

# Cronobiología: aportaciones a la Medicina

Rafael Ceballos Atienza (Médico) \*

## MEDICAL CONSIDERATIONS OF CHRONOBIOLOGY. CEBALLOS R

Keywords: Chronobiology, Rythm, Cycles, Pineal gland

English Abstract: Rythm is one of the properties of living matter. All our activities have a higher and a lower phase in the day-night cycle. Physiological and biological rythms are known since ancient times. Pineal gland, also named the «third eye», has a essential role in biological rythms. Night workers or executives or pilots that suffer the named «jet lag» alter their biological rythms changing the cycle sleep-wakefulness. There are many efforts to find the marvelous medication for this situation. Researchers ay that perhaps melatonin hormone is one of the solutions for readjusting quickly the biological rythms, but results are not complete. Chronobiology treats to give light to the third eye.

El ritmo es una de las propiedades fundamentales de la materia viva, y es algo que forma parte de la experiencia de cada uno de nosotros. El ciclo rítmico más evidente quizás sea el de la alternancia de la vigilia y el sueño: cada jornada de veinticuatro horas dormimos un tercio del tiempo (ritmo circadiano). Las mujeres experimentan un ciclo más largo: el ciclo menstrual, que dura aproximadamente un mes (ritmo infradiano).

Salvo raras excepciones, todas nuestras actividades metabólicas, fisiológicas y psicológicas son rítmicas: La temperatura corporal; el ritmo cardíaco desciende a partir de la quinta hora de reposo; el hígado almacena los glúcidos al comienzo de la noche; las funciones del sistema nervioso (atención, memoria, coordinación motriz, etc.), las actividades pulmonares y la fuerza muscular llegan a su cima alrededor del mediodía; los linfocitos tienen su máximo en la medianoche; las hormonas corticoesteroides segregadas por las glándulas suprarrenales tienen su fase en el momento en el que las influencias medioambientales son mayores, y su pico máximo en el momento de despertar. Así, todas las actividades pasan cada veinticuatro horas por un máximo (pico, cima o acrofase) y un mínimo. Estos máximos y mínimos no se distribuyen al azar; responden, por el contrario, a una estructura temporal, a una anatomía en el tiempo que es complemento de la anatomía clásica situada en el espacio, en el organismo. Para ilustrar esto pondré un ejemplo: en el período de veinticuatro horas, el pico de la hormona que estimula la glándula suprarrenal (ACTH)

se sitúa por delante del cortisol, que a su vez se sitúa antes que el pico de las formaciones musculares, nerviosas, etc. del organismo. Es decir, en el organismo se produce de modo rítmico y en el momento adecuado, una preparación hormonal para facilitar posteriormente la actividad muscular y nerviosa. "Todo lo que se puede medir en un organismo sigue variaciones rítmicas", afirma Alain Reinberg, uno de los principales impulsores de la Cronobiología, director del Equipo de Cronobiología Humana de la Fundación Rothschild.

La noción de los ritmos biológicos es muy antigua. Los tratados de medicina china, india y amerindia, ya reflejaban ciclos de morbilidad, y recomendaban la utilización de ciertas terapéuticas en función de los ritmos de los seres vivos. En la mayoría de los casos, los ritmos fisiológicos se consideraban en relación a la astronomía. Pero según Reinberg, a pesar de ser tan antiguos estos conceptos no han llegado a comprenderse bien hasta hace muy poco tiempo; sólo hace unos treinta años que los investigadores se han percatado de que lo que puede medirse y dosificarse en un organismo vivo está sometido a variaciones periódicas previsibles. En el Simposio de Cold Spring Harbor (EE.UU.), en 1960, dedicado a la biología cuantitativa de los fenómenos temporales, se pusieron las bases de esta reciente disciplina científica que estudia los ritmos de la vida y sus desarreglos.

