

Tic-tac, tic-tac: ¿qué hora es en el cerebro?

La cronobiología es la disciplina que estudia los ritmos circadianos que regulan nuestro reloj interno y los ciclos vitales, los de la actividad y el descanso. Los horarios y los hábitos, y sobre todo la luz solar, son el minuterero que acompaña y regula nuestra actividad cerebral

El tiempo, con su paso inexorable, lo envuelve todo con su halo de misterio. Sabemos que al día le sigue la noche, y a la primavera, el verano, el otoño y el invierno, y vuelta a empezar. En cambio, a la niñez le sigue la adolescencia, la juventud, la madurez, la vejez y... no hay marcha atrás. A pesar de que muchos de los fenómenos de la naturaleza son cíclicos, al menos a escala humana, nuestro tiempo individual se mueve siempre hacia el futuro, y el pasado solo pervive en nuestra memoria –hasta que la perdemos–. Ni siquiera el hecho de que el tiempo sea relativo, como demostró Einstein en la teoría de la relatividad, altera estas apreciaciones, al menos a nivel de la percepción humana. Tal vez por eso el tiempo ha sido siempre un tema trascendental para la humanidad, y se ha tratado desde disciplinas muy diversas: física, filosofía, psicología, teología, biología e incluso bellas artes y poesía. Podríamos argumentar que el tiempo es algo externo a nuestro ser: el día y la noche se deben a la rotación de la Tierra, y las estaciones al movimiento de gravitación de nuestro planeta alrededor del Sol. Sin embargo, el tiempo es tan importante para nosotros que, más allá de los cambios externos, llevamos estos ciclos interiorizados en el cerebro, e incluso en los genes. Los denominamos ritmos circadianos o circadianos, vocablos derivados del latín que significan, textualmente, alrededor del día. La ciencia que los estudia es la cronobiología.

El ‘jet lag’ y el bronceado caribeño Para ver hasta que punto llevamos interiorizado el tiempo, analicemos un caso muy sencillo y habitual: las vacaciones. Imaginemos que hemos tenido un buen año y decidimos ir, por ejemplo, al Caribe. Cuando llegamos sus anheladas playas o a cualquier otra destinación cuyo huso horario presente una diferencia de cuatro o más horas respecto al nuestro, lo primero que notamos es el *jet lag*; nos sentiremos cansados, nos costará coger el sueño o nos despertaremos insólitamente temprano por la mañana. Alguien podría pensar que tal vez sólo sea cuestión del cansancio acumulado por el viaje, pero la razón principal reside en el reloj interno de nuestro cerebro.

A pesar del *jet lag*, o a causa de él, nos tumbamos en la playa para broncearnos. La exposición de la piel a los rayos solares activa la producción de melanina, un pigmento oscuro. Aparentemente, eso sería suficiente para broncearnos, siempre bien protegidos por una buena loción solar. Sin embargo, los melanocitos, las células de la piel que producen la melanina, siguen su propio ritmo interior, independiente de la exposición al sol. Las primeras horas del día producen más melanina que por la tarde, y por la noche detienen la producción. Es lógico; por la noche, aunque esponjamos la piel, jamás lucirá

el sol. Lo interesante del caso es que si cambiamos nuestro horario, estas células siguen con su ritmo habitual de producción de melanina, y tardan de cinco a diez días en cambiarlo, a “ponerse en hora” y adaptarse al nuevo horario. Es lo mismo que sucede con el *jet lag*; aunque todavía falten unas horas para oscurecer, el ritmo circadiano de nuestro cerebro indica que ya es hora de que anochezca, y nos empieza a producir la somnolencia típica del atardecer. La producción de melanina y el *jet lag* no son los únicos casos en que nuestro cuerpo sigue su propio ritmo. Son sólo la punta del iceberg de una especie de reloj interno que va marcando nuestro ritmo, un tic-tac silencioso que desde nuestro cerebro y con la ayuda de genes específicos nos va marcando la hora.

Vamos a la cama Cuando llega la noche nuestro cuerpo se prepara para dormir. La temperatura corporal baja lentamente, un descenso que puede ser de 2°C, lo que nos ayuda a coger el sueño y ralentiza el metabolismo, para ahorrar energía. Este descenso se inicia antes de acostarnos, alcanza su punto máximo a medianoche y empieza a incrementar nuevamente antes de que nos despertemos, para activarnos. Y si una noche nos quedamos despiertos, sigue el mismo ciclo. El cuerpo nos prepara para lo que ha de venir. También el peso corporal presenta unas variaciones cíclicas diarias: es menor por la mañana que por la noche. Y la actividad de nuestro cerebro presenta variaciones cíclicas durante la noche, que se repiten día tras día. La primera persona que las estudió fue Eugène Aserinsky, en el año 1951, en diversos niños incluido su propio hijo.

