

# EL TIEMPO DE LA VIDA HUMANA (CRONOBIOS)

## Cronobios y sus modalidades

El tiempo de la vida humana que dado en llamar *cronobios* se manifiesta con dos modalidades distintas:

1. tiempo físico u objetivo (*cronos*)
2. tiempo existencial o subjetivo (*kairos*)<sup>1</sup>

Si bien no puede eludir el *tiempo físico u objetivo* que es el tiempo que va transcurriendo (*cronos*) que el ambiente estímulo trae con el ciclo día / noche (luz / sombra) y el ciclo de las cuatro estaciones que determina el movimiento alrededor del sol y que el hombre mide con el *almanaque* a través de días, semanas, meses y años, y con el *reloj* como segundos, minutos y horas (tiempo lineal), tiene otra noción de tiempo que es el *tiempo existencial* o *subjetivo*, aquél que el hombre vive en el transcurso del tiempo físico. Es el tiempo vivido con trascendencia total, y pleno de sentido. El *cronos* nos llena de horas, meses y años, el *kairos* nos colma de sentido.

Este tiempo del hombre no está medido ni con reloj ni con almanaque y en las mismas circunstancias simultáneas, es distinto para cada hombre y para cada lugar. Es un tiempo interno, el de su mismidad. Valga como ejemplo el hecho de estar asistiendo a una clase: algunos alumnos sienten que la clase “pasa rápidamente” y otros como que “no pasa nunca” “es interminable”. Esta sensación íntima de que un tiempo es rápido, o es lento, o es inmóvil, es personal para cada hombre, cuya vivencia del tiempo no es igual a otros y es intransferible. **Klein**<sup>2</sup> concibe al tiempo existencial como al tiempo propio de nuestra percepción consciente que reside en nuestra conciencia (cerebro). Ese tiempo es el que se vive independientemente de toda cronometría y es en el que se tejen nuestros deseos o expectativas, nuestra especial forma de percibir el transcurso del tiempo no medido para concebir proyectos tener esperanzas y confianza en el devenir o vivir ese devenir con incertidumbre y miedo. Es el tiempo que rige las postergaciones o las urgencias personales. El ámbito del tiempo existencial, de algún modo se nos presenta con algo de inespaciabilidad y con una temporabilidad atípica por cuanto la sensación de vivencia de un acto o un momento está totalmente desprendida del reloj y del almanaque y sólo sujeta a la sensación de una percepción interior muy particular, donde el tiempo no está sujeto ni al retardo ni a la celeridad en sí, sino a cómo nosotros creemos que nos hemos movido en el instante o lapso transcurrido en una determinada vivencia. Ya dimos el ejemplo del transcurso de una clase, pero en realidad esa sensación tan disímil para cada individuo, en la realidad ocurre continuamente cuando un mismo suceso es compartido por personas distintas. Podríamos hablar de la impresión que nos invade al viajar (trasladarnos de un lugar a otro), de una espera para que algo ocurra, el tiempo que compartimos en una visita o una conversación, etc. donde un mismo grupo de personas ofrece versiones completamente opuestas de las impresiones de cómo ha transcurrido el tiempo vivido y se itera el fenómeno de que unos opinarán que se tardó mucho, otros dirán que fue el tiempo justo y terceros habrán percibido de que transcurrió poco tiempo. ¿Cómo es posible tal multiplicidad de percepción? Sólo podemos inferir que el fenómeno mental dispare dentro de un mismo grupo e igual coyuntura en gente diferente, podría deberse a un factor inasible para la comprensión inmediata y lo fáctico se presenta, *prima facie*, como algo esotérico.

**Klein**, en el caso de un viaje, interpreta que cuando nos dirigimos a un lugar desconocido, el viaje de ida se nos antoja “muy largo” porque la ignorancia del trayecto y sus características nos obliga en el transcurso del viaje a fijarnos en los detalles del camino y el paisaje para “memorizarlos” y proceder a incorporar y sistematizar los datos recogidos por la observación. El trabajo de recolección y almacenamiento de datos nos distrae tanto que nos impresiona como que el viaje “se alarga” por la tarea del conocimiento. A la vuelta, está lo inverso: reconocemos de inmediato lo que antes dejamos memorizado y esto nos evita la tarea

---

<sup>1</sup> El concepto de *cronos* y *kairos* lo explica **Barylko** así: “*el tiempo de la historia, chronos. Tiempo que la gente va haciendo mientras hace su vida. Tiempo de la sucesión de actos... ¿Qué es el hombre?... Todos sus momentos. Chronos. El panta rei de sus horas y de sus días. El hombre es todo lo que es... El tiempo es kairos, ocasión especial, sustancia de fugacidad condensada en perlas definitivas de lo sublime, de lo exultante, hacia arriba o hacia abajo, hacia Dios o hacia el abismo de la culpa, iluminación, exasperación, éxtasis. El kairos es el EX. Del ex –istir. La existencia es exilio. El exilio del exilio es la salida de la salida, que como negación de la negación produce lo sublime positivo... Kairos es la proyección interior sobre chronos que es la dimensión del mundo y de las cosas... El kairos se inserta en el chronos*”

<sup>2</sup> **Stefan Klein** – EL TIEMPO, Munich, 2006

del “inventario mental”. Ese motivo nos conduce a la sensación de que el viaje de regreso fue “más rápido”. Esta interpretación coincide con nuestra opinión de que la forma en cómo deviene un instante dependerá del interés o desinterés que pongamos en el momento de su transcurso, o cómo nos deleita o disgusta. La percepción diferente es el fruto de una actitud mental diferente. Esto es, precisamente, lo que individualiza al tiempo existencial personal y lo desliga de un parámetro real que fija un reloj o un almanaque.

