

La desincronización interna como promotora de enfermedad y problemas de conducta

Roberto Carlos Salgado Delgado,¹ Beatriz Fuentes Pardo,² Carolina Escobar Briones¹

Actualización por temas

SUMMARY

Life on our planet is ruled by a temporary structure that governs our activities, our days and our calendars. In order to cope with a daily changing environment, organisms have developed adaptive strategies by exhibiting daily behavioral and physiological changes. Biological rhythms are properties conserved in all the levels of organization, from unicellular to prokaryotes to upper plants and mammals. A biological rhythm is defined as the recurrence of a biological phenomenon in regular intervals of time. Biological rhythms in behaviour and physiology are controlled by an internal clock which synchronizes its oscillations to external time cues that have the capacity to adjust the clock's mechanism and keep it coupled to external fluctuations.

The suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus in mammals is the master circadian clock which is mainly entrained by the light-dark cycle. The SCN transmits time signals to the brain and then to the whole body and by means of its time signals the SCN keeps a temporal order in diverse oscillations of the body and adjusted to the light-dark cycle. The correct temporal order enables an individual to adequate functioning in harmony with the external cycles.

Biological rhythms have a hereditary character, thus its expression is genetically determined. All animals, plants, and probably all organism show some type of physiological rhythmic variation (metabolic rate, production of heat, flowering, etc.) that allow for the adaptation to a rhythmic environment. Biological rhythms enable individuals to anticipate and to be prepared to the demands of the prominent cyclic environmental changes, which are necessary for survival. Also, biological rhythms promote showing maximum levels of a physiological variable at the right moment when the environment requires a maximal response.

In humans, an example of circadian rhythms is the sleep-wake cycle; simultaneously, a series of physiological changes are exhibited, also with circadian characteristics (close to 24 hours). Circadian oscillations are observed in the liberation of luteinizing hormone, in plasma cortisol, leptin, insulin, glucose and growth hormone just to mention some examples. The SCN controls circadian rhythmicity via projections to the autonomic system and by controlling the hypothalamus-adenohypophysis-adrenal axis. In this way, the SCN transmits phase and period to the peripheral oscillators to maintain an internal synchrony.

Modern life favors situations that oppose the time signals in the environment and promote conflicting signals to the SCN and its

effectors. The consequence is that circadian oscillators uncouple from the master clock and from the external cycles leading to oscillations out of synchrony with the environment, which is known as internal desynchronization. The consequence is that physiological variables reach their peak expression at wrong moments according to environmental demands leading then to deficient responses and to disease in the long run. Also, levels of attention, learning and memory reach peak expression at wrong moments of the day leading individuals to exhibit a deficient performance at school or work. The disturbed sleep patterns promote fatigue and irritability, which difficult social interaction.

Internal desynchronization results from transmeridional traveling for which people pass multiple hourly regions. This results in an abrupt change in the time schedule and a syndrome known as «jet lag». Frequent travelers complain about difficulties to adjust their sleep-wake cycle to the new schedule, thus resulting in fatigue, increased sleepiness and reduced attention. Jet lag results from a loss of synchrony among biological rhythms and among diverse functions, which remain out of phase with the day-night cycle. This «internal desynchrony» is the cause of general discomfort, decrement in the physical and mental performance, as well as irritability and depression. Frequently, gastrointestinal disorders are a by-product of food consumption at an unusual schedule. The state of internal desynchrony is transitory and depends on the number of time zones that were crossed; thus, adaptation to a new external cycle can take from four to seven days.

Another example of internal desynchrony is observed in individuals exposed to work shifts or to nocturnal work schedules (night work). In such conditions, circadian fluctuations in behavioral, hormonal and metabolic parameters are observed but their temporary relation with the external cycles is modified. The internal synchrony is thus affected by troubled environmental signs, out of phase with the daily activities of the individual; among them are the hours of food intake, the exposure to light during resting hours, the low temperature of the night, and the forced activity when homeostatic processes indicate a need to rest. This internal desynchrony leads to gastrointestinal disorders, disturbed metabolic fluctuations, disturbed cardiovascular functions, altered menstrual cycle, sleep disorders, sleepiness, increase of work accidents, etc. Internal desynchrony is especially due to the fact that circadian fluctuations are influenced by daily external cycles, but also by homeostatic factors, and can suffer from additional disturbance by sleep deprivation. Despite years of night work experience, incapacity to adapt to night work may persist. Only a

¹ Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM.

² Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Roberto Carlos Salgado Delgado, Departamento de Anatomía, Facultad de Medicina, UNAM, 04510, México, DF. Tel: (55)5623 2422, Fax: (55)56232422, e-mail: robertosalgado@yahoo.com

Recibido primera versión: 5 de diciembre de 2007. Segunda versión: 12 de agosto de 2008. Aceptado: 3 de septiembre de 2008.

minority of shift workers achieve spontaneous adjustment of the rhythms of core body temperature, melatonin, cortisol, thyroid stimulating hormone, or prolactin secretion to shifts by nocturnal work. Therefore shift and night workers develop a propensity to smoke, drink alcoholic beverages and use stimulant products.

After five years of shift or night work, health problems appear with a higher incidence than in the general population. The growing social demand of shift work makes it necessary to decide on the characteristics and forms of shifts to carry out, and up to now organizing such working schedules remains a serious problem.

The improvement of health services has increased life expectancies and thus the general population is becoming old and people survive more years. Older people ail from health and behavioral problems including a deterioration of the biological rhythms. Main alterations consist of a loss of expression of the circadian functions or a decrease of the amplitude of the rhythms, and instability of synchronization mechanisms day by day. All in all, this implies a decreased capacity of the clock to adjust to the solar day.

