos en la posición de las hojas eran una propiedad *inherente* a la planta. Si no servían para mucho, al menos estos ritmos en las plantas podían crear hermosos “relojes florales”, como el diseñado por el botánico sueco Linneo (Figura 2).

FIGURA 2

El reloj floral de Linneo, con el cual puede saberse la hora (entre las 6 am y las 6 pm) de acuerdo a qué flores están abiertas o cerradas en el campo



En la incipiente historia de la cronobiología, debe destacarse el aporte de las laboriosas abejas. Efectivamente, investigadores como Forel, von Frisch, Beling y Renner demostraron que estos insectos poseían una cierta *zeitgedächtnis* (memoria del tiempo), que ayudaba a encontrar sus fuentes de alimento siempre a la misma hora todos los días, incluyendo experimentos tales como entrenar a las abejas a buscar alimento a una hora determinada en Alemania, llevarlas en avión a Nueva York y comprobar que seguían buscando su comida a la misma hora local alemana. Algo similar fue demostrado por los elegantes experimentos de Gustav Kramer con la orientación de las palomas y las aves migratorias, que utilizaban la posición del sol en el cielo para orientarse en sus vuelos.

Por supuesto, la noción de estos ritmos endógenos e independientes del ambiente no siempre fue recibida con entusiasmo. Hubo sugerencias de que otros factores, fuera del fotoperíodo o la temperatura, son capaces de sincronizar los ritmos circadianos, relativizando así la necesidad de poseer mecanismos temporales endógenos. Se han propuesto cambios en la radiación solar, en la presión barométrica o en el campo electromagnético como potenciales sincronizadores. Sin embargo, experimentos muy concluyentes realizados en ambientes ausentes de estas influencias (como por ejemplo, en Antártida, o en satélites en órbita extraterrestre) han demostrado sin lugar a dudas la naturaleza endógena de estos ritmos.

La formalización de los mecanismos de los ritmos circadianos tuvo lugar hacia mediados de este siglo gracias a los trabajos de dos de los verdaderos padres de la cronobiología: Colin Pittendrigh en los Estados Unidos (trabajando principalmente con moscas y pequeños roedores) y Jürgen Aschoff en Alemania (trabajando con diversas especies de aves y mamíferos, incluyendo humanos).

RITMOS EN HUMANOS

Es obvia la presencia de ritmos de 24 horas en el comportamiento y la fisiología humana. Dada su ubicuidad y cotidianeidad, su importancia no fue reconocida hasta el siglo XIX. Recién en 1823 el médico alemán Christoph Hufeland notó que “el período de 24 horas que se imparte a todos los habitantes de la Tierra por la rotación uniforme del planeta es especialmente distintivo para la *economía física* del hombre”. Es más, adelantándose en más de un siglo a los conceptos de la cronomedicina, escribió que “en todas las enfermedades aparece este período regular; es, en cierta forma, la unidad de nuestra cronología natural”.

Una vez aceptada la naturaleza periódica de nuestro comportamiento en la salud y en la enfermedad, resta por determinarse su carácter endógeno. En 1866 William Ogle midió la temperatura corporal en humanos y determinó su ascenso temprano en la mañana, aun antes del despertar, y su paulatino descenso al atardecer, aun durante la vigilia. Como este ritmo no parecía depender ni del ciclo sueño/vigilia ni de factores ambientales, Ogle concluyó que era producido por variaciones periódicas en las funciones orgánicas.

Sin embargo, estos conceptos 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. Efectivamente, según el principio de homeostasis, el cuerpo responde a los estímulos externos de forma tal de mantener las diversas variables del medio interno en niveles relativamente constantes. Sin embargo, los ritmos biológicos parecen violar el principio, dado que obligan al cuerpo a someterse a variaciones por fuera de los límites de la "*fixité du milieu interieur*". Para compatibilizar los conceptos clásicos con los cronobiológicos, hoy se acepta que existirían dos tipos generales de homeostasis: reactiva y predictiva.

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.