### LA GLÁNDULA PINEAL

La glándula pineal, también llamada "tercer ojo", es una estructura del

cerebro que desempeña un papel esencial en el control de los ritmos biológicos. Ángel Mariano Sanz, en su artículo "Glándula Pineal, Luz y Cronobiología" nos habla profunda y científicamente sobre ella. Directa o indirectamente, sensible a la luz, suministra al organismo una información temporal, al liberar por la noche una molécula clave, la melatonina, que permite al organismo vivir en armonía con el entorno. En los casos de alteraciones de los ritmos biológicos en el hombre, esta glándula ofrece importantes perspectivas terapéuticas. Después de un vuelo transoceánico, por ejemplo, el efecto producido por las pocas horas de diferencia horaria es implacable. El viajero, perturbado, tarda en adaptarse a la nueva hora local. En general, el organismo necesita algunos días, o incluso semanas, para superar la fatiga y los trastornos del sueño, del humor y a veces de la digestión. ¿Es inevitable esa sensación de desfase, esa percepción que tiene nuestro organismo de la diferencia horaria? ¿Daremos pronto con la clave milagrosa que nos permitirá dejar de padecer de desfase horario?

### ESTABLECER HORARIOS REGULARES

El trabajo de turno de noche y el síndrome del cambio rápido de husos horarios ("jet lag", como lo llaman los estadounidenses), alteran los ritmos biológicos y provocan muchas veces pérdidas o alteraciones transitorias de sueño.

Numerosos estudios han demostrado que la desincronización de los ritmos afectan física y mentalmente a las personas. Esta desincronización de los ritmos

puede estar originada por cambios abruptos en los horarios de sueño, por atravesar rápidamente husos horarios (zonas de la superficie terrestre en cuyo territorio rige una misma hora legal; existen 24 husos horarios en todo el planeta, separados por meridianos equidistantes; cada huso horario tiene una amplitud de 15°) y por inversiones pronunciadas del ciclo vigilia-sueño. Estos cambios pronunciados de tiempo sitúan los ritmos circadianos de las personas en conflicto con el horario de actividades, las horas de las comidas y las nuevas relaciones sociales. Además de los efectos directos de fatiga y pérdida de sueño, el individuo también puede estar desincronizado interiormente ante una demanda externa de máxima actividad y eficacia cuando se encuentra funcionando bajo mínimos.

Otro factor que limita aún más la capacidad de rendimiento es que los diferentes relojes internos que regulan los diversos sistemas fisiológicos, se ajustan al nuevo horario a distintos ritmos, originando también una falta de sincronización interna. Aunque el ciclo vigilia-sueño cambia rápidamente, otros ritmos corporales pueden tardar varios días o incluso semanas en experimentar los cambios de fase resultantes del cambio de horario de sueño.

No se conoce todavía como afecta a la salud y a la longevidad, a largo plazo, el trabajo por turnos y el síndrome del cambio rápido de husos horarios. Sin embargo la disminución del rendimiento durante el tiempo en que el individuo se encuentra interiormente desfasado respecto a los sincronizadores externos como la luz, la oscuridad y las horas de las comidas, puede tener una importancia crucial en el caso de determinados tipos de actividad profesional, como es el caso de los pilotos de aviación, personal médico, enfermeras de turno de noche, trabajadores de centrales nucleares o de otras instalaciones industriales en las que la actividad es permanente, incluso de noche. Los estudios han demostrado que los trabajadores por turnos a menudo compensan su pérdida de sueño con largas siestas en las horas libres o durmiendo más en los fines de semana o en vacaciones. Por ello nunca cambian realmente sus ritmos circadianos.

#### VUELOS DE LARGA DISTANCIA

Los vuelos de oeste a este son, en teoría, más fatigosos debido a que el ritmo día-noche sufre una aceleración mientras se viaja, y los ritmos

