

Monografía

Cronobiología médica.

Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos

Manuel Ángeles-Castellanos,¹ Katia Rodríguez,¹ Roberto Salgado,¹ Carolina Escobar¹¹ Laboratorio de Ritmos Biológicos y Metabolismo, Departamento de Anatomía,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

El amor hace pasar el tiempo; el tiempo hace pasar el amor
Proverbio italiano.

Introducción

La cronobiología es considerada la ciencia que estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización; es creciente el interés de comprender la organización temporal de las funciones y de la conducta.

El estudio de los ritmos biológicos también explora problemas prácticos tales como los efectos del horario de verano, la variabilidad en análisis clínicos, problemas asociados al sueño, dosificación de fármacos, etc.

El estudio de los ritmos biológicos de manera experimental es complejo, ya que involucra un correcto diseño experimental, análisis de resultados y una representación gráfica adecuada; además, requiere de un buen conocimiento de la fisiología. La vida es un movimiento permanente, basta con observar cualquier evento a nuestro alrededor para darnos cuenta de que la naturaleza no es estática, al contrario es fluctuante y sobre todo rítmica, un ejemplo son los ciclos de las estaciones del año, los ciclos lunares y los ciclos diarios de luz - oscuridad. Es evidente que los ritmos del ambiente influyen sobre la actividad de los organismos, en función de la temperatura, de la cantidad de luz o de la disponibilidad de comida. Es clara la influencia de las fluctuaciones geofísicas sobre variables fisiológicas y conductuales y sobre trastornos de salud. Pero no fue sino hasta 1971, en que apareció la cronobiología médica como un apartado de la cronobiología recién nacida en el año 1960.²

Inicialmente, los ritmos hormonales fueron objeto de interés por parte de la endocrinología durante los años 70 y 80. En seguida la cronopatología despertó el interés por los procesos rítmicos, fisiológicos y fisiopatológicos, asociados a la morbilidad y mortalidad en algunas enfermedades vasculares, respiratorias, metabólicas, etc. Surgió el interés de conocer los aspectos temporales de los accidentes cardiovasculares como base para aplicar un enfoque cronofarmacológico y cronoterapéutico. Debido a los viajes transoceánicos que pro-

ducen el fenómeno conocido como el «Jet-lag», se enfatizó la necesidad de conocer el orden temporal de fenómenos fisiológicos, que pueden generar deficiencias en habilidades psicomotrices, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, fatiga durante el día, trastornos gastrointestinales, cefaleas y alteraciones afectivas.^{3,4}

De la homeostasis a la cronostasis

En 1842 el médico y fisiólogo Claude Bernard (1813-1878), planteó la existencia de un medio interno que debía mantenerse constante. Pero no fue sino hasta 1928 que el biólogo Walter Cannon (1871-1945) acuñó el término homeostasis (Del griego *homeo* que significa «similar», y *estasis*, «estabilidad») y que se definió como el conjunto de mecanismos que tienden a la estabilidad en la composición bioquímica de los líquidos, células y tejidos, para mantener la vida.⁵

La teoría homeostática resulta insuficiente para explicar algunos fenómenos, como la ingestión de alimento, necesidad previa a cambios en los niveles de metabolitos que mantienen el balance energético. Es decir, existen mecanismos que inician el complejo proceso de búsqueda y consumo de alimento antes de que suceda una hipoglucemia severa, de la misma manera que la saciedad en el consumo de alimento ocurre antes de la absorción completa de nutrientes. Esto indica que se cuenta con otro tipo de sistemas para la regulación fisiológica, capaces de detectar y prevenir un estímulo que producirá alteraciones en el sistema homeostático. Estos cambios de tipo predictivo, incluyen a los ritmos biológicos, y son considerados como una forma de adaptación conductual y fisiológica en respuesta al medio ambiente cambiante y cíclico. Se ha acuñado el término de Cronostasis que define aquellos mecanismos que transmiten un orden temporal a diversos procesos fisiológicos, que ajustan el tiempo biológico con el geofísico y coordinan la progresión temporal de distintos procesos fisiológicos y conductuales entre sí. La forma en que la cronostasis opera es a través del sistema circadiano.^{6,7}