La prueba definitiva del carácter endógeno de los ritmos en humanos provino de una serie de experimentos realizados por Aschoff y Rütger Wever en la década de 1960. Se registraron ritmos de temperatura y actividad/reposo en humanos bajo condiciones de aislamiento absoluto, encontrándose que los ciclos endógenos respondían con un período de aproximadamente 25 horas en la mayoría de los casos. Más recientemente, el grupo de Charles Czeisler en la Universidad de Harvard demostró que el período endógeno de los ritmos circadianos humanos es en realidad extremadamente cercano a las 24 horas.

Aschoff y Wever también encontraron que en algunos de los voluntarios que realizaron la prueba de aislamiento los ritmos de temperatura y de acti-

vidad/reposo se desfasaban entre sí, en lo que fue denominado *desincronización interna*. En estos casos (que no representaban más del 10% del total de la población estudiada), el período del ritmo de temperatura se mantenía cercano a las 24 horas, mientras que el del ciclo de actividad podía superar las 30 horas. Este fenómeno sugirió la presencia de dos tipos de relojes u osciladores principales en humanos (algo diferente a lo observado en otros animales), hecho que aún no se ha podido verificar experimentalmente, más allá de situaciones en las que se observa la desincronización (por ejemplo, algunos casos de *jet-lag*, o desincronización transmeridiana).

Por último, debe destacarse la necesidad semántica de resaltar el término “ritmos biológicos” en oposición al de “biorritmos”. Estos últimos son un invento del médico austriaco Wilhelm Fliess (también conocido como amigo y confidente de Sigmund Freud) y sus seguidores, sin ningún tipo de asidero científico. Según sus ideas, los humanos poseen ciclos físicos de 21 días, emocionales de 28 días e intelectuales de 33 días, que comienzan al momento del nacimiento (en contraposición a los ritmos biológicos, que se sabe que comienzan en la vida embrionaria). Si bien los defensores de estos biorritmos han intentado una defensa estadística de estas periodicidades tan exactas (y, por otra parte, sin un correlato en ciclos naturales conocidos), lo cierto es que constituyen un ejemplo de pseudociencia sin ningún tipo de valor básico o clínico.

MECANISMOS TEMPORALES

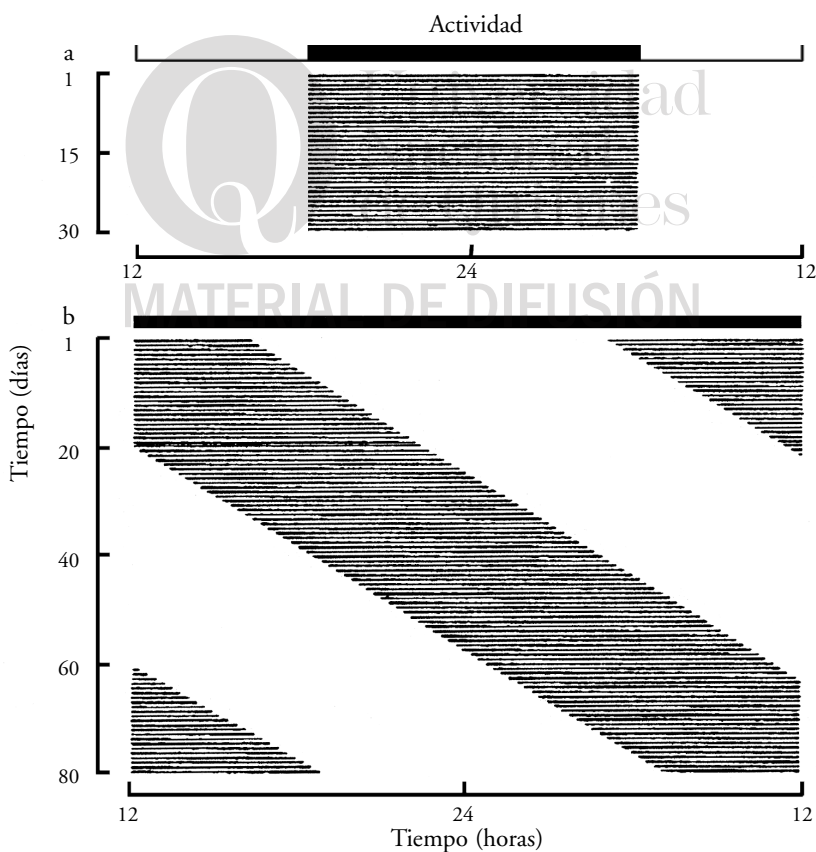
A esta altura resulta claro que los ritmos biológicos son fenómenos universales. Efectivamente, ocurren en todos los niveles de organización que se estudien: desde el nivel molecular hasta niveles sociales, pasando por supuesto por ritmos a nivel del organismo como un todo. Es más: los ritmos biológicos también ocurren en todas las especies estudiadas, sean procariontes o eucariontes, plantas o animales. Esta generalización es relativamente reciente: hasta finales del siglo XX no se habían caracterizado los ritmos en bacterias procariontes, un hecho hoy ya bien conocido.