The decreased efficacy of the aging biological clock is evident in the fragmented sleep patterns and the disturbed sleep/wake rhythms, characterized by short sleep episodes during the day and decreased sleep during the night. Some studies suggest that the disturbed circadian rhythms may be the cause of diverse diseases associated with the elderly.

In conclusion, during the last 100 years we have changed our lifestyle so radically that we lack already a physiological design to adapt so quickly to modernity. We can state that our body is designed for a world that does not exist.

In this article we present a review of the main alterations of the biological rhythms generated by the transmeridional trips, shift-work and aging, their behavioral and physiological consequences that lead to disease and poor mental performance. We also discuss possible strategies that need to be explored and that may help people to improve their quality of life and to prevent internal desynchrony.

Key words: Biological rhythms, biological clock, desynchronization, shift work.

RESUMEN

La vida se rige por una estructura temporal que gobierna nuestras horas, nuestros días y nuestros calendarios. Como parte de la adaptación a los ciclos de tiempo que impone el planeta, todo organismo presenta ritmos en su actividad y fisiología. Los ritmos biológicos son una propiedad conservada en todos los niveles de organización, desde organismos unicelulares procariontes hasta plantas superiores y mamíferos. De ellos, los más sólidos son aquellos asociados a los ciclos externos por la alternancia del día y la noche y por la alternancia de las estaciones del año.

Los ritmos biológicos fisiológicos y conductuales son procesos dependientes de un reloj interno capaz de ajustar sus oscilaciones a claves de tiempo externas que lo mantienen sincronizado a estas fluctuaciones externas. El núcleo supraquiasmático del hipotálamo

(NSQ) es en los mamíferos el principal reloj circadiano y se sincroniza principalmente por el ciclo luz-oscuridad. El NSQ transmite señales de tiempo al cerebro y de ahí al resto del organismo, y por medio de estas señales de tiempo mantiene un orden temporal en diversas funciones del cuerpo y las mantiene ajustadas al ciclo luz-oscuridad.

El correcto orden temporal interno permite un adecuado funcionamiento del individuo en armonía con el medio externo y le permite exhibir respuestas adecuadas a un ambiente cambiante y predecible.

El estilo de vida del hombre moderno propicia situaciones que llevan a alteraciones de nuestros ritmos biológicos que causan una desadaptación temporal, que a su vez redundan en daños a la salud, ya que afecta tanto la fisiología como la forma en que organizamos nuestra conducta. Un ejemplo de ello son los viajes a través de múltiples regiones horarias. Estos cambios de horario bruscos provocan un síndrome conocido como *jet-lag*, que consiste en un conflicto transitorio entre el tiempo «interno» y el tiempo «externo», lo cual se denomina «desincronización interna». El *jet-lag* se define como un conjunto de síntomas causados por una alteración del patrón de sueño, y de la expresión de ritmos biológicos fuera de fase entre sí y fuera de fase con el ciclo del día y la noche. Esta es la causa del malestar general, el deterioro del desempeño mental y físico, así como de la irritabilidad y depresión. Son frecuentes también las alteraciones gastrointestinales, resultado del consumo de alimento en un horario inusual.

Otro ejemplo de alteraciones en los ritmos circadianos se observa en los trabajadores con turnos rotatorios o en turnos nocturnos. En estas condiciones se produce un conflicto entre las señales temporales asociadas al ciclo diurno y que transmite el reloj con las actividades y alimentos del trabajador en turnos. De este esquema de trabajo resulta una reducción de las horas de sueño y una alteración de los ritmos circadianos, que llevan a una desincronización interna. Ésta, al igual que en el caso del *jet-lag*, redundan en un deterioro de las funciones mentales y de la capacidad de atención y memorización, que se asocian a irritabilidad y problemas emocionales. Además, se observan consecuencias en la salud con incremento en la incidencia de malestares gastrointestinales, enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes. La mejoría en los servicios de salud ha incrementado las expectativas de vida, lo que entonces enfrenta a la humanidad a una población que logra sobrevivir muchos años de su vejez con los cambios de conducta y salud propios de su edad, entre los que se incluye un deterioro de los ritmos biológicos.

En este trabajo presentamos una revisión de las principales alteraciones de los ritmos biológicos generadas por los viajes transmeridionales, la vejez y el trabajo en turnos. También discutimos la relevancia de una buena adaptación de los ritmos biológicos y las consecuencias conductuales y fisiológicas que por su alteración llevan a la enfermedad y a un desempeño mental deficiente. También sugerimos estrategias que necesitan ser exploradas y que podrían ayudar a prevenir la desincronización interna para mejorar la calidad de vida.

Palabras clave: Ritmos biológicos, reloj biológico, desincronización, trabajo rotatorio.

LOS RITMOS BIOLÓGICOS PARA LA SALUD

Los médicos y filósofos de la Grecia antigua ya observaban cambios regulares en las funciones del organismo, fenómeno que ahora conocemos como «ritmos biológicos».

