

Ritmos biológicos

JORGE ESCANDÓN

Eran las 10 en punto de la noche del 11 de octubre de 1492. La tripulación medio amotinada, murmuraba su descontento. Habían pasado treinta y dos días desde que las islas Canarias se habían perdido en el mar, hacia el Este. Impulsada por la brisa, la "Santa María" se precipitaba a toda vela en la oscuridad. Escudriñando el vacío sin luna, Colón vio súbitamente una misteriosa luz.

Fray Bartolomé de las Casas describió en su Historia de las Indias este momento de la siguiente manera: "Quien primero vio tierra fue un marinero llamado Rodrigo de Triana, no obstante que el Almirante, a las diez de la noche anterior, estando en el castillo de popa, había visto una luz. Pero era tan indistinguible que él no se atrevió a afirmar que era tierra; sin embargo, llamó a Pedro Gutiérrez, confidente del rey, y le contó que le había parecido ver una luz y que debía mirar también, lo que éste hizo, y la vio efectivamente. Después que el almirante hubo hablado se vio esta luz una o dos veces más; era como una antorcha mal encendida que se alzaba y descendía, lo cual a pocos les hubiera servido como indicación de tierra; de todos modos, el almirante estaba convencido de estar cerca de ella." ¿Qué pudo haber sido esa misteriosa luz? ¿Era tierra? ¿Era una ilusión?

Un día a comienzos de los años treinta, el biólogo C.R. Crawshay estudiaba el cuaderno de apuntes del Almirante, recreándose en los recuerdos de la vida del océano en las Bahamas, donde recientemente se había establecido. Había registrado cuidadosamente el tiempo de las exhibiciones de un anélido del género *Odontosyllis*, el cual, en grupos de seis a veinte hembras aparecían súbitamente sobre la superficie del agua, dejando caer los huevos y descargando chorros de una secreción luminosa. Éstas tenían lugar durante un periodo determinado de dieciocho horas cada mes lunar y se centraban al-





Foto: Stephen Dalton/Bruce Coleman

rededor de una hora, exactamente antes de la salida de la luna, la noche anterior al último cuarto de luna. Crawshay hizo una asociación imaginaria de dos hechos conocidos. Colón, al acercarse a las Bahamas, había visto una luz que "crecía y se desvanecía", pero de la que nunca supo la causa. El gusano de luz (del género *Odontocillys*), nativo de las Bahamas, desplegaba justamente esa clase de luz, en un momento concreto de la noche y en una fase particular de la luna. ¿Podría haber sido la luz vista por Colón?

Examinando cuidadosamente antiguos calendarios, Crawshay encontró que la noche del 11 de octubre de 1492 había sido justamente una noche anterior al último cuarto de luna. Esto había sido exactamente una hora después de que Colón hubiera visto la luz.

¿Podría semejante coincidencia haber ocurrido por pura casualidad? La probabilidad era mínima. Por fin, Crawshay había proporcionado tras casi quinientos años, la primera explicación verosímil del significado de la famosa luz y la publicó en un trabajo que escribió para *Nature* en 1935.

A este patrón recurrente dentro de cierto margen de regularidad, se le define como ritmo. Por el movimiento de rotación y traslación de la tierra, los organismos que habitan el planeta están expuestos a fluctuaciones periódicas en diversas modalidades de la energía ambiental. La interacción de estas fluctuaciones del medio y los organismos ha dado como resultado el desarrollo de una amplia gama de programas temporales en el metabolismo y el comportamiento de los sistemas

vivos. Esto constituye uno de los factores de adaptación más importantes de los organismos, ya que les permite responder adecuadamente a los cambios del medio ambiente.

Las descripciones de este tipo de fenómenos rítmicos son bastante antiguos. En el siglo IV a.C, Andróstenes observó que la posición de las hojas de algunas especies de papilionáceas era distinta en el día que en la noche. Aristóteles escribió sobre la hinchazón de los ovarios de los erizos de mar durante la luna llena; describió estas espinosas criaturas con tal detalle, que su órgano masticador es conocido aún por los zóoólogos como linterna de Aristóteles. Cicerón decía que las ostras y otros mariscos aumentaban y disminuían en función de las fases lunares; también Plinio confirmó esta observación.

