

SIMPOSIO

RITMOS CIRCADIANOS: CRONOBIOLOGIA

I INTRODUCCION

PEDRO A. SERRANO *
y HÉCTOR M. ZALDÍVAR †

Los ritmos biológicos, incluyendo los ritmos circadianos, han sido tema de extraordinario interés tanto en las ciencias básicas como en la medicina clínica. En México, una serie de artículos sobre ritmos biológicos fueron publicados en La Prensa Médica Mexicana en 1963.¹⁻⁴ Posteriormente, en 1967 y también en nuestro país, tuvo lugar el IV Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica donde se abordaron varios parámetros del mismo tema.⁵ En el mundo, ya son varias las obras que sobre *Cronobiología* (término que parece más apropiado, pues todos los seres vivos tienen ritmos) se han publicado.⁶⁻⁸ En 1975, la reunión anual de la Sociedad Mexicana de Ciencias Bioló-

gicas dedicó uno de sus simposios al mismo tema y la XII Conferencia Internacional de la Sociedad de Cronobiología tuvo lugar en Washington el mes de agosto.⁹

Es evidente la amplitud del tema y la actualidad del mismo. Se puede considerar importante intentar demostrar que su estudio no se fundamenta en mera curiosidad científica, sino que tiene definitiva aplicación práctica, con proyección diagnóstica y terapéutica.

Aschoff¹⁰ incluye dentro de la definición de ritmos biológicos, el hecho de que son endógenos, o sea independientes de factores externos; no son adquiridos por aprendizaje ni tampoco están codificados en el material genético, aunque tienen cariz innato y a la vez están unidos al fenotipo. Aparecen, la gran mayoría de ellos, en forma consecutiva en cuanto a la di-

* Académico numerario, Instituto Nacional de Cardiología.

† Instituto Nacional de Cardiología.

mensión temporal durante el desarrollo ontogénico y son en síntesis, un prerrequisito de salud; por lo tanto, es patológica, su alteración espontánea o la resultante de la influencia de gran número de factores ambientales que hoy día perturban nuestra ecología. El término "circadiano" proviene del latín (*circadiem*: en torno a un día), y se refiere a la gran frecuencia con que los ritmos biológicos adoptan un patrón similar o cercano al ritmo día-noche. Tal denominación fue propuesta por Franz Halberg en 1959.¹¹

El estudio de los ritmos biológicos forma parte de la historia de la cultura humana. Nació con la medicina asiática y tiene claras expresiones en el pensa-

miento filosófico y religioso: pueden citarse varios ejemplos en las civilizaciones judeo-islámica, egipcia, africana, románica y cristiana. Así mismo, dicho estudio formó parte importante de la vida literaria y hasta épica de todas las culturas pre-cortesianas de América. El aspecto médico-higiénico surgió con la medicina hipocrática y sigue ejerciendo enorme influencia en la cultura folklórica de nuestros pueblos. Una revisión importante de estos aspectos de la cronobiología ha sido hecha por Gare-Luce.¹² Igualmente, en el terreno de la filosofía de la ciencia, la cosmología de Whitehead es un ejemplo del impacto que los estudios cronobiológicos tiene sobre el pensamiento universal.¹³

En el cuadro 1 se presenta un intento de clasificación de los ritmos biológicos. Pueden considerarse como ritmos instintivos aquellos que orientan la conducta del celo de la especie, los básicos del sueño, el hambre y los de migración y limitación de la especie, como sucede con el suicidio masivo de conejos de la península escandinava, evitándose la desproporción entre sobrepoblación y escasez de pastos. Se llaman arcaicos aquellos que la cultura humana ha aprendido a conocer, tales como las variaciones atmosféricas, climatológicas y ecológicas; y empíricos a los ritmos funcionales del ser humano cuyo conocimiento ha tenido aplicación desde el aspecto higiénico hasta el diagnóstico, preventivo y terapéutico. Adoptando el punto de vista biológico, las variedades que van desde el organismo unicelular hasta el humano, permiten al investigador contar con modelos experimentales para profundizar en el conocimiento del tema con todas las implicaciones que ello representa. El cuadro esquemático termina con la aplicación fi-

Cuadro 1 Ritmos biológicos

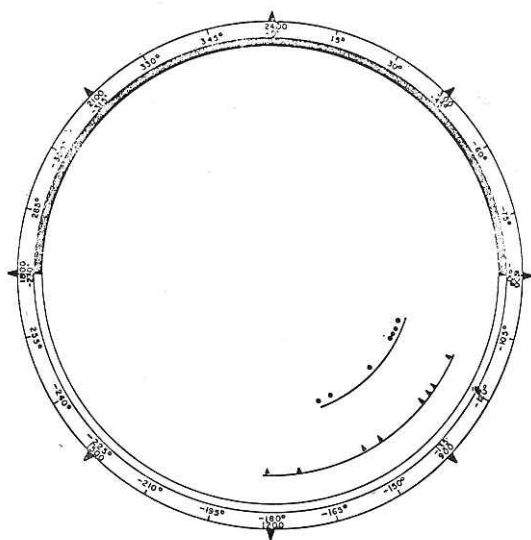
Instintivo	- Sueño/vigilia - Ayuno/comida - Orientación - Capacitación - Hibernación - Migración - Procreación - Limitación de la especie	
Arcaico	- Biogénico - Atmosféricas - Climatológicas - Ecológicas - Ambientales	
Empírico	- Ritmo menstrual - Ritmo digestivo - Ritmo respiratorio - Ritmo cerebral - Ritmo cardíaco	- preservación - fertilidad - higiene - curvas térmicas - prevención
Biológico	- Unicelular - Vegetal - Animal - Humano	
Aplicación		
	Fisiológica	
	Fisiopatológica	Diagnóstico Terapéutico

siopatológica eficaz del conocimiento de la cronobiología, que hoy día permite precisar diagnósticos específicos y mejorar o superar esquemas terapéuticos. Como todo esquema, seguramente es incompleto o imperfecto, pero no hay otro ensayo de clasificación y sirve para orientación.

Ejemplo clásico del desarrollo sucesivo del ritmo circadiano en el humano, paralelo a su propia evolución, es la aparición hasta después de los 3 meses de edad, de ritmo diurno-nocturno en la secreción de hormona de crecimiento. Este podría ser un caso claro de aplicación práctica de la cronobiología, ya que en esta forma se están identificando algunos de los múltiples factores que regulan a su vez la secreción de dicha hormona; entre estos factores, se encuentra la somatostatina¹⁴ y aquellos estímulos que hoy día se han

utilizado para estudiar su incremento endógeno normal y patológico, de los que principalmente deben mencionarse: el sueño, el ejercicio, el ayuno, la insulina, el glucagon, el cortrofín, la metopirona, el propranolol y además precursores de aminos como la levadopa. Es así evidente, cómo un ritmo endógeno depende a su vez de su interacción con otros múltiples ritmos circadianos fisiológicos.

De los ritmos biológicos, uno de los más ampliamente estudiados y cuyo conocimiento tiene, desde tiempo atrás, aplicación práctica de tipo diagnóstico y terapéutico, es el ciclo menstrual, reflejo fiel del ciclo ovárico con el cual está estrechamente ligado. La doctora Eleanor Venning y el doctor Browne¹⁵ de Montreal, han sido unos de los precursores en el estudio del ritmo endometrial.



1 Fases de una función armónica de 24 horas. Datos obtenidos por el método de cuadrados mínimos en 8 sujetos normales. Excreción urinaria: ● 17-hidroxicorticoides; ▲ potasio.

La metodología específica de la cronobiología, emplea actualmente el esquema de tipo estadístico del "cosenior"¹¹ en donde la elipse permite identificar la hora del momento máximo en la secreción de un compuesto, el cual también es llamado "cresta" o "acrofase" y está en contraposición a la máxima disminución o "nadir". La figura 1 presenta tal esquema y en este caso se emplea para mostrar la concentración de sodio, potasio y cloro en el plasma, original de Peña.¹⁷

En relación a los ritmos circadianos en el humano, son innumerables las publicaciones que año tras año aparecen re-

firiendo el resultado de la investigación de los más distintos parámetros: desde concentración de electrolitos y componentes sanguíneos tanto químicos como de sus elementos morfológicos, hasta la secreción, excreción y concentración tisular de hormonas. Se acepta hoy día, que son más de 50 los elementos cuyo ritmo circadiano se ha comunicado en el humano. De ellos, el cuadro 2 resume la cresta y el nadir de los principales; estos conocimientos han servido posteriormente para su aplicación práctica en el terreno etiopatogénico, diagnóstico y terapéutico. Hay elementos cuyo aumento máximo se produce durante las

Cuadro 2 Principales ritmos circadianos

Parámetro	Cresta (acrofase)	Nadir	Referencia
Na (U)	03	13	Peña (1968), GAC. Méd. Méx.
K (U)	09	03	id
Vol. (U)	03	21	id
Ca (U)	12	06	Ede (1973), Clin. Pharm. Ther.
Ac. gástrica	19	05	Gagnoni (1974), Chronobiology
Gastrina (pl)	04	16	Moore (1973), Digestion
Radiorresistencia celular	18	06	Haus (1974), Chronobiology
Eosinófilos	17	08	Hollwich (1974), Chronobiology
3'5'AMP	10	20	Sagel (1973), J. Clin. Endoc.
HT proteínas viscosidad	11	17	Ehrly (1973), Biorheology
Calcemia	12	04	Meyer (1974), Chronobiology
Tiroxina	15	02	Pasteana (1974), Soc. Mex. Nutr. Endoc.
H. de Crec.	20	08	D'Agata (1974), Chronobiology
HET	22	11	Weeke (1973), Scand. J. Clin. Lab. I.
HACT	08	20	Lakua (1974), Chronobiology
HEF	06	18	Bodenheimer (1973), J. Clin. Endoc.
Prolactina	24	06	Ehara (1973), Am. J. Obst. Gyn.
Melatonina (Ur.)	20	08	Lynch (1975), Science
Ad. + Nor. A	11	03	V. Euler (1955), Acta Physiol. Scand.
Dopamina	17	02	Serrano (1967), V Cong. Cardiol.
A-5-HIA	02	17	Zaldívar (1967), Tesis U.N.A.M.
Cortisol	08	02	Durazo (1971), Rev. Med. I.S.S.S.T.E.
Testosterona	04	20	Barberia (1973), Steroids

primeras horas de la mañana, tales como los electrólitos y el volumen urinario, la concentración de gastrina plasmática, la viscosidad sanguínea, la secreción hipofisaria de hormonas adrenocorticotrófica y folículo estimulante, el cortisol y la testosterona, así como las catecolaminas urinarias. Otras, por lo contrario, tienen su máximo aumento durante la noche y entre ellas se encuentra la hormona de crecimiento, la estimulante del tiroides, la prolactina, la melatonina urinaria así como la mayor radiorresistencia tisular. Sin embargo, debe aceptarse que no se conoce la razón íntima de estos distintos comportamientos. El conocimiento de tales ritmos ha servido, entre otras cosas, para indicar esquemas terapéuticos de administración horaria posológica de varios medicamentos; como por ejemplo, la administración espaciada de corticotrofina. Igualmente, la administración de radioterapia o isótopos deberá estar condicionada a cuando la radiorresistencia celular sea mínima.

REFERENCIAS

1. Bugard, P.: *Los ritmos biológicos en la vida y en la enfermedad del hombre*. Prensa Méd. Mex. 28:127, 1963.
2. Kretschmer, W.: *El problema del ritmo en psiquiatría*. Prensa Méd. Mex. 28:134, 1963.
3. Solberger, A.: *Los ritmos biológicos en medicina*. Prensa Méd. Mex. 28:140, 1963.

4. Laroche, G.: *Los ritmos biológicos*. Prensa Méd. Mex. 28:148, 1963.
5. García-Reyes, J. A.: *Ritmos en biología*. Introducción. IV Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica. Agosto 24-26, 1967. México, D. F. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam-Nueva York, p. 3.
6. Kawakami, M. (Ed.): *Biological rhythms in neuroendocrine activity*. Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974.
7. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.): *Chronobiology*. Proc. Symp. Quant. Chronobiology, Little Rock. Igaku Shoin, Ltd. Tokio, 1971.
8. Hedlund, L. W.; Franz, J. M. y Kenny, A. D. (Eds.): *Biological rhythms and endocrine function*. Plenum, Nueva York, 1975.
9. *Abstracts of XII International Conference of International Society for Chronobiology*. Agosto 10-13, 1975. Washington, D. C. Chronobiologia Supl. 1, 1975.
10. Aschoff, J.: *Circadian system. Basis of diurnal periodicity and its significance for applied physiology and clinical medicine*. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79:19, 1973.
11. Halberg, F. y Lee, J. K.: *Glossary of selected chronobiologic terms*. En: Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Ed.). *Chronobiology*. Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 37.
12. Gare-Luce, G.: *Body time*, 1971.
13. Burgers, J. M.: *Causality and anticipation*. Science. 189:194, 1975.
14. Koerker, D. J.; Ruc, W.; Chideckel, E.; Palmer, J.; Goodner, Ch. J.; Ensinn, J. y Gale, Ch. C.: *Somatostatin: hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas*. Science. 184:482, 1974.
15. Venning, E. H. y Browne, J. S. L.: *Studies on corpus luteum function. I. The urinary excretion of sodium pregnanediol glucuronide in the human menstrual cycle*. Endocrinology. 21:711, 1937.
16. Ehara, Y.: *Circulating prolactin levels during the menstrual cycle: episodic release and diurnal variation*. Am. J. Obstet. Gynecol. 117: 962, 1973.

II LOS MODELOS EXPERIMENTALES EN EL ESTUDIO DE LOS RITMOS CIRCADICOS

HUGO ARÉCHIGA *

La influencia de los ciclos ambientales sobre el organismo humano es conocida desde

de antiguo. Los desplazamientos periódicos de los cuerpos celestes y la aparición recurrente de meteoros en el firmamento fueron, en antiguas culturas, elementos

* Centro de Investigación y Estudios Avanzados. Instituto Politécnico Nacional.

importantes para los pronósticos sobre la salud y la enfermedad. Durante el medioevo, el conocimiento de los días favorables para administrar pociones y practicar sangrías, y los cálculos de la influencia lunar sobre diversos sectores de la economía corporal, llegaron a ser elementos de uso corriente en la práctica médica,¹ y aún subsisten sus vestigios en la medicina folklórica. La relación entre las estaciones del año y la presentación de ciertas *discrasias*, ocupa un lugar importante en el *corpus* hipocrático,² al igual que la existencia de días críticos en el desarrollo de diversos padecimientos.³ Así pues, tanto la existencia de ritmos endógenos en el organismo como la susceptibilidad de éste a los agentes cíclicos ambientales, son conceptos existentes a lo largo de la evolución del pensamiento médico.