Cada noche pasamos por diversos ciclos, en los que se van alternando fases de sueño profundo y liviano. En las fases 1, 2 y 3, el sueño se va haciendo progresivamente más profundo, de modo que el efecto reparador del sueño se asocia con la fase 3, cuando la profundidad es mayor. Sin embargo, tal vez la fase más curiosa sea la que sigue a esta fase 3, porque aparece un episodio en que la actividad del cerebro es similar a la vigilia, aunque paradójicamente es la fase en la que estamos más dormidos y en la que más cuesta despertarnos. La relajación muscular es máxima pero, en cambio, los ojos empiezan a hacer movimientos rápidamente –por eso se llama fase REM (*rapid eye movement*)–. Es cuando se producen los sueños. Dura unos 10 minutos y, una vez finalizada, se vuelve a iniciar un nuevo ciclo completo. Sin embargo, a cada nuevo ciclo el tiempo que pasamos en fase 3 es más corto. Por eso popularmente se dice que cuando más descansamos es en el “primer sueño”, que de hecho sería el primer ciclo de sueño. ▶



► **Los relojes genéticos y neuronales** Los ritmos circadianos surgen de la adaptación a un entorno rítmico de 24 horas, y tienen la particularidad de ser endógenos, es decir, se generan dentro del propio organismo, integrados en nuestra genética como consecuencia del mecanismo evolutivo de adaptación. La mayor parte de variables fisiológicas y conductuales de los seres vivos presentan ritmos circadianos. Se conocen diversos genes que marcan el ritmo circadiano endógeno, el tic-tac que hace avanzar el reloj de nuestro cerebro. Por ejemplo, se conocen cuatro genes, denominados Clock, BMAL, PER y CRY, cuya interacción secuencial produce espontáneamente ciclos de 24 horas. Aunque no son los únicos: se han identificado más de 150 elementos que interactúan entre ellos, lo que permite refinar estos ciclos hasta extremos insospechados.

Desde el punto de vista neuronal, se ha visto que hay una estructura del cerebro que, en base al reloj genético, establece el reloj cerebral. Se trata del denominado núcleo supraquiasmático, un grupo de neuronas que se encuentran en el hipotálamo y que generan una actividad eléctrica que no para nunca, pero que oscila de manera rítmica: cuando está más activo, nuestro cuerpo actúa como si fuese de día, y en caso contrario como si fuera de noche. Este sistema se encarga de generar los ritmos circadianos endógenos, de sincronizarlos con los ciclos externos y de hacer que todo el organismo siga el ritmo, incluidos muchos relacionados con el comportamiento. Es también el punto de unión entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, de modo que regula la secreción de muchas hormonas cuya función es transmitir las *horas endógenas* al resto del cuerpo.

Hay otra estructura cerebral que también participa en la regulación de los ritmos circadianos, la glándula pineal. Tiene el tamaño de un guisante y está situada en el centro del cerebro. En el siglo XVII, el filósofo y matemático René Descartes la describió, por su posición, como posible sede del alma. Secreta una hormona llamada melatonina de forma totalmente dependiente de la luz ambiental: solo se secreta por la noche y cuando está oscuro. En consecuencia, en invierno se secreta más que en verano, puesto que las noches son más largas. De este modo, el cuerpo identifica en que estación del año se encuentra, y adapta su fisiología y metabolismo, y también ciertos aspectos del comportamiento, a las distintas estaciones. ¿O es que tal vez el cuerpo no nos *pide* cosas diferentes en invierno que en primavera, por ejemplo?