**Klein** y otros investigadores creen que en la forma de percibir el transcurso del tiempo vital pueden influir factores como el estrés. Desde ese punto de vista, caeríamos en la clasificación de **Friedman y Rosenman**, sobre los tipos psicológicos de actitudes frente al estrés: los procuradores de estrés, personalidad A, que para ellos todo tiene que ser rápido y les parece que otros se mueven con lentitud o el tiempo no alcanza o no pasa nunca. Contrariamente, el evasor del estrés, personalidad B, piensa que todo tiene un tiempo, el tiempo justo, y perciben lo que sucede como que pasa rápido y bien, pues no tienen la preocupación constante por el tiempo ni viven pendiente del reloj o del almanaque. **Sinay**<sup>3</sup> sintetiza el problema del tiempo y el estrés diciendo: “Una buena noticia: no es la falta de tiempo que nos estresa. Una mala noticia: es el estrés el que nos quita el tiempo”

Otros autores interpretan que la presión social de la moda (usos y costumbres) han impreso a la vida de hoy un ritmo acelerado. **Carl Honoré**<sup>4</sup> fue uno de los primeros en arrojar la piedra poniendo el grito de alarma sobre la pésima cultura de la *fast life* (vida rápida) y piensa que el fenómeno se debe a un proceso cultural impuesto por gente que vivencia las cosas cómo que éstas tienen que ser “ya” y en el menor tiempo posible. Esto podría descifrarse como que **Honoré** propone un modo de ser del hombre: el hombre apurado sin sentido. Mientras que otros conformarían otro modo de ser humano: el hombre tranquilo. Las figuras de la liebre (o caballo de carrera) para el primer tipo y la de la tortuga para el segundo han configurado no sólo la teoría de **Friedman y Rosenman**, sino que está produciendo actualmente mucha literatura<sup>5</sup> sobre la base de la figura de dos animales antagonistas en su forma de desplazarse y de vivir. Sobre ese fundamento, **Honoré** analiza los inconvenientes de una vida acelerada para proponer un estilo de vida lenta para modificar lo que considera un mero fenómeno social de una moda. De todos modos, tal vez haya mucho de lógica y razón, basado en la experiencia histórica de la humanidad y de las costumbres de los hombres en todas las épocas y sociedades, de que existan modos de ser apurados o lentos. Pero también hay bastante de razón en que el estilo de vida está condicionado por el ambioma o medio en que nos desarrollamos y puede ser fruto de una moda o uso común extendido. Es patente que las modas se adoptan o se rechazan según la forma de pensar de cada uno. Por los meros fenómenos fácticos, no hay dudas de que el tiempo existencial es algo evidente e innegable y que cada hombre puede transitar circunstancias que nada tiene que ver con el reloj o almanaque según el modo de vivenciarla cada uno. La temporalidad existencial o tiempo individual mental de cada hombre es un hecho incontrovertible y presenta facetas opuestas en cada individuo, siempre fuera del tiempo cronológico.

El tiempo es la nota más importante del hombre pues marca el transcurrir o el curso de su vida. Este tiempo de vida, el físico u objetivo, lo determina la *edad* y las *etapas del crecimiento o desarrollo* (feto, recién nacido, niño, púber, adolescente, adulto y senil). Es una nota lineal o transversal donde hay un punto de comienzo (gestación y nacimiento) y un punto de terminación (la muerte). Entre el nacimiento y la muerte transcurre el tiempo personal. La *temporalidad* es un concepto que encierra la connotación de la finitud de algo, de la precariedad de la existencia y todo lo relativo al tiempo físico.

Pero, filosóficamente, el *tiempo personal, existencial o subjetivo* tiene la acepción denotativa del “*tiempo vivido por la conciencia como un presente, que permite enlazar con el pasado y el futuro*”. Es un tiempo inespacial (*kairos*) Esto nos dice que el tiempo es una nota propia de la conciencia. El hombre en estado vigil es el único que detenta la temporalidad y puede evaluar el transcurrir de su existencia, esto es, el tiempo. La conciencia es la única que aprecia el tiempo objetivo y el subjetivo. El tiempo objetivo es siempre el discurrir del presente. El tiempo subjetivo está también en el presente, pero mediante la memoria puede recordar o retener el pasado y con la inteligencia puede proyectar prospectivamente el futuro o bien trascender el espacio estímulo y llegar hasta lo metafísico.

