

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud****Circadian rhythm: the master clock. Alterations involving the state of sleep and wakefulness in the area of health.****Jhan Sebastian Saavedra Torres¹, Luisa Fernanda Zúñiga Cerón², Carlos Alberto Navia Amézquita MV³, Jairo Alfonso Vásquez López MD, MSc.⁴**

¹Estudiante Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. hipocratesjst@hotmail.com; ²Estudiante Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. luisazc_1009@hotmail.com; ³Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. canavia@unicauca.edu.co; ⁴Profesor Titular, Departamento de Morfología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. jalfonvasquez@unicauca.edu.co

Resumen

El sueño es un fenómeno periódico activo regular que se adapta a las variaciones biológicas del tiempo mediante ritmos biológicos como los circadianos, infradianos y ultradianos; el ritmo circadiano es descrito como un ciclo cercano a 24 horas, que permite reconocer los fenómenos de sueño- vigilia y su acción homeostática, en los procesos sistémicos de todo ser vivo. El sistema circadiano está compuesto por fotorreceptores, marcapasos y vías eferentes que permiten un funcionamiento regular del estado sueño y vigilia. Desde tiempos arcaicos el hombre ha organizado sus actividades apoyándose en fases de luz y oscuridad, por tal razón ha sido objeto de investigación desde aspectos moleculares, fisiológicos y patológicos. Se destaca la acción fisiológica de núcleos cerebrales, receptores de membrana y hormonas que cumplen un papel fundamental en el ciclo circadiano. En el personal de la salud se resaltan alteraciones en el ritmo biológico de sueño/vigilia que están involucrados con jornadas nocturnas y situaciones de estrés; por tanto, ciertos estudios de investigación descriptiva arrojaron cambios en el reloj biológico, lo cual generó una serie de variables en el aspecto físico, ergonómico y sicosocial.

Palabras clave: Ritmo Circadiano, ultradiano, infradiano, melatonina, núcleo supraquiasmático, glándula pineal.

Abstract

The sleep is a regular active periodic phenomenon that adapts itself to the biological changes of the time by means of biological rhythms as the circadian, infradiano and ultradian; the circadian rhythm is described as a cycle near to 24 hours, which allows

recognizing the sleep-wake's phenomena and the homeostatic action in the systemic processes of all living creature. The circadian system is composed by photoreceptors, pacemaker and routes efferents that allow a regular functioning of the state sleep and wake's. Since archaic times the man has organized its activities helping him on phases of light and darkness, for such a reason it has been an investigation object from molecular, physiological and pathological aspects. One emphasizes the physiological action of cerebral, nuclei, receptors of membrane and hormones that fulfill a fundamental role in the circadian cycle. In the personnel of the health alterations are highlighted in the biological rhythm of sleep-wake's that are involved by night days and situations of stress, therefore certain studies of descriptive investigation threw changes in the biological clock, which generated a series of variables in the physical, ergonomic aspect and psychosocial.

Keywords: Circadian rhythm, ultradian, infradiano, melatonin, suprachiasmatic nucleus, pineal gland.

Introducción

Todos los seres vivos, vegetales o animales, con el transcurso del tiempo presentan funciones oscilatorias, configuradas por ritmos de cambio lumínico o estacional de la tierra.(1) Se tiene en cuenta que todos los seres vivos presentan un cambio *regular* entre la luz y oscuridad, lo cual demuestra la periodicidad biológica durante las 24 horas del día;(2) se presentan estados de sueño y vigilia. El estado vigil es un fenómeno fisiológico, comportamental y psíquico consciente.(1)(3) El sueño es un fenómeno normal, activo, procesal, reversible, periódico con la característica más resaltante que es la desconexión perceptiva con el ambiente.(3)

Se define ritmo biológico como la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo. De acuerdo con las variaciones biológicas del tiempo, existen diferentes tipos de ritmos biológicos: a) circadianos, b) infradianos y c) ultradianos.(4)(5)

Los fenómenos biológicos circadianos (alrededor del día), son aquellos con un periodo de aproximadamente 24 horas;(6) El ritmo infradiano es aquel cuyas variaciones regulares son registradas en un tiempo mayor a 24 horas, mientras que en el ritmo ultradiano, estas variaciones son registradas en un tiempo menor a 24 horas. (7) El termino ritmo circadiano fue acuñado por el doctor Franz Halberg, etimológicamente significa, ciclo cercano a 24 horas.(4) Sin embargo algunos autores consideran que este ciclo fluctúa entre 24 y 25 horas.(8)(9) Es de anotar que las definiciones desde su etimología determinan que los ritmos ultradianos e infradianos pueden generar confusiones e imprecisiones a la hora de interpretar un texto.(10)

Prácticamente todos los seres vivos, reconocen ritmos de actividad y reposo. El sueño con todas sus características fisiológicas particulares aparece en los vertebrados homeotermos y está constituido al menos por dos estados bien

diferenciados; el sueño lento que se divide en dos etapas (I-II) en los humanos y el sueño paradójico propiamente dicho con las etapas (III-IV), el sueño paradójico o REM (movimientos oculares rápidos) se presenta en horas de la noche y hace parte del ritmo intrínseco ultradiano.(1)

La etapa I: referencia la preparación para el sueño con: fenómenos somáticos de acciones de autoseguridad (el individuo busca un lugar seguro), activación de los distintos sistemas sensoriales y motores, con el objetivo de permitir un funcionamiento integrado. La fenomenología vegetativa (3) que hace parte del Sistema Nervioso Central y del Sistema Nervioso Periférico se encarga de controlar el sistema visceral, hormonal y cardiovascular, el cual se encuentra íntimamente relacionado con las emociones, también esta etapa busca regular un equilibrio, que permite disminuir acciones sistémicas del cuerpo para poder llevar la fisiología corporal a un ahorro de energía temporal.(11)

La etapa II: se referencia como sueño lento, inicia cuando el organismo adopta la postura para dormir, los músculos disminuyen su capacidad de contracción pero no pierden su fuerza, a nivel neurológico el haz piramidal disminuye su influencia sobre las neuronas espinales; por tanto la actividad de algunos músculos como el orbicular de los párpados y los extra oculares, se ve aumentada. En las acciones vegetativas de esta etapa se logra ver un aumento de la participación por parte del componente parasimpático y una disminución del componente simpático, lo cual determina un descenso en la actividad respiratoria,

la presión cardiaca, arterial y de manera leve en la temperatura corporal.(3)

La etapa III: hace referencia al sueño paradójico o REM, presenta una atonía generalizada en los músculos del cuello e intercostales, esta se manifiesta por acción cerebelosa, además en esta fase hay contracciones fásicas de distintos músculos del cuerpo. Por otra parte se suspende la termoregulación y se incorporan ondas lentas tipo delta.(3) La etapa IV: se caracteriza por la desaparición de los husos del sueño, con acción de ondas cerebrales tipo delta y theta, lo cual permite la relajación muscular. (1)(4)(7)