La secuencia de eventos en la investigación en ritmos biológicos suele comenzar con su estudio bajo condiciones naturales, y en el caso de ritmos diarios se observa que en todos los casos el período es de exactamente 24 horas. Para comprobar el carácter endógeno de los ritmos se requiere realizar los experimentos bajo condiciones constantes de laboratorio. Si los ritmos desaparecen, entonces se trata de ritmos *exógenos*, que requieren de un mecanismo cíclico del ambiente para poder expresarse. Si, por el contrario, los ritmos

permanecen (en general con una periodicidad cercana, pero diferente, a las 24 horas), se definen como ritmos *endógenos*, y, en este caso, *circadianos* (Figura 3).

FIGURA 3

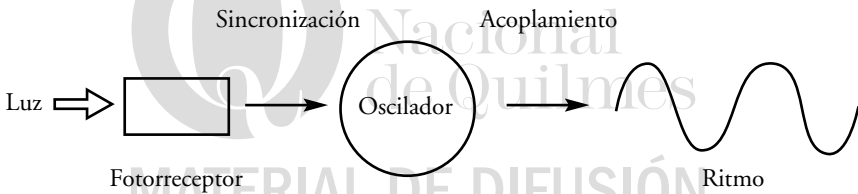
Actogramas representativos de: a) un ritmo diario sincronizado a un ciclo L:O, y b) un ritmo circadiano en condiciones de oscuridad constante (llamado ritmo de libre curso o *free-running*). En este tipo de gráficos, las ordenadas representan los días sucesivos del experimento, y las abscisas las 24 horas del día. Así, en el gráfico a) se observa que, día tras día, la actividad locomotora comienza a la misma hora, mientras que en el b), si bien el ritmo se mantiene (es endógeno), va modificando su comienzo en forma regular. En este ejemplo, la actividad locomotora comienza todos los días un poco más tarde, evidenciando un período de más de 24 horas



Esta serie de registros experimentales fue realizada en una enorme variedad de organismos, y ha llevado a la conclusión de que el mecanismo general de los ritmos biológicos es similar en todos los casos.

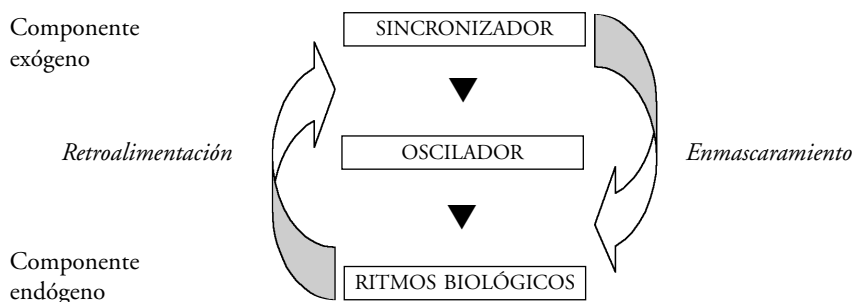
En condiciones naturales, los ritmos biológicos se ajustan a los ciclos ambientales, el más conspicuo de los cuales es el de luz y oscuridad. De esta manera, un sincronizador ambiental (usualmente llamado *zeitgeber*, del alemán, “dador de tiempo”) pone en hora a los ritmos diarios. Sin embargo, dado que en ausencia del *zeitgeber* la mayoría de estos ritmos se mantienen con un carácter circadiano, debe postularse la presencia de un mecanismo interno de temporización, llamado reloj biológico. De esta manera, la cronobiología se resume en un sistema de tres componentes: *zeitgeber* (componente exógeno), reloj biológico (componente endógeno) y ritmos biológicos, así como las relaciones entre ambos: la sincronización entre el componente exógeno y el endógeno y el acoplamiento entre el reloj y los ritmos (Figura 4).