---

<sup>3</sup> **Sergio Sinay** – TIEMPO AL TIEMPO, artículo periodístico publicado en noviembre de 2008

<sup>4</sup> **Carl Honoré** – ELOGIO DE LA LENTITUD, Editorial Del Nuevo Extremo, Bs. As., 2004

<sup>5</sup> **José Luis Trechea** – LA SABIDURÍA DE LA TORTUGA, España, 2008

La *temporalidad humana* es la única que reconoce un presente, un pasado y un futuro. Las cosas suceden siempre en el presente,<sup>6</sup> quedan en el recuerdo como pasado o pueden ser previstas, sin existencia presente, como futuro. La sucesión cronológica afecta a todo el universo pero sólo es percibida por la inteligencia del hombre, el único capaz de sentir lo presente, lo pasado y lo futuro. También es el único ente que puede manifestar y comunicar lo que siente y piensa, por sí mismo, sin interpretación de otro ente mundano. El tiempo enlaza con el espacio cuando nos referimos al "*transcurso del tiempo*" y acá se interpreta como lugar o espacio el lapso que media entre un segundo y otro, entre una hora y otra, etc. También se "espacializa" el tiempo cuando se habla de retraso o tardanza o de adelanto de tiempo, pues se vive como pérdida o ganancia de un espacio temporal. Es evidente que la temporalidad funciona como un sentido y un sentimiento. El hombre puede apreciar el transcurrir de su conciencia, y con ella, el de su existencia y a lo largo, el de su vida. El presente vigil se puede vivir con una sensación de eternidad o de precariedad. Dependerá del grado de concentración y de la escala de valores y del modo de pensar.

Concentrar es poner mi atención en un punto. Cuando ese punto es interior, estoy dentro de mí, constituyendo una unidad completa. Soy uno en forma completa porque mi interior es único y no puede dividirme ni me permite poner mi atención en cosas múltiples. Esa atención está en mí mismo. Cuando el punto de atención es exterior, puede ser cualquier cosa pues en ese exterior hay millones de cosas diversas y múltiples. Ya no seré uno solamente, sino uno perdido en lo múltiple. Distráido y disperso. En la unidad absoluta (uno en sí mismo) no hay lugar a ser otro sino yo mismo. En la unidad relativa, en la cual yo me uno a una cosa fuera de mí (uno fuera de sí mismo) puedo llegar a mimetizarme con el objeto al que me he unido ocasionalmente. Uno en mí mismo es siempre lo mismo. Es el encuentro con la eternidad y este fenómeno es totalmente intemporal. Uno fuera de sí mismo es siempre lo distinto, lo diverso, lo temporal, lo que pasa ante nuestros ojos y nuestras manos. El pasar de una cosa a otra es lo que nos introduce en la temporalidad. Todo tendrá un momento, un límite y una duración. Ocurre así para que podamos seguir abarcando todo el exterior múltiple. De no hacerlo, quedaríamos fijos en una sola cosa objetiva y esto nos hace perder la universalidad. Quedamos presos o "pegados" a la temporalidad rígida y física. Como la cosa-objeto es la misma siempre, tendremos una falsa y engañosa sensación de eternidad. La cosa fija está ahí y no es parte de nosotros. Pero, al unírnos a ella y hacernos "uno con la cosa", nos volvemos parte de esa cosa y dejamos de ser uno mismo. Somos otros. Nos enajenaríamos.

Cuando la cosa a la que nos adherimos es nada, dejamos de ser uno mismo y nos extrañamos. Salimos de nuestras entrañas para quedar fuera de ellas y perdemos la humanidad: nuestra esencia de ser humano. Cuando nos damos cuenta del extrañamiento entramos en el pánico o angustia y comienza nuestro sufrimiento. Esto nos ayuda a conocer el camino a la felicidad, pues si salir de nosotros para entrar en la vanidad es sufrir, quedar en nuestro interior explorando su riqueza, evita sufrir. Quizá esto pueda ser interpretado como una manera de ser feliz. Los anacoretas o ermitaños creen que es la felicidad absoluta y consideran al aislamiento como la fuente de la paz, la felicidad y la armonía con uno y el universo. Esto no se logra con el mundo o vida construida por nuestra inteligencia instrumentando nuestro alrededor o medio o ambiente.

Consecuentemente, cuando nos relacionamos con las cosas tratando de comprender lo que ellas son y cuál es el sentido auténtico que tienen para nosotros, particularmente, para mí, es cuando logramos dimensionar el espacio, el tiempo, la existencia y el modo de pensar y sabremos distinguir lo presente del pasado y el futuro, lo trascendente de lo intrascendente o inmanente. En síntesis: sabremos y sabré, dar un sentido a la vida propia y ajena y a la vida en sí misma. Distinguiré mi temporalidad eterna como esencia y mi temporalidad precaria como existencia.

El hombre que explora la molecularidad y mide el tiempo y el espacio, está concentrado en sí mismo y sólo se preocupa de su obra individual. Tiende a una conducta y actitud egocéntrica y todo gira en torno de su yo, pues le interesa el "éxito" de su búsqueda y, no pocos, querrán el reconocimiento de sus congéneres o "fama". Dentro de la gama de los que exploran y explotan lo exterior, en desmedro de lo interior, estarán los otros egoístas, los que no investigan la molecularidad sino lo que buscan el placer y el poder inmediato a expensas de sus propios congéneres. Son los que viven explotándose a sí y a los otros para buscar el dinero o riqueza, el poder en cualquiera de sus formas y la satisfacción sensual. No les importa para nada lo espiritual. Esto es lo común con el investigador de la molecularidad. Por eso ambos están en una actitud y una dimensión agobiante, egoísta y sin ningún futuro.