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». Unos cuantos siglos más tarde, la expedi-

ción de Alejandro Magno trajo consigo numerosas descripciones de plantas y animales exóticos. 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». ¹ Es curioso que casi toda la historia de las observaciones de los ritmos biológicos se refiera a estudios en plantas. El naturalista Carl von Linné fue el creador del sistema de taxonomía de plantas publicado en 1735. Realizó una de las primeras aplicaciones prácticas de los ritmos biológicos, basándose en la regularidad de la apertura y cierre de los pétalos de diversas flores, y en 1745 creó un mapa de flores para un reloj de jardín. ² Cada especie de flor seleccionada se abría o cerraba a una hora determinada, desde las seis de la mañana hasta la seis de la tarde, de manera que al comprobar qué especie floral tenía los pétalos abiertos o cerrados se podía saber la hora (figura 1). ^{1,2}

El primer experimento cronobiológico conocido fue realizado en 1729 por el astrónomo francés Jacques d'Ortous DeMairan, quien notó que una planta sensible de su jardín (*mimosa pudica*) abría sus hojas durante el día y las cerraba durante la noche. Encerró la planta en un armario oscuro y para su sorpresa la planta continuó abriendo y cerrando sus hojas con el mismo ciclo que mostraba en el exterior. ^{1,2} Por primera vez se demostró así que los ritmos circadianos eran capaces de mantenerse aun en ausencia de señales temporales del ambiente. ³

Poco a poco hemos entendido que los cambios cíclicos del ambiente influyen en nuestra fisiología. Las observa-

ciones de los ritmos biológicos se han extendido de las plantas a los animales y al ser humano, de tal manera que en el conocimiento de la medicina tradicional se considera la aplicación de algunas hierbas por la noche y no en el día, así como en luna llena pero no otras noches. ¹⁻³

¿QUE ES UN RITMO BIOLÓGICO?

Ahora sabemos que un ritmo biológico es la recurrencia de un fenómeno biológico en intervalos regulares de tiempo. Los ritmos biológicos tienen un carácter hereditario, es decir, su expresión está determinada genéticamente. ^{3,4} Todos los animales, las plantas y probablemente todos los organismos muestran variaciones rítmicas en su fisiología (tasa metabólica, producción de calor, floración, etc.) que suelen asociarse con los ciclos ambientales. Los ritmos biológicos capacitan a los organismos para estimar el paso del tiempo y para anticiparse y prepararse a las demandas que surgen de los cambios ambientales cíclicos necesarios para su supervivencia. De esta manera permiten mostrar niveles máximos de una variable fisiológica cuando las condiciones en el medio ambiente requieren una respuesta aumentada. En todos los taxa de los organismos eucariontes, así como de algunos procariontes y hongos, se han documentado diferentes ritmos biológicos con periodos que van desde fracciones de segundo hasta años. Los organismos unicelulares también exhiben ritmos en la velocidad de fotosíntesis, metabolismo oxidativo y fototaxis, por mencionar algunos. ^{2,3}

En 1981, los ritmos biológicos se clasificaron en tres grupos de acuerdo con la frecuencia de su oscilación: los ritmos ultradianos son ritmos de alta frecuencia y se presentan más de una vez en un día; los ritmos circadianos tienen frecuencia similar a las 24 horas, y los ritmos infradianos son de baja frecuencia, es decir, se presentan menos de una vez en 24 hrs. ³ Algunos ejemplos de ritmos clasificados según este criterio se presentan en el cuadro 1.

Los ritmos biológicos más estudiados y más frecuentes en los organismos vivos son los ritmos circadianos, que se ajustan a las variaciones cíclicas del día y la noche. ²



Figura 1. El reloj floral de Linneo, con el cual puede saberse la hora (entre las 6 am y las 6 pm) de acuerdo con qué flores están abiertas o cerradas en el campo

Cuadro 1. Periodo de los ritmos biológicos clasificados de acuerdo con su frecuencia

Tipo de ritmo	Periodo	Ejemplo
Ultradiano	0.1 segundos	Electroencefalograma
	1 segundo	Ritmo cardíaco
	6 segundos	Ritmo respiratorio
	60 minutos	Secreciones hormonales
Circadiano	90 minutos	Alternancia de estados de sueño
	24 horas	Actividad-reposo Temperatura corporal
Infradiano	28 días	Ciclo menstrual
	365 días	Hibernación

El núcleo supraquiasmático: reloj circadiano maestro

La generación de ritmos circadianos es un proceso dependiente de un reloj interno.² En la actualidad se conoce muy bien que en los mamíferos el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ) es el principal reloj circadiano, el cual genera y transmite señales de ritmicidad a otras zonas del cerebro y de ahí al resto del organismo.^{5,6} El NSQ se compone de aproximadamente 15000 neuronas, de las cuales la mayoría genera y mantiene oscilaciones circadianas autosostenidas en su actividad eléctrica,⁷ en la utilización de glucosa⁸ y en la expresión de genes.⁹ Por medio de proyecciones a otras zonas cerebrales y el control de secreciones hormonales, el NSQ genera los ritmos bioquímicos, fisiológicos y conductuales en los mamíferos.¹⁰

EL ORDEN TEMPORAL INTERNO

Al transmitir a todo el organismo su señal de tiempo, el NSQ mantiene sincronizadas todas las funciones y la conducta para que oscilen con un orden que obedece a las fluctuaciones externas del día y la noche.^{11,12} Con ello se mantiene un «orden temporal interno» que permite el buen funcionamiento del cuerpo. Desde un punto de vista cronobiológico, el estado de normalidad (salud) se define como la correcta re-