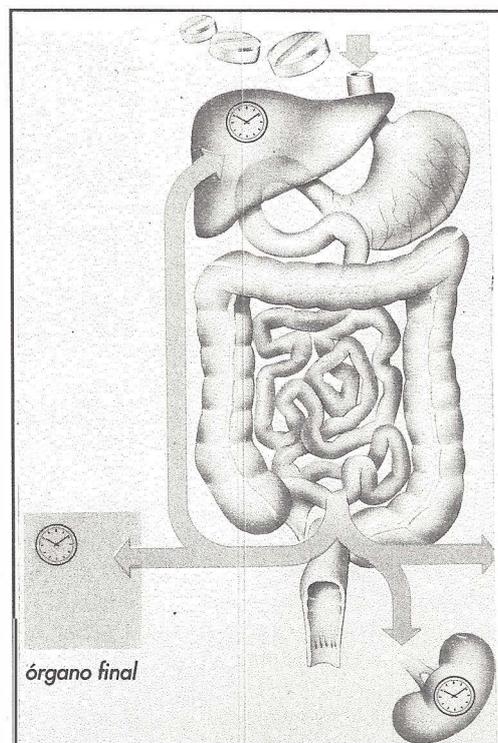
circadianos se retrasan. Pero existen otros factores que intervienen en los efectos que producen aquellos vuelos de larga distancia que atraviesan rápidamente zonas horarias tanto en sentido oeste-este como en sentido este-oeste; estos factores son la fatiga que producen los patrones de descanso-actividad antes del vuelo, el estrés que conlleva viajar a un lugar alejado miles de kilómetros, la cantidad de sueño que se pierde y el tipo de actividad tras la llegada.

Para paliar el efecto de las alteraciones en el rendimiento causadas por los cambios del ciclo vigilia-sueño se pueden dar varias recomendaciones. El factor más importante es, al parecer, reducir al máximo la pérdida de sueño. El viajero debería elegir vuelos diarios que no eliminen el período de sueño ni en su casa ni en su destino. Los pilotos, por su parte, deberían ser conscientes de que un viaje de noche produce más cansancio que el mismo viaje de día, y que, para que el descanso sea beneficioso, se debe efectuar en un momento fisiológicamente apropiado.

Otra medida de gran utilidad, siempre que sea factible tomarla, es intentar sincronizar al máximo todos los reguladores ambientales para que, aunque el individuo tenga un horario cambiado, las actividades sociales, la luz, la temperatura y las horas de las comidas estén sincronizadas con el nuevo ambiente. Se ha observado que aquellas personas que después de un vuelo transoceánico permanecen aisladas en la habitación de un hotel, necesitan un período más largo de adaptación para que sus ritmos se resincronicen que aquellas que se aventuran al exterior y prosiguen sus actividades sociales y laborales. Para aquellos que deban rendir de forma óptima en el nuevo ambiente, es aconsejable que programen sus actividades, al menos durante tres días, en la zona del nuevo horario, y que lo hagan a horas que se prevean de mayor rendimiento. En situaciones críticas se puede efectuar una preadaptación mediante cambios artificiales de fase de los sincronizadores en una habitación aislada. Pero si el cambio requerido ha de serlo para un breve período, de uno o dos días nada más,

la persona se encontrará mejor conservando la sincronía con su propio horario, en vez de intentar modificarla.

Eric Labouze, señala que el ritmo vigilia-sueño se reajusta bastante deprisa, entre dos y cinco días después del viaje. Otros ritmos son en cambio más lentos: siete días para el ritmo de la temperatura y entre cinco y quince días para el de la actividad de las glándulas suprarrenales que segregan, entre otras hormonas, los corticoides, dependiendo esta adaptación de los individuos. Por último, la velocidad de resincronización depende del sentido del cambio de horario. El viajero que se traslada desde París a Nueva York prolonga el estado de vigilia y reajusta sus ritmos biológicos con relativa rapidez. Tras el viaje de regreso, por contra, la reducción de la vigilia estará asociada a un ajuste rítmico más lento.



Independientemente de cual sea la vía de entrada de un medicamento, la dosis que actuará en el órgano necesitado será la que escape a la acción del hígado y los riñones. Los picos y los valles en la actividad fisiológica de dicho órgano están controlados por un reloj biológico que lo sensibiliza más a los medicamentos a determinadas horas del día. El hígado y los riñones poseen también relojes biológicos que determinan distintos grados de actividad a distintas horas. Una de las grandes aportaciones de la Cronobiología a la Medicina consiste en el estudio preciso de como actúan los relojes biológicos del organismo a fin de conseguir una mayor efectividad de los recursos terapéuticos, especialmente de los farmacológicos.

## APORTACIONES A LA MEDICINA

Las oscilaciones periódicas y previsibles en los seres vivos son reflejo de una condición esencial de éstos: la ritmicidad, reconocida como un propiedad fundamental de la materia viva sea cual sea el grado de evolución del organismo, ya sea un unicelular eucariote, un vegetal, un animal o un hombre.