FIGURA 4. Mecanismos generales de los ritmos biológicos



Sin embargo, debe destacarse que este esquema lineal (a veces llamado por los cronobiólogos “eskinograma”, debido a que fue popularizado por el científico Arnold Eskin) resulta una simplificación excesiva de lo que ocurre en la naturaleza, dado que los diversos componentes del sistema interactúan entre sí en ambas direcciones. Efectivamente, los ritmos son capaces de “retroalimentar” la actividad del reloj, un fenómeno que seguramente sirva para poner en hora más finamente al oscilador. El hecho de que existan osciladores autónomos a nivel de la entrada sensorial (por ejemplo, en la retina de mamíferos) y que éstos interactúen con el oscilador central ofrece un nivel adicional de regulación del sistema. Por último, los estímulos ambientales pueden afectar directamente a los ritmos, sin pasar por el control del reloj, en el proceso denominado enmascaramiento. Por ejemplo, el encendido de las luces durante la noche afecta directamente la actividad locomotora de animales nocturnos, a veces sin llegar a sincronizar el reloj (Figura 5).

FIGURA 5. Componentes de un sistema cronobiológico, incluyendo relaciones de retroalimentación y de enmascaramiento



Esta generalización de los mecanismos de los ritmos biológicos se aplica también a las bases moleculares de la cronobiología. Efectivamente, en los últimos años se ha descubierto que el mecanismo íntimo a nivel genético que produce la ritmicidad circadiana es marcadamente similar en organismos tan diversos como moscas, hongos y mamíferos. Es más, entre los insectos y los mamíferos el grado de homología entre los componentes genéticos involucrados es asombrosamente alto. Esto señala no sólo la importancia de estos mecanismos sino también, y muy especialmente, a la antigüedad de los ritmos biológicos endógenos en términos evolutivos. El hecho de haberse adaptado a un planeta con características periódicas tan marcadas seguramente imprimió en el genoma de los organismos más primitivos mecanismos cronobiológicos que han sido tan exitosos como para mantenerse hasta nuestros días.

DE RATONES Y HOMBRES

Por supuesto, la pregunta del millón para los fisiólogos interesados en la cronobiología era la de dónde se encuentra el reloj biológico. A principios del siglo XX Curt Richter realizó una serie de experimentos en los que lesionaba o extirpaba pequeñas porciones del cerebro de ratas con objeto de comprobar si los ritmos circadianos se mantenían intactos. Richter llegó a la conclusión de que existían regiones hipotalámicas probablemente responsables de la ritmicidad circadiana. Sin embargo, hubo que esperar hasta la década de 1970 para determinar la localización exacta del reloj. En realidad,

ya en la década de 1950 el escritor argentino Julio Cortázar había profetizado que “el tiempo entra por los ojos; eso lo sabe cualquiera”. Efectivamente, la estrategia para buscar al reloj fue hacerlo por la misma vía en que es sincronizado: la vía visual. Al seguir un trazador marcado luego de ser inyectado en los ojos, se comprobó la existencia de una vía directa desde la retina hasta el hipotálamo (vía retinohipotalámica), que finaliza en dos pequeños núcleos que se encuentran por encima del quiasma óptico, y son llamados muy originalmente núcleos supraquiasmáticos (NSQ).