En 1647, el científico italiano Santorinus construyó una enorme balanza donde podía sentarse cada día a tomar sus comidas. Durante aproximadamente treinta años tomó su peso y encontró que fluctuaba con un ritmo mensual paralelo a un ciclo de treinta días en la turbidez de su orina. En 1729 en una breve comunicación a la Real Academia de Ciencias de París, M. Marchant transmitió las observaciones del astrónomo Jean d'Ortois De Marian quien había estudiado los movimientos de las hojas de una planta (probablemente la *Mimosa pudica*). Esta planta abría sus hojas durante el día y las cerraba durante la noche. Cuando De Marian movió la planta a un lugar donde la luz del sol no podía llegar, observó que mantenía sus hojas abiertas durante el día y las cerraba durante la noche. Así fue demostrada la persistencia del ritmo en ausencia de señales ambientales. En 1832, Agustín De Candolle descubrió que en oscuridad continua no solo persistía el ritmo de apertura y cierre de las hojas de la *Mimosa pudica*, sino que éste tenía una duración de entre veintidós y veintitrés horas. En 1880 Darwin, en su libro *El poder de mo-*



vimiento en las plantas, indicó que la periodicidad en el movimiento de las hojas era una propiedad inherente a las plantas. Muchas de las actividades periódicas de los animales están relacionadas con el ciclo reproductor. ¿Quién no reconoce aquel viejo dicho popular: "como burro en primavera"?

¿Los organismos son relojes vivientes?

Desde una perspectiva evolutiva Colin Pittendrigh, director de la estación marina de la Universidad de Stanford, plantea el problema de la naturaleza exógena *versus* naturaleza endógena de la ritmicidad biológica, señalando la diferencia entre orden y organización temporal —donde orden se refiere a la ausencia de azar y organización a fenómenos dependientes del manejo de la información del organismo. Así, en sus orígenes, desde un punto de vista evolutivo, los seres vivos se sometieron al orden temporal impuesto por el medio ambiente y conforme evolucionaron; dicho orden fue integrado a la información genética, dando origen a su propia organización temporal. Por lo tanto, las semejanzas entre los ciclos ambientales y los ritmos biológicos se explicarían porque inicialmente estos últimos dependían de los primeros; mientras que sus diferencias se deberían a las características particulares de los organismos para adaptarse al medio ambiente. Aunque los hechos básicos de la propuesta anterior no son susceptibles de comprobación experimental, la teoría en su conjunto resulta congruente con nuestro conocimiento actual de la Biología.

El concepto de reloj biológico, como un sistema orgánico capaz de generar un orden temporal en las actividades del organismo, implica la capacidad del sistema para oscilar con un periodo regular, y la capacidad de usar dichas oscilaciones como una referencia temporal interna. Dicho sistema permite la interacción adecuada del

dominio temporal del organismo y su medio. Las características anteriores son aceptadas por la mayoría de los estudiosos de la Cronobiología, sin embargo, los mecanismos por los cuales el organismo lleva a cabo dichas funciones son hasta la fecha motivo de controversia.

El tiempo que una oscilación requiere para cumplir un ciclo completo y volver otra vez al punto de partida, se conoce como el periodo. Como en las oscilaciones físicas, el inverso del periodo es la frecuencia, que se define como el número de ciclos que ocurren en un tiempo dado. La frecuencia de los ritmos puede ser forzada a igualar exactamente alguna oscilación externa. Cuando esto ocurre, se dice que el ritmo es "sincronizado" por la oscilación externa. La señal responsable de la sincronización se denomina *zeitgeber* (palabra alemana que significa "dador de tiempo").

Cuando el ritmo no está sincronizado se dice que está en oscilación espontánea y muestra su periodo "natural". La amplitud es el término utilizado para describir la intensidad de una os-

cilación. El término "fase" es empleado a menudo para describir dónde el ciclo es relativo a otras bases temporales arbitrarias.