Los seres vivos, en sus relojes biológicos, poseen marcapasos u osciladores (ambos términos son sinónimos) dotados de autonomía, que procuran a los individuos de cada especie su propio tiempo biológico, de tal manera que este tiempo biológico propio de cada especie tiene carácter genético y persiste durante el aislamiento. Los sincronizadores son señales periódicas del entorno, si bien estos no crean los ritmos.

Para Reinberg, la terapéutica es, sin lugar a dudas, el campo de aplicación más prometedor de la Cronobiología: *"Hemos demostrado que los efectos deseados y no deseados de una sustancia varían en función de la hora de administración"*.

La influencia que los periodos rítmicos tienen sobre el organismo humano no es un conocimiento nuevo, y es interesante señalar que los médicos, venían aplicando sin saberlo la Cronobiología empírica. Ahora, con el establecimiento de las bases de esta ciencia, la medicina se ha provisto de un nuevo lenguaje.

Y es que el dominio de la Cronobiología se extiende a toda la medicina. En cuanto a la Cronopatología, Francis Levi diferencia las alteraciones de la estructura temporal de un paciente según recaigan sobre los diferentes parámetros del ritmo: el nivel medio y/o amplitud, la acrofase y el período. De este modo en la bronquitis asmática, el índice más preocupante desde el punto de vista clínico es la broncoconstricción. El ciclo circadiano del flujo espiratorio (reflejo de la dilatación bronquial) se da tanto en el sujeto sano como en el enfermo, y tiene su pico al comienzo de la tarde. En el asmático la broncoconstricción es muy importante por la noche, hasta el punto de que las muertes por crisis asmáticas sobrevienen durante la caída nocturna del flujo espiratorio. Según Reinberg, *"se trata de una enfermedad que asienta sobre el nivel medio y sobre la amplitud, pero no sobre la acrofase del flujo espiratorio"*. Otro ejemplo de este grupo de enfermedades sería el cáncer de mama, cuyo riesgo, según Levi, parece ligado a una reducción de la amplitud del ritmo circadiano de la prolactinemia

y a un aumento de la amplitud del ritmo circadiano de la concentración plasmática de la TSH (hormona hipofisaria estimuladora de la glándula tiroides).

En reumatología existe un determinado número de procesos, como la gota o la artritis reumatoide, en los que existe un manifiesto factor cronobiológico en la aparición de los síntomas. Así, en la gota los accesos de dolor son más frecuentes por la noche debido a una hipocortisolemia y a una variación del pH que favorece la precipitación de los cristales de ácido úrico. También se han observado factores cronobiológicos en neuropsiquiatría, cardiología, endocrinología y otras áreas de la medicina, lo cual nos lleva a considerar la importancia que tiene determinar el horario óptimo de administración de un producto con objeto de conseguir la máxima eficacia con el menor riesgo posible.

Manipulando las horas de administración, dice Reinberg, se consigue optimizar el tratamiento, y esto es un hecho nuevo. Hasta ahora, los esfuerzos se habían circunscrito a crear nuevas moléculas, modificar las estructuras moleculares o a encontrar nuevas vías de administración. Sin embargo ha llegado la hora de tomar en consideración el factor tiempo, el momento óptimo de administración de la sustancia para lograr una mayor eficacia terapéutica.

## SITUACIÓN DE LA CRONOBIOLOGÍA EN ESPAÑA

En nuestro país son muy pocos los trabajos de investigación que se han hecho específicamente sobre ritmos biológicos y sus alteraciones, tal como reconoce A. Toledano Gasca. Ahora bien, estudios sobre centros hipotalámicos y troncoencefálicos, su organización, sus funciones, etc., hay muchísimos, y casi se podrán encajar con la escuela neurohistológica de Cajal y la Neurofisiología; también hay numerosos trabajos sobre aspectos del sueño o del dolor. Aunque desde el punto de vista clínico se tienen bastante datos empíricos respecto a la Cronobiología, hace falta profundizar en los conceptos y en su metodología.

Las investigaciones tendentes a aumentar el conocimiento sobre Cronobiología se han dirigido en varios sentidos, bien tomando al hombre (sano o con algún tipo de patología) como objeto de observación o ensayo clínico, o bien manipulando animales de experimentación para averiguar las propiedades de ritmos biológicos.