Con el desarrollo de la medicina científica se han logrado considerables avances en el conocimiento acerca de la naturaleza y las implicaciones médicas de ritmos de periodo corto, como el de la actividad cardiaca o electroencefalográfica, o los de periodo largo como el ciclo menstrual; pero existe un grupo de ritmos cuya importancia médica aún no está claramente definida y acerca de cuya naturaleza es aún poco lo que se conoce. Son éstos los relacionados con el periodo de la rotación terrestre; en condiciones normales están sincronizados por la fluctuación nictameral de la iluminación, pero se manifiestan aun en ambientes invariables, de donde se ha inferido su carácter endógeno, es decir, dependientes sólo de mecanismos troquelados en la materia viva, que apenas empiezan a ser analizados.

Estos ritmos circadianos o circádicos, como suele conocerseles a propuesta de Halberg,⁴ han sido ya identificados en una

gran variedad de especies biológicas, desde los unicelulares hasta el ser humano; en organismos íntegros y en fragmentos tisulares, y aun en sistemas enzimáticos aislados;^{5, 6} se sabe que afectan a un vasto número de funciones corporales y no resulta improbable que todo el conjunto de actividades del organismo sea modulado por esta ritmicidad; así, no es extraño el que se describan de continuo, ritmos circádicos en las manifestaciones de enfermedades, o en la sensibilidad a agentes patógenos o terapéuticos.^{7, 8}

A. Propiedades de los ritmos circádicos

Una característica de estos ritmos es que, independientemente del sistema biológico en que se les estudie, presentan propiedades análogas, que a continuación se describen someramente.

1. *Condiciones ambientales constantes, la ritmicidad persiste, pero la longitud del periodo circádico no es exactamente de 24 horas*

Es ésta, desde luego, la propiedad epónima de los ritmos circádicos y una de las que más claramente indican su naturaleza endógena. Refiérese a que si el organismo queda colocado en condiciones ambientales constantes, la oscilación circádica persiste; pero una vez desligada del ciclo nictameral, el periodo circádico (tiempo necesario para una oscilación completa) deja de ser de 24 horas, para adoptar otro valor que, según el sistema en que se le estudie y las condiciones ambientales de iluminación, es de 22 a 27 horas.⁹ Esta persistencia de la ritmicidad ha sido descrita aun en sujetos colocados en los polos

del planeta,⁷ o en cavernas subterráneas naturales,^{10, 11} o en cámaras de experimentación también bajo tierra,¹² o en vuelos espaciales,¹³ ambientes en los que cesa la exposición a fluctuaciones de orden noctameral.

2. *La oscilación circádica se amortigua gradualmente*

En condiciones ambientales constantes, la amplitud de la oscilación circádica va reduciéndose en forma gradual, y al cabo de un número variable de ciclos según el ritmo de que se trate, desaparece toda manifestación externa de ella. En un sujeto dado, los diferentes ritmos circádicos se amortiguan a regímenes diferentes,¹² lo cual altera las correlaciones entre los niveles de las distintas funciones corporales.

3. *La ritmicidad circádica es susceptible a la influencia de estímulos externos*

Si bien las propiedades mencionadas antes sugieren que la ritmicidad circádica es mantenida por la actividad de un oscilador endógeno, existen datos fidedignos de que las características de los ritmos circádicos son modulables por la acción de agentes ambientales, particularmente la luz,¹⁴ aun cuando los estímulos térmicos¹⁵ o sonoros,¹⁶ también son capaces de afectarla. La influencia ambiental se ha analizado de diferentes maneras, entre las que destacan las siguientes:

a) *Restablecimiento de ritmos amortiguados.* Una vez que ha cesado un ritmo por amortiguación, al mantener un sistema en condiciones ambientales constantes, la aplicación de un estímulo aperiódico es capaz de provocar la reaparición del

ritmo, en sincronía con el momento de la aplicación del estímulo, lo cual sugiere desde luego, que la amortiguación no es debida a pérdida de la capacidad de oscilar.⁵

b) *Imposición de ritmos diferentes al natural.* Es posible, dentro de ciertos límites, imponer ritmos distintos al natural para un sujeto dado, mediante la aplicación de ciclos artificiales, y la modificación del ritmo persiste una vez que se restituye al sujeto a las condiciones ambientales constantes; ello evidencia la plasticidad de los dispositivos generadores de la oscilación circádica.⁶ La asimilación de patrones de oscilación externa varía entre los distintos ritmos de un mismo individuo como se ha advertido claramente en viajeros después de vuelos transoceánicos. Las implicaciones médicas de las disrritmias consecutivas apenas empiezan a vislumbrarse.¹⁷

c) *Relación entre la longitud del periodo circádico y la intensidad de la iluminación.* La longitud del periodo circádico en un sujeto dado no es de ningún modo invariable, sino que depende de las condiciones de iluminación, aumentando o disminuyendo en proporción al logaritmo de la iluminación ambiental.^{9, 18} En esta propiedad se manifiesta claramente la interacción de los componentes exógenos con los endógenos en el gobierno de los ritmos circádicos, ya que en los animales noctámbulos, la relación entre iluminación y longitud del periodo circádico es directa, en tanto que en los de hábitos diurnos es inversa.

d) *Los estímulos ambientales modifican el ángulo de fase de los ritmos circádicos.* La aplicación de un estímulo de corta duración puede provocar aceleración o retardo en la aparición del ciclo circá-

dico siguiente; es decir, una modificación en el ángulo de fase del ritmo. Este fenómeno ha resultado particularmente útil para analizar la interacción de los osciladores circádicos con el medio ambiente, ya que la magnitud del cambio en el ángulo de fase también varía a lo largo del nictámero,^{18, 19} lo cual ha llevado a la interesante conclusión de que el "oscilador" circádico sólo es susceptible a las influencias ambientales en lapsos precisos del ciclo nictameral. Es de esperarse que mediante la caracterización cuantitativa de la sensibilidad de los distintos ritmos a los agentes farmacológicos, pueda llegarse a manejar la ritmicidad circádica en medicina en forma análoga a como ya se influye sobre ritmos de periodo corto.

4. *La ritmicidad circádica posee mecanismos homeostáticos muy poderosos*

Una de las propiedades más conspicuas de la ritmicidad circádica es la gran estabilidad de la frecuencia de la oscilación, que se mantiene constante ante cambios de temperatura basal hasta más de 10°C. (el Q_{10} fluctúa entre 0.9 y 1.1), y es sumamente resistente a la acción de agentes físicos y químicos.⁶

B. Organización funcional de la ritmicidad circádica

Las diversas propiedades que se acaban de enunciar son comunes a todos los ritmos circádicos conocidos, y ello ha inducido a suponer que obedecen a mecanismos también comunes. En general, en el metazoario la organización funcional de la ritmicidad circádica comprende tres etapas: 1) generación del ritmo, es decir, el conjunto de mecanismos que rigen las

características endógenas de la oscilación, manifiestas cuando se ha suprimido toda variación nictameral en el medio. 2) Acoplamiento entre el oscilador y los efectores en los que se manifiesta la ritmicidad. Existen datos sugerentes de que buen número de ritmos circádicos son gobernados por estructuras distantes a aquella que manifiesta un ritmo dado, de ahí que se suponga la existencia de mecanismos y vías "eferentes", del oscilador a las estructuras efectoras. 3) Acoplamiento entre el oscilador circádico y el medio externo; o sea, las vías y mecanismos por los que llega al oscilador la información acerca de las variaciones ambientales, modulando la ritmicidad intrínseca.

El análisis de estos aspectos fundamentales de la ritmicidad circádica ha planteado la necesidad de recurrir a diferentes modelos experimentales, con los que se ha logrado realizar avances de consideración en este campo.

1. *Localización del "oscilador circádico"*

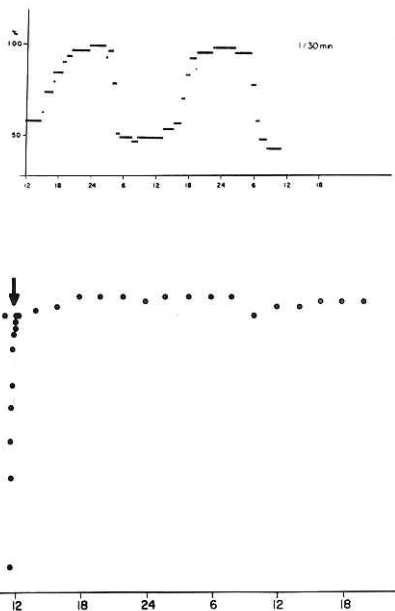
Un procedimiento experimental muy común es el de practicar lesiones o realizar extirpaciones de las estructuras potencialmente generadoras de la ritmicidad, y se ha practicado ampliamente en diversas preparaciones. En el cuadro 1 se presentan los resultados obtenidos por distintos autores, utilizando este procedimiento en varias especies de vertebrados, explorándose particularmente la posible contribución de elementos endocrinos a la ritmicidad circádica. Pueden advertirse en este cuadro dos importantes limitaciones de la técnica en cuestión. Por una parte, la supresión de un ritmo dado por destrucción de una estructura supuestamente integra-

dora de la ritmicidad, no es por sí sola prueba suficiente ya que dicha estructura podría ser sólo una estación intermedia de comando entre el oscilador y el efector.

Por otra parte, y sobre todo a propósito de las lesiones practicadas en el sistema nervioso central, la persistencia de un ritmo después de lesionar la estructura que contiene al posible oscilador, tampoco resulta excluyente, ya que el sistema oscilante puede no ser comprendido totalmente por la lesión. En invertebrados, dado el pequeño número de elementos neuronales, los resultados obtenidos mediante esta técnica resultan más concluyentes. Así, en la figura 1, se muestra el

efecto de la extirpación del ganglio supraesofágico sobre el ritmo circádico de actividad electroretinográfica en el acocil *Procambarus*, y en insectos se ha logrado suprimir el ritmo circádico locomotor por extirpación del lóbulo óptico.²⁰ De estos datos, parecería legítimo concluir que la ritmicidad circádica no es una función distribuida en todos los componentes del sistema que manifiesta un ritmo determinado, sino que efectivamente, existen "estructuras de comando" que gobiernan los ritmos de otras que carecen de esta propiedad. Sin embargo, en algunos ritmos circádicos al menos, es posible que exista ritmicidad en varios componentes del sis-

1 Supresión del ritmo circádico de la respuesta a la luz (electrorretinograma) en los fotorreceptores del ojo del acocil *Procambarus*. En la parte superior de la figura se ilustra la ritmicidad en condiciones basales, en un animal colocado en oscuridad continua, sólo interrumpida por destellos de luz de 1 mseg de duración aplicados regularmente a intervalos de 30 min. Cada punto de la gráfica representa la amplitud de la respuesta (ordenadas, en porcentaje de la amplitud máxima) a la hora indicada sobre el eje de las abscisas. En la parte inferior se muestra la amplitud del electroretinograma (ERG, en mV, ordenadas) después de la extirpación del ganglio supraesofágico. Nótese la pérdida del ritmo. La flecha indica la aplicación de un pulso de luz de prueba con 5 min. de duración, y la correspondiente depresión de la respuesta, la cual se recupera a régimen normal, en menos de una hora. Abscisa, hora del día.²⁸



tema; por ejemplo, la actividad metabólica del hígado manifiesta la ritmicidad circádica aun en cultivo de tejidos,²¹ pero en condiciones normales, este ritmo es secundario al de la secreción suprarrenal.^{22, 23} La ritmicidad de la glándula, por otra parte, es sincronizada por las fluctuaciones circádicas de HACT,²⁴ pero la corteza suprarrenal aislada, en cultivo de tejidos, mantiene un ritmo circádico de secreción.²⁵ Finalmente, la ritmicidad en la secreción de HACT depende del ritmo de la producción hipotalámica de hormona liberadora de HACT,²⁶ lo cual sugiere que en el hipotálamo se encuentra el más alto nivel de integración de la ritmicidad, pero aun ahí es posible que existan influencias moduladoras, ya que el ritmo circádico de actividad eléctrica en neuronas hipotalámicas es abolido por la adrenalectomía.²⁷ Estos datos indican que la ritmicidad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, está distribuida en distintos niveles de integración y posiblemente existan influencias mutuas entre los distintos elementos del sistema.

Una situación muy distinta parece ser la existente en el ritmo de secreción de la glándula pineal, que desaparece por lesión del núcleo supraquiasmático del hipotálamo,²⁸ lo cual sugiere (una vez consideradas las limitaciones ya mencionadas para este procedimiento), que es en dicha región donde se encuentra el oscilador que gobierna la secreción epifisaria.

En suma, la información disponible muestra la existencia de estructuras capaces de mantener ritmicidad circádica aun en aislamiento; y por otra parte, que ésta no es una propiedad común a todos los elementos celulares. Queda aún por resolver además, si a cada uno de los diversos ritmos circádicos corresponde un "oscila-

dor" diferente, o si existe una región de gobierno central de la ritmicidad.