Los ritmos biológicos, en el verdadero sentido de la palabra, son solamente aquellas oscilaciones que se puede demostrar que continúan, aun en ausencia de cambios periódicos en el ambiente, tales como los cambios en la luz y la temperatura, es decir, son oscilaciones autosostenidas. Esos ritmos pueden ser llamados endógenos, puesto que aparentemente surgen desde el interior del organismo. En contraste, los sistemas pasivos que adoptan una apariencia rítmica, en función de su habilidad para responder a variables periódicas del ambiente, son llamados exógenos, puesto que su origen es externo; no son verdaderos ritmos debido a que no están autosustentados.

Existen cuatro ritmos que no varían en frecuencia bajo condiciones naturales, porque están sincronizados con ciclos geofísicos. Estos son las estaciones, los ciclos lunares, los ciclos de luz/oscuridad y los ciclos mareales. Todos estos ciclos están reflejados en rit-

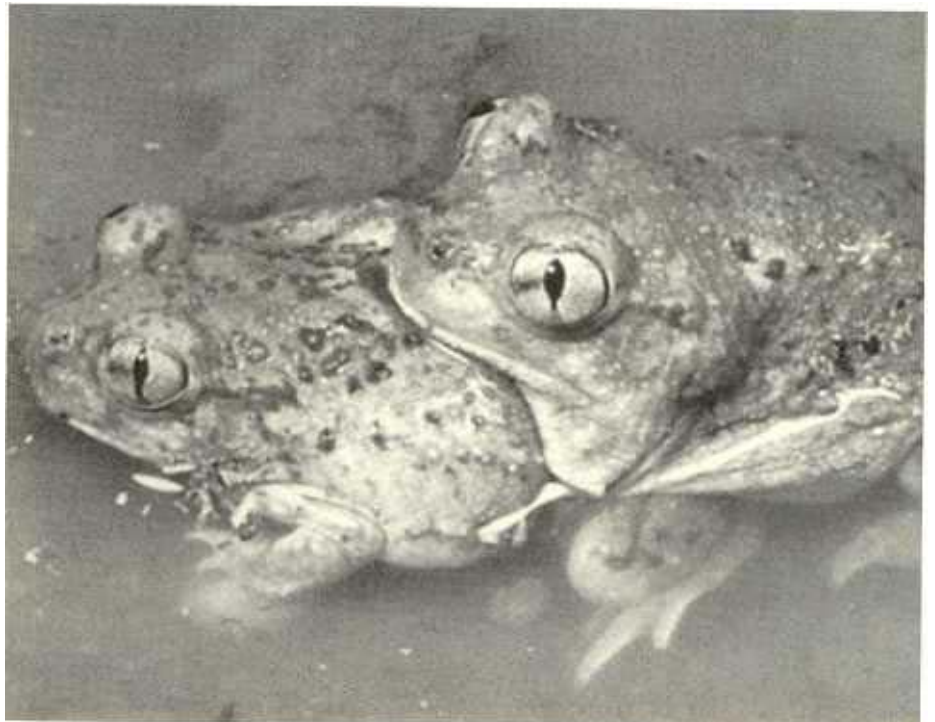


Foto: Carol Hughes/Bruce Coleman.