La organización del sistema circadiano está compuesto por: componente visual integrado por fotoreceptores, estructuras marcapasos que generan la señal circadiana y vías eferentes desde los marcapasos hasta los sistemas efectores. El núcleo supraquiasmático tiene interacciones en etapas de sueño o en procesos del estar despierto, por ende las eferencias de este núcleo tiene una interacción primitiva y evolutiva en el control de los ritmos circadianos que se conectan por microfibras nerviosas con: telencéfalo basal, núcleo paraventricular, núcleo supraventricular del hipotálamo, área pre óptica, tálamo medial, área hipotalámica dorsal y el núcleo arcuado, permitiendo funciones somáticas y vegetativas en el sueño.(7) **(Ver Tabla No. 1)**

En las células, tejidos y órganos, el reloj biológico es iniciado por mecanismos moleculares osciladores, localizados en el núcleo supraquiasmático (NSQ) , (12) (13) (14) (15) este núcleo recibe la

información directamente de la luminosidad del medio ambiente a través de los nervios retino hipotalámicos (16)(17) que actúan como reloj circadiano responsable del ciclo sueño vigilia (18)(19)(20)(21) o marcapaso; para generar esta acción la luz debe ser receptada por

células ganglionares fotosensibles en la retina de manera que se transforme en impulsos nerviosos que llegan al NSQ (18). Es de anotar la importancia del óxido nítrico (NO) en las conexiones retino hipotalámicas, porque permite el ajuste de la ritmicidad circadiana endógena(22).

RITMO CIRCADIANO: NÚCLEO SUPRAQUIASMÁTICO (REFERENCIAS)	
Telencéfalo Basal	Tiene la función somática del sueño y su actividad vegetativa
Área pre-óptica	Control de la temperatura corporal, en estado de sueño profundo disminuye la temperatura, además se le atribuye funciones parasimpáticas.
Núcleo Paraventricular	<ul style="list-style-type: none"> • Produce ADH, con la función de aumentar la concentración de la orina y disminuir el volumen durante el sueño para evitar distracciones durante el dormir de las necesidades básicas. • Regula la temperatura • Produce la hormona oxitocina
Núcleo supraventricular del Hipotálamo	Regula el ciclo circadiano
Tálamo Medial	Regula las emociones
Área Hipotalámica Dorsal	Regula el ciclo circadiano
Núcleo Arcuado	Regula la conducta emocional y tiene acciones endocrina en la liberación de GnRH.

Tabla No. 1. Eferencias del núcleo supraquiasmático

La melatonina (N-Acetil-5-metoxitriptamina) influye en la regulación del sistema neuro endocrino, regula ritmos circadianos y diversos procesos fisiológicos. Una estructura de vital importancia en los fenómenos

circadianos es la glándula pineal, que secreta melatonina, principalmente en horas de la noche; los picos de secreción de la melatonina ocurren durante el sueño, a mitad de la noche entre las 00:00 h y las 03:00 h. Los factores ambientales como las estaciones anuales, foto periodo,

temperatura y cambios endógenos; controlan la secreción de melatonina; la investigación demuestra que a partir de los 30 años los seres humanos presenta una disminución en la síntesis de melatonina (18).

La glándula pineal, ubicada en el epitalamo entre ambos tubérculos cuadrigeminos superiores, recibe información sobre la luz del ambiente a través de la vía retina -núcleo supraquiasmático- proyecciones descendientes autonómicas a la columna intermedio cervical -ganglios simpáticos cervicales superiores- inervación simpática posganglionar pineal.(23)(24) La melatonina se sintetiza a partir del triptófano en la glándula pineal a través de la hidroxilación y descarboxilación a la serotonina, y N-acetilación y O-metilación de la serotonina a la melatonina; (23)(25) es convertida en melatonina por un proceso enzimático de dos etapas, la serotonina- N -acetil transferasa, que es la enzima limitante para la síntesis de la melatonina, y hidroxindol- O -metil transferasa. Los ARNm que codifican estas enzimas se expresan con un ritmo biológico de día y noche en la glándula pineal. La síntesis de la melatonina se inicia por la unión de norepinefrina a los receptores adrenérgicos β_1 , con la posterior activación de la enzima adenilato ciclasa en la célula pineal, con efectos que aumentan el AMP cíclico (AMPC) para poder lograr este proceso. Además, la síntesis de melatonina depende de la disponibilidad de triptófano; otros factores nutricionales podrían influir en la síntesis de

melatonina, por ejemplo, el estado de folato y vitamina B6.(26)

La variación lumínica y oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula, en la fisiología de los ritmos biológicos; se entiende que la melatonina abre las puertas del sueño con el objetivo de inhibir la actividad promotora de la vigilia del núcleo supraquiasmático. (23)(25) **(Ver figura No 1)**

Al hablar de lesiones del núcleo supraquiasmático se logró comparar algunos efectos lesivos en ratas, porque se pierde la regulación en un período de 24 horas de liberación de corticoesteroides, alimentación, hidratación, actividad motora y respuestas neuro endocrinas. (27)

En la etapa evolutiva del hombre su supervivencia dependía de dos puntos importantes como: la actividad del sistema nervioso simpático y de la glándula suprarrenal; estos dos sistemas se encuentran relacionados en los procesos de estrés, estableciéndose esta como una respuesta del organismo que surge por un estímulo físico o síquico. Las características del síndrome de estrés son: reacción de alarma aguda, fase de resistencia, fase de agotamiento que depende de los fenómenos de resistencia y persistencia del estímulo.(28)(2) La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) pertenece a una familia de hormonas de estrés, cuya actividad en los ritmos circadianos desencadena la síntesis de cortisol, este permite la supervivencia en situaciones de estrés.(2)