La demostración de que estos NSQ son un reloj biológico requirió de numerosas pruebas experimentales. Por ejemplo, se comprobó que luego de la lesión de los NSQ se pierden los ritmos circadianos, y que aun en aislamiento los NSQ continúan activos en forma rítmica (recientemente se ha encontrado que las células aisladas de los NSQ también son capaces de mantener ritmicidad circadiana autónoma). La prueba más concreta de la función relojera de los NSQ es que al ser transplantados dentro del cerebro de animales cuyos núcleos habían sido lesionados (y que, por lo tanto, se encontraban arrítmicos), se recupera la ritmicidad circadiana perdida.

Los humanos también poseen un reloj circadiano localizado en los NSQ. Estos núcleos reciben información directa desde la retina y envían señales (posiblemente humorales y neurales) al resto del cuerpo para controlar los ritmos circadianos del organismo. Son verdaderamente pequeños: se calcula que cada núcleo posee alrededor de 50.000 neuronas (de entre las decenas de miles de millones que se encuentran en el cerebro humano) (Figura 6).

NUESTRA MÁQUINA DEL TIEMPO

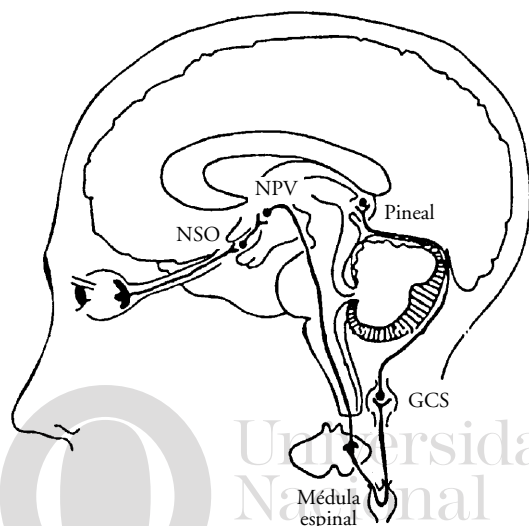
Todas nuestras funciones corporales se encuentran regidas por un control cronobiológico. Si bien el control diario es el más conocido y el más conspicuo, hemos visto cómo otras periodicidades afectan al organismo. Entre ellas, podemos citar ritmos con período cercano a la hora en varias secreciones hormonales, los ritmos circamensuales como los menstruales y fluctuaciones estacionales (anuales) como las de algunos trastornos psiquiátricos.

En este libro nos centraremos en los ritmos diarios y circadianos humanos, no solamente los mejor conocidos sino los que, por el momento, presentan una mayor aplicabilidad en el ámbito clínico.

Podríamos afirmar que no existe función que no posea ritmos diarios, tanto sea en el comportamiento, la fisiología, la biología celular o incluso los fenómenos moleculares. Es más, a esta altura casi sería más interesante des-

FIGURA 6

Ubicación de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) en humanos. Se observa también una de las vías de salida del reloj, a través de una conexión con el sistema simpático hacia la glándula pineal



cubrir alguna función que no fluctuara rítmicamente con un período de 24 horas, pero probablemente sería un búsqueda infructuosa.

Pero lo que verdaderamente hace funcionar a nuestra máquina del tiempo es su armonía interna: los diferentes ritmos diarios o circadianos del cuerpo humano se encuentran estrechamente relacionados entre sí, formando un verdadero *orden temporal interno* (siguiendo la nomenclatura propuesta por C. Pittendrigh). Las diversas variables poseen valores máximos y mínimos en forma concertada; en forma muy generalizada, las variables catabólicas (desempeño psicomotor, variables cardiorespiratorias, etc.) suelen tener sus máximos durante el día, mientras que las anabólicas (funciones de reparación y crecimiento) suelen estar más activas durante la noche. Por último, existe una serie de variables que preparan al organismo para el despertar (como el mencionado caso del cortisol) que experimentan valores máximos hacia la madrugada (véase Tabla 2).

Este concierto cronobiológico tiene como consecuencia que estemos mejor preparados para diferentes funciones y comportamientos en distintas horas del día. Aprovechar esas distintas capacidades dependiendo del momento es sin duda una de las aplicaciones más inmediatas de la cronobiología.