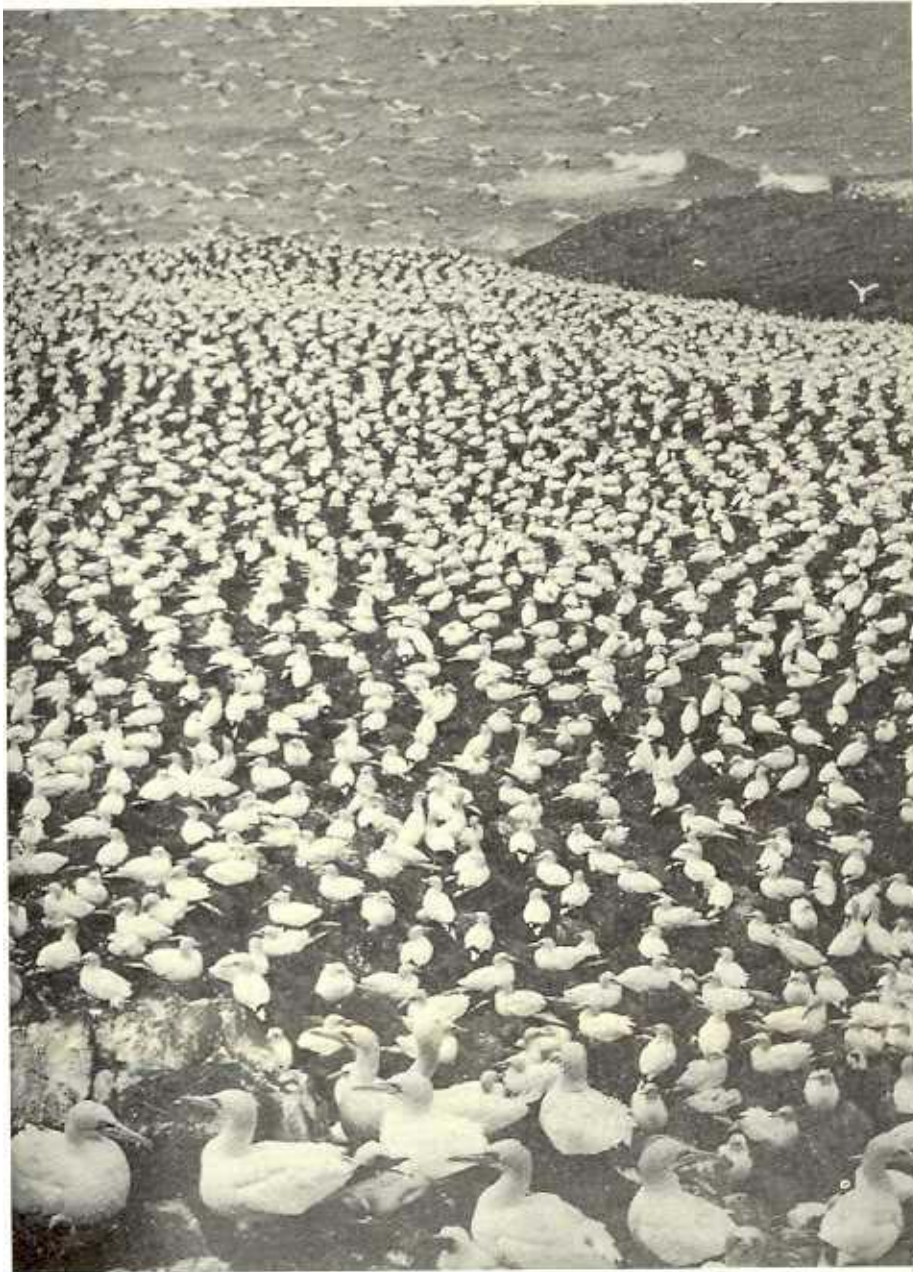


Foto: Douglas Fisher

mos anuales, ritmos lunares, ritmos diarios y ritmos mareales en los sistemas biológicos, los que se ha demostrado que persisten cuando se aíslan los organismos del respectivo ciclo ambiental. Ya que el periodo de un ritmo en oscilación espontánea, sólo se aproxima al del ciclo ambiental al cual está sincronizado, el prefijo *circa* (cercano) fue introducido en 1959 por Franz Halberg, actual director de los laboratorios de cronobiología de de Universidad de Minesota, para caracterizar ritmos

de aproximadamente veinticuatro horas llamados circadianos. Después fue adoptado para los otros ritmos endógenos, conocidos como los ritmos circanuales, circalunares y circamareales. Actualmente el campo de los ritmos biológicos está dominado por el estudio de los ritmos circadianos.

El sistema circadiano consta, básicamente, de los siguientes componentes: vías de entrada para la sincronización, un oscilador autosostenido, encargado del periodo y la fase, y un conjunto de

vías de salida hacia los sistemas efectores de la oscilación.

¿Qué determina los ritmos biológicos?

Luego de la descripción de más y más ritmos, la investigación comenzó a orientarse hacia la búsqueda del reloj. La pregunta que surgió fue la siguiente: ¿Es posible identificar al reloj biológico como una entidad física discreta y diferenciable del resto del organismo?