lación de fases tanto entre los ritmos del propio organismo como entre éstos y el ciclo ambiental (figura 2). A su vez, la fase se define como un momento dentro de una oscilación, de manera que el punto máximo de un ritmo es la acrofase, y se utiliza como punto de referencia de cada ciclo.² En condiciones normales de sincronización con el ciclo luz-oscuridad, cada ritmo circadiano del organismo asume una relación de fase estable con la señal de tiempo externa, además, las diversas variables fisiológicas mantienen entre sí una relación de fase estable. Esta sincronía interna entre variables se mantiene aun en ausencia de estas señales de tiempo gracias al reloj biológico: el núcleo supraquiasmático (NSQ), que mantiene una «oscilación libre o libre curso» (ausente de «señales de sincronización»); por ejemplo, en condiciones de oscuridad constante. Estudios efectuados en personas indican que, en ausencia de sincronizadores, los ritmos de sueño-vigilia, de temperatura corporal y de concentración plasmática de cortisol mantienen sus oscilaciones, aunque con ciclos más largos y manteniendo una relación de fase estable. La relación de fase puede perderse sólo en ocasiones en que se prolonga la condición de libre curso.^{13,14} Al no depender de la presencia de un *zeitgeber*, este hecho sugiere la existencia de fuertes mecanismos de acoplamiento interno por parte del reloj hacia los demás tejidos osciladores.¹⁵⁻¹⁷

LA IMPORTANCIA DE ESTAR SINCRONIZADO

El ser humano es esencialmente diurno, se mantiene de preferencia activo durante el día y descansa durante la noche.¹⁸

Las señales temporales que sincronizan el reloj biológico del ser humano son muy variadas. Las más evidentes son claves periódicas (de 24 horas) del ambiente, de las cuales las principales son el ciclo de día-noche y la temperatura. Sin embargo, también influyen en el reloj señales sociales como la organización de los horarios de trabajo, el esparcimiento, los horarios de comida y otros compromisos sociales, así como la propia actividad física del individuo.¹⁹ Por lo tanto, vivimos inmersos en una compleja estructura social que condiciona nuestra vida diaria.

El desarrollo de tecnología en comunicación, en la industria de alimentos y en la prestación de bienes y servicios ha creado una relativa independencia de los actos sociales respecto del ambiente «natural», lo cual ha dado prioridad a estímulos artificiales que influyen en el reloj biológico.²⁰⁻²²

Un ejemplo de la forma en que la vida moderna provoca situaciones que alteran en la sincronización son los cambios bruscos en el ambiente (vuelos de larga duración, turnos de trabajo rotatorios, trabajo nocturno, etc.), que causan alteraciones en el reloj biológico y en la expresión de los ritmos circadianos.²³⁻²⁷ Estas alteraciones desajustan el orden temporal interno, que deja por su parte secuelas crónicas en la salud y la integridad mental de las personas.^{18,28,29}

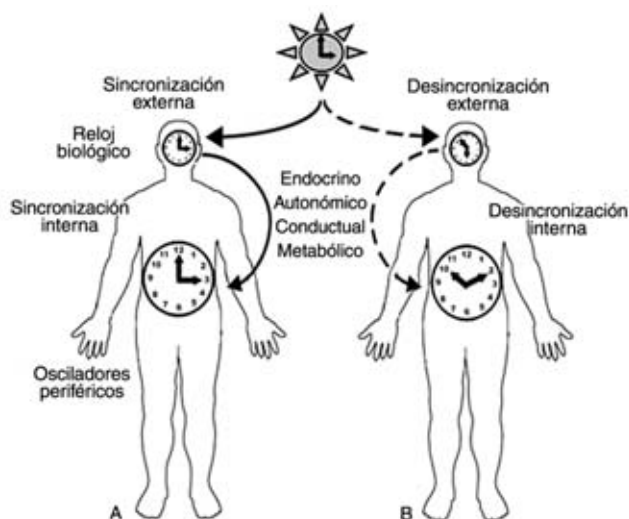


Figura 2. Representación esquemática de un individuo sincronizado con su ambiente (sano)(A) y otro desincronizado (enfermo)(B). En A, la línea continua representa una correcta relación de fase del reloj biológico (NSQ) con el ambiente, conocida como sincronización externa y la correcta relación de fase del reloj con sus osciladores periféricos, conocida como sincronización interna. En B, la línea discontinua representa un individuo con desincronización externa, es decir, no existe una relación de fases del NSQ con el ambiente. En la desincronización interna se plantea que existe una correcta relación entre el reloj y el medio externo, pero una alteración en la salida de señales rítmicas del reloj hacia el resto del organismo, que da como consecuencia un desacoplamiento del organismo con su propio reloj.

DESINCRONIZACIÓN POR VIAJES AÉREOS TRANSMERIDIONALES (*JET LAG*)

Los que habitamos este planeta sabemos que los tiempos y hábitos que desarrollamos están condicionados por nuestra localización geográfica. Aquellos que, al volar, hayan cruzado meridianos, han tenido que ajustar sus relojes pulsera para ser congruentes con el lugar de destino, adelantando o atrasando las agujas del reloj.³⁰ Paralelamente, el reloj biológico experimenta la necesidad de realizar el mismo ajuste, que no se logra de manera inmediata. En consecuencia, las distintas variables circadianas comprometidas en los procesos de oscilación del cuerpo exhiben respuestas transitorias de ajuste distintas para cada sistema: por ejemplo, los ritmos de frecuencia cardíaca, presión arterial, actividad locomotora, catecolaminas plasmáticas, entre otros, se sincronizarán más rápidamente que los ritmos de temperatura, melatonina, desechos urinarios y cortisol plasmático.^{31,32}

La diferente capacidad de ajuste de cada órgano causa temporalmente una pérdida del orden temporal interno entre los osciladores periféricos, lo que resulta a su vez en una pérdida de las relaciones de fase, normalmente estables.³³ Poco a poco, y a diferentes velocidades, se restablecen las relaciones de fase de los ritmos entre sí y con el nuevo horario.^{34,35} Por lo tanto, el *jet lag* resultante de viajes transmeridionales ocurre cuando ciertos ritmos biológicos se encuentran fuera de fase entre sí y fuera de fase con el ciclo del día y la noche.^{6,16} En el *jet lag* se produce un conflicto transitorio entre el tiempo «interno» y el tiempo «externo», lo cual se denomina «desincronización interna» (figura 2).^{36,37}

