

CRONOBIOLOGIA: CONSIDERACIONES PARA UN ENFOQUE TERAPEUTICO DIFERENTE

CHRONOBIOLOGY: REFLECTIONS FOR A DIFFERENT THERAPEUTICAL APPROACH

Ma. Isabel Lantero Abreu*

ABSTRACT

Chronobiology is a multidisciplinary science dealing with the manifestation of the biological processes upon the time. This is an universal phenomenon. The biological rhythms can be classified according with different factors, but the circadian rhythms (24 hours) are the more studied and used to characterize many of those important processes that takes place in Nature and in the living organisms. The coexistence of great number of rhythms in an organism determines the existence of "zeigeber" or elements of synchronization, and the lack of these rhythmical organization is considered a cause of discomfort or disease. There are many and varied fields in which the biological rhythms are expressed, but they acquire particular importance when linked to the therapeutic process by drugs and with the feeding process. Professionals of these fields are aware of the necessity of coming closer to the concepts of Chronobiology with a renovated vision, not only as a matter of future, but of absolutely present time.

Key words: *Chronobiology. Biological rhythms. Zeigeber. Genom. Supraparachiasmatic nucleus*

RESUMEN

La Cronobiología es una ciencia multidisciplinaria que estudia las manifestaciones en el tiempo de los procesos biológicos. La ritmicidad es un fenómeno universal. Los ritmos biológicos pueden ser clasificados teniendo en cuenta diferentes factores, pero son con mucho, los ritmos circadianos (24 horas) los más ampliamente estudiados, por caracterizar muchos de los más importantes procesos que tienen lugar en los organismos vivos y en la Naturaleza. La coexistencia de gran número de ritmos en un organismo determina la existencia de "zeigeber" o elementos sincronizadores, considerando la desincronía como causa de malestar o enfermedad. Son muchas y variadas las esferas en las que se manifiestan los ritmos biológicos, pero adquieren especial actualidad cuando se vinculan a la terapéutica medicamentosa y a la alimentación, razones que hacen pensar a los profesionales de estos campos en la necesidad de acercarse a los conceptos de la Cronobiología con una visión renovadora, no sólo de futuro, sino de absoluta actualidad.

Palabras clave: *Cronobiología. Ritmos biológicos. Zeigeber. Genoma. Núcleo supraparaciasmático*

* Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana. Calle 23 N° 2314. La Lisa. Ciudad de La Habana. Cuba. FAX: (537) 33 68 11. Telef. (537) 21 09 40 E mail: mlantero@nova.uh.cu

El hombre es un complejísimo sistema, parte del gran Universo de la materia viva, sometido a la influencia de factores externos y que cumple a su vez con patrones internos que caracterizan su individualidad. La actividad del organismo humano y del hombre como integrante de la naturaleza viva de la sociedad tiene una expresión específica en el tiempo, transcurre de acuerdo a determinados ciclos, tiene una organización rítmica.

Los ritmos dominan en la Naturaleza y abarcan todas las manifestaciones de la materia viva, desde el nivel molecular correspondiente a los procesos bioquímicos esenciales, la actividad de las estructuras subcelulares y células independientes, hasta las complejas manifestaciones del organismo e incluso las poblaciones y los sistemas ecológicos (1), por lo que se puede plantear que el fenómeno de la ritmicidad tiene carácter universal.

Tales conceptos, aceptados hoy día en el contexto de las ciencias contemporáneas, avalados por serios estudios científicos (2) (3) (4) (5), fueron sin embargo, motivo de observación del hombre desde la antigüedad. Resulta imposible definir el momento en que el hombre notó la sucesión de los días y las noches; las mareas; su propio ciclo sueño-vigilia; el ciclo menstrual; la influencia de la luz solar en diferentes manifestaciones de la Naturaleza.

Existen numerosas referencias a experimentos desarrollados en los siglos XVII, XVIII y XIX al amparo de las motivaciones que despertaron en hombres de ciencia estas observaciones, sin embargo, el surgimiento de la Cronobiología se reconoce asociado a los trabajos desarrollados en el siglo XX por Franz Halberg, quien por primera vez enunciara en 1960 con una óptica contemporánea los conceptos acerca de la organización del tiempo de los sistemas biológicos, lo cual se constituyó en el objeto fundamental de la Cronobiología (6).