MELATONINA

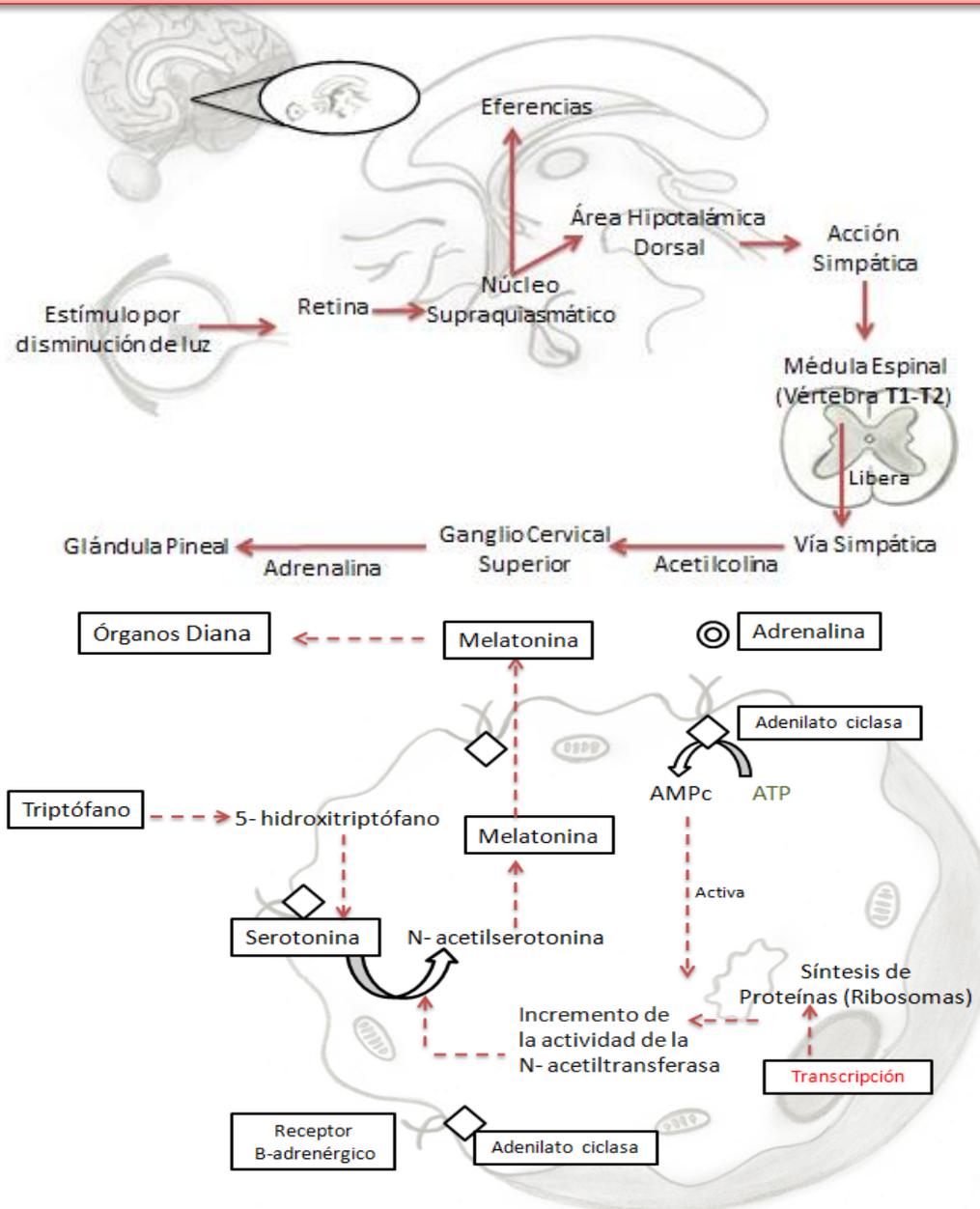


Figura No 1. La glándula pineal compuesta por pinealocitos debe ser estimulada a través de la adrenalina, adenilciclase y serotonina, que finalmente activa la síntesis de melatonina, que es la hormona de la glándula pineal que interviene en los procesos relacionados al ritmo circadiano.

Prácticamente todas las funciones homeostáticas tienen regulaciones en ritmos circadianos que ejecutan osciladores de control en ciertas respuestas celulares en tejidos y sistémicas.(27) Se requieren de dos mecanismos de adaptación para sobrevivir al medio externo: a) la homeostasis reactiva que lo habilita para generar una respuesta apropiada ante los cambios (29) b) la homeostasis predictiva que genera respuestas de tipo correctivo; esta permite al organismo prever el momento de probable aparición de estímulos a lo largo del tiempo e iniciar respuestas correctivas adecuadas y así la existencia de variaciones rítmicas de las funciones fisiológicas (ritmo biológico). (7)(30)(31)

El cerebro es el responsable del sueño, porque se encarga de inducir respuestas que estimulan el estar activo o inactivo; además la acción de procesar, está conectada con la manifestación externa de ciertos procesos que tienen un lugar independiente con acciones simultáneas que vinculan al tiempo y las relaciones que puede ejecutar el cerebro entre sí; el hecho de saber que los ritmos biológicos son reversibles, permite diferenciar los estados de coma, anestesia e hibernación.(3)

Los estudios realizados sobre el sueño, han mostrado el interés en correlacionar las características del dormir con aspectos como: funciones cognitivas, laborales, académicas de los seres humanos; en algunos trabajos experimentales se ha logrado evidenciar la influencia de los ciclos de sueño en niños, jóvenes y adultos con el objetivo de relacionar la

ciclicidad del día/noche en eventos biológicos, afectivos, sociales y cognitivos. (19)(32)(33)(34).

Aspectos históricos

La cronobiología estudia las características de la materia viva en el transcurso del tiempo, (35) con la participación de la luz, el medioambiente y la alimentación.(36)(16)(37) Los trastornos referentes a los procesos de alimentación dependen de múltiples factores: ambientales, psicológicos, biológicos que afectan al ritmo circadiano; estos depende de un reloj interno sincronizado por un periodo de 24 horas , este ritmo actúa sobre estructuras moleculares como las adipocinas y hormonas que controlan el proceso de alimentación; se ha demostrado que las emociones negativas o el estrés se asocian con irregularidades en la ingesta de alimentos, se conoce que la leptina o la grelina (péptidos) son responsables de los desórdenes alimenticios; estudios establecen que durante los fenómenos de estrés los valores de grelina y de cortisol plasmático aumentan en concentración. (38)(39)

Desde los tiempos remotos el hombre ha organizado sus actividades basándose en ritmos luz-oscuridad obedeciendo a los movimientos de rotación terrestre, condicionándole el desarrollo de actividades durante las horas de luz, mientras que el reposo se realizaba durante las horas de oscuridad. Gracias a la invención de la lámpara incandescente el ser humano pudo desarrollar actividades laborales durante la noche. (40)(41)(42)

En el siglo XVIII, se inician las primeras descripciones sobre la ritmicidad de los procesos biológicos, fueron estudiadas inicialmente en plantas y a comienzos del siglo pasado los estudios experimentales se extendieron a las especies animales. A finales del siglo XIX se describió estudios sobre los ritmos diarios de temperatura en trabajadores o soldados durante sus jornadas, por tanto este estudio relacionaba los estímulos corporales que se generan en estado vigil o de sueño. (7)

Desde el año 1959 se realizaron trabajos científicos que evidenciaban que el ritmo circadiano genera una gran influencia sobre el pH urinario, este fenómeno podría explicar el proceso de litogénesis (cálculos urinarios).(41)

En 1960 se crea una nueva disciplina biológica llamada la cronobiología y 11 años más tarde, aparece la cronobiología médica. (30)

En el año 2007 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) determinaron que la disrupción del ritmo circadiano es una probable causa de cáncer en humanos. (43)

Aspectos genéticos en el reloj maestro

A través del tiempo se resalta el mecanismo molecular del reloj orgánico, no deja de involucrar las interacciones de señales positivas y negativas que regulan la transcripción rítmica de los genes reloj maestro, se entiende que este grupo de genes se encarga de controlar la actividad circadiana en todos los seres vivos.(44)

La mosca (*Drosophila melanogaster*) conocida como la mosca de la fruta, permitió gracias a estudios identificar

genes que se involucran en los procesos del ritmo circadiano; estos genes participan en acciones de regulación al iniciar, crear ritmos biológicos coordinados y mantener el sistema de sueño vigilia en insectos. Años más tarde se tomó la decisión de clonar estos genes homólogos en los mamíferos (hámsteres), por lo tanto se encontraron nuevos genes que se son denominados: Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Clock, Bmal1, Caseína cinasa-Ie (CkIe) y Rev-Erb.(45)

El gen PER está asociado al control del tiempo (Lo que concierne los ritmos circadianos), el producto de este gen es una proteína nuclear que no tiene parecido con un factor de transcripción, la síntesis y la acumulación tanto del ARN mensajero como de la proteína siguen un ritmo circadiano.(45) (27)