En cuanto a la naturaleza de los mecanismos que generan la oscilación circádica, se han postulado mecanismos diversos.

a) *Ritmicidad monocelular.* Bajo este rubro pueden quedar agrupadas aquellas hipótesis que atribuyen la ritmicidad circádica del metazoario a la oscilación endógena de células cuya actividad unitaria oscila en forma circádica. Así, la observación de que la descarga de impulsos en elementos neuronales de ganglios aislados de molusco, presenta ritmicidad circádica modificable por inhibidores de la síntesis de proteínas, ha llevado a postular que la oscilación es mantenida por la acción de péptidos intracelulares, que están actuando en forma cíclica sobre la membrana celular.^{29, 30}

Las variaciones circádicas en elementos secretores aislados, como es el caso en glándulas exócrinas de insecto,³¹ o en la suprarrenal, ya mencionado,⁴ podrían ser explicadas también postulando cambios rítmicos de la síntesis de proteínas, con mecanismos quizá análogos a los propuestos para la ritmicidad en unicelulares.³² Otra hipótesis para explicar la oscilación circádica en elementos unitarios, se basa en el movimiento de moléculas en la membrana celular,³³ independiente de los dispositivos metabólicos citoplasmáticos.

b) *Integración intercelular.* Un posible mecanismo de generación de la ritmicidad circádica en elementos celulares pertenecientes a una población, es la síntesis del ritmo a partir de microrritmos (con periodos más cortos que el nictameral) en las diferentes células, que funcionan como osciladores acoplados laxamente.³⁴ Hasta ahora, el único apoyo experimental a este modelo teórico ha sido obtenido en el ojo

Cuadro 1 Efecto de extirpaciones de glándulas endocrinas y lesiones en el sistema nervioso central, sobre diversos ritmos circádicos en varios especies de vertebrados. (-) indica supresión del ritmo, en tanto que (0) indica su persistencia después de la intervención

Ritmo	Efecto de			Lesión en SNC	Sujeto	Autor
	Adrenalec- tomía	Tiro- y paratiroidectomía	Hipofisec- tomía			
Glucógeno hepático	-		0		Rata Conejo Ratón	Agren y col. (1931) Stahle (1949) Vermund y col. (1956)
Fosfolípidos hepáticos	-					
-Sh- no proteicos en hígado	0					
Eosinófilos en la sangre	-				Rata y ratón Ratón	Beck y Rieck (1958) Halberg y col. (1953)
Absorción intestinal de glucosa	0					
Consumo de O ₂		-			Rata	Hamar (1941)
Locomoción	0	0	0		Rata Ajolote Rata Ratón Ratón	Popovic y col. (1956) Kalmus (1940) Levison y col. (1941) Muller y Giersberg (1957)
Temperatura corporal	0, pero -la influencia de la luz				Ratón	Ferguson y col. (1957) Scheving y Pauly (1967)
Mitosis corneales	-				Rata	Zander y col. (1954)
Mitosis en epitelio bucal	0				Anguila	Young (1935)
Pigmentación tegumen- taria	-					
Serotonina pineal	-			-(Simpático cervical) -(Núcleo supraquiasmáti- co del hipotálamo)	Rata	Moore y Klein (1974)
N-acetil-transferasa de la serotonina pineal	0				Rata	Stephan y Zucker (1974)
Ingestión de agua	0			-(Eminencia media) -(Hipocampo)	Rata Rata Pichón	Slusher (1962) Bouille y Bayle (1973)
Corticoides en la sangre				-(Hipotálamo basal) -(Fórnix) 0 Fórnix 0 (Fórnix e hipocampo)	Pichón Rata Rata Rata	Bouille y col. (1973) Moberg y col. (1971) Lenguari y Halasz (1973) Wilson y Critchlow (1974)
Actividad neuronal hi- potalámica	-				Rata	Terkel y col. (1974)

aislado de *Aplysia*,³⁵ pero aún falta convalidar esta información.²⁹

Resulta necesario por el momento admitir que aún se desconocen las bases unitarias de la ritmicidad circádica y queda para futuros estudios, con modelos experimentales adecuados, el resolver este problema crucial para nuestra comprensión de los ritmos biológicos.

2. Acoplamiento entre el "oscilador circádico" y las estructuras efectoras

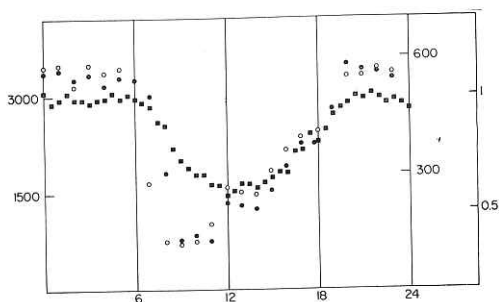
Las vías por las que se comunica la ritmicidad desde las estructuras osciladoras hasta los "efectores", donde se le detecta, así como los mecanismos de acoplamiento, varían según los distintos ritmos circádicos. En algunos casos, como la ritmicidad del eje hipotálamo-hipófisis, y de sus órganos efectores, la última etapa de transmisión es desde luego hormonal y, como ya se mencionó antes, la ritmicidad de los efectores es secundaria a la de la secreción de la hormona que los gobierna; sin embargo, y dado que la situación anatómica y los mecanismos de acción de los osciladores circádicos de este sistema son aún desconocidos, el problema de su acoplamiento con los elementos secretores satélites queda por ahora sin solución.

Otro sistema en el que el acoplamiento oscilador-efector ha sido analizado, es el ritmo circádico de secreción en la glándula pineal, que no es endógeno en esa estructura, sino que le es impuesto mediante una vía neural, de fibras simpáticas que le llegan del ganglio cervical superior, proveniente del hipotálamo y cuyo mediador, la noradrenalina, reproduce los efectos de la modulación fotoperiódica.¹⁴

En algunos ritmos, como los de actividad eléctrica cerebral, aún no se ha ca-

racterizado del todo la naturaleza del acoplamiento; es sabido que los ritmos de sueño y vigilia tienen un componente circádico,³⁶ ignorándose si la oscilación asienta en las mismas estructuras que gobiernan los ciclos de despertar y sueño, y cuáles sean las vías mediante las cuales se transmite a los distintos niveles de integración en el sistema nervioso central. Resulta útil a este respecto el recurrir a preparaciones experimentales con un número pequeño de neuronas, cuya ritmicidad sea más accesible a los métodos actuales de análisis. Tal es el caso de los ritmos circádicos de actividad neuronal en crustáceos. En distintos elementos del sistema nervioso se ha registrado un ritmo circádico de actividad eléctrica; tanto la actividad neuronal espontánea, como la respuesta a diversos estímulos varían a lo largo del nictámero, en forma circádica, con una fase nocturna de elevada actividad y otra diurna en la que el nivel de operación es bajo.^{37, 38} En la figura 2 se ilustra este fenómeno, con un registro simultáneo de la actividad eléctrica de tres elementos neuronales del acócil *Procambarus*. La actividad espontánea de una neurona propioceptiva, y la respuesta a la luz de fotorreceptores y de una neurona visual, muestran análogas variaciones similares a las que se encuentran en interneuronas táctiles,³⁹ o en motoneuronas.⁴⁰ Esta uniformidad en la oscilación de elementos tan variados, ha sugerido la existencia de un mecanismo sincronizador de naturaleza hormonal; de hecho, las neuronas en cuestión son sensibles a la acción de extractos de tejido nervioso como se ilustra en la figura 3.^{38, 41} Del tallo ocular se ha extraído un péptido termoestable, de bajo peso molecular,⁴⁰ que deprime la actividad neuronal, reproduciendo así la

2 Ritmo circádico en elementos neuronales del acócil *Procambarus*, mostrándose la respuesta a la luz en una interneurona visual (●—●, ordenada a la izquierda), en los fotorreceptores retinianos (■—■, ordenada a la derecha), así como la actividad espontánea en una interneurona que detecta movimientos corporales (○—○, ordenada intermedia). Ordenadas: número de potenciales de acción descargados por la neurona visual por cada pulso de luz, número de potenciales de acción descargados espontáneamente por la neurona detectora de movimiento en lapsos de 30 min., y amplitud de la respuesta de los fotorreceptores. Abscisas, tiempo (hora del día).³⁹



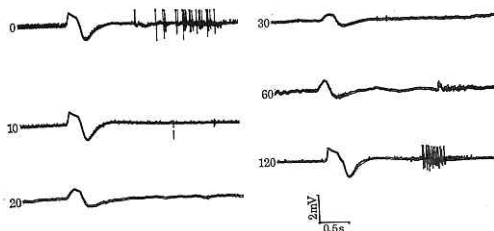
fase diurna de la ritmicidad circádica. Este péptido se almacena en un órgano neurohemal en el pedúnculo óptico, en terminaciones axónicas secretoras,⁴² que lo liberan al ser excitadas eléctricamente, como se indica en la figura 4. Ello sugiere que esta sustancia es una verdadera neurohormona. Como es de esperar, la concentración de esta sustancia varía en forma circádica.^{41, 43} Será desde luego interesante saber si este modelo, según el cual una vasta población neuronal es sincronizada en su nivel de actividad a lo largo del nictámero por un agente hormonal, es valedero en otras especies biológicas. Existen datos sugerentes de la participación de agentes humorales en el gobierno de los ciclos de sueño y vigilia

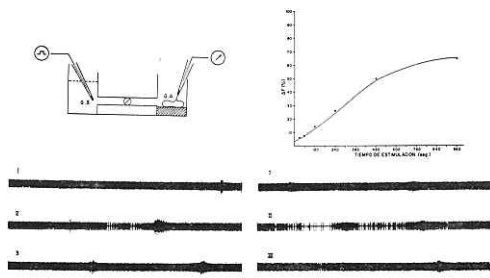
del vertebrado (Drucker-Colín, en este simposio), y mediante análisis multiunitario a distintos niveles del neuroeje se ha descrito recientemente una fluctuación circádica común a grandes poblaciones de neuronas.⁴⁴

3. Acoplamiento entre el oscilador circádico y el medio ambiental

Siendo los ritmos circádicos susceptibles de manera preferente a las variaciones en la iluminación ambiental, la búsqueda de los receptores y vías que conducen la información luminosa al "oscilador" circádico, ha sido más extensa que para cualquier otra modalidad de energía. En el humano, los fotorreceptores retinianos pa-

3 Efecto de la inyección de extracto de tallo ocular sobre la amplitud de la respuesta a la luz, tanto de los receptores retinianos (la onda lenta es el electroretinograma), como en la descarga de potenciales de una motoneurona de músculos retractores del ojo, en el cangrejo *Carcinus*. Las cifras a la izquierda de cada trazo indican el tiempo en minutos, transcurrido después de la inyección del extracto.⁴⁰





4 Efecto de la estimulación eléctrica de los axones neurosecretores en el órgano neurohemal (glándula sinusal) aislado del acócil *Procamburus*, sobre la actividad espontánea de una motoneurona de músculos abdominales de la misma especie. El líquido de perfusión en la cámara que contiene a la glándula sinusal (G.S. en el recuadro izquierdo) fluye al compartimiento donde se encuentra el ganglio motor abdominal (G.A.). Los trazos corresponden a los potenciales de acción descargados por la motoneurona. I y I' muestran la actividad en condiciones basales. II, ilustra la reducción en dicha actividad después de estimular la glándula durante 120 seg., y II', después de 480 seg. 3 y III' son continuos con 2 y II', respectivamente. La calibración de tiempo de los trazos indica 2 min. En el recuadro derecho se muestra el incremento en la actividad de hormona neurodepresora, medido como disminución (F) de la frecuencia de descarga, de la motoneurona, con respecto al tiempo de estimulación.

recen ser los transductores conectados con las estructuras generadoras de la oscilación ya que en invidentes, la ritmicidad circádica persiste, pero es refractaria a la iluminación.^{45, 46} En otras especies biológicas, se han detectado fotorreceptores extrarretinianos capaces de modificar la ritmicidad circádica.^{47, 48} Se ignora cual sea en el vertebrado superior la vía que comunique al fotorreceptor con el oscilador circádico. En roedores, se ha identificado la participación del haz retino-hipotalámico accesorio²⁸ en esta vía.

En el humano y en general en los vertebrados superiores, además de la influencia luminosa cobran gran importancia otros componentes del complejo social en que se desarrolla la vida cotidiana,¹⁸ pero aún se ignora cuáles sean los receptores y las vías correspondientes a estos variados patrones de información aferente.

Como puede inferirse de esta breve relación de las propiedades fundamentales y la problemática de los ritmos circádicos, aún se encuentran sin resolver las interrogantes básicas en este campo, y es de esperarse que conforme los estudios experimentales vayan avanzando nuestro conocimiento de los distintos aspectos del proteiforme problema de la ritmicidad circádica surjan conceptos útiles para la comprensión integral de los ritmos biológicos.

REFERENCIAS

1. Sacrobosco, I.: *Textus de sphaera*. Versión inglesa de L. Thorndyke. The University of Chicago Press, 1949, p. 95.
2. Hipócrates: *Oeuvres complètes d'Hippocrate*. Versión en francés de E. Littré. Paris, Baillière, 1861, vol. 4, 465, o vol. 2, p. 13.
3. Hipócrates: *Ibid.* Vol. 2, pp. 169, 181, 437, 443, 449.