Los trabajos existentes se pueden agrupar en tres capítulos:

1) La identificación de ritmos con el análisis de los parámetros y los posibles órganos implicados, buscando una descripción lo más completa posible.

2) El estudio de las implicaciones que tienen en los seres las oscilaciones cíclicas del medio ambiente, buscando en el ensamblaje de los mecanismos de respuesta (desde el nivel molecular del receptor al reflejo polisináptico más complejo del SNC), la etiología y el desarrollo de los ritmos.

3) La búsqueda de relojes internos biológicos o marcapasos que sirven de receptores para los cambios que se presentan en las alteraciones cíclicas.

## BÚSQUEDA DEL "CRONOBÍOTICO" IDEAL

Se han hecho numerosas tentativas de descubrir un "cronobiótico", una píldora maravillosa que permitiría modificar todos los ritmos circadianos, es decir, reajustar instantáneamente todos los ritmos biológicos a un nuevo horario. El elemento en cuestión todavía no ha sido hallado pero en los últimos años se han hecho progresos considerables en este sentido.

La secreción de melatonina, cuyo pico se presenta siempre en la mitad de la noche, traduciría en términos hormonales la alternancia alba-crepúsculo. Podría ser así un agente de sincronización. Sorprendentemente, esos son los resultados de las investigaciones del equipo británico de Josephine Arendt, de la Universidad de Surrey, publicados en 1986, al estudiar de cerca esta molécula hipnógena. La melatonina, que facilita potencialmente el sueño, ¿Es capaz de resincronizar los relojes biológicos? Para comprobar esta hipótesis, se han realizado experimentos a doble ciego del modo siguiente: Tres días antes del vuelo de regreso San Francisco-Londres, los viajeros, sometidos voluntariamente a la prueba y divididos en dos grupos, ingieren cada día, a las 18:00 horas, hora local de San Francisco (24:00 horas en Londres), una dosis de 5 mg. de melatonina o bien un placebo. De regreso a Gran Bretaña, los individuos siguen tomando la misma preparación durante cuatro días más entre las 22:00 y las 24:00 horas. Tres días después, los sujetos valoran subjetivamente su adaptación al desfase horario. Disponen para ello de una escala que va de 0 (perfecta adaptación) a 100 (pésima adaptación).

Los resultados son espectaculares. Ninguno de los ocho individuos que tomaron melatonina declararon una valoración superior a 17. En seis de los nueve sujetos que tomaron el placebo la nota fue superior a 50.

En otros términos, los síntomas del desfase horario desaparecen tras la administración de melatonina. ¿Se trata pues del cronobiótico ideal? En realidad la satisfacción subjetiva no demuestra que se hayan vuelto a sincronizar todos los ritmos biológicos. Sólo ha podido apreciarse realmente el ajuste del humor y el del ritmo vigilia-sueño, y aunque estos son los ritmos más importantes para el viajero, habrá de manejarse los resultados con sumo cuidado hasta que no se haya abordado los problemas de tolerancia ligados a esa sustancia.

El problema del desfase horario se ha abordado más recientemente desde otros enfoques. Citemos al equipo médico de la Casa Blanca de los EE.UU., que preconiza una dieta apropiada para combatir el desfase horario. El ajuste de los ritmos biológicos quedaría facilitado por la ingestión de prótidos, lípidos y glúcidos a determinadas horas. Pero hasta el momento no hay ninguna prueba convincente en favor de un régimen como el que se sugiere.

El síndrome depresivo estacional, caracterizado por una alternancia de estado depresivo invernal y de remisión estival, testimonia en lo que a él se refiere, una sensibilidad del hombre a los ciclos propios de las estaciones. Según Lewy y Rosenthal, quienes lo descubrieron por primera vez, ciertos sujetos padecerían el síndrome, que estaría ligado a una insuficiencia de luz viva en invierno. Aprovechando las experiencias en el animal, estos clínicos han concebido una fototerapia en la que los pacientes son expuestos, temprano por la mañana y tarde por la noche, a una luz lo suficientemente intensa como para inhibir

la síntesis de melatonina. De este modo reproducen artificialmente un fotoperíodo de tipo estival. Este tratamiento, que ha conocido un notable éxito, no actúa modificando el periodo de secreción de melatonina, sino más bien por medio de un cambio en el seno de la organización circadiana, como lo testimonia los desfases del ritmo de la melatonina. Estas diferentes aproximaciones clínicas confirman el posible cometido de coordinador de la glándula pineal humana en un cierto número de ritmos biológicos.