TABLA 2. Horas del día a las que ocurren máximos y mínimos de diversas variables fisiológicas

<i>AM</i>	<i>PM</i>
🕒 Comienzo de trabajos de parto	
🕒 Sueño profundo	🕒 Máxima coordinación manual
🕒 Pico en procesos de reparación	🕒 Mejor hora para minisiesta
🕒 Máximo número de nacimientos espontáneos	🕒 Buen tiempo de reacción
🕒 Temperatura mínima	🕒 Máxima eficiencia cardiorrespiratoria Mejor momento para entrenamiento Aumento de fuerza muscular
🕒 Sueños intensos	🕒 Máximos en función gustativa Alta secreción de cortisol
🕒 Pico de testosterona (hombres)	🕒 Temperatura corporal aún alta Aumento de presión arterial
🕒 Aumento de movimientos de vientre	🕒 Mejor tolerancia al alcohol Mejor desempeño en carreras y natación
🕒 Mínimo peso corporal	🕒 Comienza el descenso de la temperatura y el aumento de la secreción de melatonina
🕒 Aumento en funciones de alerta	🕒 Mayor frecuencia de relaciones sexuales
🕒 Mejora del estado de ánimo	

CRONOMICINA (CUANDO LA MÁQUINA NECESITA RELOJEROS)

Los trastornos de los ritmos circadianos en humanos son relativamente frecuentes, y a grandes rasgos pueden dividirse en dos grupos: endógenos y exógenos.

Trastornos endógenos: se refieren a aquellas patologías en las que el oscilador circadiano o las vías de sincronización se encuentran afectadas, como en la ceguera, algunos casos de envejecimiento con disminución de la amplitud de los ritmos, tumores que afecten a los NSQ, etcétera.

Trastornos exógenos: en este tipo de desórdenes la cronología interna se

encuentra desfasada con respecto a la externa; el cuerpo marca una hora del día diferente a la del mundo. Son ejemplos los casos de desincronización por vuelos transmeridianos (*jet-lag*) y los de los trabajadores en turnos rotativos.

Muchas enfermedades afectan directamente la estructura temporal del organismo; se ha comprobado que las enfermedades crónicas muchas veces resultan en una alteración del orden temporal interno. Es más, cuando los ambientes de tratamiento resultan muy agresivos en cuanto a la cronobiología normal (como en los casos de terapia intensiva en los que las luces permanecen encendidas las 24 horas y se producen irrupciones en la sala en cualquier momento del día) la remisión de la enfermedad se dificulta, en comparación con situaciones cronobiológicamente más “normales”.

Sin embargo, además de estos trastornos cronobiológicos específicos, la gran mayoría de las patologías poseen componentes temporales, tanto en sus manifestaciones como en su susceptibilidad a protocolos de diagnóstico y tratamiento. Los signos y síntomas de muchas enfermedades varían a lo largo del ciclo diario (así como en función de ciclos mensuales o estacionales) (véase Tabla 3).

Los criterios diagnósticos y de análisis se ven profundamente afectados por la hora del día en que sean realizados. Los valores únicos de temperatura corporal, presión arterial, etc., no son representantes fidedignos de la fisiología corporal, dado que no indican las variaciones temporales normales de las variables en cuestión. Las mediciones continuas a lo largo del día (en algunos

TABLA 3. Frecuencia horaria de diversos eventos fisiológicos y patológicos (modificado de Smolensky y Lamberg, 2000)