Beatriz Sweeney, del Instituto Scripps de Oceanografía, quien en la década de los cincuenta trabajaba con *Gonyaulax polyedra*, desarrolló un laborioso experimento, en el cual demostró que el ritmo de fotosíntesis y combustión de oxígeno ocurría a nivel unicelular. Lo que hizo fue construir un respirómetro con el principio del diablillo cartesiano, el cual puede ser utilizado para medir volúmenes del orden de una milésima de millonésima de litro. Primero aisló una célula de una colonia y la mantuvo con un ciclo de iluminación de 12 horas de luz por 12 horas de oscuridad (12L/12O). Posteriormente se dedicó a medir los volúmenes de oxígeno y registró que la célula comenzaba su actividad fotosintética al amanecer, a mediodía alcanzaba su máximo y en la tarde comenzaba a decaer, mostrando un claro ritmo circadiano. La curiosidad llevó a Sweeney a cambiar el ciclo de iluminación por uno de iluminación continua (veinticuatro horas de luz), observando que no persistía la fluctuación. Con esto se demostraba la existencia de ritmos circadianos a nivel unicelular.

A partir de entonces, el problema de los ritmos circadianos, se situó en tres grandes grupos: estudios bioquímicos y biofísicos del mecanismo, controlado a nivel celular, estudios de comportamiento sobre el organismo considerado como un todo y estudios fisiológicos acerca de cómo la ritmicidad celular se traslada al comportamiento de la totalidad del organismo.

A nivel de sistemas se han identificado estructuras como el ganglio cerebral en la polilla, los ojos de la aplisia, la glándula pineal en reptiles y aves, y el núcleo supraquiasmático en los mamíferos. En todos estos estudios ha sido posible comparar que la estructura en cuestión es capaz de imponer el periodo y la fase de la ritmicidad en los diversos fenómenos estudiados.

Incurсионando en los sistemas

Con esa ternura que caracteriza a los científicos (descuartiza, quita, arranca), la cual siempre está guiada por el llamado sentido de objetividad, se empezó a indagar en el sistema nervioso central de distintos organismos. En 1960 la Dra. Janet Harker, escogió a la cucaracha como objeto de estudio porque sincronizaba su actividad con mucha precisión. Mantenido en un ciclo de 12L/12O, las cucarachas comienzan a deambular poco después de que se inicia el periodo de oscuridad, alcanzan su pico dos horas después y a las tres o cuatro horas los animales permanecen cada vez más tiempo quietos durante lo que resta de la fase oscura y durante las doce horas de luz. Anteriormente se sabía que existía una hormona que estaba involucrada en los ritmos de la actividad locomotora de la cucaracha. Descuartizando virtualmente al animal, se encontró que la fuente de la hormona eran cuatro células del ganglio subesofágico, un órgano aproximadamente del tamaño de la cabeza de un alfiler, localizado justo debajo del esófago.

“Dado que es posible transplantar órganos endócrinos en la corriente sanguínea de otras cucarachas —cuenta la Dra. Harker— tuve la posibilidad de verificar que las células que había encontrado eran las responsables de la secreción de la hormona a intervalos de tiempo precisos; las conexiones nerviosas no eran responsables de la sincronización.”

Enseguida produjo cucarachas arrítmicas extrayéndoles sus relojes. Decapitó individuos asegurándose de haber extraído también el ganglio subesofágico, y luego volvió a sincronizar los cuerpos implantando los ganglios de ejemplares normales en sus abdómenes. Fue así como demostró que las células neurosecretoras podían mantener sus ritmos establecidos, a pesar de que les hubiesen sido extirpadas todas las conexiones nerviosas.

Hasta aquí la distinción de una entidad física discreta había sido exitosa. Sin embargo, debido a que los relojes biológicos son tan difíciles de descomponer, no había habido previamente forma de descubrir qué le pasaba al reloj biológico si estaba en malas condiciones.

Harker continuó: “Pensé que habiendo encontrado este reloj sería posible exponer un animal a dos relojes que funcionaran desfasados el uno del otro, y que esto podría ejercer sobre el animal un efecto similar al que se producía si un reloj estuviera funcionando mal”.