Se ha logrado poner en evidencia que el gen PER esta exclusivamente relacionado con los ritmos biológicos. De hecho cuando se logra suprimir este gen tiene mayor efecto en los ritmos circadianos; los cambios más apreciables es a nivel de la actividad del sistema locomotor y en los ritmo ultradianos.(45)(27)

Sistema endocrino en el ritmo circadiano

Los mamíferos expresan ritmos circadianos tales como: Ciclo sueño-vigilia, regulación de la temperatura corporal, síntesis de melatonina y cortisol. (18)

Todas las hormonas del organismo presentan ciclos secretorios; estos están regulados por los ritmos y tiempos de luz, oscuridad, sueño- vigila, actividad autonómica, entre otros procesos. Son varias las hormonas que se sintetizan siguiendo el ritmo que marca el ciclo

sueño-vigilia, el cual presenta fluctuaciones de manera episódica. (1)

El eje hipotálamo hipofisiario se considera el responsable en la interacción de procesos nerviosos-expresión hormonal. Se reconoce al hipotálamo como el coordinador y eje principal que impulsa mecanismos de reloj biológico; el hipotálamo tiene un papel fundamental en la regulación de varias conductas que participan en la homeostasis, es este caso son: la hidratación, alimentación y controlador de la temperatura corporal. El hipotálamo es considerado un sistema de servo control que integra estímulos externos e internos para evaluar el estado del sistema orgánico. (1)

La relación sueño-vigilia es de gran importancia en tres subdivisiones hipotalámicas: 1) hipotálamo anterior (Núcleos supraquiasmático y gabaérgicos) con el sistema gabaérgico que inhibe el núcleo pré óptico ventrolateral del hipotálamo anterior que tiene acciones de inicio y mantenimiento del sueño no REM, 2) hipotálamo posterior (Núcleo túberomamilar histaminérgico) en el que los núcleos histaminérgicos están activos durante la vigilia, 3) hipotálamo lateral (hipocretinas activas en vigilia).(21)

El ritmo circadiano gobierna la secreción del glucocorticoide cortisol, los corticoides son transportados en sangre de manera libre o unidos a la transcortina (principal hormona de transporte). El proceso catabólico de los corticoides se realiza principalmente en el hígado, reconociendo también al riñón, musculo, como órganos que realizan esta función.(46) La vida media de los

glucocorticoides oscila entre 80 a 120 minutos, después de su catabolismo hepático, los esteroides son eliminados por la orina en forma de conjugados; reabsorbidos por el intestino a través de la circulación entero hepática y des conjugados por las bacterias para luego ser eliminados por heces. Se entiende que para preparar al cuerpo y lograr entrar en estado de sueño, el cortisol disminuye con el objetivo de crear relajación muscular y formar sensaciones de cansancio, así mismo la adrenalina y la noradrenalina descienden sus concentraciones; para volver a entrar en el proceso de despertar, el cortisol, adrenalina y noradrenalina aumentan sus concentraciones en sangre para permitir tener los músculos y el cerebro activos en estados de alerta, para eso el metabolismo estimula la glucólisis (degradación de la glucosa).(47)

Si al dormir no se contara con un sistema nervioso central, procesos neuroendocrinos y neuro vegetativos, no se lograría regular las necesidades metabólicas y los procesos de eliminación de desechos del cuerpo; además tener periodos de sueños sin la ayuda de estos sistemas alterara el equilibrio funcional, pues se adopta en un estado de reposo y desconexión parcial simultánea del control de la conciencia. Los procesos neuroendocrinos bioquímicos y fisiológicos son hoy en día los relojes y responsables del equilibrio metabólico con relación al ritmo circadiano, los estudios experimentales relacionaron la expresión del péptido natriurético auricular tipo A y B con el ritmo circadiano y con la actividad del sistema nervioso simpático, estos fenómenos

demonstraron que los péptidos aumentan la concentración durante las fases de oscuridad.(48) (49).

En el eje hipotálamo- hipofisario-adrenal; el núcleo supraquiasmático materno se encarga de la secreción de melatonina, esta se transmite a través de la placenta e activa el reloj biológico fetal. La corteza de la glándula suprarrenal secreta cortisol fetal que puede actuar sobre la placenta, reduciendo la

formación de progesterona y aumentando la secreción de estradiol. Esta diferencia en la relación estradiol/progesterona produce dos efectos biológicos, el estradiol incrementa los niveles de prostaglandina y por otro lado aumenta los receptores para oxitocina, importante para la dilatación cervical previa al parto y las contracciones uterinas. (50)(51) (Ver figura No 2)

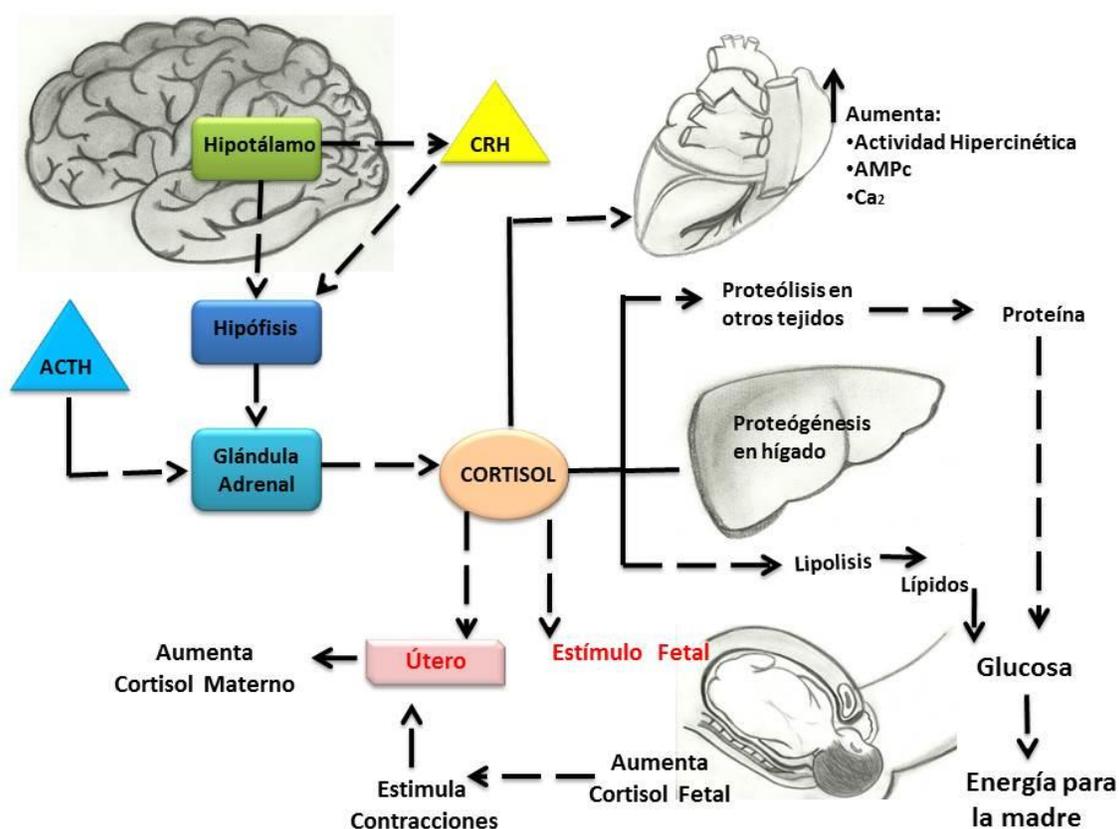


Figura No 2. Se muestra la relación del eje hipotálamo- hipofisario- adrenal, y la producción de sus respectivas hormonas que permiten generar varias respuestas biológicas en ciertos órganos blanco como el corazón, hígado, útero y en etapas de gestación.