<i>Evento</i>	<i>Horario de mayor frecuencia</i>
Ataques cardíacos	Entre las 7.00 y las 12.00
Ataques de asma	Entre la medianoche y las 6.00
Pico de presión arterial	Entre las 12.00 y las 18.00
Síntomas de alergia nasal	Entre las 6.00 y las 12.00
Dolor en el pecho (angina)	Entre las 6.00 y las 12.00
Aumento agudo en presión arterial	Entre las 6.00 y las 12.00
Jaquecas/migrañas	Entre las 6.00 y las 12.00
Artritis reumatoidea	Entre las 6.00 y las 12.00
Comienzo de trabajo de parto	Entre la medianoche y las 6.00
Comienzo de la menstruación	Entre las 6.00 y las 12.00

casos ambulatorias) han arrojado nuevas tablas de valores de referencia para múltiples variables diagnósticas, de suma utilidad cuando deben realizarse análisis en horarios diferentes a los usuales. Algunos ejemplos de estos “cronodiagnósticos” son muy ilustrativos. En el caso del asma, la variable de elección es la medición del flujo respiratorio, cuya función es óptima en horas de la tarde y desmejora por la mañana. Si las pruebas se realizan por la tarde, el médico puede pensar erróneamente que el paciente responde a un cierto tratamiento, mientras que las pruebas matutinas darán otro tipo de resultados.

Por último, los tratamientos mismos se ven notoriamente afectados por la hora de realización. Si bien esto se aplica a cualquier tipo de tratamiento, los más estudiados han sido los de tipo medicamentoso. El horario de administración de los fármacos es una variable de suma importancia para evaluar su eficacia y efectos secundarios. La rama de la cronobiología que estudia el efecto de las drogas dependiendo de su hora de administración es la *cronofarmacología*. Se han logrado espectaculares mejorías en los efectos deseados de las drogas (así como se han minimizado los efectos secundarios) administrándolas en el horario adecuado, incluyendo fármacos citostáticos, analgésicos, antialérgicos y β -bloqueantes, entre muchos otros.

ORGANIZACIÓN DE ESTE LIBRO

El presente texto viene a llenar un vacío existente en nuestra lengua en cuanto a la descripción de los ritmos biológicos en humanos y la aplicación de la cronobiología en la terapéutica.

Nos ocuparemos en primer lugar de aspectos generales de la cronobiología, incluyendo su metodología y diseño experimental específico, y las bases moleculares del funcionamiento de los relojes biológicos. También se analizarán en términos generales las bases neurales del sistema circadiano humano y su desarrollo ontogenético, así como su sincronización con el ambiente y el establecimiento del orden temporal interno.

A continuación, serán descriptos los ritmos biológicos en las principales funciones del organismo, incluyendo aquellas cardiovasculares, endocrinas (con un apartado especial para la melatonina), inmunes y de memoria y aprendizaje.

En cuanto a los trastornos cronobiológicos, como ejemplo de los desórdenes endógenos se analizarán los cambios en procesos de ansiedad y depresión y los asociados al envejecimiento. Los trastornos exógenos serán tratados en función de los cambios transmeridianos y los diferentes ambien-

tes escolares y laborales a los que debe adaptarse el reloj circadiano humano. Por último, se describirán los efectos de la hora del día sobre diversos tratamientos farmacológicos, y la aplicación de esta cronofarmacología en distintas patologías.

Cada capítulo ha sido escrito por cronobiólogos iberoamericanos, expertos cada uno en su rama de la materia. El desarrollo de la cronobiología en nuestro medio es relativamente reciente, y se ha visto impulsado principalmente por los grupos de investigadores de Brasil, México y Argentina, muchas veces en estrecha colaboración con colegas de España o de Chile. En cierta forma, el presente texto es continuación de los primeros esfuerzos realizados por los grupos de cronobiología brasileños en ofrecer libros sobre este tema que sean de interés para toda la comunidad científica, dentro de un extenso plan de difusión del conocimiento de los ritmos y relojes biológicos.

El libro está dirigido a médicos, biólogos y otros profesionales de la salud que requieran de estos datos sobre la temporalidad de las funciones humanas. Sin embargo, ha sido redactado con un lenguaje amplio y relativamente desprovisto de tecnicismos, con objeto de que sea útil para el público en general que desee conocer más acerca del reloj que todos llevamos dentro, y de las consecuencias de su funcionamiento y de sus desperfectos.

Porque el tiempo, sin duda, está en todos lados. Hasta dentro nuestro.

MATERIAL DE DIFUSIÓN