---

<sup>6</sup> En el estado de conciencia, el presente funciona como un presente intemporal: apreciamos sólo como que las cosas están ocurriendo. Sólo al recordar recordamos las cosas pasadas o al realizar un examen prospectivo podemos pensar en cosas que pueden ocurrir u ocurrirán

Sólo la transitoriedad del presente y con la muerte acaba toda su obra e intención. Si hay una trascendencia sólo lo es porque otro igual a él recoge lo que él deja, para continuar operando de la misma forma y dirección. Esta es la continuidad histórica de la ciencia, la civilización y de la ruindad humana. La concentración del hombre en su yo le impide definitivamente llegar a la frontera del espíritu y de la trascendencia espiritual. Se pierde de ser él mismo, para vivir enajenado o convertirse en un ser vegetativo o animalizado. Siente y se ata a su biología, pero se aleja de su espíritu.

El observador y el buscador que describe **Chopra**, se alejan de su yo o ego y por lo tanto para abrirse al mundo y reencontrar el espíritu, no deben estar pendientes en sí ni de la inmediatez de su materialidad. A lo sumo deberá preocuparse por su sustento inmediato de comida, vivienda, vestido y otros medios materiales de subsistencia, pero esto no lo alejará de su intención de reencuentro con el espíritu y la vida trascendente. Para ellos vivir es sólo adquirir un cuerpo y morir es abandonar ese cuerpo, pero el espíritu estará ahí siempre presente, independiente de que haya cuerpo o materia. Esta inmaterialidad e intemporalidad donde no juega la necesidad instintiva ni los impulsos biológicos y la mente dominan el cuerpo y no al revés, es lo que da la fuerza para alcanzar el verdadero sentido de vivir y ser hombre. El espíritu lo es todo y es el verdadero principio.

### ¿Qué es el tiempo en sí?

Hasta ahora hemos analizado el tiempo como una nota característica de la esencia del hombre. Pero corresponde tratar la cuestión de lo que sería el *tiempo* como un fenómeno en su propia esencia y existencia. Lo primero es analizar a la palabra o vocablo que designa el fenómeno, la cual, etimológicamente nace directamente del latín *tempus* y más remotamente, del griego *khronos*. El concepto de tiempo, según vimos someramente, puede sujetarse a varios criterios. Uno de ellos es que puede ser algo fijo, inmóvil y de permanencia indefinida, sin término, llegando así a la idea de *eternidad*. Esto aplicaría a todo aquello que *siempre está ahí en forma inmutable*. Pero el significado más generalizado del concepto *tiempo* es el dado para las cosas o *entes durables*, es decir, aquellos que están comprendidos en un comienzo y en un fin y transita el período que media desde ese comienzo hasta ese fin. Por esto, la RAE prefiere denotar a *tiempo* como la “*duración de las cosas sujetas a mudanza*” y la “*parte de esa duración*”. Completa el sentido agregado la acepción de “*época durante la cual vive una alguna persona o sucede alguna cosa*”. La RAE concluye también que *tiempo* es la “*edad de las cosas desde que empezaron a existir*”.

Cuando entra en juego la función de definir al tiempo, nos encontramos, además de lo polisémico, con una multitud de palabras afines como período, era, mediato, inmediato, lapso, instante, transitoriedad, etc. Se habla también de “hacer tiempo”, “estar en el tiempo”, del “tiempo perdido”. Pero tiempo no termina sólo con la edad o el transcurso de algo. Se aplica a lo meteorológico y hablamos del *tiempo meteorológico* o *estado del tiempo*. Define el estado atmosférico en un determinado lugar y en un momento indicado. Cuando algo debe realizarse en etapas sucesivas o actos sucesivos, hablamos del *tiempo de maniobras*, *tiempos de una obra musical*, etc. El tiempo también se “*gasta*” y esto hace que se “*invierta*” y es un valor económico que se grafica con la frase vulgar: “*el tiempo es oro*”. De ahí que también se puede “*ganar tiempo*” o “*perder tiempo*”. También se puede “*hacer tiempo*” para algo. Cuando el número de ocupaciones o actividades es muy grande, “*no se tiene tiempo*” para otra cosa, “*no hay tiempo material*”. Según la duración se habla de “*algo finito*” o “*algo infinito*”, es decir, de una cosa que puede terminar (tiene fin), o no (no tiene fin). En la gramática, como los verbos implican acciones o inacciones, esto es, necesitan del transcurso del tiempo, hay un “*tiempo gramatical*” que comprende tres grandes momentos: *presente* (el tiempo que transcurre), *pretérito o pasado* (el que transcurrió) y *futuro* (el que puede o deberá transcurrir). Cuando una cosa debe suceder en un momento determinado “*está a tiempo*”, es “*oportuno*” y si no lo hace es extemporáneo, anacrónico o está “*fuera del tiempo*”.