El sistema circadiano y su importancia

El sistema circadiano se encuentra formado por las siguientes estructuras: 1) un reloj biológico que en los mamíferos se sitúa en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NQS); 2) las vías de sincronización, encargadas de proporcionar al reloj la información de las señales externas. Principalmente el tracto retino-hipotalámico transmite la información luminosa de la retina hacia el NSQ para mantener una congruencia entre el reloj y el medio ambiente; y finalmente 3) las vías eferentes que transmiten las señales a los sistemas efectores que expresan los diferentes ritmos fisiológicos y conductuales.^{8,9}

Ejemplos de sistemas eferentes son: el eje hipotálamo-hipofisarios-suprarrenal, los sistemas cardiovascular, inmunario, hematopoyético, el ciclo celular, la glándula pineal, etc. Todos estos sistemas se sincronizan con el NSQ a través de señales neuronales o sustancias que interactúan con ellos, que pueden ser las hormonas y neurotransmisores.

Desincronización y enfermedad

El humano como uno más de los organismos que viven en un medio fluctuante, es vulnerable a sufrir alteraciones de su maquinaria cronobiológica, que se pueden clasificar en desincronización externa y desincronización interna.

Desincronización externa

Es la pérdida de coherencia entre las fluctuaciones del medio externo y las oscilaciones generadas por el reloj. Éstas pueden producirse por una alteración o daño de las vías de sincronización o por una alteración de la señal de sincronización. Esto se produce por un viaje a través de varios husos horarios. Dependiendo de la dirección del viaje, se genera un adelanto o un retraso de las horas, lo cual produce una pérdida de relación entre la hora geográfica del lugar y la función de los efectores. Este fenómeno es conocido como «jet-lag». Otro ejemplo de este tipo de desincronización, se debe a una incongruencia de las actividades del individuo con las señales de sincronización externas. Un ejemplo son los trabajadores nocturnos, que se ven forzados a trabajar de noche y a dormir de día. Las consecuencias pueden ser irritabilidad, trastornos gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y aumento en la incidencia de cáncer. Este problema lo comparten varios de los trabajadores de la salud que son sometidos a horarios rotatorios de trabajo, entre ellos los estudiantes de postgrado en medicina (residentes); la fatiga y las alteraciones del ciclo sueño-vigila, propician errores quirúrgicos y mala atención al paciente; también propician accidentes automovilísticos y de tipo ocupacional. Un ejemplo lamen-

table de este tipo fue la explosión de la planta de energía nuclear de Chernobyl, en 1986. Se cree que los operadores se encontraban fatigados y estaban trabajando en el punto temporal de menor eficiencia circadiana (1:23 a.m.). Con estos ejemplos se puede señalar que la ignorancia o desatención de la fisiología de los ritmos biológicos puede ser la causante de accidentes y de mal rendimiento laboral.^{10,11}

Desincronización interna

Es la pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj y el resto del organismo. Se plantea que existe una correcta relación entre el reloj y el medio externo, pero una alteración en la salida de señales rítmicas hacia el resto del organismo o bien en la transmisión de éstas a los efectores. Ésta también puede ser desarrollada en trabajadores nocturnos o en pacientes con enfermedades cronicodegenerativas como la diabetes, la hipertensión y el cáncer. Para la diabetes se sugiere que el punto de regulación de la glucosa, así como el de la insulina siguen el ritmo circadiano, por lo que se plantea que en pacientes diabéticos se pierde la comunicación entre el reloj y los órganos periféricos, entre ellos el páncreas y el hígado.¹² Recientemente se ha estudiado la contribución del sistema nervioso autónomo en la comunicación neuronal del NSQ con la periferia, dando como resultado un estado de desincronización interna y pérdida de la coherencia entre los ritmos de diferentes variables, entre ellas la glucosa, la insulina y el cortisol.¹³

Como podemos ver se requiere el conocer los ritmos conductuales y fisiológicos, su mantenimiento y su relación con el medio externo. Por ejemplo, para la interpretación de análisis clínicos de muestras tomadas a horas distintas. El conocer las variaciones temporales permitirá interpretar la relación del nivel máximo o mínimo con su ritmo circadiano, que nada tienen que ver con alguna patología o tratamiento en específico.