La desincronización interna acarrea como consecuencia un deterioro general y transitorio de todas las funciones mentales y es la causa del malestar general que reportan muchos viajeros.^{38,39} Las consecuencias de los vuelos transmeridionales son mucho cansancio durante el día, menor grado de concentración y alerta, desorientación y «destemporalización», así como irritabilidad y depresión.^{40,41} Son frecuentes también las alteraciones gastrointestinales derivadas de la ingestión de alimentos en un horario inusual, como indigestión, diarrea, constipación, acidez estomacal y riesgo de úlceras gástricas y duodenales. Este estado de desincronización interna es transitorio y depende del número de husos horarios que se haya cruzado. Se ha descrito que la recuperación es más rápida al viajar hacia el oeste, cuando se presenta un atraso de fase, que al viajar hacia el este y se requiere un adelanto de fase.³⁰ Las consecuencias más graves se observan en personas que viajan constantemente y que el tiempo entre un viaje y otro no permite la resincronización interna. Estas personas se caracterizan por estados crónicos de cansancio, dificultad en la concentración, irritabilidad y menor grado de alerta durante el día, así como amnesia temporal, debilidad general y ansiedad.²⁸

LA DESINCRONIZACIÓN EN TRABAJADORES EN TURNOS (*SHIFT WORK*)

Desde hace varios siglos, ya existían jornadas de trabajo diurnas y nocturnas, especialmente en las actividades industriales extractivas y de los servicios de salud. En 1556, el médico Georg Bauer describió en su libro *De Re Metallica* las dificultades de salud por las que pasaban los mineros del tercer turno (o turno nocturno). Escrito hace 443 años, este libro relata una situación que ocurre actualmente sólo que ahora en proporciones mayores.

El trabajo rotatorio o en turnos es una modalidad de organización laboral imprescindible para cualquier sociedad moderna. Se estima que en la actualidad 20% de la población laboral realiza algún tipo de trabajo en turnos en variadas áreas, que comprenden tanto al sector de servicios como al industrial.⁴² Las proyecciones indican que para la segunda década del siglo XXI aproximadamente 40% de la población activa realizará alguna forma de trabajo en turnos.⁴³

El trabajo por turnos supone una actividad laboral fuera de las horas normales del día; es decir, los empleados por turnos pueden trabajar por la tarde o a la mitad de la noche, y trabajar horas extra o días muy largos; también pueden trabajar algunas veces en horario normal. Muchos trabajadores por turnos tienen horarios rotatorios, lo que supone cambios de las horas de trabajo de la mañana a la tarde o del día a la noche. Estos cambios ocurren en días diferentes de una semana o en un mes. Los policías y los bomberos, por ejemplo, tienen a menudo calendarios de trabajo que rotan. Otros pueden trabajar un turno «permanente» y trabajar solamente por la noche o por la tarde. Por lo tanto, los turnos de trabajo pueden ser de ocho o de doce horas, o bien de 24 x 24 horas. Los turnos pueden ser rotatorios (la situación más común), fijos o una mezcla de ambos.⁴³

Desde el punto de vista cronobiológico, y cualquiera que sea el esquema de trabajo en turnos que se adopte, se produce siempre una reducción de las horas de sueño y una alteración de los ritmos circadianos. Esto lleva a una situación de cansancio y de estrés crónico en el trabajador de turnos rotatorios, que se asocia a tres factores principales: a) la alteración de los ritmos circadianos; b) la fatiga y la alteración del sueño; c) las alteraciones de la vida de relación doméstica y social.⁴³

En relación con los ritmos circadianos, el turno de trabajo requiere, en general, que un individuo esté alerta cuando su sistema circadiano señala el reposo, lo cual es un momento inadecuado de su ciclo sueño-vigilia.^{44,45} Debido a que el proceso de ajuste del sistema circadiano al cambio repentino de horario en el nuevo turno es lento y requiere una semana aproximadamente (un día por cada hora de diferencia entre turnos) el trabajador nocturno está en general desincronizado.^{46,47} La presencia de sincronizadores externos (el día y la noche) en antagonismo con el requisi-

to impuesto por los turnos (una sociedad diurna para individuos que quieren conciliar el sueño durante el día) afecta negativamente a la adaptación.

De los trabajadores en turnos, 60-70% se queja de alteraciones del sueño y de fatiga aumentada durante el turno nocturno. Es común que el trabajador lo atribuya a la falta de sueño. Una consecuencia extrema de la privación de sueño es la llamada «parálisis nocturna», esto es, episodios de 1-2 minutos de duración en los cuales los individuos están conscientes de lo que ocurre a su alrededor pero son incapaces de actuar. Esto explica tanto incidentes menores como accidentes de trabajo graves (de clara predominancia nocturna), así como tragedias industriales del tipo de Chernobyl o el derrame petrolero del Exxon Valdez.^{3,48}

El sueño en un trabajador en turnos puede estar alterado tanto por factores endógenos como exógenos.^{5,49} Los factores endógenos provienen del sistema circadiano, preparado para el despertar en el momento que el trabajador de turno nocturno pretende tener su descanso.^{50,51} Es común que el trabajador atribuya su falta de descanso al ruido del tráfico, los gritos de los niños, etc., sin percibir que, en realidad, el responsable de sus trastornos del sueño es su sistema circadiano, que le indica que debe dormir de noche y tener actividad de día. Esto conduce a una inadecuación social y doméstica al impedir al trabajador cumplir adecuadamente con sus obligaciones familiares y sociales. En este sentido, los conflictos sociales y familiares, como la incidencia de divorcios, es significativamente mayor en personas que realizan trabajo en turnos.