Cuando hay poca luz, se libera melatonina e indica que es momento para preparar el dormir; el sistema endocrino, actúa como un controlador de concentraciones, las estadísticas describen que alrededor de las 10 pm de la noche, se crea un primer impulso de liberación de hormonas que estimulan el sueño y control de disminución de otras, en este caso el primer pico de melatonina produce la necesidad de dormir, pero el cuerpo no se queda ahí, necesita otro pico para controlar el sueño entre las 2am y 3 am de la madrugada, además el hipotálamo baja la temperatura para que

se mantenga el reposo y se cree un mayor deseo de dormir.(1)

La melatonina regula no solamente los ritmos circadianos, estados del sueño, envejecimiento(16), afecciones cardiovasculares y desordenes de tipo afectivo. También se le atribuye acciones anti inflamatorias, anti hipertensión, antineoplásicas a través de los siguientes mecanismos: anti angiogénico, antimitótico y anti oxidante, bloquea los receptores estrogénicos e inhibe la aromatasas y actúa como agente inmunomodulador.(52)(53)(53) (Ver figura No 3)

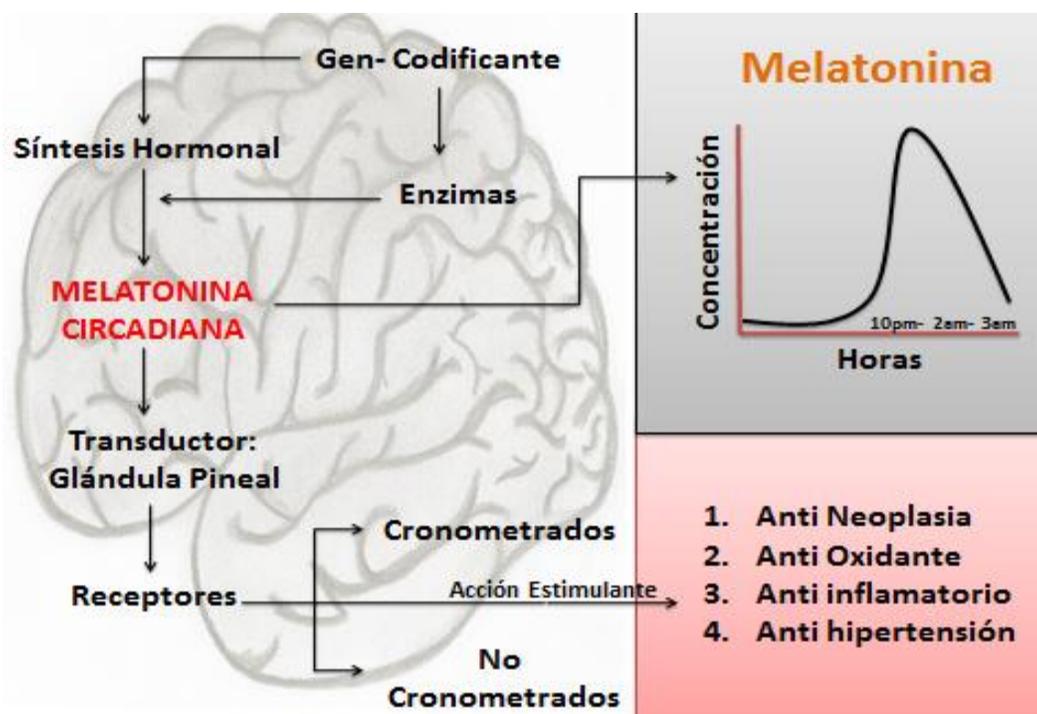


Figura No 3. Cuando se habla de los efectos de la melatonina en la oscuridad, existen receptores que están coordinados por ciertas horas y estímulos (cronometrados) y no coordinados por tiempos de luz y oscuridad (no cronometrados), que tienen acciones estimulantes positivas para la homeostasis del organismo.

La melatonina es un secuestrador de radicales libres, se considera más potente

que la vitamina E. La melatonina neutraliza directamente los radicales de

oxígeno y otros hidroxilos altamente tóxicos. Además aumenta los niveles de varias enzimas antioxidantes incluyendo la superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. Por otra parte, la melatonina inhibe la enzima de óxido nítrico sintasa. En estudios experimentales apoyan la idea de que el estrés oxidativo es un componente significativo de las enfermedades específicas del cerebro, esta hormona protege contra la neurodegeneración. (26)

Investigaciones de los últimos años han demostrado que la melatonina actúa como neuro protector y cronobiótico, sincronizador del citoesqueleto, por tanto el tratamiento a partir de melatonina podría tener relevancia en enfermedades neuro siquiátricas.(18)(54)

LA IMPORTANCIA DEL RITMO CIRCADIANO EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

El ritmo circadiano tiene influencia en algunas enfermedades neurodegenerativas como: enfermedad de Alzheimer, ansiedad, esquizofrenia, trastorno bipolar. Investigaciones recientes han demostrado que cambios en los receptores de membrana de las células nerviosas o alteraciones de los segundos mensajeros, condicionan respuestas anormales que llevan al desarrollo del síndrome bipolar. Este síndrome genera síntomas maníacos o depresivos, alteraciones en el comportamiento, cambios de humor y en el ritmo circadiano. El grupo de receptores que se relacionan con el síndrome bipolar son: noradrenérgicos, histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos,

serotoninérgicos; que activan y modulan iones a través de canales de membrana (55). El Parkinson y la esquizofrenia crónica mostraron una disminución de la síntesis de melatonina.(32)(56). La Depresión mayor se presenta como síntoma clásico alteración en el sueño.(57)(58)

No se puede desconocer la interrelación del ritmo circadiano con el ejercicio; el descanso y la ejercitación del cuerpo, permiten que el organismo entre en procesos metabólicos de eliminación activa de desechos, renovación y proliferación de tejido muscular, angiogénesis, disminución de radicales libres y estimulación cardio-pulmonar; el sistema endocrino estimula hormonas que permiten el crecimiento, aumento de masa muscular, regeneración celular y aumento de cicatrización(2)(58) El ritmo circadiano permite al organismo sintetizar entre 10 y 20 mg de cortisol, cuyo pico máximo es en horas de la mañana, esto en ausencia de estrés y los sistemas orgánicos en equilibrio emocional, por esta razón, el dormir bien y el ejercicio contribuyen al organismo a crear un regularidad endocrina. Pacientes sometidos a estrés farmacológico con glucocorticoides que se utilizan como anti inflamatorios en muchas lesiones músculo esqueléticas presentan cuadros de osteólisis; estos enfermos se benefician mucho a través del ejercicio que permite la osteogénesis.(59)

RITMO CIRCADIANO Y SITUACION LABORAL DEL PERSONAL DE SALUD

En algunos hospitales se presenta una modalidad de trabajo basada en jornadas

laborales diurnas y nocturnas, esto se deriva de la necesidad de mantener una constante atención a los pacientes; este sistema de trabajo genera riesgos para la salud de los empleados; algunas investigaciones científicas han señalado que el turno laboral nocturno influye en los estados de salud como: cambios de hábitos en alimentación, reducción de la magnitud de las oscilaciones ultradianas y circadianas, cambios en las concentraciones de leptina (hormona del control del apetito) (8) o de insulina (hormona hipoglucemiante).(8)(60) La condición de la jornada laboral nocturna puede generar un mayor riesgo de obesidad, sobrepeso, resistencia a la insulina, diabetes y patologías cardíacas.(61)(62)(63).