Con este planteamiento realizó otro experimento. Si se colocan cucarachas

en un ciclo de 12L/12O inverso al normal, aprenden a moverse en la madrugada cuando se apagan las luces, y permanecen en reposo por la noche, cuando éstas se encienden. Podemos decir que, aunque viven en México, se mueven de acuerdo con la hora de Bombay. La Dra. Harker prosiguió su experimento transplantando células de animales sincronizados con el ciclo normal de día/noche, descubriendo que esa clase de cirugía no les hacía ningún daño. Luego tomó cucarachas normales de México y les implanto células del reloj de las cucarachas de Bombay. Lo que observó fue que estos animales desarrollaron tumores en el intestino medio y posteriormente murieron. J.L. Cloudsey-Thompson dijo al respecto: “La observación acerca de los tumores del intestino medio, puede considerarse de suma importancia en el estudio de las enfermedades resultantes de los síndromes de tensión en el hombre.”

Este tipo de estudios realizados en invertebrados permitió que también en los mamíferos se ubicara el sistema nervioso central como sitio geográfico del

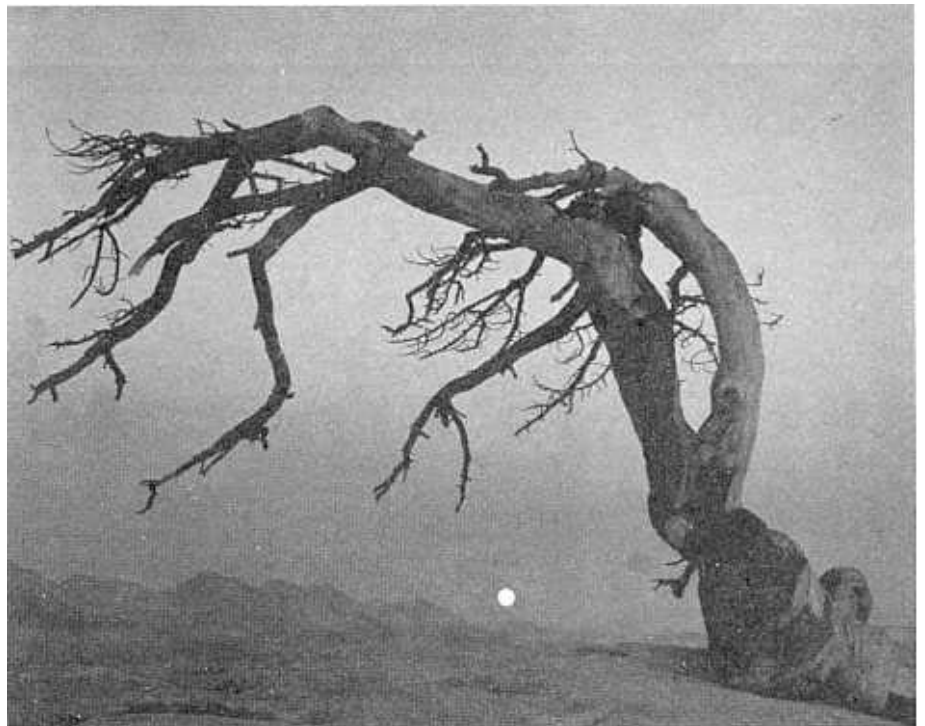


Foto: William Neill

reloj biológico, ya que el sincronizador más importante es el ciclo luz/oscuridad. La búsqueda comenzó entonces por los ojos. En 1972, Robert Moore quien actualmente es investigador de la Universidad de Pittsburgh, describió una vía independiente de la vía visual tradicional, que finalizaba en dos pequeños núcleos ubicados en la base del cerebro: los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior.

¿Se encontraría ahí el reloj?

La respuesta más rápida consistía en eliminar tales núcleos y observar el comportamiento de los animales. ¡¡Sorpresa!! no solo desaparecieron los ritmos de actividad locomotora y bebida, sino también algunos de secreción hormonal. Si el núcleo supraquiasmático era efectivamente el responsable del origen de la ritmicidad, entonces su trasplante debería restaurar los ritmos de animales previamente lesionados. Efectivamente, el siguiente paso se comprobó en diversos laboratorios incluyendo al grupo mexicano de la UNAM, dirigido por el Dr. Drucker-Colín. El trasplante de tejido hipotalá-

mico fetal neonatal, que contenía el núcleo supraquiasmático, era capaz de hacer que se recuperara el perdido sentido del tiempo, observándose un claro ritmo circadiano después de dos o tres semanas de haber sido realizado el trasplante.