4. Halberg, F.: *Physiologic 24-hour periodicity in human being and mice, the lighting regimen and daily routine*. En: *Photoperiodicity and related phenomena in plants and animals*. Withrow, R. B. (Ed.). Washington: A.A.A.S. 1959, p. 803.
5. Bünning, E.: *The physiological clock*. Springer-Verlag, Nueva York, 1967, p. 9.
6. Pittendrigh, C. S.: *Circadian oscillations in cells and the circadian organization of multicellular systems*. En: *The neurosciences. Third study program*. Schmitt, F. O. (Ed.). M.I.T. Press, 1974, p. 437.
7. Hammer, K. C.; Finn, J. C.; Sirohi, G. S.; Hoshizaki, T. y Carpenter, B. H.: *The biological clock at the south pole*. Nature (Londres). 195:476, 1962.
8. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E.: *Chronobiology*. Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974.
9. Hoffmann, K.: *Overt circadian frequencies and circadian rule*. En: *Circadian clocks*. Aschoff, J. (Ed.). North-Holland Publishing Co. Amsterdam, 1965, p. 87.
10. Mills, J. N.: *Circadian rhythms during and after three months in solitude underground*. J. Physiol. 174:217, 1964.
11. Reinberg, A.; Halberg, F.; Ghata, J. y Siffre, M.: *Spectre thermique (rythmes de la température rectale) d'une femme adulte saine avant, pendant après son isolement souterrain de trois mois*. C. R. Acad. Sci. [D] (Paris). 262:782, 1966.
12. Aschoff, J.: *Desynchronization and resynchronization of human circadian rhythms*. Aerosp. Med. 40:844, 1969.
13. Hoshizaki, T.: *Biorhythms of a non human primate in space*. En: *Biochronometry*. Menaker, M. (Ed.). National Academy of Sciences, Washington, 1971, p. 424.
14. Axelrod, J.: *The pineal gland: A neurochemical transducer*. Science. 184:1341, 1974.
15. Eskin, A.: *Some properties of the system controlling the circadian activity rhythm of sparrows*. En: *Biochronometry*. Menaker, M. (Ed.). National Academy of Sciences, Washington, 1971, p. 55.
16. Menaker, M. y Eskin, A.: *Entrainment of circadian rhythms by sound in Passer domesticus*. Science. 154:1579, 1966.
17. Klein, K. E.; Brüner, H.; Holtmann, H.; Rehme, H.; Stolze, J.; Steinhoff, W. D. y Wegman, H. M.: *Circadian rhythm of pilot's efficiency and effects of multiple zone travel*. Aerosp. Med. 41:125, 1970.
18. Aschoff, J.: *Circadian rhythms in man*. Science. 148:1427, 1965.
19. De Coursey, P.: *Effect of light on the circadian activity rhythm of the flying squirrel Glaucomys volans*. Z. vergl. Physiol. 44:331, 1961.
20. Brady, J.: *The search for an insect clock*. En: *Biochronometry*. Menaker, M. (Ed.). National Academy of Sciences, Washington, 1971, p. 517.
21. Hardeland, R.: *Circadian rhythmicity of tyrosine-2-oxoglutarate-aminotransferase activity in suspensions of liver cells. The transition from a non-oscillatory to an oscillatory state induced by light-dark changes*. J. Interdisc. cycle Res. 4:307, 1973.
22. Agren, G.; Wilander, O. y Jorpes, E.: *Cyclic changes in the glycogen content of the liver and muscle of rats and mice*. Biochem. J. 25: 777, 1931.
23. Stahle, J.: *Effect of adrenalectomy on the diurnal rhythm of liver glycogen*. Acta Endocrinol. 2:128, 1949.
24. Vague, Ph.; Oliver, Ch. y Bourgoin, J. Y.: *Circadian rhythm in plasma ACTH in healthy adults*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 112.
25. Andrews, R. V.: *Temporal secretory responses of cultured hamster adrenals*. Comp. Biochem. Physiol. 26:179, 1968.
26. Takebe, K.; Sakakura, M.; Horiuchi, Y. y Mashimo, K.: *Persistence of diurnal periodicity of CRF activity in adrenalectomized and hypophysectomized rats*. Endocrinology. 18: 451, 1971.
27. Terkel, J.; Johnson, J. H.; Whitmoyer, D. I. y Sawyer, C. H.: *Effect of adrenalectomy on a diurnal (circadian) rhythm in hypothalamic multiple unit activity in the female rat*. Neuroendocrinology. 14:103, 1974.
28. Moore, R. Y. y Klein, D. L.: *Visual pathways and the central neural control of a circadian rhythm in pineal serotonin N-acetyltransferase activity*. Brain Res. 71:17, 1974.
29. Strumwasser, F.: *Neuronal principles organizing periodic behaviors*. En: *The neurosciences. Third study program*. Schmitt, F. O. (Ed.). M.I.T. Press, 1974, p. 459.
30. Strumwasser, F.: *The demonstration and manipulation of a circadian rhythm in a single neuron*. En: *Circadian clocks*. Aschoff, J. (Ed.). North Holland Publishing Co. Amsterdam, 1965, p. 442.
31. Rensing, L.: *Hormonal control of circadian rhythms in Drosophila*. En: *Biochronometry*. Menaker, M. (Ed.). National Academy of Sciences, Washington, 1971.
32. Ehret, C. F. y Trucco, E.: *Molecular models for the circadian clock. I. The chronon concept*. J. Theor. Biol. 15:240, 1967.
33. Njus, D.; Sulzman, F. M. y Hastings, J. W.: *Membrane model for the circadian clock*. Nature (Londres). 248:116, 1974.
34. Paulidhis, T.: *Population of interacting oscillators and circadian rhythms*. J. Theor. Biol. 22:418, 1969.
35. Jacklet, J. W.: *Neuronal population interactions in a circadian rhythm in aphasia*. En: *Neurobiology of invertebrates*. Sálanki, J. (Ed.). Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences. Budapest, 1973, p. 363.
36. Jouvet, M.: *Monoaminergic regulation of the sleep-waking cycle in the cat*. En: *The neuro-*

- sciences. *Third study program*. Schmitt, F. O. (Ed.). M.I.T. Press, 1974, p. 499.
37. Aréchiga, H. y Wiersma, C. A. G.: *Circadian rhythm of responsiveness in crayfish visual units*. J. Neurobiol. 1:71, 1969 (b).
 38. Aréchiga, H.; Fuentes, B. y Barrera, B.: *Circadian rhythm of responsiveness in the visual system of the crayfish*. En: *Neurobiology of invertebrates*. Sálanki, J. (Ed.). Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, 1973, p. 403.
 39. Aréchiga, H.; Barrera-Mera, B. y Fuentes-Pardo, B.: *Habituation of mechanoreceptive interneurons in the crayfish*. J. Neurobiol. 6: 131, 1975.
 40. Aréchiga, H.; Huberman, A. y Naylor, E.: *Hormonal modulation of circadian neural activity in Carcinus maenas (L.)*. Proc. R. Soc. Lond. (B). 187:299, 1974.
 41. Aréchiga, H.: *Circadian rhythm of sensory input in the crayfish*. En: *The neurosciences. Third study program*. Schmitt, F. O. (Ed.). MIT Press, 1974, p. 517.
 42. Aréchiga, H.: *The crustacean sinus gland releases a hormone depressing neuronal activity*. Proc. Vth Ann. Meet. Soc. Neurosci. No. 897, 1975.
 43. Aréchiga, H. y Mena, F.: *Circadian variations of hormonal content in the nervous system of the crayfish*. Comp. Biochem. Physiol. 50A: 1975. (En prensa.)
 44. Tamásy, V.; Korányi, L. y Lissák, K.: *Multiple unit activity study of brain stem and limbic structures during environmental habituation and circadian rhythm*. Pfluegers Arch. 353:361, 1975.
 45. Hollwich, F. y Dieckhuis, B.: *Changes in the circadian rhythm of blind people*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin, Tokyo, 1974, p. 285.
 46. Stone, J. E.; Polk, M.; Tsai, S. y Scheving, L. E.: *Circadian variations in urinary excretion of adenosine 3'5'-monophosphate (C-AMP) and guanosine 3'5'-monophosphate (C-GMP) in blind human beings*. Chronobiologia. 2:68, 1975.
 47. Menaker, M.: *Synchronization with the photic environment via extraretinal receptors in the avian brain*. En: *Biocronometry*. Menaker, M. (Ed.). National Academy of Sciences, Washington, 1971, p. 315.
 48. Aréchiga, H. y Naylor, E.: *Endogenous factors in the control of rhythmicity in decapod crustaceans*. En: *Biorhythms in the marine environment*. de Coursey, P. (Ed.). University of South Carolina Press. (En prensa.)
 49. Aschoff, J.: *Response curves in circadian periodicity*. En: *Circadian clocks*. Aschoff, J. (Ed.). North Holland Publishing Co. Amsterdam, 1965, p. 95.
 50. Aschoff, J.: *Exogenous and endogenous components in circadian rhythms*. Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 25:11, 1960.
 51. Popovic, V.; Popovic, P. y Petrovic, V.: *La thyroïde et le rythme nyctéméral*. C. R. Soc. Biol. (Paris). 150:1249, 1956.
 52. Beck, L. V.; Rieck, V. D. y Duncan, B.: *Diurnal variation in mouse and rat liver sulphydryl*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97:229, 1958.
 53. Bouillé, C. y Bayle, J. D.: *Effects of limbic stimulation or lesions on basal and stress induced hypothalamic pituitary adrenocortical activity in the pigeon*. Neuroendocrinology. 13:264, 1973.
 54. Bouillé, C.; Herbute, S. y Bayle, J. D.: *Modulatory influences on central nervous structures on pituitary adrenocortical activity: effect of chronic deafferentation of the hypothalamus in the pigeon*. J. Physiol. (Paris). 66:437, 1973.
 55. Ferguson, D. J.; Visscher, M. G.; Halberg, F. y Levy, L. M.: *The effects of hypophysectomy on daily temperature variation in C₅H mice*. Am. J. Physiol. 190:235, 1957.
 56. Scheving, L. E. y Pauly, J. E.: *Effect of adrenalectomy, adrenal medullectomy and hypophysectomy on the daily mitotic rhythms in the corneal epithelium of the rat*. En: *The cellular aspects of biorhythms*. v. Mayersbach, H. (Ed.). Springer, Berlin, 1967, p. 167.
 57. Seiden, G. y Brodsky, A.: *Persistence of a diurnal rhythm in hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) in the absence of hormone feedback*. Endocrinology. 90:1401, 1972.
 58. Slusher, M. A.: *Effect of lesions on diurnal variation and stimulus-induced rise in corticosteroid levels*. Fed. Proc. 21:196, 1962.
 59. Snyder, S. H.; Axelrod, J.; Wurtman, R. J. y Fischer, J. E.: *Control of 5-hydroxytryptophan decarboxylase activity in the rat pineal gland by sympathetic nerves*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 147:371, 1965.
 60. Halberg, F.: *Chronobiology*. Ann. Rev. Physiol. 31:675, 1969.
 61. Stephan, E. K. y Zucker, I.: *Endocrine and neural mediation of the effect of constant light on water intake on rats*. Neuroendocrinology. 14:44, 1974.
 62. Halberg, F.; Visscher, M. B. y Bittner, J. J.: *Eosinophil rhythm in mice: Range of occurrence, effects of illumination, feeding and adrenalectomy*. Am. J. Physiol. 174:109, 1953.
 63. Hamar-Budapest, N.: *Über tagesschwankungen des glucoseresorptionsvermögens des Dünndarms*. Pfluegers Arch. 244:164, 1941.
 64. Kalmus, H.: *Diurnal rhythms in the Axolotl larva and in drosophila*. Nature. 145:72, 1940.
 65. Lenguari, I. y Halasz, B.: *Evidence for a diurnal fluctuation in plasma corticosterone levels after fornix transection in the rat*. Neuroendocrinology. 11:191, 1973.
 66. Levison, L.; Welsh, J. H. y Abramowitz, A. A.: *Effects of hypophysectomy on diurnal rhythm of spontaneous activity in the rat*. Endocrinology. 29:41, 1941.

67. Moberg, G. P.; Scapagini, V.; De Groot, J. y Gannmg, W. F.: *Effect of sectioning the fornix on diurnal fluctuation in plasma corticosterone levels in the rat*. Neuroendocrinology. 7:11, 1971.
68. Müller, M. y Giersberg, H.: *Über den Einfluss der inneren Sekretion auf die Tagesperiodische Aktivität der Weissen Maus*. Z. vergl. Physiol. 40:454, 1957.
69. Vermund, H.; Halberg, F.; Barnum, C. P.; Nash, G. W. y Bittner, J. J.: *Physiologic 24-hour periodicity and hepatic phospholipid metabolism in relation to the mouse adrenal cortex*. Am. J. Physiol. 186:414, 1956.
70. Wilson, M. y Critchlow, V.: *Effect of fornix transection or hippocampectomy on rhythmic pituitary adrenal function in the rat*. Neuroendocrinology. 13:29, 1974.
71. Young, J. Z.: *The pigmentary system of the eel*. J. Exp. Biol. 12:254, 1935.
72. Zander, H. A.; Waerhaug, J. y Halberg, F.: *Effect of hypophysectomy upon cyclic mitotic activity in the retromolar mucosa of rats*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 14:829, 1954.

III EL RITMO VIGILIA-SUEÑO COMO REPRESENTANTE DE RITMOS BASICOS

RENÉ RAÚL DRUCKER-COLÍN *

A pesar de la absoluta necesidad de gastar una considerable parte de nuestras vidas en abyecta aniquilación mental, es notable lo poco que sabemos acerca del sueño, y cuán poco podemos decir para explicar la necesidad de dormir.

SIR JOHN ECCLES

La periodicidad es un fenómeno muy común en la naturaleza. Entre los ejemplos más obvios se tienen los ciclos anuales, las fases de la Luna, el sube y baja de la marea, y otros. La conducta animal también se caracteriza por periodicidades. De hecho, la naturaleza cíclica de la conducta animal se reconoce desde hace milenios. Sin embargo, anteriormente la existencia de esta actividad cíclica se explicaba siempre como resultado de fuerzas externas provenientes del medio ambiente. Aunque es innegable que existen ciertos ritmos biológicos que se acoplan a factores am-

bientales periódicos, en los últimos 25 años, se han reconocido ciertos ritmos de naturaleza puramente endógena. En el cuadro 1 se presentan algunos de estos ritmos endógenos, así como su frecuencia en tiempo.

Quizá uno de los ritmos más conocidos, es un ciclo de 90 minutos descubierto hace aproximadamente 25 años por Aserinsky y Kleitman ¹ (1953). Estos investigadores observaron que un sujeto que duerme, muestra cada 90 a 100 minutos, descargas de movimientos oculares rápidos (MOR). Simultáneamente descubrieron que si despertaban al sujeto durante uno de estos periodos de MOR, este casi siempre comunicaba algún ensueño. En base a estos descubrimientos se establecieron unos cuantos años después las importantes diferencias electrofisiológicas entre la fase MOR de sueño, y las fases non-MOR, llamadas también fase I, II, III y IV en el humano. En los mamíferos estas cuatro fases se engloban bajo el término de sueño lento, que se manifiesta

* Departamento de Biología Experimental. Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México.

Cuadro 1 Ritmos endógenos

Periodicidad	Frecuencia alta	Frecuencia media	Frecuencia baja
Rangos de tiempos	0.1 s - 30 m	0.5 h - 20 h (ultradiano) 20 h - 28 h (circadiano) 28 h - 6 d (infradiano)	7 d (circaseptano) 20 d (circavigintano) 30 d (circatrigintano) 1 a (circanual)
Ritmos	EEG ECG Respiración Peristalsis	MOR, actividad-descanso Sueño-vigilia Respuesta a drogas Constituyentes sanguíneos y urinarios Procesos metabólicos en general	Menstruación Excreción de 17-cetosteroides Enfermedades mentales (manía-depresión)

Modificado según Reinberg y Halberg (1971).

s = segundos; m = minutos; h = horas; d = días; a = años.

por una actividad cortical sincronizada o sea actividad lenta de alto voltaje y una disminución del tono muscular, mientras que la fase MOR se manifiesta por una actividad cortical desincronizada o sea actividad rápida de bajo voltaje, acompañada por descargas oculares, y por una hipotonía muscular total. Kleitman² (1963) el codescubridor de la fase MOR de sueño, sugirió que la alternación entre la fase de sueño lento y la fase MOR forma parte de un ciclo básico de actividad-descanso que afecta al sistema nervioso a través de las 24 horas del día. Es interesante hacer notar que este ciclo de actividad-descanso tiende a aumentar ontogenéticamente. Por ejemplo, en los recién nacidos este ciclo tiende a repetirse cada 45-60 minutos, en los preescolares cada 60-70 minutos, y en los adultos cada 90-100 minutos. Así mismo cabe mencionar que electroencefalográficamente la fase llamada de descanso representa al sueño lento, mientras que la fase llamada de actividad representa la fase MOR de sueño.