Poner el reloj en hora Nuestro reloj interno es muy preciso, pero tiende a adelantar un poco, como si el ciclo diario tuviese 25 horas. Por eso es necesario que se vaya poniendo en hora constantemente. Es una gran ventaja, porque si no contase con mecanis-

mos de autoajuste jamás podríamos superar el *jet lag*. Utiliza diversas maneras para ponerse en hora, como por ejemplo a través de los horarios de las comidas, el ejercicio físico e, incluso, los contactos sociales. Sin embargo, el principal mecanismo de ajuste es la luz solar. Nuestro reloj interno es especialmente sensible a la luz en dos momentos del día, al amanecer y al anochecer. Si los primeros rayos de sol no coinciden con el *amanecer* de nuestro reloj interno y este sigue *marcando* que es de noche, tenderá a acelerarse, para ponerse en hora. De manera contraria, si los últimos rayos no coinciden con el final del día interno y este sigue marcando que es de día, entonces tenderá a ir más lento, también para ponerse en hora. Pero, ¿como se consigue este ajuste?

Hasta la década de 1990 se pensaba que en la retina de nuestros ojos solo había dos tipos de células fotorreceptoras, los conos y los bastones, que nos permiten discriminar los colores y la intensidad de luz, respectivamente. Las señales que generan se transmiten por el nervio óptico hasta la parte posterior de la corteza cerebral, donde se encuentra la zona de la visión. A mediados de la década de los noventa, sin embargo, se encontraron unos ratones de laboratorio ciegos que, a pesar de no tener ni conos ni bastones, respondían igualmente a la luz, de modo que se quedaban quietos cuando se abría la luz de su cubículo y se movían al apagarse, como harían en condiciones normales. Su estudio reveló que en la retina, además de conos y bastones, hay un tercer tipo de células fotorreceptoras, pero estas células no transmiten la información a la corteza cerebral, sino precisamente al núcleo supraquiasmático del que se hablaba anteriormente. Estas células no sirven para ver, sino para poner en hora el reloj biológico.

La alteración de los ritmos circadianos y el riesgo de enfermar El mantenimiento del orden temporal interno es imprescindible para la salud. Hace tiempo que se sabe que si se alteran los ritmos circadianos hay más predisposición a enfermar. El motivo es muy sencillo. Debido a la conexión que existe entre los genes del reloj circadiano, las estructuras cerebrales que marcan los ritmos fisiológicos y metabólicos y el propio metabolismo de nuestro cuerpo, la alteración de los ritmos circadianos, por ejemplo cuando rompemos de forma sistemática nuestras rutinas diarias, altera el metabolismo generándose lo que se denomina una cronodisrupción. La causa principal de estas alteraciones rítmicas son los cambios de horario. Pueden aparecer alteraciones metabólicas que alteren los ritmos menstruales en las mujeres, incrementen el riesgo a sufrir hipertensión o el nivel de colesterol en sangre, e incluso favorecer la diabetes, la obesidad, el cáncer y enfermedades cardíacas. Estas alteraciones son frecuentes en las personas que trabajan por turnos

LA GLÁNDULA
PINEAL,
SITUADA EN
EL CENTRO
DEL CEREBRO,
MARCA EL
RITMO VITAL

EL RELOJ
INTERNO
ES PRECISO,
SE SABE
ADELANTAR,
Y TAMBIÉN
REGULAR



y que los van cambiando de forma periódica. Con cada cambio de turno, el cerebro debe reajustar el reloj profundamente, pero pasa un tiempo hasta que se pone completamente en hora, durante el cual el metabolismo puede verse alterado.



Además, hay que tener presente que las personas que presentan enfermedades crónicas, como hipertensión, insomnio, diabetes u otras enfermedades metabólicas, si se someten a cambios de horario que alteren sus ritmos, pueden presentar mayor riesgo de recaídas y empeoramiento de la dolencia que padecen. Y no solo en este tipo de enfermedades. Se ha visto también que las personas que sufren enfermedades mentales como esquizofrenia o depresión bipolar, pueden presentar un empeoramiento de su condición. De hecho, bastantes enfermedades mentales conllevan por sí mismas la alteración de algunos ritmos circadianos. Por ejemplo, hasta el 70% de los pacientes con trastorno por déficit de la atención padecen de un retraso en la fase del sueño, que ocasiona además otras desincronizaciones del metabolismo. También las personas con predisposición a la epilepsia o que padecen migrañas necesitan mantener unos horarios estables, por los mismos motivos. En todos estos pacientes, el mantenimiento de rutinas diarias y de un ritmo de sueño adecuado ayuda a estabilizar la enfermedad, e incluso para algunas patologías se recomienda la fototerapia con luz blanca, como en las depresiones estacionales, en las que la exposición a luz intensa por la mañana consigue reajustar el reloj biológico y aliviar los síntomas de depresión.