A nivel molecular la investigación de los ritmos todavía está en pañales, aunque actualmente existe un fuerte incremento en este tipo de estudios. Varios investigadores han identificado en *Drosophila melanogaster* un gene denominado *per* para el periodo que codifica para proteínas en la células que regulan ciertos ritmos. La mayoría de estas proteínas hacen que los ciclos corran más rápido si se acorta el día y que el canto de apareamiento de los organismos acelere sus notas. Otros investigadores han descubierto una secuencia de ADN similar en las gallinas, los ratones y los humanos.

Algunos investigadores sugieren que las membranas celulares, que permiten que ciertos iones entren a la célula y que otros no lo hagan, así como ciertas reacciones metabólicas en el interior de la célula como la glucosis y la oxidación del NADH (por peroxidasa de rába-

no) y que muestran oscilaciones auto-sostenidas, pueden ser contadores temporales.

La comparación de las propiedades dinámicas de oscilaciones enzimáticas y circadianas tienen muchos factores comunes; sin embargo, hay diferencias obvias en cuanto a la complejidad jerárquica de los ritmos circadianos, comparados con los ritmos ultradianos (de menos de veinticuatro horas) existentes en sistemas intracelulares. La pregunta básica de cómo los ritmos circadianos podrían ser explicados por un mecanismo basado en osciladores enzimáticos, todavía no ha sido contestada.

¿Y el *Homo sapiens*?

La estructura rítmica de los fenómenos biológicos está codificada genéticamente y aparece muy temprano en la vida embrionaria, incluida la especie humana. Se ha visto que en todo grupo humano hay individuos con actividad predominantemente matutina e individuos con una preferencia por las actividades vespertinas (las "gallinas" y los "búhos"). Las "gallinas" son activas por la mañana, alcanzan sus máximos de rendimiento en horas del medio día y gustan poco de las actividades nocturnas, momento en que manifiestan cansancio y predisposición al sueño. Los "búhos" se levantan tarde y van ganando energía durante el día, y alcanzan su máximo rendimiento hacia la noche; prefieren por lo tanto prolongar la vigilia.

Tradicionalmente se decía que el sistema circadiano humano es especialmente sensible a sincronizadores sociales y no tanto a *zeitgebers* más comunes como el ciclo luz/oscuridad (tomando en cuenta que la mayor parte de nuestras vidas en general están sujetas a un fotoperiodo absolutamente artificial). Algunos experimentos recientes indican que los ritmos circadianos en el hombre están indudablemente sujetos al control fótico, siempre que la esti-