Existen pruebas experimentales recientes que apuntan hacia la posibilidad que este ciclo de actividad-descanso es un ritmo que se continúa inclusive durante el estado de vigilia. Por ejemplo, se ha mostrado que sujetos normales a quienes se les deja por varias horas dentro de un cuarto lleno de alimentos, cigarros, revistas, etc., tienen la tendencia a ponerse cosas en la boca cada 90-100 minutos. Así mismo cuando se introducen globos de hule al estómago de sujetos humanos en ayuno, se ha notado que se producen contracciones estomacales aproximadamente cada 100 minutos.³

De esta breve introducción parece asomarse la idea de que existe un ritmo ultradiano de 90 minutos que se manifiesta en diversos sistemas fisiológicos a través de las 24 horas del día. Con relación al sueño, este ritmo se manifiesta en la alternación periódica entre el sueño lento y el sueño MOR, y siendo esto así es aparente que se le debe considerar distinto al ritmo vigilia-sueño. Parecen existir pruebas neuroanatómicas que apoyan este concepto.

Control neuronal del ciclo vigilia-sueño

Quizá el primer informe sugiriendo que el sueño y la vigilia tenían un origen anatómico distinto el uno del otro, fue el de von Economo⁴ (1918). Este autor describió sus observaciones sobre una epidemia de encefalitis letárgica y notó que la somnolencia era el síntoma principal de aquellos pacientes que tenían una lesión inflamatoria a nivel de la pared posterior del 3er. ventrículo hasta el nivel del núcleo oculomotor mientras que el insomnio era el principal síntoma de aquellos pacientes cuya lesión abarcaba el hipotálamo rostral. Concluyó entonces que existía un sistema de sueño en el hipotálamo anterior y un sistema de vigilia en el hipotálamo posterior. En 1946, Nauta⁵ replicó en ratas las observaciones de von Economo y además sugirió que el sueño era el resultado de una inhibición activa del hipotálamo anterior sobre el hipotálamo posterior.

Más recientemente (8 en fig. 1A) se han realizado una serie de investigaciones sobre la región preóptica para determinar su papel en el sueño, y se ha visto que la estimulación de esta área produce todas las manifestaciones de sueño lento,⁶⁻⁸ mientras que una lesión produce insomnio.^{9, 10} En experimentos posteriores en los cuales se estudiaron gatos con lesiones en la región preóptica durante varias semanas se notó que las lesiones no producían insomnio total, sino más bien fragmentaban el sueño, de tal forma que el ciclo vigilia-sueño se encontraba alterado, más no el ciclo sueño lento-sueño MOR el cual persistía¹¹ (Lucas y Sterman, 1975). Desde luego estos experimentos sugieren que la región preóptica está involucrada en el control del ciclo sue-

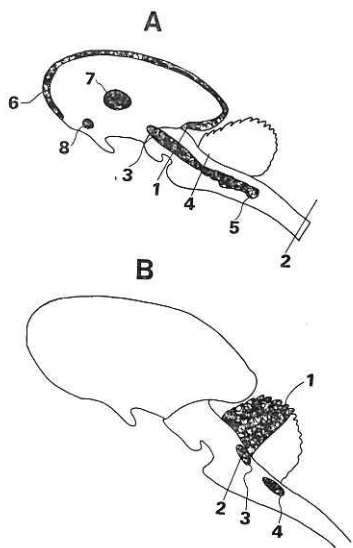
ño-vigilia, sin estar involucrada en los mecanismos que regulan el ciclo MOR-non-MOR. Sterman ha confirmado recientemente esto,¹² pues en gatos a los que se les hizo una transección mesencefálica, los registros electroencefalográficos obtenidos del tallo cerebral son distintos a los obtenidos del cerebro anterior. En este caso el tallo cerebral alterna su actividad entre sueño MOR y non-MOR, mientras que el cerebro anterior alterna sólo entre vigilia y sueño lento.

Control neuronal del ritmo actividad-descanso (Ciclo MOR-non-MOR)

En los últimos 20 años los estudios que han tratado de elucidar los mecanismos básicos que regulan la alternación en sueño lento y sueño MOR han enfocado su atención hacia estructuras del tallo cerebral. Esto ha sido recientemente revisado en forma extensa por Moruzzi¹³ y se puede resumir en base a los esquemas de la figura 1 en la siguiente forma:

1) Según el esquema A de la figura 1, una transección mesencefálica, preparación llamada *cerveau isolé** (1) produce un animal constantemente dormido y que además alterna entre sueño lento y MOR, mientras que una transección espinal a nivel de C₁, preparación llamada *encephale isolé* (2) no produce ninguna alteración del ciclo vigilia-sueño. Esto sugiere

* Es importante hacer notar que existen variaciones en cuanto a los efectos de las preparaciones de *Cerveau isolé*. Esto depende de si la preparación es *Cerveau isolé* (precolicular) o *Cerveau isolé* bajo (intercolicular). También existen diferencias entre las preparaciones crónicas y agudas. Pero aun con estas diferencias es importante notar que para el *Cerveau isolé* es difícil alternar entre sueño y vigilia pero sí alterna entre sueño lento y MOR.



1. En oscuro las regiones cerebrales que se lesionan y que alteran los ciclos de sueño. Las líneas rectas que atraviesan el tallo cerebral muestran los niveles de transección. *Cerveau isolé* (A 1), *Encephale isolé* (A 2), sección pretrigeminal (A 4), transección caudopontina (B 2). Para mayores detalles ver texto.

que es necesaria una influencia tónica que tiene su origen por debajo del mesencéfalo, pero por arriba de la medula espinal para mantener el ciclo sueño lento-sueño MOR.

2) Una lesión de la formación reticular mesencefálica (3) produce un animal con un EEG constantemente sincronizado (dormido), mientras que una transección pretrigeminal (4) produce un animal con insomnio muy acentuado. Esto sugiere que en la región caudopontina existen estructuras orientadas antagónicamente al retículo mesencefálico.

3) Lesión de los núcleos del rafe (5) produce insomnio durante algunos días. Lo cual sugiere que en estos núcleos puede existir un generador de mecanismos hipnógenos.

4) La decorticación (8) y la extirpación del tálamo (9), no afectan al ciclo vigilia-sueño, lo cual indica que ni en la corteza ni en el tálamo se encuentran los generadores del sueño.

En el esquema B de la figura 1 se resumen los estudios que han tratado de localizar los generadores de la fase MOR del sueño. Como se pueda ver, esta fase del sueño parece depender de estructuras del tallo cerebral, según lo que se describe a continuación.

a) Si se extirpa el lóbulo anterior del cerebelo (1) se produce una rigidez extensora, la cual desaparece cuando el animal entra en la fase MOR de sueño. Esta hipotonía muscular que aparece durante el sueño MOR, que vence a la rigidez extensora producida por lesión del lóbulo anterior del cerebelo, desaparece cuando se hace una transección caudopontina (2). Esto sugiere que los mecanismos que regulan algunos de los eventos que acompañan al sueño MOR como lo es la hipotonía muscular, pueden estar localizadas en la parte rostral del puente.

b) Lesiones del *locus coeruleus* (3) produce desaparición de la fase MOR del sueño.

c) Finalmente lesiones en los núcleos vestibulares (4) hacen desaparecer ciertos eventos del sueño MOR como los movimientos oculares y las mioclonías.

En resumen, las implicaciones de todos estos datos experimentales, que han sido presentados muy someramente, sugieren que el ritmo circadiano de sueño y vigilia parece tener un modulador localizado en

la región del hipotálamo anterior, mientras que el ritmo ultradiano de sueño MOR-non-MOR parece depender de la actividad de una variedad de núcleos localizados en la región mesencefálica-pontina del tallo cerebral.

Factores neurohumorales

Paralelamente a los estudios arriba mencionados, se desarrolló un gran interés en la búsqueda de las sustancias químicas cerebrales que participan en los mecanismos de sueño. Con base al descubrimiento por parte de los investigadores suecos Dahlstrom y Fuxe,¹⁴ que en el tallo cerebral existen grupos de células que contienen monoaminas, Jouvett propuso¹⁵ una teoría monoaminérgica de sueño y vigilia, a través de la cual sugiere que el sueño lento se inicia por medio de la liberación de serotonina (5-HT) en los núcleos anteriores del raphé (5 en fig. 1A). Una vez iniciado este proceso, neuronas serotoninérgicas de la parte caudal del raphé inician los mecanismos de sueño MOR mandando impulsos a la parte caudal del *locus coeruleus* (3 fig. 1B). Este último núcleo entonces es responsable de "ejecutar" los mecanismos de sueño MOR a través del neurotransmisor nor-epinefrina (NE).

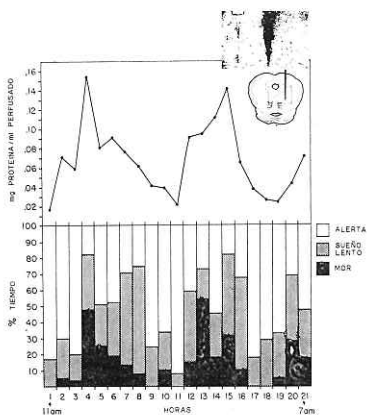
Es obvio que esta teoría, aunque basada en una excelente serie de experimentos, no toma en cuenta las posibles diferencias entre el ritmo circadiano y el ritmo ultradiano de sueño. Esto se debe más que nada a las dificultades técnicas que se presentan cuando se quieren someter ciertos procesos neurofisiológicos a análisis bioquímicos.

En nuestro laboratorio desde hace algunos años hemos llevado a cabo experi-

mentos cuya finalidad es aislar una proteína relacionada con el sueño. En el curso de estos experimentos, algunos de nuestros resultados casualmente parecen poder correlacionarse con la regulación neuroquímica de los ritmos de sueño.

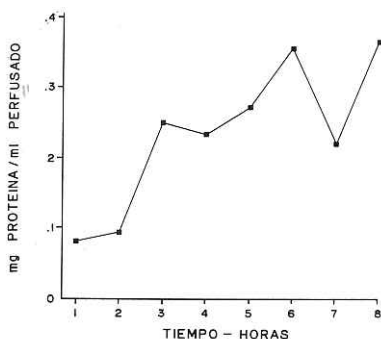
En estos experimentos se implanta esteotóxicamente en gatos un sistema de cánula *push-pull*, que esencialmente permite recoger sustancias, de áreas específicas del cerebro, en relación a estados fisiológicos en animales.¹⁶⁻¹⁸ Con esta técnica de perfusión localizada hemos obtenido los siguientes resultados.

El análisis de los perfusados obtenidos de la formación reticular mesencefálica



2 Perfusión de un gato durante 21 horas. La gráfica muestra el contenido de proteínas en el perfusado en cada hora. La parte inferior señala el porcentaje de tiempo de alerta, sueño lento y sueño MOR. Nótese el aumento de proteínas en el perfusado durante el aumento de sueño MOR. El diagrama de la sección coronal de mesencéfalo muestra el área donde estuvo la cánula, y la fotomicrografía representa el área encuadrada en el diagrama.

CONTINUAMENTE DESPIERTO



3 Niveles de proteínas en el perfusado durante cada una de las 8 horas que se mantuvo al gato despierto. Nótese la ausencia del ritmo cíclico.

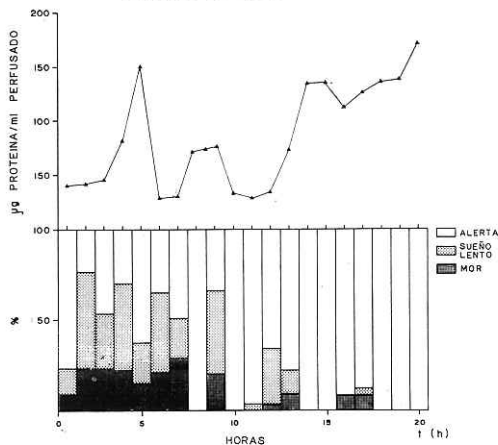
llos periodos del día en los cuales aparece una mayor cantidad de sueño MOR (fig. 2). Varios experimentos adicionales mostraron^{19, 20} que el aumento de proteínas está asociado a la fase MOR. Si este aumento de proteínas durante el MOR está relacionado con los mecanismos que regulan esta actividad entonces la liberación cíclica de las proteínas debe eliminarse si se priva de sueño al animal. En la figura 3 se ve que el ritmo cíclico de proteínas desaparece durante la privación de sueño.*

Por las dificultades técnicas de mantener a un gato despierto durante más de 8 horas por método manual decidimos estudiar este fenómeno en gatos con lesiones en la región preóptica. Como ya mencionamos anteriormente estas lesiones

durante 21 horas, muestra que se produce una liberación cíclica de proteínas, y que los picos de ésta corresponden con aque-

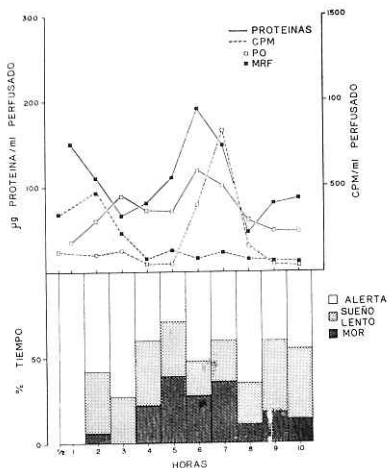
* Se mantuvo despierto al gato por métodos manuales, lo cual es muy difícil, pues al cabo de unas pocas horas el gato quiere dormir constantemente. Por esto, este experimento sólo se hizo durante 8 horas.

CON LESION EN REGION PREOPTICA



4 Relación entre las proteínas en los perfusados y el ciclo de vigilia-sueño en un gato con lesión bilateral en la región preóptica. Nótese la disminución de sueño y la desaparición del ritmo cíclico de proteínas en las últimas horas, así como la presencia de un pico de proteínas en las primeras horas cuando aparece sueño MOR en poca magnitud.

fragmentan al sueño, pero no hacen desaparecer el ritmo MOR-non-MOR. En la figura 4 vemos que al fragmentarse el sueño, el ritmo cíclico de proteínas desaparece; en este caso, sin embargo, en las primeras horas del registro, donde se ve una pequeña cantidad de MOR, se presenta un pico de proteína. En términos generales se puede sugerir que la periodicidad MOR-non-MOR puede estar ligada a cambios en niveles de proteína intersticial. Esta sugerencia está apoyada por datos de nuestro laboratorio que muestran que los cambios en niveles de proteínas asociados a la fase MOR, se deben a procesos que ocurren específicamente en el tejido nervioso. Por ejemplo, sabemos que las proteínas no provienen de líquido cefalorraquídeo puesto que, como se puede observar en la figura 5, después de la administración de leucina marcada (C) en el 3er. ventrículo, la radiactividad en la formación reticular y región preóptica es insignificante. Esto ocurre aun cuando se presenta un aumento de proteína durante aumentos de la fase MOR de sueño. Una prueba de que las proteínas juegan un papel importante en la regulación de la periodicidad MOR, es la demostración de que concentrados de proteínas, obtenidas de gatos dormidos pueden inducir el ciclo en gatos despiertos. En la figura 6 se muestra el resultado de este tipo de experimento en el cual se nota que un concentrado de 80 μ g. de proteína administrada intracerebralmente en la formación reticular en un volumen de 100 μ l., produce cambios importantes en la aparición de la fase sueño lento-sueño MOR. Es obvio que se acorta mucho la latencia y que el animal alterna entre las dos fases con mayor frecuencia en comparación a los controles.