En relación con las secuelas en la salud producidas por el trabajo en turnos, existe un aumento significativo en el número de consultas médicas y bajas por enfermedad en este grupo de trabajadores. Las quejas más comunes son el cansancio, la fatiga, la irritabilidad, el aumento del consumo de medicamentos, las alteraciones menstruales, etc.⁵²

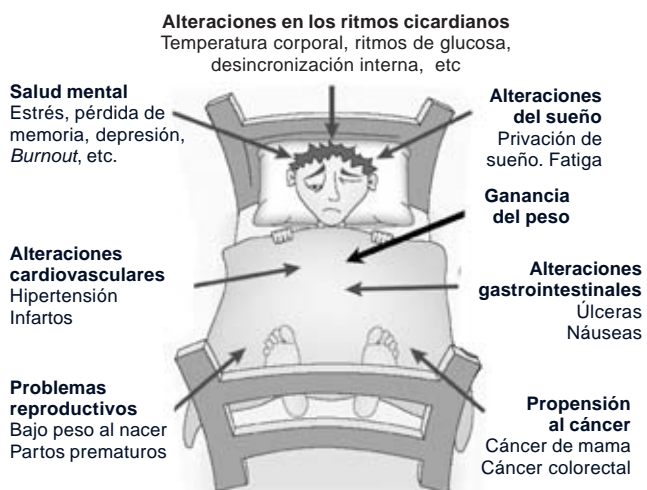


Figura 3. Las secuelas en la salud producidas por el trabajo en turnos son variadas. Esta figura resume las alteraciones más comunes. (Modificado de *Nature Reviews*, vol 6, mayo, 2005).

Otras alteraciones específicas más comunes son la ganancia de peso,⁵²⁻⁵⁵ las alteraciones gastrointestinales (incluidas las gastritis en todas sus variantes y la úlcera gastroduodenal y, en segundo término, las alteraciones cardiovasculares⁵⁶ y el cáncer de mama en mujeres.(figura 3).^{15,26,44,57} En distintos estudios, a partir de cinco años de exposición al trabajo en turnos, estas alteraciones aparecen con mayor incidencia que en la población general.⁴⁸

La demanda social creciente del trabajo en turnos hace necesario tomar decisiones sobre las características y tipos de turnos por realizar, pero hasta el momento sigue siendo un grave problema laboral.

ALTERACIONES DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS POR VEJEZ

Un factor determinante en el funcionamiento del reloj biológico y la expresión de los ritmos circadianos es la edad. Al envejecer se observan cambios generales en las funciones del reloj biológico, que se manifiestan en una pérdida de la amplitud de los ritmos y una inestabilidad en la sincronización día a día (o sea, una menor precisión del reloj para ajustarse al día solar). Se produce además una pérdida en la capacidad de respuesta y ajuste a cambios impuestos sobre el reloj, como los producidos por el trabajo en turnos rotatorios y por los vuelos transmeridionales.^{40,41,58} Se cree que estas alteraciones asociadas al envejecimiento se deben directamente al deterioro del reloj, cuyas células componentes son neuronas y como tales son incapaces de reproducirse. Un reloj joven y bien constituido, que efectúe las conexiones correctas, es capaz de generar ritmos sólidos de gran amplitud, esto es, con diferencias significativas entre los valores mínimos y los máximos; en cambio, la fuerza de un reloj envejecido decrece junto con la amplitud de los ritmos que controla. La amplitud es un indicador de la «fuerza del oscilador» o de la resistencia ante manipulaciones exógenas.²¹ De este modo, los ritmos de menor amplitud de los ancianos indican una menor capacidad para transmitir y

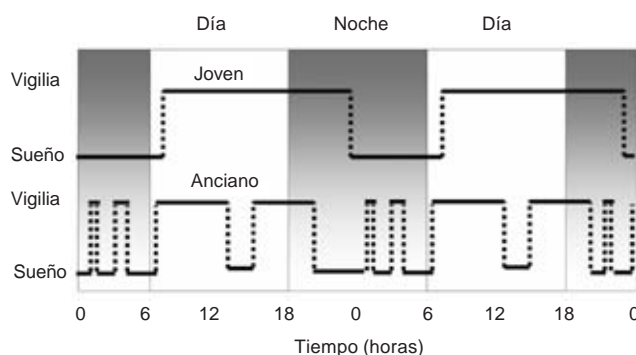


Figura 4. Cambios en el ciclo de sueño-vigilia con el envejecimiento. Con la edad aumentan los despertares nocturnos, lo que supone una mayor fragmentación del sueño y somnolencia diurna. Además, se produce un avance de fase, es decir, se adelanta la hora de inicio del sueño y del despertar.

controlar la ritmicidad del cuerpo.⁵⁹ El mal funcionamiento del reloj biológico se evidencia en la fragmentación producida entre las fases del ritmo de sueño-vigilia y se manifiesta en sueños cortos durante el día e interrupciones y decrementos del sueño nocturno (figura 4).³ Asimismo, en las personas de mayor edad se intensifican los síntomas del *jet lag* y suele dilatarse el tiempo de adaptación. Estos hechos son consecuentes con el envejecimiento, cuando existe una mayor tendencia a la desincronización interna^{5,41,60} que en ocasiones lleva a la desaparición de ciertas funciones circadianas. Existen estudios sobre ritmos y envejecimiento que sugieren un reloj más rápido en su funcionamiento, lo que tal vez explicaría la tendencia de los mayores para acostarse y levantarse temprano.⁶¹

MEDIDAS PARA EVITAR O REMEDIAR LA DESINCRONIZACIÓN INTERNA

Debido a que el estilo de vida moderno contrapone cada vez más las actividades a las señales naturales del día y la noche, surge la necesidad de ofrecer alternativas para aliviar los malestares asociados a una desincronización interna y, sobre todo, para evitar enfermedades.