Cronofarmacología y cronoterapia

Sabiendo pues que muchos parámetros fisiológicos se organizan en función del tiempo, es lógico establecer que no sólo es necesaria la cantidad correcta de un medicamento, sino también saber dosificarla en el tiempo correcto. Refiriéndonos directamente a los medicamentos, un individuo puede variar su susceptibilidad y capacidad de absorción dependiendo de la hora en que se administren. En consecuencia ha surgido la *cronofarmacología*, para el estudio de las características funcionales de algunas drogas y poder optimizar su uso en algunas patologías.¹⁴ La cronocinética de un fármaco hace referencia a las diferencias de los efectos producidas en cuanto a absorción, distribución y eliminación según la hora de administración.

La cronoterapia propone una modificación a los esquemas de tratamiento preestablecidos; en oncología existen una gran cantidad de estudios que demuestran y ponen en evidencia la importancia de los ritmos biológicos y la cronocinética de los agentes anticancerosos.¹⁵ Es importante mencionar que la duración del ciclo celular varía según el tipo de tejido, siendo la duración promedio del ciclo completo de aproximadamente 24 horas. Los fármacos utilizados en la terapia oncológica tienen un efecto citotóxico sobre las células durante la fase proliferativa del ciclo celular. El número de células en fase de síntesis de DNA y mitosis varía a lo largo de las 24 horas, de tal manera que los mecanismos responsables de esta regulación circadiana actúan sobre los factores de crecimiento, receptores de membrana y/o sobre sistemas enzimáticos. Por ejemplo: la enzima timidilato-sintetasa, esencial para la síntesis de ADN, es la única enzima que sintetiza *de novo* al nucleótido deoxitimidilato monofosfato, requerido para la síntesis del ADN. La inhibición de esta enzima detiene la división celular y es el mecanismo de acción fundamental del 5-Fluorouracilo (5FU). Que debería darse en dosis bajas por la noche y altas en el día, sin olvidar que lo ideal sería darlo en el momento de menos mitosis (Nadir) del ritmo circadiano del tejido sano o en su caso durante la acrofase o pico máximo mitótico del cáncer en cuestión.¹⁷ Así se dañaría menos a las células sanas y sería más agresivo contra las células cancerosas. La relevancia clínica de estos experimentos se apoya en la documentación de los ritmos en tumores humanos. La síntesis de DNA en células tumorales presenta cambios diarios con un rango máximo entre las 12 y

16 horas. Por ejemplo, el índice mitótico de los carcinomas mamarios humanos muestra ciclos circadianos, con un pico máximo cercano a las 15 horas del día.

Perspectivas de la cronobiología médica

La cronobiología se ha establecido como una disciplina científica, que comienza a dar explicación a fenómenos fisiopatológicos desde un punto de vista del orden temporal que sólo se habían abordado de manera descriptiva y anecdótica, dando sustento como lo hemos dicho anteriormente a esquemas no sólo terapéuticos sino también diagnósticos (figura 1). Desde el punto de vista clínico existen algunas especialidades que ya identifican un componente cronobiológico, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de algunas patologías. Se habla ya de la «cronocardiología», «cronopsiquiatría» o «cronooncológica», disciplinas que se añaden a las ya establecidas «cronofisiología» y «cronofarmacología», y esperemos que muy pronto se pueda hablar de la «cronomedicina».