Cuando hablamos del *tiempo físico* nos hemos referido al *tiempo medido* mediante aparatos (relojes) o computación escrita (calendarios o almanaques), pero hay un tiempo usado en física y éste necesita *unidades de tiempo* para expresarse. Cuando interactúa el espacio y el tiempo, en Física se habla de *trabajo*. En cambio, ya adelantamos que en Biología hay un *tiempo biológico o biorritmo*, traducido por el ritmo circadiano y la Cronobiología (ciencia que estudia el tiempo biológico).

**John Boslough**<sup>7</sup> afirma que el tiempo, en sí, es un misterio, pero intenta llegar a algún tipo de definición. Además de referirse a las ideas de los físicos, de los relojeros, del uso común de relojes y calendarios, del biorritmo, hace alusión al concepto de “cuarta dimensión” de la llamada ciencia-ficción y del concepto económico-financiero que considera al tiempo como oro. Describe que los psicólogos informan que los menores de dos años de edad no tienen una noción exacta del tiempo, o la tienen en forma vaga y concluye que es probable que esto sucediera a los antepasados prehistóricos del hombre. El estado de imprecisión del tiempo es considerado por eruditos como *presente intemporal*, nombre que alude al fenómeno de “*estar viviendo un eterno presente*” sin percepción de pasado ni idea de presente. No obstante, personalmente creo que aún en el hombre más primitivo, como en los animales, además de la llamada *memoria filética o atávica*, siempre la mente humana guarda recuerdos y esto hace que, aunque no se nombre, haya percepción de hechos pasados, esto es, de un *pasado*. En cambio, es más incierto que el hombre primitivo percibiese *lo futuro*. El autor se extiende en su artículo en describir la historia de cómo el hombre computó el tiempo y su paso, la creación de los instrumentos de medición, los criterios para establecer eras y épocas (siglos, milenios, lustros, décadas, etc.) y las diferencias centesimales de las mediciones aritméticas que no pueden apresar tal cual al paso del tiempo y terminan con desfases. La historia del reloj nos lleva desde los grandes aparatos hasta el reloj de pulsera y la razón de su existencia. Habla de un *sistema cronométrico mundial* que se rige por los movimientos de la tierra, los fenómenos cósmicos, las mareas, el estado variable del clima y otras variaciones geográficas y cósmicas que afectan a la rotación de la tierra. La rotación terrestre es el eje principal que establece el patrón de medición del tiempo. Luego, cualquier variación de esta rotación, variará el tiempo medido.

Finaliza **Boslough** su artículo haciendo alusión al ritmo circadiano y para ello cita a **Charles Ehret** quien afirmó: “*es posible que el reloj nos haya liberado de los ciclos naturales de los cielos, pero no nos liberó de los ciclos naturales que todos llevamos dentro*”. Indudablemente no aludió al tiempo existencial que cada persona computa. Señala que el hombre actual posee el control de cómo utilizar el tiempo y de cómo nos afecta el mismo, pero carece de una clave cierta que defina unívocamente la esencia del fenómeno tiempo. Tendrá que conformarse, para contestar a la pregunta ¿qué es el tiempo?, con dar la descripción de todas las acepciones que el hombre tiene del mismo... “*y más que nada, el tiempo es lo que hagamos con él*”

La tesis de **Boslough** es afirmada por **Chopra** cuando expone que: “*viviendo el momento presenta se crea la experiencia de eternidad. Es como cada gota de agua en el océano que contiene el sabor del océano entero. Cada momento de tiempo contiene el sabor de la eternidad. Se puede vivir ese momento, la mayoría de las personas no lo viven y es el único tiempo que realmente tienen. O viven sujetos al pasado o abocados al futuro... Si uno se concentra en vivir el presente, entonces se podrá conocer el sabor de la eternidad y cuando se metaboliza esta experiencia de eternidad, el cuerpo no envejece. Es sólo una cuestión de conciencia*”

### **Concepto filosófico de tiempo y temporalidad**

El hombre, para existir, necesita comprender su existencia, encontrarle un sentido. Según **Heidegger**, *sentido es aquello en que se funda la comprensibilidad de algo, sin presentarse ello mismo a la vista expresa y temáticamente*. Al encontrar el sentido de su existencia, le acucia la necesidad de poder desarrollar su ser, de un “poder ser” y para esto necesita fundar un proyecto existencial. Por esta razón **Heidegger** sostiene que “*Sentido significa el “aquello sobre el fondo de lo cual” de la proyección primaria partiendo de la cual puede concebirse la posibilidad de algo en cuanto es aquello que es. El proyectar abre posibilidades, es decir, aquello que “hace posible”. Poner de manifiesto el “aquello sobre el fondo de lo cual” de una proyección quiere decir abrir aquello que hace posible lo proyectado. Este poner de manifiesto requiere metodológicamente proseguir la proyección que sirve de base a una interpretación y que no está expresa las más de las veces, de tal manera que lo proyectado en el proyectar resulte abierto y apresable bajo el punto de vista de su “aquello sobre el fondo de lo cual”*”.