La conclusión que puede obtenerse es que todavía es prematuro pensar que la píldora contra el desfase horario estará disponible en un futuro próximo. Como dice Alain Reinberg, "ya se ha abierto la veda de la píldora milagrosa, pero todavía no se ha encontrado el mirlo blanco".

#### CRONOBIOLOGÍA ARTIFICIAL

Nosotros somos seres diurnos, acostumbrados a una periodicidad de unas veinticuatro horas, con alternancia de unas ocho horas de reposo y unas dieciséis de actividad y ocio. En los vuelos espaciales debe respetarse también este ritmo, y la actividad de los cosmonautas ha de programarse para evitar el estrés y el aburrimiento, respetando el ritmo biológico de cada individuo. En el programa Géminis se había previsto unos ritmos de doce horas, cuatro de reposo y ocho de actividad, pero no permitían conciliar un sueño suficientemente reparador. Por ello finalmente se acabó decidiendo mantener a los astronautas dentro del horario propio del centro seguidor del vuelo. En el Skylab dieron buen resultado unos sacos de dormir que arrojaban a los astronautas y le daban casi la sensación de estar en una cama confortable. También se ensayó una bicicleta ergométrica

destinada a aumentar el consumo calórico, retrasando la pérdida de masa muscular y favoreciendo el sueño por la aparición de cierto grado de fatiga física.

#### EN RESUMEN

La Cronobiología es una disciplina que está avanzando en sus conocimientos, aportando esperanzas y logros a la Medicina.

La anatomía y la fisiología del hombre están organizadas según patrones de tiempo. Este es el descubrimiento fundamental de la Cronobiología. Los relojes biológicos de los seres vivos se deben anticipar a ciertos fenómenos constantes, como los de la rotación de la Tierra sobre sí misma, y su traslación en el espacio, en un viaje constante alrededor del Sol. La vida humana sobre la Tierra es posible porque el hombre posee relojes biológicos.

Aportar al "tercer ojo" nuevas luces, sería precisar su cometido en la organización temporal del organismo humano, y profundizar en el conocimiento acerca de los mecanismos de optimización de las relaciones entre éste y su entorno. En el hombre, en el que la función de la pineal resulta todavía oscura, la investigación acerca de la melatonina abre una vía a importantes perspectivas terapéuticas. ○

#### BIBLIOGRAFÍA

- KALES A, KALES JD. "Evaluación y tratamiento del insomnio".  
ARENDETT J. Mundo Científico. Núm. 86. Vol. 8.  
CASINO G. El médico. Profesión y humanidades. Núm. 209.  
BATTISTINI. Cronobiología artificial. Ed. Vox.  
LABOUZE E. Mundo Científico. Núm. 86. Vol. 8.  
REINBERG A. Mundo Científico. N. 110. Vol. 11.  
SANZ AM. Glándula Pineal, Luz y Cronobiología. Natura Medicatrix, 1989. 21: 18-22.

\* Master en Medicina Naturista (cursos 1991-92 y 1992-93). Facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Dirección del autor: Rafael Ceballos Atienza. C/ Pablo Picasso 1-1-D. 23680 Alcalá la Real (Jaén). Tel. (953) 58 15 67.



# AYURVEDA



## SOLICITEN INFORMACIÓN (SOLO A NIVEL PROFESIONAL)

EL AYURVEDA ("CIENCIA DE LA VIDA" EN SÁNSCRITO) SE BASA EN TRATADOS MUY ANTIGUOS DE MEDICINA TRADICIONAL DE LA INDIA. AYURVEDA S.L. ES LA ÚNICA EMPRESA NACIONAL QUE SUMINISTRA PRODUCTOS AYURVÉDICOS ELABORADOS CON PLANTAS Y MINERALES DE LOS HIMALAYAS

AYURVEDA S.L. c/ Músico Ginés, 31. 46022 Valencia. Tel./Fax: (96) 355 31 99