La cronobiología de esta forma proporciona nuevas herramientas de análisis y de tratamiento en trastornos del sueño, y contribuye de forma especial en el conocimiento de trastornos psiquiátricos, como la depresión estacional. En este momento y en varios lugares del mundo incluyendo México, se realizan estudios cronobiológicos de enfermedades cronicodegenerativas y se estudia a la desincronización interna como parte de la patogenia de algunas enfermedades como la obesidad y el síndrome metabólico.

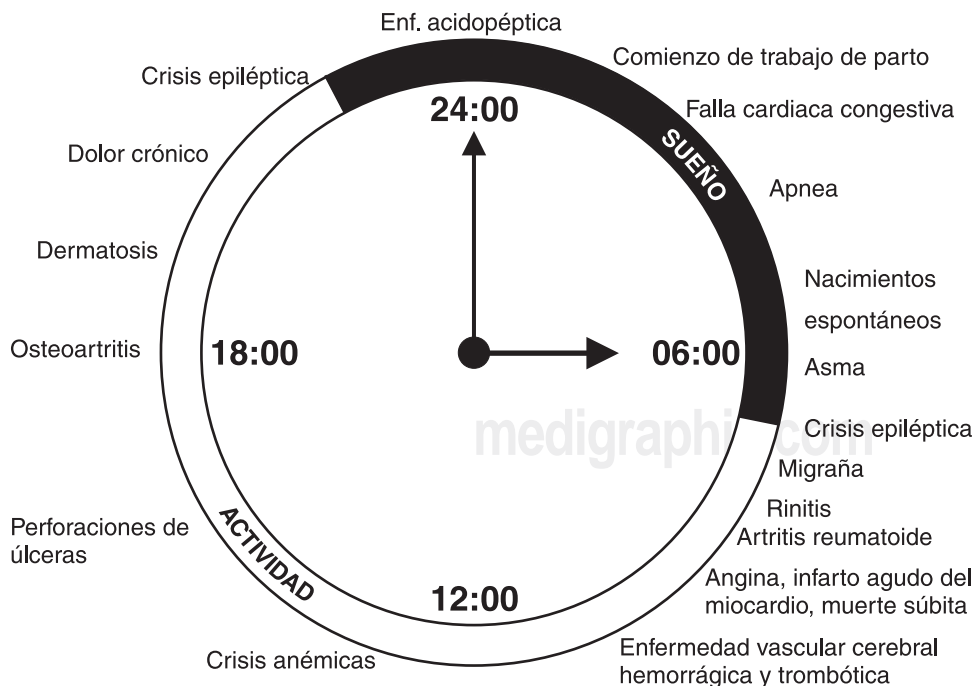


Figura 1. Diagrama de un reloj de 24 h que muestra el tiempo aproximado de actividad, seguido del tiempo de descanso en el humano, así como las horas en que inicia el trabajo de parto y se observan el mayor número de partos espontáneos. También muestra las horas dentro del ciclo circadiano en donde se manifiestan los síntomas o eventos agudos de algunas patologías. Modificado de Ohdos. *Drug Metab. Pharmacokinet* 2007.

Igualmente son de interés las modificaciones rítmicas circadianas en la biología del desarrollo, es decir los cambios que suceden desde la infancia hasta la edad adulta, y los trastornos de la ritmicidad que se presentan con la vejez. La industria farmacéutica empieza a diseñar fármacos basados en la cronobiología para liberarse en horas específicas del ciclo circadiano; así vemos las tabletas multicapa, que permiten su liberación modulada, por ejemplo: rápida en la porción proximal del intestino delgado, y lenta en su porción distal, combinando estas técnicas se pretende diseñar un sistema de liberación programada por pulsos. Las bombas de infusión son en la actualidad el método más eficaz para la liberación de uno o varios medicamentos. Un método alternativo para conseguir una liberación pulsátil de un fármaco, implica el uso de la microtecnología. Los microchips podrían constituir en el futuro la herramienta necesaria para la obtención de sistemas cronofarmacocinéticos eficaces.¹⁹