Para poder existir (poder ser), el hombre necesita abrirse al mundo (ser abierto) donde está arrojado (yecto) y para poder encontrarse con sí-mismo, ser-sí-mismo, necesita avanzar, trascender y es ahí donde juega el proyecto. Si queda simplemente en el estado de “estar ahí” sin “ser ahí” queda caído en una cotidianidad donde no se encuentra a sí mismo y no puede resolver el “ser ahí”, en el mundo. No trasciende y queda “caído” extrañado de sí mismo (abyecto).

---

<sup>7</sup> **John Boslough** - ¿QUÉ ES EL TIEMPO?, *National Geographic*, National Geographic Society, Washington, 1990

El sentido de su existencia le absuelve de quedar caído o abyecto. **Heidegger** aclara: *“cuando decimos que un ente “tiene sentido”, esto significa que se ha vuelto accesible en su ser, que es lo primero de todo que, proyectado sobre su “aquello sobre el fondo de lo cual”, tiene sentido propiamente. Un ente sólo “tiene” sentido porque abierto por adelantado como ser, resulta comprensible en la proyección del ser... Existiendo se comprende a sí mismo, pero tal suerte, que ese comprender no representa un puro aprehender, sino que constituye el ser existencial del “poder-ser” fáctico”* *“Tomando, desde el punto de vista existencial, formalmente, sin mencionar a cada nuevo paso el pleno contenido de su estructura, el “precursor estado de resuelto”, el “ser relativamente al” más peculiar y señalado “poder ser”.* *Cosa semejante sólo es posible si el “ser ahí” en general puede advenir a sí en su posibilidad más peculiar y en este “poder advenir a sí” mantiene la posibilidad como posibilidad, es decir, existe. El poder “advenir” a sí en la señalada posibilidad, manteniéndola, es el fenómeno original del “ad-venir”.*

Para poder profundizar más el sentido de “advenir”, **Heidegger** sigue explicando: *“si es inherente al ser del “ser ahí” el propio o impropio “ser relativamente a la muerte”, éste a su vez sólo es posible como “advenidero”, en el sentido acabado de indicar y que se ha de determinar más todavía. “Advenir” no mienta (evoca) aquí un ahora que aún no se ha vuelto “real”, pero que llegará a ser, un buen día, sino el venir en que el “ser ahí” adviene a sí en su más peculiar “poder ser”. El “precursar” hace al “ser ahí” propiamente advenidero, pero de tal suerte que el mismo “precursar” sólo es posible en tanto que el “ser ahí”, en cuanto siendo en general, adviene a sí ya siempre, es decir, es advenidero en su ser en general”.*

El lenguaje de **Heidegger** es muy abstracto y exige un entrenamiento y concentración para abarcarlo y comprenderlo. Pero el sentido aproximado de la idea del filósofo sobre el término *advenir* no es el que el diccionario español (RAE) determina como *“venir o llegar, suceder o sobrevenir”*. La palabra, etimológicamente, proviene del latín *advenire*, el cual indicada *“acercarse”* **Heidegger** indica como advenir, el “acercamiento” del hombre a su propio ser, a su ser-sí-mismo, esto es, “llegar a su ser” pero para hacerlo obligadamente debe dejar que su ser se manifieste abiertamente (exista) y esto lo logrará en el “curso” de esa existencia. Pero puede advenir antelando esa existencia, como un “precursarla” y eso lo logra dando un sentido a la misma y antelando su curso mediante el proyecto. El hombre adviene a su ser en cualquier momento de su existencia y lo puede hacer como un proyecto, o bien, comprendiéndose desde un pasado. Por esto **Heidegger** dice: *“tomar sobre sí el “estado de yecto” significa ser propiamente el “ser ahí” como en cada caso ya era. Pero el tomar sobre sí el “estado de yecto” sólo es posible si el “ser ahí” advenidero puede “ser” su más peculiar “como en cada caso ya era”, es decir, un “sido”. Sólo en tanto el “ser ahí” en general “es” en el sentido de “yo soy sido” puede advenir a sí mismo en el advenir retroviniendo. Propiamente advenidero, es el “ser ahí” propiamente sido”.*

En modo superficial y muy grueso, estas palabras de **Heidegger** parecen indicar que el hombre nace en un estado determinado en el cual está inmerso y es el “estado de yecto” (caído). Por lo tanto así podrá ser de raza negra, pobre, analfabeto o un hombre de un físico privilegiado, con una gran riqueza y una amplia cultura. Cuando pretenda encontrarse a sí mismo, ocuparse para conocer su ser, necesariamente deberá “acercarse” al mismo en forma retrospectiva, esto es, desde el “haber sido” o “como en cada caso ya era”, esto es, un “yo soy sido”. Esto lo llama **Heidegger** “advenir retroviniendo” y este discurrir es lo que, en cierto modo, sería un “pasado” en el sentido que hoy tiene esta palabra. **Barylko** interpreta a esto como *“mira para atrás. Recorre tu vida. Lo verás”*.<sup>8</sup> Pero, en el fondo de la cuestión, en el hombre no son sus condiciones eventuales de su “ser ahí” en un momento determinado de su vida o su existencia, sino la consideración estricta de su ser íntimo, de la “verdad” de su propio ser, de su esencia como hombre y no como individuo inmerso en un medio o mundo particular. Esto logra comprenderlo con “las cosas que le van ocurriendo”