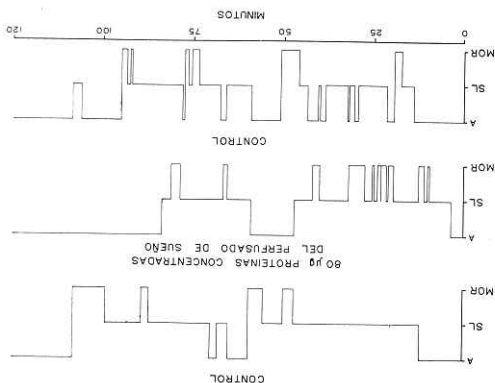


5 Administración de leucina marcada (C) en el 3er. ventrículo y registro del ciclo vigilia-sueño. Nótese el aumento de proteínas en perfusado y la fase MOR de sueño, así como la baja radiactividad en los perfusados.

Recientemente hemos confirmado el importante papel que tienen las proteínas en la regulación de la fase MOR de sueño, pues hemos mostrado que la administración de inhibidores de la síntesis de proteínas bloquea el sueño MOR ²¹ mientras que la hormona de crecimiento, una hormona anabólica, aumenta dicha fase de sueño. ²²

Conclusiones

Existen en el cerebro un grupo de neuronas localizadas en el hipotálamo anterior que parecen participar en la regulación del ciclo vigilia-sueño. Por otro lado, parecen existir en el tallo cerebral estructu-



6 Análisis del patrón de sueño de un gato durante la administración en FRM de 80 µg. de proteínas concentradas obtenidas de gatos dormidos, y su comparación con registros controles del mismo animal. Nótese la disminución de la latencia de sueño lento (SL) y MOR, así como el aumento en frecuencia de MOR.

ras que participan en la regulación de un ritmo ultradiano consistente en la alternación entre sueño lento y sueño MOR. Así mismo se piensa que las monoaminas son las sustancias reguladoras de las estructuras que en el tallo cerebral intervienen en la fenomenología del sueño. También existen datos que apoyan la idea de que la fase de sueño MOR pueda estar bajo el control de la síntesis de proteínas. Es obvio, sin embargo, que apenas se empiezan a comprender las bases neurofisiológicas y neuroquímicas que regulan una actividad que ocupa prácticamente un tercio de toda vida humana.

REFERENCIAS

1. Aserinsky, E. y Kleitman, N.: Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science*. 118: 273, 1953.
2. Kleitman, N.: *Sleep and wakefulness*. The University of Chicago Press, 1963.
3. Lavie, P. y Kripke, D. F.: *Sleep rhythm*. Psychol. Today. 12:54, 1975.
4. Economo, von C.: *Die encephalitis lethargica*. Deuticke Wien., 1918.
5. Nauta, W. J. H.: Hypothalamic regulation of sleep in rats. *J. Neurophysiol.* 9:265, 1946.
6. Sterman, M. B. y Clemente, C.: Cortical recruitment and behavioral sleep by basal forebrain stimulation. *Fed. Proc.* 20:334, 1961.
7. Bremer, F.: Preoptic hypnogenic focus and mesencephalic reticular formation. *Brain Res.* 21:132, 1970.
8. Lineberry, C. y Siegel, J.: EEG synchronization, behavior inhibition and mesencephalic unit effects produced by stimulation of orbital cortex, basal forebrain and caudate nucleus. *Brain Res.* 34:143, 1971.
9. McGinny, D. J. y Sterman, M. B.: Sleep suppression after basal forebrain lesions in the cat. *Science*. 160:1253, 1968.
10. Lucas, E. A. y Sterman, M. B.: Effects of performance and forebrain lesions in sleep-wake (S-W) and REM cycles in the cat. *Anat. Rec.* 172:357, 1972.
11. Lucas, E. A. y Sterman, M. B.: Effect of a forebrain lesions on the polycyclic sleep-wake cycle and sleep-wake patterns in the cat. *Exp. Neurol.* 46:368, 1975.
12. Sterman, M. B.: Sleep. En: *Limbic and autonomic nervous system research*, di Cara, L. V. (Ed.). Plenum Press. Nueva York, 1974, p. 395.
13. Moruzzi, G.: The sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.* 64:1, 1975.
14. Jouvet, M.: The role of monoamines and acetylcholine in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb. Physiol.* 64:166, 1972.
15. Dahlstrom, A. y Fuxe, K.: Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. Scand.* 62(Supl.):232, 1964.
16. Drucker-Colín, R. R.: Crossed perfusion of a sleep inducing brain tissue substance in conscious cats. *Brain Res.* 56:123, 1973.

17. Drucker-Colín, R. R.: *The possible nature of sleep inducing brain perfusates: their relationship to seizure inhibition*. Adv. Behav. Biol. 10:233, 1974.
18. Drucker-Colín, R. R. y Spanis, E. W.: *Is there a sleep transmitter?* En: *Progress in neurobiology*. Kerkut, G. y Phillis, J. W. (Eds.), 5:1, 1975a.
19. Drucker-Colín, R. R. y Spanis, C. W.: *Neurohumoral correlates of sleep: Increase of proteins during rapid eye movement sleep*. Experientia. 31:551, 1975b.
20. Drucker-Colín, R. R.; Spanis, C. W.; Cotman, C. W. y McGaugh, J. L.: *Changes in proteins in perfusates of freely moving cats: relation of them to behavioral state*. Science. 187:963, 1975.
21. Aguilar-Jiménez, R. E.; Posadas-Andrews, L. A.; Rojas-Ramírez, S. A. y Drucker-Colín, R. R.: *Acción de los inhibidores de la síntesis de proteínas sobre el ciclo vigilia-sueño en ratas*. Res. XVIII Congreso Nac. Ciencia Fisiol. p. 40, 1975.
22. Drucker-Colín, R. R.; Spanis, C. W.; Hunyadi, J.; Sassin, J. y McGaugh, J. L.: *Growth hormone effects on sleep and wakefulness in the rat*. Neuroendocrinology. 18:1, 1975.
23. Reinberg, A. y Halberg, F.: *Circadian chronopharmacology*. Ann. Rev. Pharmacol. 11: 455, 1971.
24. Sterman, M. B. y Clemente, C.: *Forebrain inhibitory mechanism: Sleep patterns induced by basal forebrain stimulation in the behaving cat*. Exp. Neurol. 6:103, 1962.

IV MONOAMINAS Y RITMOS NEUROENDOCRINOS *

CARLOS VALVERDE-R.†

Actualmente se acepta que el sistema nervioso central (SNC) controla y modula la función adenohipofisaria a través de mecanismos de naturaleza neurohumoral. Las dos premisas básicas a este concepto: a) la síntesis neuronal de hormonas o factores liberadores e inhibidores, y b) el transporte de estos hacia el lóbulo anterior de la glándula, por el sistema vascular porta-hipotálamo-adenohipofisario, han sido ampliamente corroboradas.^{1, 2} Por otra parte, también se ha demostrado que las aferencias al área hipotálamo-hipofisotrópica son fundamentalmente monoaminérgicas.³⁻⁵ Es decir, la innervación de esta zona neurohemal es principalmente de naturaleza noradrenérgica (NA), serotoninérgica (5-HT) y dopaminérgica (DA).

* El material original de este trabajo fue realizado en parte con subsidios del Centro Mexicano de Estudios en Farmacodependencia (CEMEF), CB-10-74 y CB-10-75.

† Instituto Nacional de la Nutrición.

Esta información, aunada a numerosas observaciones experimentales que demuestran que la modificación en la síntesis, en el almacenamiento, o en la liberación de las aminas biogénicas centrales, provoca cambios significativos en la secreción de las hormonas adenohipofisarias,³⁻⁸ señala que la transmisión monoaminérgica participa en la regulación del sistema neuroendocrino. Sin embargo, el mecanismo exacto a través del cual las monoaminas controlan la actividad secretora de la unidad hipotálamo-adenohipofisis, no se ha precisado hasta la fecha.

Con base en estudios realizados en el laboratorio de la Clínica de Tiroides del Instituto Nacional de la Nutrición,⁹⁻¹³ así como en informes recientes de otros grupos de trabajo,^{6, 14-18} se resumen aquí los datos que sugieren la participación de las monoaminas en la regulación de los ritmos hormonales adenohipofisarios.

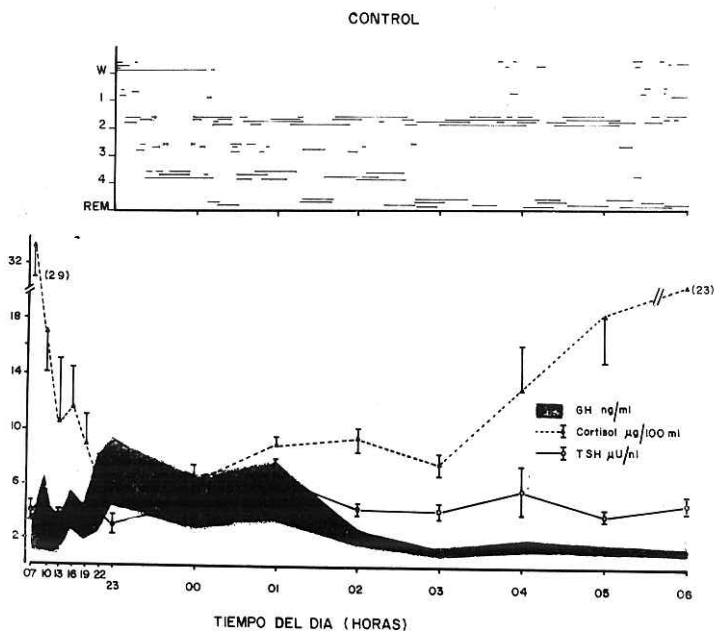
Ritmos hormonales y sueño

Puesto que las monoaminas han sido involucradas en los mecanismos neurales que regulan el ciclo vigilia-sueño,¹⁹ y como el ritmo circadiano de prácticamente todas las hormonas adenohipofisarias muestran cambios asociados a este ciclo,²⁰⁻²² nuestro modelo experimental con-

1 Hipnograma de coincidencia y patrón temporal promedio de los niveles hormonales en condiciones basales ($n = 4$). Nótese la relación entre las fases 3 y 4 del sueño, y los niveles máximos de hormona de crecimiento (GH) durante las primeras dos horas de sueño, así mismo, la coincidencia de las fases W (despierto) y de movimientos oculares rápidos (REM), con el incremento de cortisol durante las últimas horas de sueño. (Datos originales reproducidos con autorización de referencia 6.)

sidera que las monoaminas participan en su control actuando probablemente como señal de sincronización. En consecuencia, plantea la probabilidad de conocer a través de su manipulación farmacológica, la relación que existe entre ambos fenómenos y los neurotransmisores aminérgicos.

La figura 1, muestra la relación que existe normalmente, entre las diferentes fases poligráficas del sueño y el ritmo circadiano de hormona de crecimiento (GH), de cortisol (CT), y de hormona estimulante de tiroides (TSH). Como ha sido ampliamente informado,^{18, 20, 22} la secreción de GH presenta una elevación sostenida o tónica durante las primeras



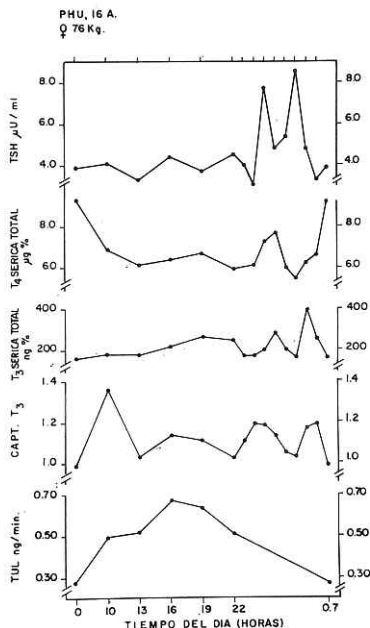
horas del sueño, que coincide con la mayor proporción de sueño de ondas lentas (fases 3 y 4). En contraste, el incremento tardío y progresivo de CT se relaciona con la mayor frecuencia de la fase de movimientos oculares rápidos (REM). Por otra parte la secreción de TSH presenta una descarga aguda o fásica que no parece tener relación con los diferentes estadios hipnográficos, aunque parece coincidir con el descenso de GH y preceder al incremento de CT.

Hasta hace poco tiempo, era motivo de controversia la existencia de un ritmo circadiano de TSH en el hombre; sin embargo en estudios recientes,^{21, 22} su existencia se ha demostrado claramente. El ritmo circadiano de TSH se acompaña de un ritmo también circadiano (fig. 2), en las concentraciones séricas de tiroxina total (T4) y en la excreción urinaria de tiroxina libre (UF-T4). La descarga nocturna de TSH, que ocurre entre las 01 y 04 horas, coincide con el decremento máximo en las concentraciones de T4. La excreción de UF-T4 presenta una meseta diurna entre las 10 y 16 horas, lapso en el que la T4 sérica exhibe las concentraciones más elevadas (fig. 3).

Manipulación farmacológica

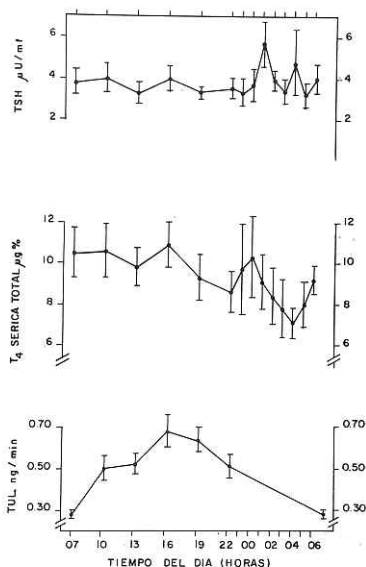
La información y evidencia experimental actual, aunque aún escasa y en ocasiones contradictoria, indica que los sistemas aminérgicos participan de manera compleja y diferente para cada hormona, en el control y regulación de la llamada secreción basal, de la respuesta al *stress* y del patrón o ritmo circadiano.