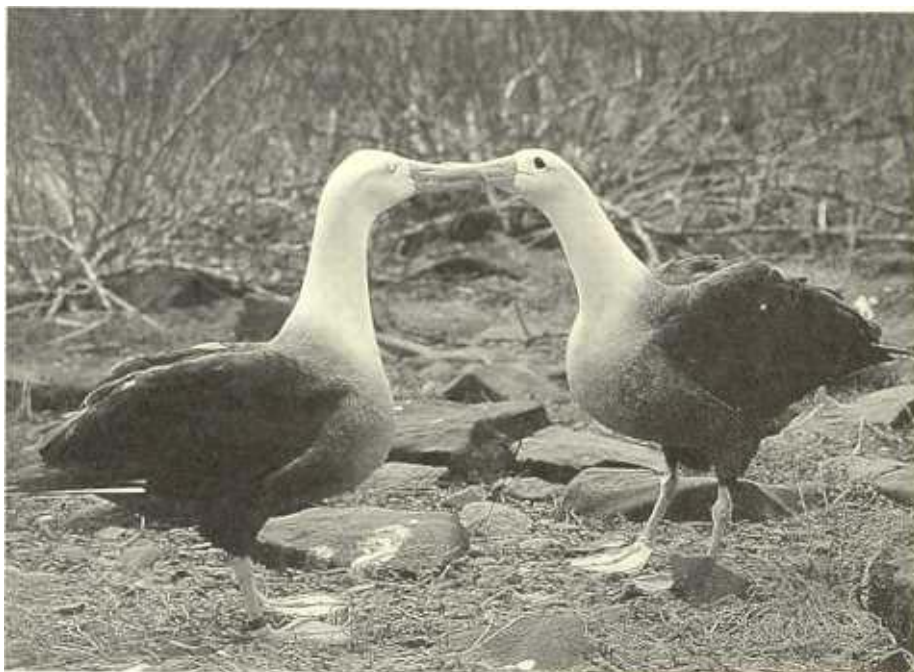


Foto: Stan Osolinski/Marvin L. Dembinsky

mulación se dé en condiciones adecuadas. Esta serie de estudios se inserta en el conocimiento básico cuya obtención es imprescindible para una manipulación racional de los ritmos biológicos, tanto en la salud como en la enfermedad. Pueden identificarse numerosas situaciones clínicas en las cuales es de suma importancia modificar el sistema circadiano. En el hombre se verifica la existencia de ritmos circadianos alterados en situaciones tales como la depresión, las enfermedades emocionales estacionales, la ceguera, etc.

Nuestros relojes biológicos se resincronizan muy lentamente ante un cambio brusco de fase en la información ambiental, por consiguiente, no estamos bien preparados para situaciones de trabajo prolongado, para los turnos rotatorios de trabajos, o para los vuelos transmeridionales, en los cuales se producen cambios repentinos en las señales ambientales. Las consecuencias de esta desadaptación son variadas y comprenden desde malestares transitorios (el llamado *jet-lag* de los viajeros de avión) hasta cuadros de desajustes neurovegetativos crónicos, de graves consecuencias para la salud y la productividad.

Estas situaciones ocurren porque ninguna de las desincronizaciones citadas han sido experimentadas durante la evolución humana. Puede afirmarse que nuestro cuerpo está diseñado para un mundo que ya no existe. En los últimos cien años hemos cambiado radicalmente nuestro medio ambiente, para el cual, tal vez, no tenemos un diseño fisiológico adecuado. Comenzando por la introducción de la lámpara de luz eléctrica hasta el desarrollo de las tecnologías de computación digital, control de procesos, telecomunicaciones, diseño y construcción de naves supersonicas. Sin duda alguna estamos frente a un silencioso proceso de una envergadura similar al de la revolución industrial. Hemos sido catapultados a una sociedad de 24 horas, con interco-



Estado en un pasajero perpetuo. Foto: Barbara Krueger

municaciones *around the clock*, McDonald's incluidos.

Aunque no hay que olvidar que está en la naturaleza humana la capacidad de construir su propia historia y que el legado de una generación a otra, que se caracteriza por ser tan diferente, es una de las causas de la continuidad de este proceso de vida. ●

Bibliografía

- Aguilar Roblero R., 1993, "Teorías sobre los ritmos biológicos", *Psiquis* 2:121-132.
 Aschoff J., 1984, "Freerunning and entrained circadian rhythms", *Handbook of Behavioral Neurobiology*, vol. 4: *Biological Rhythms* (Jurgen Aschoff, Ed.) New York Plenum Press.
 Golombek D., Cardinali D., 1993, "Cronobiología

- de las drogas y los tiempos", *Psiquis*; 2:38-47.
 Golombek D., 1993, "Ritmos circadianos en humanos: Cronofarmacología", *Psiquis*; 2 : 133-139.
 Moore-Ede M., Sulzman F., Fuller C., 1982, *The clocks that time us*, Harvard College Press, USA.
 Moore-Ede M., 1993, *The twenty four hour society*, Addison-Wesley Publishing Company, Canada.
 Pittendrigh C., 1993, "Temporal organization. Reflections of darwinian clock-watcher", *Ann. Rev. Physiol.* 55:19-54.
 Reingberg A., Smolensky M. H., 1983, *Introduction to Chronobiology, Biological rhythms and medicine*, Springer Verlag, New-York.
 Ward Ritchie R., 1977, *Los relojes vivientes*, Ediciones Grijalbo, España

Jorge Escandón: Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.