Pero aunque este acercarse a sí mismo lo hace retrospectivamente, en el momento en que lo está haciendo, lo debe realizar frente a los entes que tiene en su entorno, los que se “presentan” en ese entorno (según **Heidegger**, *“lo presente en el mundo circundante”*)<sup>9</sup> Luego, enfrentar la cuestión de advenir a sí mismo es hacerlo frente a los entes que se le presente en ese instante. Por lo tanto, el término *presente* significa *“en el sentido de presentar”*. **Heidegger** explica que *“retroviniendo a sí en el advenir, se pone el “estado de resuelto”, presentando, en la situación. El sido surge del advenir, pero de tal suerte que el advenir sido (mejor, que va*

<sup>8</sup> **Jaime Barylko** – SABIDURÍA DE LA VIDA, Emecé Editores, Bs. As., 2002

<sup>9</sup> **Barylko** explica el “mirar hacia atrás” como que *“nadie el mosaico de la existencia en el cual está insertado, ni el significado de los sucesos. Hay éxitos que más valiera que no hubieran jamás acaecido: te alejaron de ti mismo. Hay fracasos que bien evaluados, te devolvieron o te introdujeron en situaciones supremamente valiosas”*

siendo) emite de sí el presente. A este fenómeno unitario de esta forma, como “advenir presentando que va siendo sido”, lo llamamos la “temporalidad”. “El contenido fenoménico de este sentido, sacado de la constitución del ser del “precursor estado de resuelto”, da su significación al término “temporalidad”. El uso de esta expresión como término técnico ha de alejarse antes que nada de todas las significaciones de “futuro”, “pasado” y “presente” que sugiere el concepto vulgar del tiempo. Dígase lo mismo de los conceptos de un “tiempo”, “subjetivo” y “objetivo” o “inmanente” y “trascendente”... La temporalidad hace posible la unidad de la existencia, la facticidad y la caída. Estos elementos no están simplemente amontonados como tampoco la temporalidad misma, la que va “con el tiempo” componiéndose de advenir, sido y presente. La temporalidad no “es”, en general, un ente. No es, sino que “temporacia”. ¿Por qué, sin embargo, no podemos menos de decir: “la temporalidad ‘es’ de tal o cual forma y sólo puede hacer comprensible por medio de la idea aclarada del ser y del “es” en general? La temporalidad temporacia, y temporacia posible modos de ella misma. Estos modos hacen posible la multiplicidad de los modos del ser del “ser ahí”, ante todo la posibilidad fundamente de la existencia propia e impropia”.

Con estas aclaraciones, **Heidegger** deja definitivamente comprendido que la temporalidad no es algo objetivo ni subjetivo, no tiene entidad propia, sino es un fenómeno que depende de un todo del desarrollo del ser del hombre, de la manifestación de los modos de ser del mismo, los cuales marcarán los hechos de la temporalidad, “hará o hace el tiempo” (*temporacia*) y en este transcurrir se hace el ser y el tiempo y, de alguna manera, esto oficia como que el tiempo o temporalidad “se hace a sí misma” (*La temporalidad temporacia, y temporacia posible modos de ella misma*). Luego, más que entidad, la temporalidad es una cuestión abstracta directamente vinculada al ser del hombre. Sin el ser del hombre no hay temporalidad y esto es lo que ha llevado a ser considerada una nota fundamental del ser del hombre. Es, a la vez, el transcurrir de la existencia (*cronos*) y el desarrollo de la esencia (*Kairos*). En este fenómeno *sui generis* es donde nace la confusión del concepto de tiempo y temporalidad en la vulgaridad. En la idea filosófica, la cuestión es distinta según lo estructura **Heidegger** y la temporalidad no es algo sujeto a máquinas de medición ni puede ser representada por nada material.

El siguiente texto completa la cuestión filosófica: “la temporalidad es el original “fuera de sí” en y para sí mismo. Llamamos, por ende a los caracterizados fenómenos del advenir, el sido y el presente, los “éxtasis”<sup>10</sup> de la temporalidad. Ésta no empieza por ser un ente que luego sale de sí, sino que en su esencia es la temporación en la unidad de los éxtasis. Lo característico del “tiempo” accesible a la comprensión vulgar consiste entre otras cosas, justamente, en que en él, en cuanto a pura secuencia de ahora sin principio ni fin, resulta nivelado el carácter extático de la temporalidad original. Pero esta misma nivelación se funda, según su sentido existencial, en una determinada temporación posible, conforme a la cual la temporalidad en cuanto impropia temporacia, el llamado “tiempo”. Sí, por ende, se demuestra que el “tiempo” accesible a la comprensividad del “ser ahí” no es original, antes bien surge de la temporalidad propia, se justifica con arreglo al principio que denominaremos a la temporalidad que acabamos de poner de manifiesto el “tiempo original”... El fenómeno primario de la temporalidad original y propia es el advenir”.