El manejo cronobiológico de pacientes aún presenta diversos problemas logísticos y metodológicos, sobre todo que no se cuenta con unidades como los dispositivos adecuados para el monitoreo continuo de las variables fisiológicas; por otro lado la atención cronobiológica de pacientes implica un seguimiento continuo y en muchos casos ambulatorio acompañado de altos costos. Desafortunadamente, los resultados que ofrece la cronobiología médica no son inmediatos ni espectaculares como acostumbramos observar con algunos tratamientos médico-quirúrgicos. Sin embargo, la cronobiología propone un mejor entendimiento y manipulación de la fisiología, utilizando sus variaciones circadianas como parte del tratamiento. Una forma de lograr un mejor avance de la cronobiología médica será incluir un cambio en la enseñanza y formación de los futuros médicos, incluyendo conceptos de ritmos biológicos y cronoterapia, que sin duda repercutirá en un mejor conocimiento de la fisiología y en mayor eficacia para la prevención de enfermedades y tratamiento de patologías.

Agradecimientos: a los proyectos CONACYT M43950 y DGAPA In 203907

Referencias

1. Golombek D. La máquina del tiempo. En: Golombek D, compilador. Cronobiología Humana: Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Argentina: Universidad Nacional de Quilmes 2002: 21-31.
2. Ulmer W. On the role of the interactions of ions with external magnetic fields in physiologic processes and their importance in chronobiology. *In vivo* 2002; 16: 31-6.
3. Touitou Y, Haus E. Biologic rhythms in clinical and laboratory medicine. Berlin: Springer-Verlag, 1992.
4. Fahey C, Zee P. Circadian rhythm sleep disorders and phototherapy. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29: 989-1007.
5. Caponi G. Claude Bernard y los límites de la fisiología experimental. *História, Ciências, Saúde –Manguinhos*, 2001; 8: 375-406.
6. Escobar C, Aguilar-Roblero R. Motivación y conducta; sus bases biológicas, México: Manual Moderno, 2002.
7. Mrosovsky N. Reostasis: the physiology of change, New York: Oxford University Press, 1990.
8. Aschoff J. A survey on biological rhythms. In: Aschoff Jürgen, editor. *Biological Rhythms*, Vol. 4 of *Handbook of Behavioral Neurobiology*. New York: Plenum Press 1981: 3-11.
9. Moore R, Eichler M. Loss of circadian corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research* 1972; 42: 201-206.
10. Akerstedt T, Kecklund G, Johansson S. Shift work and mortality *chronobiology internat*. 2004; 21: 1055-1061.
11. Waterhouse J, DeCoursey P. The relevance of circadian rhythms for human welfare. In: Dunlap J, Loros J and DeCoursey P, Editores. *Chronobiology biological timekeeping*. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. publishers 2004: 325-356.
12. Buijs R, Kreier F. The metabolic syndrome: a brain disease? *J Neuroendocrinol* 2006; 18: 715-6.
13. Kalsbeek A, Palm IF, La Fleur SE, Scheer FA, Perreau-Lenz S, Ruiters M, Kreier F, Cailotto C Buijs RM. SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *J Biol Rhythms* 2006; 21: 458-69.
14. Ohdo S. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22: 3-14.
15. Ohdo S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 155-8.
16. Levi F, Granda TG. Tumor-based rhythms of anticancer efficacy in experimental models. *Chronobiol Internat* 2002; 19: 21-41.
17. Kobayashi M, Wood PA, Hrushesky WJ. Circadian chemotherapy for gynecological and genitourinary cancers. *Chronobiol Internat* 2002; 19: 237-51.
18. Ross K. Circadian rhythms play role in cancer research. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 806-7.
19. Madrid J, Rol A. Cronobiología básica y clínica. España: editec@red. 2007.