Para mejorar la calidad del sueño, se ofrecen terapias para organizar una rutina de sueño, en particular para aquellos trabajadores en turnos nocturnos. Las siestas breves, durante el turno prolongado, mejoran el rendimiento laboral; las siestas previas al turno de noche también mejoran la adaptación. En diversos estudios, el uso de la melatonina ha sido beneficioso para facilitar el proceso de reposo en horarios no adecuados para el sueño, como cuando se requiere dormir por la mañana después de la jornada de trabajo nocturno.⁶²⁻⁶⁴

Asimismo, tanto en estudios en ambientes de trabajo como en los de trabajo en turnos simulados, la exposición a luz intensa durante el horario de trabajo (fototerapia) y el descanso en cámaras oscuras favorecen la resincronización de los ritmos y mejoran la calidad del sueño.^{65,66} La modificación del ambiente luminoso laboral y el uso de la melatonina serán, probablemente, los recursos de elección en los próximos años para minimizar las consecuencias de una «sociedad de 24 horas», sin descanso nocturno, a la que se enfrentará el hombre en el siglo XXI.

REFERENCIAS

1. Golombek D. Cronobiología humana; ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Editorial Universidad Nacional de Quilmes. Bernal, Buenos Aires, 2007.
2. Gruart A, Delgado JM, Escobar C, Aguilar R. Los relojes que gobiernan la vida. México: Fondo de Cultura Económica; 2002.
3. Dunlap J, Jennifer Loros, De Coursey PJ. Crhonomobiology. Biological timekeeping. Sunderland Massachusetts: Sinauer Associates, Inc Publishers; 2004.

4. Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Science* 1965;111 (148):1427-32.
5. Buijs RM, La Fleur SE, Wortel J, Van Heyningen C, Zuiddam L et al. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 2003;464(1):36-48.
6. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003;4(8):649-61.
7. Welsh DK, Logothetis DE, Meister M, Reppert SM. Individual neurons dissociated from rat suprachiasmatic nucleus express independently phased circadian firing rhythms. *Neuron* 1995; 14(4):697-706.
8. Schwartz WJ, Gross RA, Morton MT. The suprachiasmatic nuclei contain a tetrodotoxin-resistant circadian pacemaker. *Proc Natl Acad Sci* 1987;4(6):1694-8.
9. Yamaguchi S, Isejima H, Matsuo T, Okura R, Yagita K et al. Synchronization of cellular clocks in the suprachiasmatic nucleus. *Science* 2003;21(302):1408-12.
10. Klein DC, Moore RY, Reppert SM. The mind's clock. New York: Oxford University Press, 1991.
11. Klerman EB, Rimmer DW, Dijk DJ, Kronauer RE, Rizzo JF et al. Non-photic entrainment of the human circadian pacemaker. *Am J Physiol* 1998;274:991-6.
12. Stephan FK. The «other» circadian system: food as a Zeitgeber. *J Biol Rhythms* 2002;17(4):284-92.
13. Minors DS, Waterhouse JM. Anchor sleep as a synchronizer of rhythms on abnormal routines. *Int J Chronobiol* 1981;7(3):165-88.
14. Healy D, Waterhouse JM. The circadian system and the therapeutics of the affective disorders. *Pharmacol Ther* 1995;65(2):241-63.
15. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11(3):163-78.
16. Lavie P. Sleep-wake as a biological rhythm. *Annu Rev Psychol* 2001;52:277-303.
17. Mistlberger RE, Skene DJ. Nonphotic entrainment in humans? *J Biol Rhythms* 2005;4:339-52.
18. Pearson H. Medicine: Sleep it off. *Nature* 2006;443(7109):245-370.
19. Mrosovsky N. Locomotor activity and non-photic influences on circadian clocks. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1996;3:343-72.
20. Waterhouse J, Minors D, Folkard S. Lack of evidence that feedback from lifestyle alters the amplitude of the circadian pacemaker in humans. *Chronobiol Int* 1999;16(1):93-107.
21. Waterhouse J, Reilly T, Atkinson G, Edwards B. Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet* 2007;369(9567):1117-29.
22. Winget CM, De Roshia CW, Markley CL, Holley DC. A review of human physiological and performance changes associated with desynchronizes of biological performance. *Aviat Space Environ Med*, 2006;55:1085-1096.
23. Nagano M, Adachi A, Nakahama K, Nakamura T, Tamada M et al. An abrupt shift in the day/night cycle causes desynchrony in the mammalian circadian center. *J Neuroscience* 2003;23(14):6141-51.
24. Ribeiro DC, Hampton SM, Morgan L, Deacon S, Arendt J. Altered postprandial hormone and metabolic responses in a simulated shift work environment. *J Endocrinol* 1998;158(3):305-10.
25. Spiegel K, Weibel L, Gronfier C, Brandenberger G, Follenius M. Twenty-four-hour prolactin profiles in night workers. *Chronobiol Int* 1996;13(4):283-93.
26. Salgado-Delgado R, Angeles-Castellanos M, Buijs R, Escobar C. Internal desynchronization in a model of night-work by forced activity in rats. *Neuroscience* 2008;154:922-931.
27. Van Cauter E, Holmbäck U, Knutson K. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function hormone research 2007;67(supl.1):2-9.
28. Spiegel D, Sephton S. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:530-533.
29. Weitzman E. Biologic rhythms and hormone secretion patterns. *Hosp Pract* 1976;11(8):79-86.