La Cronobiología surge entonces como una ciencia fundamental, relativamente joven,

interdisciplinaria, que estudia las leyes de la ocurrencia de los procesos vitales en el tiempo. Estudia, en esencia los ritmos biológicos, es decir, las variaciones cíclicas de la intensidad y el carácter de los procesos y fenómenos biológicos (1).

Los ritmos biológicos contextualizados por la Cronobiología, nada tienen que ver con los "biorritmos" que tanto auge tomaran en pasadas décadas. Estos "biorritmos" (físico; emocional e intelectual) que se establecían y calculaban a partir de la fecha de nacimiento del individuo, pretendían predecir y explicar el comportamiento humano sin un fundamento científico que lo avalara, llegando incluso en su popularidad a favorecer actitudes predeterminadas o a explicar reacciones sobre la base de tales consideraciones.

La historia refleja que alcanzaron su aceptación en diferentes círculos, incluso científicos, dado el apoyo que mereciera su promotor por parte del conocido sicólogo Sigmund Freud, quien posteriormente reconsideró su posición (1).

Los ritmos biológicos son oscilaciones, cuyos valores máximos y mínimos ocurren aproximadamente a iguales intervalos de tiempo (ciclos). A su vez, cada ciclo se diferencia en algo en cuanto a sus indicadores, pero tiene lugar sobre la base de iguales "leyes" que los anteriores, por lo que pueden ser considerados como cambios predecibles y regulares en el tiempo del proceso biológico (1).

El estudio de los ritmos ha llevado también a su representación gráfica, observándose diferencias que llegan a clasificarlos como simples, complejos, rectangulares (1)

Tales representaciones gráficas se corresponden además con las denominaciones de las diferentes partes constitutivas de un ritmo y con expresiones matemáticas que los caracterizan, existiendo hoy día, numerosas y complejas definiciones al respecto. Actualmente, la

Cronobiología dispone de confiables procedimientos matemáticos que permiten determinar los parámetros que caracterizan los ritmos biológicos, como son la frecuencia, amplitud, período, acrofase y otros (7).

Entre las propiedades mas significativas de los ritmos, se pueden señalar que son : ubicuos; innatos; endógenos; autónomos; autosostenidos y entrenables

Los ritmos pueden ser clasificados teniendo en cuenta diferentes criterios. Una de las propuestas de su clasificación (1) considera los siguientes aspectos:

- Según la relación con las oscilaciones periódicas de los factores externos:
 - Inertes: cuando operan por un programa propio
 - Lábiles: cuando aseguran la viabilidad del organismo bajo la influencia del medio externo.
- Según las relaciones de interdependencia:
 - Conductores
 - Conducidos
- Según su duración:
 - Circatidales: período aproximado de 12,4 horas
 - Circadianos: período aproximado de 24 horas
 - Circanuales: período aproximado de 1 año
 - Circaseptan: período aproximado de 7 días
 - Circatrigintan: período aproximado de 25-30 días
 - Circavitam: período de un tiempo de vida

Los ritmos circadianos, han sido con mucho los mas estudiados, en lo cual han influido dos aspectos fundamentales: por una parte, el pe-

ríodo de 24 horas favorece la operatividad de los experimentos, por no ser ni demasiado corto ni extenderse demasiado, mientras que por otra, quizás los mas importantes eventos fisiológicos del organismo (humano, animal no humano y vegetal) presentan una periodicidad de aproximadamente 24 horas (Tabla 1).

Tabla 1. Algunos importantes ritmos circadianos

Ritmos Circadianos
Temperatura corporal
Ciclo sueño-vigilia
Sensibilidad al dolor
Secreción de hormona del crecimiento
Flujo sanguíneo
Secreción biliar
PH urinario
Filtración glomerular
Eliminación de medicamentos

En cualquier organismo, por simple o complejo que éste sea, no sólo coexisten gran cantidad de ritmos diferentes, sino que se interrelacionan entre sí mediante una compleja jerarquía de interdependencia (8). El proceso biológico se encuentra no en un estado estacionario, sino que oscila de una frecuencia a otra, lo cual plantea la cuestión relativa a las leyes de interdependencia de sus innumerables ritmos. Esta situación presupone la existencia además, de elementos sincronizadores que permiten al organismo adaptarse a los cambios ambientales, de forma tal, que previenen la anarquía que desde todo punto de vista, en el orden biológico pudiera ocurrir. Estos sincronizadores han recibido la denominación de “zeigeber”.