No puedo dormir, estoy estresado Hoy en día sabemos que la privación de sueño puede considerarse como un agente estresante. No poder dormir nos estresa. De forma recíproca, los agentes estresantes, especialmente los de tipo psicológico y social, pueden deteriorar la cantidad y la calidad de nuestro sueño. Este efecto depende de una hormona que se libera en situaciones de estrés (la CRH). Durante determinadas fases del sueño disminuye la actividad de una de las regiones cerebrales que controla la respuesta de estrés y los niveles de las principales hormonas que se liberan en una situación estresante, los glucocorticoides. La falta de sueño induce un aumento de los niveles de glucocorticoides, lo que debilitaría algunas formas de energía almacenadas en el cerebro, y esto podría ayudar a explicar por qué la memoria se ve mermada cuando estamos faltos de sueño. De hecho, diferentes trabajos han mostrado que la falta de sueño no deteriora las capacidades motoras de los individuos, pero sí afecta las capacidades cognitivas y perceptivas, y modifica la regulación de los ritmos circadianos. Estos deterioros suelen ser más frecuentes en tareas cognitivas monótonas, pasivas y simples.

¿Qué ocurre en las personas que por su trabajo son

SE PUEDE ENGAÑAR AL CEREBRO Y SU RITMO PARA QUE SE DESPIERTE O SE RELAJE

DORMIR CUANDO PARA EL CEREBRO ES DE DÍA PUEDE LLEGAR A ALTERAR LOS GENES

víctimas de constantes privaciones de sueño, cambios de turnos o experimentan desfases horarios pronunciados? Uno de los estudios más relevantes comparó los auxiliares de vuelo de dos compañías de aviación que realizaban trayectos transcontinentales. En una de las compañías, los trabajadores disponían de dos semanas de descanso después de un vuelo transcontinental con gran desfase horario, mientras que en la otra sólo disponían de cinco días.

Los trabajadores que disponían menos tiempo para recuperarse presentaron unos niveles más altos de glucocorticoides. Este estudio demostró que las elevaciones prolongadas de estas hormonas implicaban un hipocampo (región del cerebro crítica para la consolidación de la memoria) más pequeño, y alteraciones de memoria y de aprendizaje espacial. Además, estos déficits cognitivos resultaban más aparentes después de cinco años de exposición a altos niveles de estas hormonas.

¿Qué se puede hacer? En un estudio muy reciente se ha demostrado que, dormir durante el período que nuestro cerebro marca como *día*, e incluso retrasar el sueño cuatro horas sólo durante tres días consecutivos, altera la expresión de un tercio de nuestros genes. ¿Qué podemos hacer para ajustarnos mejor a los cambios horarios o a la privación de sueño? Primero, para aquellos que hagan turnos, lo mejor es que los cambios de turno sean espaciados para dar tiempo al cuerpo y al cerebro a adaptarse; segundo, para quienes viajan con frecuencia a lugares lejanos, mejor adaptar la actividad en su lugar de destino, en la medida de lo posible, a un horario intermedio, especialmente si el viaje es breve; tercero, para combatir el *jet lag*, existen remedios naturales, como estimulantes tipo caféina o teína para tomar al inicio del día, y relajantes o incluso la propia melatonina para tomar antes de acostarse y ayudar a convencer a nuestro cerebro de que ha llegado la noche. Sin olvidar el ejercicio físico, que tiene efectos activadores del metabolismo y la vigilia.

Como dicen Trinitat Cambras y Antoni Díez, investigadores de la Universitat de Barcelona especialistas en cronobiología en su libro recién publicado *Els ritmes de la vida*, “nuestro cuerpo está preparado para generar y mantener ritmos circadianos de manera estable. Ahora bien, a veces nuestra propia manera de actuar, nuestra conducta, horarios o hábitos que tengamos, podemos dificultar unos horarios regulares. Entonces, lo mejor que podemos hacer es reflexionar sobre la conducta que realizamos y quizás así ayudaremos a nuestro cuerpo a resincronizar. No lo duden: nuestra salud también depende de los ritmos estables”. ■

Cervell de Sis Eduard Vieta, doctor en Psiquiatria; **Francesc Colom**, doctor en Psicologia; **David Bueno**, doctor en Biología; **Diego Redolar**, doctor en Neurociencias; **Enric Buñill**, neurólogo, y **Xaro Sánchez**, doctora en Psiquiatria