Mediante diversas manipulaciones farmacológicas se ha observado que en el hombre, la secreción basal y las respuestas



2 Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Se ilustra el curso temporal de los cambios que presentan todas las variables del sistema en el periodo de 24 horas. TSH, hormona estimulante de tiroides; T4, tiroxina; T3, triiodotironina; TUL tiroxina urinaria libre.

agudas de GH y de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) están mediadas por mecanismos adrenérgicos en donde los receptores de tipo α la estimulan, mientras que los de tipo β la inhiben.^{6, 23} La serotonina, a juzgar por el efecto de su precursor el 5-hidroxitriptofano parece participar como transmisor estimulante.⁶ En contraste, estos mecanismos parecen intervenir de manera inversa en la secreción basal y aguda de prolactina,^{6, 24} y no in-



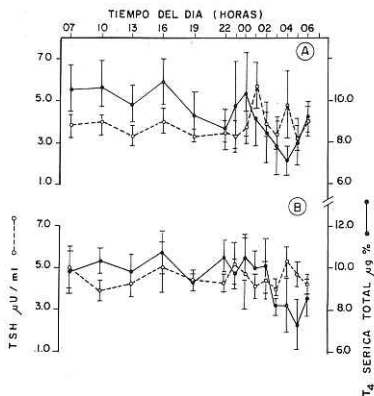
3 Ritmo circadiano de hormona estimulante de tiroides (TSH), de tiroxina sérica total (T4) y de tiroxina urinaria libre (TUL), en ocho individuos eutiroides. Cada punto representa el promedio $\pm$ error estándar.²⁴

fluyen significativamente, bajo condiciones normales, en la secreción de TSH.⁶

Por otra parte, la secreción nocturna de GH no se modifica con el empleo de bloqueadores adrenérgicos,¹⁵ o de drogas como la clorpromazina, el pentobarbital y la difenilhidantoína.¹⁸ Sin embargo, se ha observado que la imipramina,¹⁸ y recientemente la metisergida¹⁶ y la D-anfetamina,¹¹⁻¹³ condicionan un aumento en la secreción nocturna de GH. La metisergida, además, reduce la secreción nocturna de prolactina,¹⁶ mientras que la anfetamina (fig. 4), reduce la magnitud de la

descarga nocturna de TSH y de cortisol, así como del descenso de T4.^{12, 13} Es importante hacer notar que, aunque desde el punto de vista farmacológico estas drogas afectan diferentes monoaminas, las tres disminuyen el sueño MOR en forma significativa.^{9, 16, 18, 25}

Otras observaciones clínicas, particularmente las realizadas en pacientes deprimidos y en pacientes con enfermedad de Cushing, son pertinentes al objeto del presente trabajo. En individuos con depresión unipolar se ha observado hiperactividad corticosuprarrenal con niveles de cortisol significativamente mayores que los de sujetos normales a cualquier hora del día: el patrón circadiano está preservado en niveles altos. Además, existe reducción sig-



4 Efecto de la anfetamina sobre el ritmo circadiano de TSH y T4. Se compara el perfil observado durante el periodo control (A, porción superior), y el observado durante el quinto día de la droga, a la dosis de 15 mg./día (B, porción inferior). Obsérvese la inhibición del incremento nocturno de TSH, y el retardo en el descenso de T4. Cada punto representa el promedio $\pm$ error estándar de ocho individuos.²⁴

nificativa de las fases 3 y 4 del sueño e hiposecreción de GH en respuesta a diversos estímulos.¹⁷ Todas estas alteraciones revierten al corregir la depresión. En los pacientes con enfermedad de Cushing, se ha observado disminución de las fases 3 y 4 del sueño, e hiposecreción o ausencia de elevación nocturna de GH. Estas alteraciones, así como las manifestaciones clínicas y químicas del hipercorticismismo, revierten mediante la administración crónica de ciproheptadina.¹⁴

Comentarios

Es claro que la función adenohipofisaria depende en última instancia de eferencias neurohumorales generadas por neuronas con propiedades tanto de células nerviosas como de células endocrinas, es decir, por células con capacidad neurosecretora.^{1, 26} Esta interdependencia funcional, pues en realidad la influencia es recíproca, condiciona, dadas las propiedades del tejido nervioso, que la actividad secretora adenohipofisaria presente oscilaciones de frecuencia y amplitud variable, algunas de las cuales constituyen por su carácter cíclico, verdaderos ritmos hormonales. Así mismo, también es claro que estos ritmos están íntimamente asociados al ciclo vigilia-sueño, que constituye uno de los ritmos de actividad neural más evidentes y constantes.^{18, 20-22}

Por otra parte, la participación de las monoaminas en la generación y regulación de estos ritmos neuroendocrinos está sólidamente apoyada por numerosas observaciones experimentales. Sin embargo, el mecanismo íntimo de esa participación, es aún objeto de controversia^{1, 3, 4} y sólo en fecha reciente, mediante el análisis y manipulación farmacológica del modelo

natural que ofrece el ritmo vigilia-sueño, se han iniciado estudios multidisciplinarios encaminados a conocer la probable interrelación y la secuencia causal entre señal-evento, o sea, entre una amina o proporción de aminas, con una determinada fase de sueño y con la secreción o no secreción de una hormona en particular.

Aunque la información obtenida a través de este enfoque es aún escasa, y no permite establecer conclusiones por el momento, es claro que la congruencia de las observaciones realizadas utilizando psicofármacos como la imipramina y la D-anfetamina, con las derivadas del estudio neuroendocrino de pacientes deprimidos apuntan la posibilidad de sistematizar e integrar conocimientos que, provenientes de diferentes disciplinas, ofrecen ya un importante recurso tanto de exploración funcional como terapéutico. Bajo esta misma perspectiva deben considerarse también las recientes observaciones sobre las acciones extrahipofisarias de las hormonas hipotalámicas liberadoras e inhibidoras de la función adenohipofisaria,²⁷ particularmente de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) y de la hormona inhibidora de la secreción de hormona de crecimiento (somatostatina).

REFERENCIAS

1. Knowles, F.: *Endocrine activity in the central nervous system*. En: *Essays on the nervous system*. Bellairs, R. y Gray, E. G. (Eds.). Oxford, Clarendon Press, 1974, p. 431.
2. Valverde-R., C.: *Avances en neuroendocrinología*. Neurol. Neurocir. Psiquiatr. (México). 16:25, 1975.
3. Axelrod, J.: *Relationship between catecholamines and other hormones*. Recent. Prog. Horm. Res. 31:1, 1975.
4. Knigge, K. M. y Silverman, A. J.: *Anatomy of the endocrinehypothalamus*. En: *Handbook of physiol.* Sec. 7, Vol. 4. *The pituitary gland*,

- its neuroendocrine control. Parte 1. Knobil, E. y Sawyer, W. H. (Eds.). Amer. Soc. Washington, D. C. 1974, p. 1.
5. Valverde-R., C.: *Monoaminas en neuroendocrinología*. Tesis de Postgrado. División de Estudios Superiores. Universidad Nacional Autónoma de México, 1970.
 6. Imura, H.; Kato, Y.; Yoshimoto, Y. y Nakai, Y.: *The role of biogenic amines in the regulation of pituitary hormone release in man, with special reference to circadian rhythmicity*. En: *Biological rhythms in neuroendocrine activity*. Kawakami, M. (Ed.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 140.
 7. Knigge, K. M.: *Role of the ventricular system in neuroendocrine processes. Initial studies on the role of catecholamines in transport of thyrotropin releasing factor*. En: *Frontiers in neurology and neuroscience research*. Seeman, P. y Brown, G. M. (Eds.). The Univ. Toronto Press, 1974, p. 40.
 8. Reichlin, S.; Jackson, I. M. D.; Seyler, L. E. y Grimm-Jorgenson, Y.: *Regulation of the secretion of thyrotropin-releasing hormone (TRH) and luteinizing hormone-releasing (LRH)*. En: *Frontier in neurology and neuroscience research*. Seeman, P. y Brown, G. M. (Eds.). The University of Toronto Press, 1974, p. 48.
 9. Fernández Guardiola, A.; Solís Ortiz, H.; Jurado, J. L.; Condes, M.; Jiménez, S. y Briones, R.: *Cambios hipnográficos producidos por la administración de anfetamina*. En: *Las anfetaminas*. Maisterrena, J. y Valverde-R. (Eds.). Cuadernos Científicos CEMEF, 1976. (En prensa.)
 10. Pastrana, L. S.; Sordo, C. M.; Ruiz, J. A.; Maisterrena, J. y Valverde-R., C.: *Efecto de D-anfetamina en la respuesta secretora de tirotrópina a su hormona hipotalámica liberadora (TRH)*. *Rev. Invest. Clin. (Méx.)*, 1976. (En prensa.)
 11. Valverde-R., C.; Pastrana, L. S.; Cuevas, M. L.; González, J. P. y Maisterrena, J. A.: *D-amphetamine effects on the hypothalamic-pituitary thyroid axis*. *Rev. Invest. Clin. (Méx.)*, 27:259, 1975.
 12. Valverde-R., C.; Pastrana, L. S.; Ruiz, J. A.; Sordo, C. M. y Maisterrena, J. A.: *Efectos neuroendocrinos de la ingestión aguda de anfetamina en el hombre*. En: *Las anfetaminas*. Maisterrena, J. y Valverde-R., C. (Eds.). Cuadernos Científicos CEMEF, 1976. (En prensa.)
 13. Valverde-R., C.; Pastrana, L. S.; Solís, H.; Jurado, J. L.; Fernández, G. A. y Maisterrena, J.: *Circadian profile and sleep-related secretion of pituitary-thyroid hormones, growth hormone and cortisol: D-amphetamine effects*. V. Internat. Congr. Endocrinol. (Abstract.)
 14. Krieger, D. T.; Amorosa, L. y Linick, F.: *Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease*. *N. Engl. J. Med.* 293:893, 1975.
 15. Lucke, C. y Glick, S.: *Experimental modification of the sleep-induced peak for growth hormone secretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 32:729, 1971.
 16. Mendelson, W. B.; Jacobs, L. S.; Reichman, J. D.; Othmer, E.; Cryer, P. E.; Trivedi, B. y Daughaday, W. H.: *Methysergide. Suppression of sleep-related prolactin secretion and enhancement of sleep-related growth hormone secretion*. *J. Clin. Invest.* 56:690, 1975.
 17. Sachar, E. J.: *Neuroendocrine abnormalities in depressive illness*. En: *Topics in psychoneuroendocrinology*. Sachs, E. J. (Ed.). Grune & Stratton Inc. 1975, p. 135.
 18. Takahasi, Y.: *Growth hormone secretion during sleep*. En: *Biological rhythms in neuroendocrine activity*. Kawakami, M. (Ed.). Tokio, Igaku Shoin Ltd. 1974, p. 316.
 19. Drucker-Colin, R. R. y Spanis, C. W.: *Is there a sleep transmitter*. En: *Progr. Neurobiology*. Kerkut, G. A. y Phillis, J. W. (Eds.). Pergamon Press, Londres. 6:1, 1975.
 20. Rubin, R.: *Sleep-endocrinology studies in man*. En: *Progr. Brain Research*. Vol. 42. *Hormones, homeostasis and the brain*. Gipsen, W. H.; Tj. B. Van Wimersma Greidanus; Bohus, B. y de Wied, D. (Eds.). Amsterdam, Elsevier Sci. Publ. Co. 1975, p. 73.
 21. Valverde-R., C.; Martínez, C. A.; Pastrana, L. S.; Ruiz, J. A.; Sordo, C. M. y Maisterrena, J. A.: *Variaciones nictamerales en la liberación de hormonas adenohipofisarias*. *Bol. Inst. Invest. Biomed.* 1975. (En prensa.)
 22. Weitzman, E. D.; Boyar, R. M.; Kapen, S. y Hellman, L.: *The relationship of sleep and sleep stages to neuroendocrine secretion and biological rhythms in man*. *Recent. Prog. Horm. Res.* 31:399, 1975.
 23. Camani, F.; Massara, F. y Molinatti, G. M.: *Propanolol enhancement of L-Dopa induced growth hormone stimulation*. *Biomedicine*. 21:241, 1974.
 24. Valverde-R., C.: *Algunos conceptos y observaciones recientes sobre el control neurohumoral de la secreción de prolactina en mamíferos*. *Rev. Invest. Clin.* 25:267, 1973.
 25. Berger, F. M.: *Depression and antidepressant drugs*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18:241, 1975.
 26. Cross, B. A.; Dyball, R. E. J.; Dyer, R. G.; Jones, C. W.; Lincoln, D. W.; Morris, J. F. y Yand Pickering, B. T.: *Endocrine neurons*. *Recent. Prog. Horm. Res.* 31:243, 1975.
 27. Prange, A. J., Jr.; Breese, G. R.; Wilson, J. C. y Lipton, M. R.: *Pituitary and suprapituitary hormone: brain-behavioral effects*. En: *Topic in psychoendocrinology*. Sachs, E. J. (Ed.). Grune & Stratton Inc. 1975, p. 105.

V RITMOS CIRCADIANOS. ENSAYOS DE CORRELACION ETIOPATOGENICA

PEDRO A. SERRANO *

Los ritmos circadianos, en sujetos normales, han sido ampliamente estudiados analizando tanto los constituyentes químicos y hormonales de los líquidos biológicos, como el comportamiento de hombres y animales; también se han investigado los ritmos circadianos en distintos padecimientos, intentando profundizar en el conocimiento etiopatogénico de múltiples trastornos y enfermedades de órganos, sistemas y aparatos. Esta comunicación tiene por objeto presentar ejemplos característicos de este tipo de estudios, los que han permitido corroborar o rectificar antiguos conceptos en relación a variados tipos de patología.

En psiquiatría, Stallone,¹ sometió a 10 pacientes maniaco-depresivos a periodos de observación durante 28 a 80 días haciendo un total de 643 días-pacientes de estudio. Midió el grado de depresión aplicando un cuestionario considerado confiable. Ningún paciente mostró un patrón de comportamiento específico que indicara que la depresión fuera característicamente matutina o vespertina. Analizando los 643 días de observación, sólo el 18 por ciento empeoraba durante la noche y el 57 por ciento tenía el mismo grado de depresión en la mañana y en la tarde; estos hallazgos descartan, a juicio de los autores, la idea de que la intensificación de la depresión vespertina es de tipo neurótico y que la matutina es característica del tipo endógeno.

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

Con el intento de correlacionar los cambios en la excreción de electrólitos urinarios con la actividad de hormonas adrenocorticales, Peña en México,² comunicó sus observaciones en el estudio de dichos parámetros demostrando que el periodo horario durante el cual los 17 hidrocorticoides mostraban su cresta más importante, coincidía con el de la cresta de la caliuria y precedía al nadir de la natriuria y del volumen urinario.