Se presentan diferentes alteraciones en el ritmo biológico de sueño/vigilia en individuos que están involucrados al servicio en el área de la salud en horario nocturno y situaciones de estrés; estudios en enfermeros de un hospital de Brasil, reflejaron cambios en el reloj biológico, lo cual les generó una serie de variables en el aspecto físico, ergonómico y sicosocial. (64).

No se puede olvidar que los riesgos profesionales abarcan el campo de los anestesiólogos (Latinoamérica), debido a que tienen largas horas diurnas/nocturnas de ambiente laboral que son generadores de estrés, a esto se le suma el hecho de que poseen escasas oportunidades de tener un descanso adecuado, estos calendarios laborales

pueden generar efectos sistémicos; alteraciones en el ritmo circadiano, sueño y fatiga. Por tanto genera un tipo de onda expansiva que refleja el rendimiento del anestesiólogo y la seguridad del paciente. Cambios en el ritmo circadiano, determinan un patrón de desincronización de la vida, que se muestra en alteraciones del sistema digestivo, cardiovascular, patrón de sueño, síntesis de adrenalina, comportamiento y modificaciones de actividad hormonal. La privación del sueño genera desórdenes gastrointestinales, siconeuróticos y cognitivos, todo esto contribuye al error humano. Estadísticas demuestran que el 60% de los errores en cuidados anestésicos se deben a la fatiga; 86% de los errores en el manejo clínico en cuidados anestésicos, 6% a incidentes críticos de anestesia, 10% de errores a la mala administración de fármacos. (65) **(Ver figura No 4)**

Hay evidencia que relaciona el aumento de morbimortalidad en el ser humano con las horas de sueño; ya que dormir más de ocho horas o menos de siete horas al día, trae consigo efectos adversos sobre la salud, esto es debido a alteraciones en los ritmos circadianos. (61).

Evaluar el eje hipotálamo hipofisario-adrenal (HHA) puede ser útil en algunas situaciones clínicas como: alteraciones cognitivas, situaciones de estrés, ansiedad, síndrome de pánico, fatiga nocturna.(66)

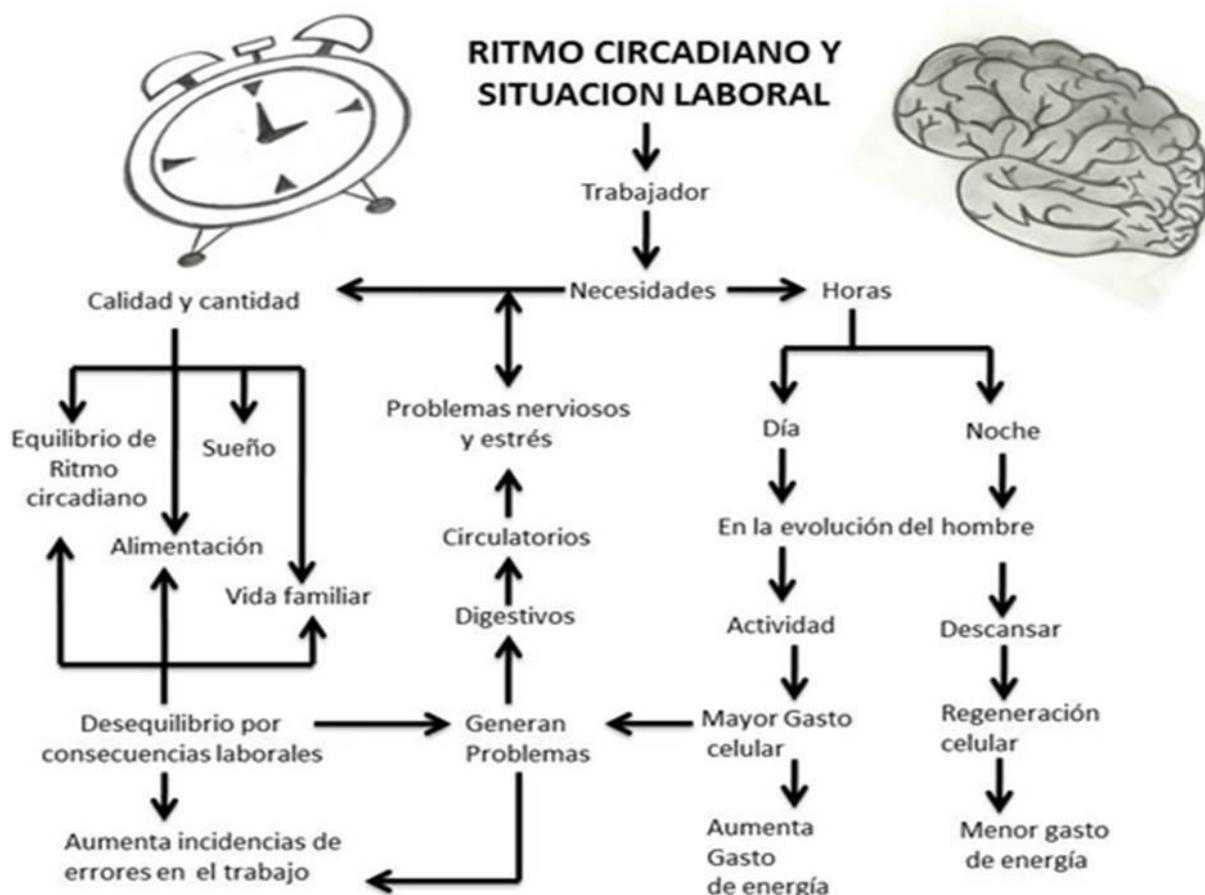


Figura No 4. El ritmo circadiano genera cambios en los patrones de comportamiento laboral, estos implican lesiones en sistemas: digestivo, cardiovascular, SNC y en la regeneración celular.

Conclusiones

Los Cambios en el ritmo circadiano, determinan un patrón que necesita ser corregido para evitar alteraciones del sistema digestivo, cardiovascular, patrón de sueño, síntesis de adrenalina, comportamiento y modificaciones de actividad hormonal. La influencia de la melatonina y los ritmos biológicos en la homeostasis merecen seguir ampliando su campo de investigación debido a que pueden contribuir a nuevos blancos farmacológicos.

Existen varias líneas de investigación que apuntan a una compleja red de asociaciones temporales en las interacciones entre la melatonina, la temperatura corporal y el sueño; que constituyen acciones fundamentales en la fisiología de cualquier ser humano a la hora de hablar de posibles alteraciones que sean por el exceso o ausencia de sueño.