Entre los mas importantes “zeigeber” se consideran la luz, la temperatura, el sonido y la alimentación (9), aspectos éstos que adquieren especial importancia si se tiene en cuenta que desde el punto de vista de la Cronobiología, la desincronización de los ritmos es causa de

manifestaciones de malestar y desarrollo de enfermedades (10) (11).

Mucho se ha investigado en la definición de la localización “física” de los relojes biológicos. Los primeros estudios en este sentido fueron realizados en animales, incluyendo estas experiencias a ratas, hamsters, gorriones, lagartos, serpientes marinas y moscas. La selección del animal objeto de estudio depende de varias consideraciones, tales como su tamaño, ciclo reproductivo, costo del mantenimiento y disponibilidad de la especie, así como aspectos relacionados con la facilidad de entrenamiento y factores ambientales que afectan su comportamiento (12)(13)(14).

Uno de los primeros animales en los que fuera localizado anatómicamente el reloj biológico fue el gorrión (13), precisamente en el núcleo supraquiasmático (SCN), como en el humano, y en la glándula pineal. Uno de los invertebrados más estudiados es *Drosophyla*, la conocida mosca de las frutas. Este insecto se reproduce rápidamente, es económico de mantener, requiere muy poco espacio y tiene un genoma ampliamente mapeado. Las cepas mutantes de esta mosca son objeto en el presente de estudios con el objetivo de conocer mejor las bases moleculares del reloj biológico (13).

Los mamíferos más estudiados han sido las ratas, ratones y hamsters, los cuales presentan ritmos circadianos claramente definidos expresados mediante su actividad locomotora diaria. Entre estos roedores, fue en las ratas donde por primera vez fuera identificado el SCN como el reloj circadiano, lo cual generó en su momento la sucesión de importantes investigaciones en otros roedores y mamíferos (15).

A finales de los años 80 fue descubierta una mutación espontánea, posteriormente denominada mutante *t* en una colonia de hamsters dorados que dio lugar a interesantes experimentos cuyos resultados aportaron la prueba definitiva de que el SCN es el sitio del reloj biológico en los mamíferos (12).

La reciente definición del genoma humano posiblemente constituya el impulso definitivo a las investigaciones que en el campo de la Cronobiología abordan no sólo la localización genética de los relojes biológicos, sino el esclarecimiento de sus más íntimas características.

ALGUNAS ESFERAS DE MANIFESTACIÓN DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS EN EL HOMBRE Y SU ACTIVIDAD

Múltiples son las esferas en que se manifiestan los ritmos biológicos y son múltiples por tanto los aspectos de nuestra actividad que deben tenerlos en cuenta.

La ocurrencia de accidentes identificados con la fatiga, parece seguir un patrón determinado que se relaciona, con un ciclo de atención que ha sido demostrado. Se ha encontrado que los procesos neurológicos que controlan la alerta y el sueño, producen un incremento de la tendencia al sueño y la disminución de la atención durante ciertas horas del día, lo cual se correlaciona con la frecuencia de accidentes que tienen lugar en dichos horarios (16)(17).

El reloj biológico también juega un papel en el sistema circadiano “disparando” una respuesta neuroendocrina en el hipotálamo la cual actúa entonces sobre la pituitaria. Este mecanismo influye marcadamente en otras partes del cuerpo, incluyendo los sistemas endocrinos, inmune, cardiovascular y urinario. Los ritmos en la mayoría de estos sistemas se presentan en forma de una onda simple, similar a la de la temperatura corporal, la cual es más elevada en las horas tempranas de la noche y menor justo al despertar en la mañana (11).

Algunas de las hormonas influenciadas por el sistema circadiano son la hormona del crecimiento, la prolactina, tirotrófina y testosterona. Uno de los eventos endocrinos claramente bajo la influencia del reloj biológico es la hormona

ACTH. El hipotálamo recibe la señal del SCN, el cual activa la pituitaria anterior que libera ACTH, provocando que las glándulas adrenales liberen cortisol y aldosterona (11)

La actividad del sistema inmune, considerando éste representado entre otros factores, por el número de linfocitos, también presenta un pico al final de la tarde y sus valores más bajos algunas horas después del pico del cortisol en la mañana (11).