El ayuno, limitando la ingesta a 220 calorías al día, permite la persistencia del ritmo circadiano de insulina, glucagon, cortisol y de algunos otros factores considerados básicos. Por otra parte, se sabe que el ayuno disminuye la concentración del glucógeno hepático sin alterar el ritmo circádico de catecolaminas.³

Es un hecho bastante bien conocido hoy día, el que la curva de tolerancia a la glucosa se hace más alta durante la tarde en comparación a la de la mañana; Zimmet y col.,⁴ realizaron este tipo de prueba en 31 sujetos normales midiendo a la vez insulina inmunorreactiva, hormona de crecimiento y ácidos grasos no esterificados. Concluyen de sus observaciones, que hay menor sensibilidad a la insulina durante la tarde, descartando la posibilidad de que dicha alteración sea causada por las variaciones circádicas del cortisol o de la hormona de crecimiento; más bien, la respuesta insulínica puede estar correlacionada con el aumento vespertino de ácidos grasos libres, los cuales son conocidos antagonistas de la insulina.

Parece poco probable que el ejercicio por sí mismo fuera el factor responsable de la hiperlipidemia referida. En el aparato digestivo, la vaguectomía no altera el ritmo circádico normal de la acidez gástrica; por lo tanto, esta observación permite afirmar que en el aparato digestivo el sistema parasimpático no gobierna dicho ritmo.⁵

El retraso de crecimiento consecutivo al tratamiento con corticosteroides, parece ser debido a inhibición en la secreción nocturna de hormona de crecimiento como fue observado por Motson,⁶ sobre todo al emplear fármacos de larga acción. En la hipertensión arterial esencial, nuestro departamento comunicó que el ritmo circadiano de catecolaminas urinarias, adrenalina, noradrenalina y dopamina se mantiene normal, en comparación a un grupo de sujetos testigo.⁷ A últimas fechas hemos podido confirmar la reciente comunicación de Carruthers,⁸ en el sentido de que el hipertenso esencial pierde el ritmo circádico normal de catecolaminas plasmáticas observado en el sujeto no hipertenso; dicha observación, permite sospechar cierta alteración neurohormonal reflejada en la pérdida del ritmo, que quizá se encuentra ligada al mantenimiento del estado hipertensivo.

De algunas observaciones hechas en animales, se han inferido conclusiones fisiopatológicas, posiblemente aplicables al hombre. Conociendo que existe un ritmo circádico de testosterona, Reiter⁹ supone que en el hombre la función reproductora pudiera estar regulada por una actividad cíclica de la pineal, dado que en sus experimentos, la pinealectomía en el cobayo previene la involución inercial de los órganos sexuales, en tanto que la implantación subcutánea de pellets con melatonina produce hipotrofia gonadal.

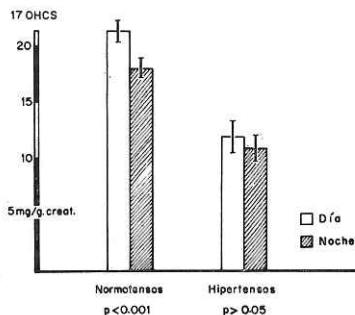
Los anteriores ejemplos muestran una panorámica de estudios que intentan correlacionar etiológicamente la actividad periódica de varios órganos y sistemas con ciertos cuadros específicos de la patología humana.

Aplicación diagnóstica de los ritmos circadianos

Se ha establecido con fines prácticos, el efectuar diversos tipos de estudios clínicos en condiciones basales que permitan compararlos, evitando así, al máximo, fenómenos de interferencia procedentes de ingesta, fatiga, estimulantes y factores ambientales. Entre esos se encuentran la realización de exámenes de laboratorio y gabinete, incluyendo pruebas bioquímicas, tomas tensionales, consumo de oxígeno, registro de temperaturas, trazos electroencefalográficos y otros. El mismo electroencefalograma puede revelar alteraciones no perceptibles en otras condiciones, cuando es efectuado bajo estímulos específicos o después de una noche de insomnio.¹⁰

En el terreno de la endocrinología, Lindsay,¹¹ propuso desde 1956, el claro valor diagnóstico que tiene la pérdida de ritmo circádico en la concentración plasmática o en la excreción urinaria de corticosteroides, en pacientes con síndrome de Cushing. Esta prueba sigue siendo ampliamente utilizada en nuestros días.¹² Las figuras 1 y 2 muestran la pérdida de ritmo circádico en la excreción urinaria de corticosteroides en casos estudiados en nuestro departamento.¹³

También en el campo de la endocrinología, la intolerancia a la glucosa observada en curvas realizadas en horas vespertinas, no tiene un valor diagnóstico para la diabetes mellitus, como lo tienen



1. Ritmo circadiano de 170 HCS en normales e hipertensos.

los mismos niveles encontrados durante una prueba realizada durante la mañana.¹⁴ En el terreno de la patología tiroidea, Weeke,¹⁵ sugiere que las 11 de la mañana es la hora más adecuada para tomar una muestra que permita medir hormona tiroestimulante (HTE), pues es este el momento en que el ritmo circádico muestra su nadir, de tal manera que la elevación de sus niveles sobre testigos apropiados, permitirá establecer claramente un diagnóstico temprano de insuficiencia primaria de la glándula tiroides, en caso de observar cifras elevadas de HTE en comparación a controles adecuados.

La simple toma de presión arterial a distintas horas del día tiene importancia pues permitirá descubrir el principio de la enfermedad hipertensiva,¹⁶ o bien identificará casos, como el descrito por Barter,¹⁵ de hipertensión solamente vespertina.

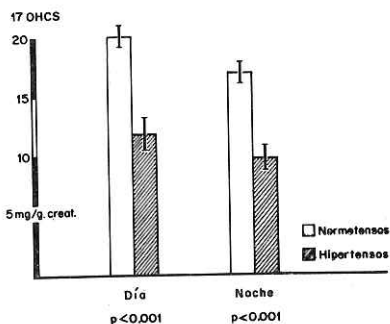
La termometría cutánea, con o sin aplicación previa de testosterona, ha sido utilizada como parámetro de diagnóstico de carcinoma mamario e inclusive según

Mansfield¹⁷ tiene valor pronóstico después del tratamiento hormonal en dicha patología.

En síntesis, son escasos aún los cuadros nosológicos en los que el estudio de ritmo circadiano de distintos parámetros, puede tener un valor diagnóstico definitivo; el conocimiento de algunos de ellos, como los descritos aquí, abre un panorama de dimensión difícil de predecir en cuanto a su futura aplicación práctica.

Aplicación terapéutica del ritmo circádico

Desde el punto de vista terapéutico, el conocimiento de los ritmos circadianos, permiten precisar las condiciones óptimas en cuanto a establecer un esquema posológico y tiempo de administración, lo que conduce a aumentar la efectividad de un tratamiento o disminuir sus efectos colaterales. Las observaciones comunicadas hasta la fecha abarcan también, como en el caso de la aplicación diagnóstica, la más variada patología de aparatos y sistemas.



2. Ritmo circadiano de 170 HCS en normotensos e hipertensos.

Entre ellos, Ede,¹⁸ sugiere la conveniencia de administrar anabólicos proteicos en las primeras horas de la mañana en casos de sujetos parapléjicos, pues su estudio realizado en 29 pacientes con dicho padecimiento, demostró que con dicho esquema se reducía e inclusive se perdía, el ritmo circádico de la hipercalcemia resultante con una cresta entre las 9 y 15 horas.

Smolensky¹⁹ aplica el conocido esquema de espaciar la dosis terapéutica de corticosteroides, con el fin de evitar el retraso de crecimiento consecutivo a la corticoterapia. Todavía sobre la corticoterapia, un elegante estudio de Reinberg y col.²⁰, muestran que en la insuficiencia suprarrenal la dosis de cortisol administrada a las 7 y 23 horas en proporción de 3/4:1/4, permite mantener un ritmo circádico normal tanto en varias constantes fisiológicas como en la excreción urinaria de esteroides y electrolitos. Por lo que se refiere a la diabetes, se ha demostrado que los sujetos susceptibles a ser tratados sólo con dieta, muestran el perfil de glicemia más adecuado, en comparación a los tratados con insulina o con hipoglicemiantes.²¹

Haus y col.,²² proponen el tratamiento radioterápico después de las 6 de la tarde, pues antes de esta hora la médula ósea muestra su mayor radiosensibilidad; se intenta de esta manera, preservar las células normales de los efectos agresivos ineludibles de esta terapéutica.

Ehrly,²³ ha demostrado que la viscosidad sanguínea en los normales tiene su cresta a las 11 horas y su nadir a las 5 de la mañana, lo que se correlaciona adecuadamente con el hematócrito y con la concentración de proteínas plasmáticas. Esto permite establecer la conveniencia de ad-

ministrar los anticoagulantes con un horario específico y no a tiempos indiscriminados.

Son estos algunos de los ejemplos característicos de aplicación terapéutica del conocimiento de los ritmos circádicos. El más apropiado conocimiento de estos temas permitirá especificar esquemas posológicos que estén de acuerdo a la fisiología normal del ser humano. No puede desconocerse que muchos de estos avances se deben a observaciones básicas hechas en animales que, en fases posteriores, han sido aplicados al humano.

REFERENCIAS

1. Stallone, F.: *Longitudinal studies of diurnal variations in depression: A sample of 643 patients-days*. Br. J. Psychiatry. 123:311, 1973.
2. Peña, J. C.: *Ritmos circadianos renales*. IV Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica. Agosto 24-26, 1967, p. 83.
3. Reinber, A.; Apfelbaum, M.; Assan, R. y Lacatis, D.: *Persisting circadian rhythm in insulin, glucagon, cortisol, etc. of healthy women during caloric restriction (protein diet)*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 88.
4. Zimmet, P. Z.; Wall, J. R.; Rome, R.; Stimmler, L. y Jarret, R. J.: *Diurnal variation in glucose tolerance: associated changes in plasma insulin, growth hormone, and nonesterified fatty acids*. Br. Med. J. 1:485, 1974.
5. Gagnoni, M.; Tarquini, B.; Orzalesi, R. y Romano, S.: *Gastric function in a group of vagotomized patients with duodenal ulcer and in a control group: A temporal study*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 98.
6. Motson, R.: *Proceedings: Effect of corticotrophin and oral corticosteroids on nocturnally released growth hormone*. Ann. Rheum. Dis. 32:595, 1973.
7. Serrano, P. A.; Figueroa, G.; Torres-Zamora, M. y Ramírez del Angel, A.: *Adrenaline, noradrenaline and dopamine in patients with essential hypertension*. Am. J. Cardiol. 13: 484, 1964.
8. Carruthers, M. y Brezinova, V.: *Plasma catecholamines in sleeping hypertensives*. Lancet. II:197, 1974.
9. Reiter, R. J.: *Evidence for a seasonal rhythm in pineal gland function*. En: *Chronobiology*.

- Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 155.
10. Hernández-Peniche, J.: *Manual de técnicas para un laboratorio de electrofisiología clínica aplicada*. México, Editorial Méndez Oteo, 1975.
 11. Lindsay, A. E.; Migeon, C. M.; Nugent, C. A. y Brown, H.: *The diagnostic value of plasma and urinary 17-hydroxycorticosteroids determination in Cushing's syndrome*. Am. J. Med. 20:15, 1956.
 12. Liddle, G. W.: *The adrenal cortex*. En: *Textbook of endocrinology*. 5a. ed. Williams, R. H. (Ed.). Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1974.
 13. Rivera, M.; Stevens, H.; Zaldivar, H. M. y Serrano, P. A.: *Ritmo circadiano en corticoides urinarios de normotensos e hipertensos*. VI Reunión Anual Soc. Mex. Nutr. y Endocrinol. Ixtapan de la Sal, México, 1966.
 14. Bartter, F. C.: *Periodicity and medicine*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 6.
 15. Weeke, J.: *Circadian variation of the serum thyrotropin level in normal subjects*. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 31:337, 1973.
 16. Pauly, J. E.: *Chronobiology: Past accomplishments and future responsibilities*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 3.
 17. Mansfield, C. M.; Wallace, J. D.; Curley, R. F. y Carabasi, R. A.: *The effects of hormones on the skin temperature of normal and cancerous breasts*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 178.
 18. Ede, M. C.: *Circadian rhythm of therapeutic effectiveness of oxymetholone in paraplegic patients*. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 14:448, 1973.
 19. Smolensky, M. S.: *Rational for circadian-system phased glucocorticoid management*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 197.
 20. Reinberg, A.; Ghata, J.; Halberg, F.; Apfelbaum, M.; Gervais, P.; Boudon, P.; Abulker, C. y Dupont, J.: *Treatment schedules modify circadian timing in human adrenocortical insufficiency*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 168.
 21. Stratmann, F. W.: *Comparison of daily blood sugar profiles in diabetics under treatment with different oral antidiabetic drugs*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 299.
 22. Haus, E.; Halberg, F. y Loken, M. K.: *Circadian susceptibility resistance cycle of bone marrow cells to whole body X-irradiation in BALB/C mice*. En: *Chronobiology*. Scheving, L. E.; Halberg, F. y Pauly, J. E. (Eds.). Igaku Shoin Ltd. Tokio, 1974, p. 115.
 23. Ehrly, A. M.: *Circadian rhythm of human blood viscosity*. Biorheology. 10:577, 1973.

TACTICA Y TECNICA DE LA TRAQUEOSTOMIA

En cuanto a la asfíxia, si al practicar la traqueostomía sobreviniere un acceso de sofocación, lo que debe hacerse es: suspender la operación y procurar restablecer la función respiratoria; sentando al enfermo, haciéndolo respirar oxígeno, practicando la respiración artificial, faradizando los nervios frénicos, etc.; mas si desgraciadamente estos medios no tuvieren éxito, no queda más recurso que abrir la tráquea para volver a usarlos con la misma eficacia y mayor fe.

Para estos casos de urgencia, el Sr. Liceaga ideó e hizo construir una cánula provista de un trócar que debía darle paso; mas sin duda por un defecto de construcción no dio el resultado apetecido en el único caso en el que se aplicó: la mucosa de la tráquea fue rechazada, despegada por el trócar, y naturalmente al retirarlo, la cánula no daba paso al aire.

Por último, diré que si por cualquiera circunstancia, al dividir el tubo respiratorio la sangre se precipita a su interior y esta es la causa de la asfíxia; una jeringa de aspiración, una sonda o a su falta la boca misma debe absorber sin pérdida de tiempo la sangre introducida. (Icaza, J. R.: *Algunas consideraciones acerca de la operación de la traqueotomía*. GAC. MÉD. MÉX. 15:169-77, 1880.)