Perspectivas de investigación

- La cronobiología, la crono farmacología y crono toxicología

son áreas del conocimiento con gran impacto a investigaciones futuras para diseñar fármacos cuya aplicación tenga como punto de partida la actividad circadiana. De la misma forma el estudio de los tóxicos y la actividad circadiana cobra gran importancia actualmente en un mundo de gran actividad con productos tóxicos.

- En el área de neurociencias la actividad circadiana presenta una buena perspectiva de investigación en la parte de neurofisiología y enfermedades neurodegenerativas.

- La endocrinología requiere de investigaciones que relacionen al ciclo sueño-vigilia con los fenómenos metabólicos del organismo con el objetivo de crear nuevos tratamientos.
- Las alteraciones del ciclo sueño-vigilia en el área de la salud requieren más atención por parte de la comunidad científica y gubernamental para evitar en un futuro que estas se conviertan en un problema de salud pública y ocupacional.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al Dr. Alfredo Grueso Torres del departamento de morfología de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad del Cauca y a la Sra. María Cristina Ocampo Martínez, por su apoyo incondicional para la realización del presente trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Perla David., Blanco Margarita., Pedemonte Marisa., Velluti Ricardo. TS. Medicina del Sueño. 1st ed. Mediterraneo, editor. Buenos Aires; 2008. p. 54, 105, 326.
2. Marta L. Tavares., Jose M. Soares Fortunato. AFLM. Stress – Respostas Fisiológicas e Fisiopatológicas. Revista Portuguesa de Psicossomática. 2002;2(2):61 – 65.
3. Alberto B- Houssay. HC. Fisiología Humana de Houssay. Primera. Ateneo, editor. Argentina: Ateneo; 2002. p. 1048, 1009, 546, 632, 692, 263, 1010.
4. M Rosa Peraita Adrados. Normal and Pathological Sleep in Man. Revista A.E.N. Vol. 1987;7(23):557-75.
5. Juan Capel., Rafael Lozano, Jose M- Martinez Zaater. JA-J. Ritmos y Relojos Circadianos de las Plantas. Revista Científica y Técnica de Ecología y Medio Ambiente. 1998;1(1):9, 17.

6. Felipe Silva- C. Trastornos del Ritmo Circadiano del Sueño: Fisiopatología, Clasificación y tratamientos. *Revista Memoriza*. 2010;7:1-13.
7. Tresguerres J, Lugo E de. *Fisiología humana*. Tercera Ed. Madrid, España.: Editorial McGraw-Hill; 1992. p. 789- 435.
8. Dvorkin, M., Cardinali D. Best & Taylor *Bases Fisiologicas de la Práctica Médica*. 13a Edició. Montevideo, Uruguay: Editorial Médica Panamericana; 2003.
9. Gladys S- Martinez. Regulación circadiana del comportamiento : diferencias entre especies diurnas y nocturnas. *Univ. Psychol.,*. 2009;8(2):487-96.
10. Therese Vanden Driessche. *The Redox State and Circadian Rhythms*. Springer-Sciecie Business Media , B.V-. 200AD;1(1).
11. Navarro X. P. Fisiología del sistema nervioso autónomo. *Medwave*. 2001;35(6):553-62.
12. Denis Martinez., Maria do Carmo Sfreddo Lenz. LM-B. Diagnosis of circadian rhythm sleep disorders. *J Bras Pneumol*. 2008;34(September 2007):173-80.
13. F. SD. *Age and Circadian Rhythms*. Estados Unidos; 1992. p. 65-8.
14. Erhard Haus. Chronobiology in the endocrine system. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007;01(001):985-1014.
15. Elena Miró., M. Angeles Iañez. MCC-L. Patrones de sueño y salud. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/ International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2002;2(2):301- 326.
16. Lorena Teresinha Consalter Geib., Alfredo Cataldo Neto., Ricardo Wainberg. MLN. Sono e envelhecimento. *R. Psiquiatr. RS*. 2003;25(3):453-65.
17. Gilson Hélio Toniollo., Wilter Ricardo Russiano Vicente., Claudio Alvarenga de Olivera. JCN. Evaluation of thyroxine (T4) and progesterone-17- α -OH circadian rhythm in swine female. *Braz. J. vet. Res. anim. Sci*. 1998;35(4):195-7.
18. Graciela Jiménez- Rubio., Héctor Solís - Chagoyán., Aline Dominguez- Alonzo. GB-K. Alteraciones del ciclo circadiano en las enfermedades psiquiátricas: papel sincronizador de la melatonina en el ciclo sueño-vigilia y la polaridad neuronal. *Salud Mental*. 2011;34(2):167-73.

19. Isable Perez- Olmos., Cludia Talero- Gutiérrez., Rodrigo González- Reyes. CBM. Ritmos circadianos de sueño y rendimiento académico en estudiantes de medicina. Rev. Cienc. Salud. Bogotá (Colombia). 2006;4(1):147-57.
20. Hyoungkyu Kim JJ. A computational model of Suprachiasmatic Nucleus (SCN) for circadian rhythm modulation based on ion channel conductance and calcium dynamics. Bio Med Central., Neuroscience. 2010;11(Suppl 1):160.
21. Flávio Aloé., Alexandre Pinto de Azevedo. RH. Sleep-wake cycle mechanisms Mecanismos do ciclo sono-vigília. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(11):33-9.
22. Ana Adan . GP. Funciones y potencial terapéutico del óxido nítrico en el sistema nervioso central. Psicothema. 2005;17(2):275- 280.
23. Griefahn- B., Bröde-P., Remer-T BM. Excretion of 6-Hydroxymelatonin Sulfate (6-OHMS) in Siblings during Childhood and Adolescence. Neuroendocrinology. 2003;78(1):241-3.
24. M- Mila Macchi. JN-B. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Frontiers in Neuroendocrinology. 2004;25(1):177-95.
25. Perumal-Pandi., Zisapel- N ., V-Srinivasan-V. CD. Melatonin and sleep in aging population. Exp- Gerontol.,. 2005;40(12):11-25.
26. Bruno Claustrat., Jocelyne Brun. GC. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. Sleep Medicine Reviews. 2005;9(1):11-24.
27. Eric R -Kandel., James- H- Schwartz. TM-J. Neurociencia y Conducta. 1st ed. Madrid; 1998. p. 463- 135 - 245.
28. Silvia Nogareda Cuixart. Fisiología del estrés. 1992. p. 1- 5.
29. SAVALnet. Estrés y Respuesta Inmune. savalnet. 2003. p. 1-7.
30. Manuel Ángeles- Castellanos., Katia Rodriguez., Roberto Salgado. CE. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. Rev Fac Med (UNAM). 2007;50(6):238-41.
31. Leise. TL-. Wavelet analysis of circadian and ultradian behavioral rhythms. Journal of circadian rhythms. 2013 Jan;11(1):5.