30. Spitzer RL, Terman M, Terman J, Williams JB. Columbia Jet Lag Scale. Biometrics research. New York: NY State Psychiatric Institute; 1997.
31. Graeber RC. Jet lag and sleep disruption. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.). Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
32. Winget CM, Deroshia CW, Markley DC. Review of human physiological and performance changes associated with desynchronizes of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* 1984;55(12):1085-96.
33. Gander PH, Kronauer RE, Graeber RC. Phase shifting two coupled circadian pacemakers: implications for jet lag. *Am J Physiol* 1985;249:R704-719.
34. Dawson D, Encel N, Lushington K. Improving adaptation to simulated night shift: timed exposure to bright light versus daytime melatonin administration. *Sleep* 1995;18:11-21.
35. Reddy AB, Field MD, Maywood ES, Hastings MH. Differential resynchronization of circadian clock gene expression within the suprachiasmatic nuclei of mice subjected to experimental jet lag. *J Neuroscience* 2002;22(17):7326-30.
36. Cardinali D. Cronobióticos: cómo mover los engranajes del reloj biológico. *Scientific American Latinoamérica* 2002;1:43-49.
37. Mellor EF. Shift work and flexitime: How prevalent are they? *Monthly Labor Review* 1996;109:14-21.
38. Reilly T, Atkinson G, Waterhouse J. Biological rhythms and exercise. Oxford: Oxford University Press; 1997.
39. Wright JE, Vogel JA, Sampson JB, Knapik JJ, Patton JF et al. Effects of travel across time zones (jet lag) on exercise capacity and performance. *Aviat Space Environ Med* 2005;54:132-137.
40. Moline ML, Pollack CP, Monk TH. Age-related differences in recovery from simulated jet lag. *Sleep* 1992;15:8-40.
41. Touitou Y. Some aspects of the circadian time structure in the elderly. *Gerontology* 1982;1:53-67.
42. Knutson A. Health disorders of shift workers. *Occupational Medicine* 2004;53:103-108.
43. Golombek D. Cronobiología humana: en busca del tiempo perdido. *Ciencias*, 2001;62:38-44.
44. Weibel L, Spiegel K, Follenius M, Ehrhart J, Brandenberger G. Internal dissociation of the circadian markers of the cortisol rhythm in night workers. *Am J Physiol* 1996;270:608-13.
45. Weibel L, Spiegel K, Gronfier C, Follenius M, Brandenberger G. Twenty-four-hour melatonin and core body temperature rhythms: their adaptation in night workers. *Am J Physiol* 1997;272:948-54.
46. Weibel L, Brandenberger G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biological Rhythms* 1998;13:3.
47. Simon C, Weibel L, Brandenberger G. Twentyfour- hour rhythms of plasma glucose and insulin secretion rate in regular night workers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;278:413-420.
48. Akerstedt T, Kecklund G, Johansson S. Shift work and mortality. *Chronobiol Int* 2004;21(6):1055-61.
49. Brandenberger G, Weibel L. The 24-h growth hormone rhythm in men: sleep and circadian influences questioned. *J Sleep Res* 2004;13:251-255.
50. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci* 2001;2(7):521-6.
51. Van Reeth O. Sleep and circadian disturbances in shift work: strategies for their management. *Hormone Res* 1998;49:158-162.
52. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. population based study of 27485 people having a metabolic syndrome? Results from a is there an association between shift work and nighwork. *Occup Environ Med* 2005;72:427-32.
53. Bartol-Munier, Gourmelen S, Pevet P, Challet E. Combined effects of high-fat feeding and circadian desynchronization. *Int J Obes* 2006;30(1):60-7.
54. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES. *Sleep* 2005;28(10):1289-96.
55. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med* 2001;58(11):747-52.
56. Boggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1999; 25(2):85-99.
57. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(20):1557-62.
58. Gander P, Nguyen D, Rosekind M, Connell L. Age, circadian rhythms, and sleep in flight crews. *Aviat Space Environ Med* 1993; 64:89-95.
59. Reid K, Dawson D. Comparing performance on a simulated 12 hour shift rotation in young and older subjects. *Occup Environ Med* 2001;58:58-62.
60. Weber RA. Influence of physical workload on freerunning circadian rhythms of man. *Plugers Arch* 1979;381(2):119-26.
61. Guignard MM, Pesquies PC, Serrurier BD, Merino DB, Reinberg AE. Circadian rhythms in plasma levels of cortisol, dehydroepiandrosterone, delta 4-androstenedione, testosterone and dihydrotestosterone of healthy young men. *Acta endocrinol* 1980;94(4):536-45.
62. Deacon S, Arendt J. Adapting to phase shifts. I. An experimental model for jet lag and shift work. *Physiol Behav* 1996;59:665-673.
63. Folkard S, Arendt J, Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? Some preliminary findings. *Chronobiol Int* 1993;10:315-320.
64. Dunlap J. Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999;96:271-290.
65. Chiesa J, Golombek D. Fisiología de la desincronización por vuelos transmeridianos de larga duración (jet-lag). *Actas Fisiología* 1999;5:21-38.
66. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control* 2006;17:489-500.