La Cronobiología explica los trastornos del sueño que padecen los ancianos, aún teniendo en cuenta la medicación, los problemas físicos y trastornos sicosociales que con frecuencia estos presentan, debido a la disrupción por la edad de algunos ritmos circadianos. Por ejemplo, la amplitud de la temperatura corporal y el ritmo de producción de melatonina decrecen con la edad. Otra razón que se considera posible causa de tales trastornos es el hecho de que los ancianos con más de 80 años tienden a tener menor cantidad de neuronas de SCN, así como un menor tamaño de éste (4).

Las investigaciones acerca de los relojes biológicos han arrojado nuevas luces sobre las prácticas comunes de prescripción de medicamentos. La instrucción común de tomar los medicamentos prescritos 3 veces al día junto con alimentos o a intervalos regulares durante el día, puede no sólo ser inefectiva, sino incluso contraproducente e incluso dañina.

Las evidencias demuestran que ciertas enfermedades cuyos síntomas muestran un ritmo circadiano, responden mejor cuando los medicamentos están en correspondencia con dicho ritmo (4). Los medicamentos para el asma, la epilepsia, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y alergias han demostrado todas mejores resultados con mínimos efectos colaterales, cuando son suministradas en tiempos particulares, ya que los procesos fisiológicos circadianos afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. Como resultado, las dosis de los medicamentos

deben ser ajustadas en dependencia de las diferentes necesidades de los órganos o tejidos afectados a diferentes horas del día (16).

Un caso muy estudiado es el relativo a la quimioterapia del cáncer. Tales medicamentos resultan tóxicos no sólo para las células cancerosas, sino también para las células del huésped, pero existe un momento en el cual el cuerpo es más resistente o tolerante a dichos fármacos y las células cancerosas más sensibles (4), planteándose desde la óptica de la Cronobiología, que el momento preciso de administrar estos medicamentos puede literalmente hacer la diferencia entre la vida y la muerte.

Los investigadores en este campo tratan insistentemente de reeducar al médico con relación a las limitaciones de las prácticas tradicionales de prescripción y los grandes beneficios potenciales de administrar los medicamentos a las horas más apropiadas, planteándose que en un futuro otras investigaciones deberán proveer de nuevos argumentos adicionales que permitan convencer de la necesidad de coordinar los test médicos y la terapéutica en general con la información relativa al tiempo biológico (16).

Uno de los sistemas en que el carácter cíclico de nuestra actividad vital se expresa con particular rigor es en el sistema digestivo y en un sentido más amplio, es la compleja gama de dispositivos psicológicos, endocrinos y bioquímicos que se integran en el aparente sencillo acto de alimentarse.

Ya a finales del siglo XIX, en los laboratorios de I.P. Pavlov, se demostró que cada 20 a 30 minutos, el estómago, el intestino delgado y el hígado mostraban actividad motora y secretora. Pudo saberse que este ritmo endógeno es una forma independiente de actividad del sistema digestivo y que forma parte de un ritmo más amplio con una duración de 90 minutos, con un segmento de reposo de unos 70 minutos y que tiene que ver con nuestra conducta respecto al deseo o no de tomar alimentos. Las “punzadas” de hambre van y vienen en ciclos de 90 minutos (1).

Los ritmos del aparato gastrointestinal coinciden con los ciclos de reposo-actividad del sistema nervioso central y nuestro ritmo de toma de alimentos es un ritmo circadiano que se coordina con el ciclo de luz- oscuridad, de sueño-vigilia.

La toma de alimentos a intervalos regulares favorece el trabajo de los relojes biológicos, considerando por lo tanto la alimentación como un importante elemento sincronizador o “zeigeber”.

La eficacia para metabolizar los alimentos depende de la fase particular del sistema circadiano en que se administra. Se ha podido incluso conocer que en dependencia de la hora, el organismo puede asimilar una misma cantidad de calorías con diferentes efectos metabólicos y similar situación se observa con respecto a las estaciones del año. De igual forma, el paladar se modifica durante el transcurso del día, resultando más agudo en horas de la noche (1).

El avance alcanzado por la Cronobiología ha determinado que en las Ciencias Biomédicas hayan aparecido incluso direcciones independientes en cuyas denominaciones aparece la raíz “crono” (tiempo) y hoy se hable de Cronofisiología; Cronohigiene; Cronopatología; Cronoterapia, por mencionar algunas.