32. Edmundo Rosales., Martha Egoavil., Claudia La Cruz. JR de C. Somnolencia y calidad del sueño en estudiantes de medicina de una universidad peruana. *An Fac Med Lima*. 2007;68(2):150–8.
33. Juan Carlos Sierra., Carmen Jiménez- Navarro. JDM-O. Calidad del Sueño en estudiantes Universitarios: Importancias de la Higiene del sueño. *Salud Mental*. 2002;25(6):35– 43.
34. M-Walker. J. *Circadian Rhythms: Methods and Protocols*. Primera. Rosato E, editor. Humana Press Inc. 2007. p. 26– 78.
35. Adrán Ocampo- Garces., Javiera Castro- F. DE. Mecanismos neurales en el control del dormir. *Rev. Hosp. Clinic*. 2012;23(1):5–12.
36. Danyella Silva Pereira., Sergio Tufik. MP. Timekeeping molecules: implications for circadian phenotypes. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;31(1):63–71.
37. Milva Maria Figueiredo de Martino., Claudia Aparecida Rosa de Silva. SAM. Study of a group of shift workers' chronotype. *Saúde Ocupacional*. 2005;30(11):18–25.
38. Fabiana Bernardi., Ana Beatriz Cauduro Harb., Rosa Maria Levandovski. MPLH. Transtornos alimentares e padrão circadiano alimentar: uma revisão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – APRS*. 2009;31(51):170–6.
39. Ana Beatriz Cauduro Harb., Wolnei Caumo., Priscila Raupp. MPLH. Síndrome do comer noturno : aspectos Night eating syndrome : conceptual , therapeutic aspects. *Rev. Nutr., Campinas,.* 2010;23(1):127–36.
40. Karine Gracinda da Silva Xavier. HHV. Aspectos cronobiológicos do sono de enfermeiras de um hospital universitário. *Rev Bras Enferm, Brasília,.* 2012;65(1):135–40.
41. R-A Medina López., J-Ribas Serna. F-GM. Efectos de la Diuresis Acuosa Sobre el pH Urinario de los pacientes Litiásicos Recidivantes. *Actas Urol Esp*. 2003;27(5):361–9.
42. Harold B- Dowse. Maximum entropy spectral analysis for circadian rhythms: theory, history and practice. *Journal of circadian rhythms*. 2013 Jan;11(1):6.
43. Lara G- Sigurdardottir., Unnur A., Valdimarsdottir., Katja Fall., Jennifer R- Rider., Steven W- Lockley., Eva Schernhammer. LA-M. Circadian Disruption, Sleep Loss, and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. *American Association for Cancer Research*. 2012 Jul;21(7):1002–11.

44. Sebastian Martinek., Susan Inonog., Armen S- Manoukian. MW-Y. A role for the segment polarity gene shaggy/GSK-3 in the Drosophila circadian clock. *Cell*. 2001 Jun 15;105(6):769-79.
45. Fabiola Hernández-Rosas. JSG. Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *Archivos de Medicina*. 2010;6(23):1- 9.
46. T- Benesova., R- Pfeiffer., F- Macaluso., C- Calles., E- Fritsche., J- Abel., J- Krutman. P-S. The circadian rhythm of primary dermal fibroblasts affects infrared-A-induced gene expression. *Cell Communication and Signaling*. 2009;7(1):A55.
47. Ma- Dulce- Brousset Hernández- Jauregui., Francisco Galindo Maldonado., Ricardo A- Valdez Pérez., Marta Romano Pardo. AS de A. Cortisol en saliva, orina y heces: evaluación no invasiva en mamíferos silvestres. *Vet. Méx*. 2005;36(3):325 - 337.
48. Satoru Takeuchi. HN. Circadian rhythms of serum atrial natriuretic peptide. *Acta neurochirurgica*. 2011 May;153(5):1153.
49. Augusto Paranhos-Jr., Koji Okada., Paulo Augusto de Arruda Mello., Joao António Prata Jr. DG. Lack of circadian change of concentration of C-type natriuretic peptide in rabbit aqueous humor. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2006;69(5):715-7.
50. Luis Cabero Roura., D- Saldivar Rodríguez. E-C. Obstetricia y Medicina Materno-Fetal. Primera Ed. Panamericana EM, editor. Buenos Aires; 2007. p. 207-10-305.
51. G- Escames. D-AC. Melatonina , análogos sintéticos y el ritmo sueño / vigilia. *REV - NEUROL*. 2009;48(5):245-54.
52. Francisco Javier Fresneda Moreno., Jose Carlos Gómez Santana. HBQ. Riesgo de cáncer de mama en trabajadoras de turno nocturno *Breast. Med Segur Trab*. 2013;59(230):146-58.
53. Cecília Da Silva Ferreira., Carla Cristina Maganhin., Ricardo Dos Santos Simões., Manoel João Batista Castello Girao., Edmund Chada Baracat. JMS-J. MELATONINA: MODULADOR DE MORTE CELULAR. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(6):715-8.
54. Russel J- Reiter. GB-K. Melatonin reduces neuronal loss and cytoskeletal deterioration: implications for psychiatry. *Salud Menta*. 2009;32(3):3-11.
55. Rodrigo Machado- Vieira., Rodrigo A- Bressan ., Benício Frey. JC-S. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Rev. Psiqu. Clín*. 2005;32(1):28-33.

56. Joaquín Durán -Cantolla., (GES) GE de S. Consenso Nacional sobre el Síndrome de apneas- Hipopneas del sueño. 2005. p. 162.
57. Ahmed BaHammam. P-P. Interfacing sleep and aging. *Frontiers in Neurology*. 2010;1(132):1-2.
58. Moo Estrella- J., Valencia Flores-M., R-Uloa., F-Ostrosky Sollis. IRL. Estructura del sueño y funciones ejecutivas en niños con depresión. *Salud Mental.*, 2011;34(5):459-68.
59. Rodolfo Pessato Timoteo. DSF de AV dos S. Atividade física contra redução da massa óssea induzida por glicocorticoides. *ConScientiae Saúde*. 2009;8(11):139- 144.
60. E- Peschke. D-P. Evidence for a circadian rhythm of insulin release from perifused rat pancreatic islets. *Diabetologia*. 1998 Sep;41(9):1085-92.
61. Marcela Ruiz de la F., Maria Trinidad Cifuentes -M., Orieta Segura -B., Pamela Chavarria-S. XSR. Estado Nutricional de Trabajadores Bajo Turnos Rotativos o Permanentes. *Rev Chil Nutr Vol*. 37,. 2010;37(4):446 - 454.
62. Takashi Uzu., Masayoshi Sakaguchi ., Yukiyo Yokomaku., Shinji Kume., Masami Kanasaki., Keiji Isshiki., Shin-ichi Araki. TS. Effects of high sodium intake and diuretics on the circadian rhythm of blood pressure in type 2 diabetic patients treated with an angiotensin II receptor blocker. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2009 Apr 14;13(4):307-307.
63. E-Hagström Toft., J- Bolinder., U- Ungerstedt. A. A circadian rhythm in lipid mobilization which is altered in IDDM. *Diabetologia*. 1997 Sep;40(9):1070-8.
64. Rosângela Marion da Silva., Carmem Lúcia Colomé Beck., Laura de Azevedo Guido., Luis Felipe Dias Lopes. JLG dos S. Análise Quantita da Satisfacáo Profissional dos Enfermeiros que atuam no período nocturno. *Texto Contexto Enferm, Florianópolis*. 2009;18(2):298- 305.
65. Gustavo Calabrese. Implicaciones laborales en el anesesiólogo. *Col. Anest*. 2005;33(187):187-94.
66. Margaret Castro. AC-M. Análise Crítica do Cortisol Salivar na Avaliação do Eixo Hipotálamo- Hipófise-Adrenal. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(4):358-67.