CONCLUSIONES

Las observaciones de las manifestaciones cíclicas de muchos procesos de la Naturaleza y del propio hombre tienen sus antecedentes en los hombres de Ciencia de la antigüedad o en el hombre simple que se sintió atraído por la sucesión de los días y las noches, de las mareas o por su propio ciclo de sueño-vigilia. Estos remotos antecedentes constituyeron las bases de futuras investigaciones científicas que condujeron al nacimiento de una nueva ciencia multidisciplinaria que es la Cronobiología, la cual a su vez ha con-

tribuido al surgimiento de nuevas direcciones en Biomedicina como pueden ser la Cronofisiología, Cronopatología y la Cronoterapia, entre otras. Hoy día, existen importantes instituciones dedicadas al estudio del tiempo biológico y son muchas las esferas de la actividad del hombre y de su organismo que reflejan la influencia de dichos ritmos. Especial importancia exhibe, por su significado en la salud y calidad de vida del hombre, la influencia de tal actividad cíclica en la terapia medicamentosa y en la nutrición, razón por la cual merece, a juicio de esta autora, un llamado de atención a todos los que de una forma u otra tienen que ver con ello.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Komarova, F. Cronobiología y Cronomedicina. Moscú. Ed. Medicina.1991; pag. 12-26.
2. Golikov, A. Biorritmos Estacionales en Fisiología y Patología. Moscú. Ed. Medicina. 1992; pag. 30-45.
3. Campbell, S.; Scott, S., et al. Light Treatment for Sleep Disorders: Consensus Report; V. Age-Related Disturbance. J. of Biological Rhythms. 1995; N° 10. pag 151-154.
4. Toitoy, Y. and Haus, E. “Biological Rhythms and Aging” in Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Y.Toitoy and E. Haus. Berlin: Springer-Verlag, 1992; pag 188-207.
5. National Safety Council. Accident Facts. Itasca, IL. 1994; pag. 111-120.
6. Halberg, F. and Katinas, G. Chronobiologic Glossary of the International Society for the Study of Biological Rhythms.Int. J. of Chronobiology. Vol 31, N° 1, 1973; pag 31-63.
7. Chernichov, M.; Gadzhiev, M. Modelación Matemática de Sistemas Jerárquicos en Biología. Moscú. Ed. Ciencia. 1983; 214p.
8. Sheving, L. La Dimensión del Tiempo en Biología y Medicina: La Cronobiología. Endeavour, Vol 35, Mayo. 1976; pag 66-72.
9. Kumar,A.; Masheshwari, R. National Symposium on Recent Advances in Pineal Research: A Report. Biological Rhythm Research. Vol 31: N° 2 2000. pag 139-144.
10. Golombek, D.; Ferreyra, G. y col. Neurochemistry of Mammalian Entrainment Signal Transduction Pathway in Suprachiasmatic Nuclei. Biological Rhythm Research. Vol 31, N° 1. 2000 pag 210-215.

10. Miliani, A.; Catini, C y col. Biological Rhythm Research. Vol 31. N° 2. 2000. pag 14-19.
11. Martin, R; Menaker M. A Mutation of the Circadian System in Golden Hamsters. Science, Sept., 2. 1988, 241 pag 342-337.
12. Brinkley, S. The Clockwork Sparrow: Time, Clocks and Calendars in Biological Organisms. New Jersey: Prentice-Hall, INC., 1990; pag 262.
13. Underwood, H. Endogenous Rhythms. In Biology of the Reptilia: Hormones, Brain and Behavior. Chicago. Ed. Carl Gans and David Crews. Univ.of Chicago Press, Vol 18. 1992; pag. 229-297.
14. Menaker, M. Nonvisual Ligth Reception. Scientific American. March 1972; pag. 22-29-
15. Baird, J. Circadian Rhythm and Oscillating Reactions. From Biology to Chemical Physics. Colorado State University. 1994.
16. Rosekind, M.F. et al. Crew Factors in Flight Operations IX: Effects of Planned Cockpit Rest on Crew performance and Alertness in Long-Haul Operations. NASA Technical Memorandum N° 108839. Moffett Field, CA: Ames Research Center, 1994, pp

Recibido: 25- 07- 01

Aceptado: 11- 10-01