**Heidegger** considera que lo que más marca a la temporalidad humana es la muerte; y por esto considera que el ser humano es un “ser relativamente a la muerte”: “en semejante “ser relativamente a su fin” existe el “ser ahí” total y propiamente como el ente que puede ser “yecto en la muerte”. El “ser ahí” no tiene un fin al llegar al cual pura y simplemente cesa, sino que existe finitamente. El advenir propio que temporacia primariamente la temporalidad que constituye el sentido del “precursor estado de resuelto”, se desemboza con ello él mismo como finito. Pero ¿no “prosigue el tiempo”, a pesar del “ya no ser ahí” yo mismo? Y ¿No puede aún haber “en el advenir” y advenir desde él una infinidad de cosas? Estas preguntas deben responderse afirmativamente. A pesar de ello, no encierran objeción alguna contra la finitud de la temporalidad original porque, sencillamente, ya no tratan de ésta. La cuestión no es lo que pueda acaecer aún “en un tiempo que prosiga”, ni qué clase de “advenir a sí” pueda hacer frente “desde este tiempo”, sino cómo está constituido originalmente el “advenir a sí” mismo en cuanto tal. Su finitud no quiere decir primariamente un cesar, sino que es un carácter de la temporación misma... el carácter extático del advenir original reside justamente en que concluye el “poder ser”, es decir, es concluso él mismo y en cuanto tal hace posible la

---

<sup>10</sup> La palabra éxtasis, en español, deriva del latín y éste del griego. En latín *éxtasis* se refiere a existencia. Existencia en el concepto de Heidegger es “estar fuera de sí”. Pero estasis, otra derivación de la misma palabra, significa estancamiento o tardío. Si bien un “estado de éxtasis” significa que la persona queda en un estado de inmovilidad cuando se encuentra “extasiado”, en realidad está en un “en un estado de alma enteramente embargada”, es decir, está “fuera de sí”

*comprensión existencial resuelta del “no ser”. El “advenir a sí” propio y original es el sentido del existir en el “no ser”.*

De lo relativo a la muerte nace el concepto de inmortalidad. Aunque etimológicamente esta palabra niega a la muerte pues se refiere a “lo que no muere”, tácitamente existe porque existe la muerte. Si no fuera así no se hablaría de inmortalidad. Por esta razón se dice que “*el alma es inmortal*” porque no puede morir. Si hablamos de muerte es porque sucede a quien vive. Por eso **Barilko** refiere: “*la inmortalidad es tiempo, sucesión de tiempos: la vida, la muerte, la inmortalidad*”. En lo opuesto está la eternidad. La inmortalidad es la falta de temporalidad porque el inmortal vive para siempre. No tiene fin, aunque puede haber tenido un principio. La eternidad es intemporal. No tiene principio ni fin. **Barylko** la define como: “*tiempo redondo, del tiempo no tiempo*”. Esto significa que si bien la eternidad es ausencia de tiempo, precisamente por esa característica indirectamente se liga al tiempo, puesto que sin él no habría concepto de eternidad.

La eternidad, aunque no es alcanzada para sí por el hombre como ser vivo, es factible que la roce en forma mística y eso la hace factible, según **Barylko**, aquí y ahora, como el tiempo sobre-saliente, ex – ceptional (*kairos*) que se alcanza en el éxtasis del misticismo. El estado de mortales o mortalidad nos lleva a concebir la inmortalidad. La trascendencia metafísica nos conduce a la eternidad. Vivir sabiendo que se va a morir nos produce desasosiego. El éxtasis místico nos da sosiego. En el transcurrir de la vida, el tiempo fluye “todo el tiempo”, según **Barylko** “*la marcha es regular, sin distinciones, sin diferencias. Lo que fluye es igual a lo que fluye*”. Así, todo es transitorio y el tiempo devora al tiempo y a la vida del hombre. En la existencia, el tiempo excepcional, el *kairos*, para **Barylko** es “*el milagro ejercido en mi construcción del mismo*”. Yo, personalmente, agregaría “la construcción de sí mismo” y esa trascendencia metafísica no fluye sino asciende en tiempo libre, en el ocio creativo que rebasa el tiempo natural medido. En la trascendencia no hay tiempo ni fluye el tiempo. Es intemporal e inespacial. Es puro *kairos*.

**Comte-Sponville**, al filosofar sobre el tiempo, lo considera desde otra perspectiva para distinguir entre “tiempo del mundo” y “tiempo del alma”. Postula que el tiempo que se emplea en el aquí y ahora, en el ya, en la instantaneidad, sin trascender, es el “tiempo del mundo”. El tiempo que no queda en un mero instante fugaz e imperceptible y que se ocupa en integrar al momento, el pasado y el futuro, usando memoria y esperanza, es el “tiempo del alma” y que yo considero el “tiempo espiritual” que conjuga las tres esferas espirituales: razón o inteligencia, afectividad y volitividad. Los “tiempos” de **Comte-Sponville** son los tiempos existenciales que no se ligan a ninguna forma de medida física. . En relación a su concepción de los tiempos, el pensador francés se permite distinguir en lo que considera dos estilos de vida: vivir en el presente o vivir en el instante. Si bien el instante es siempre presente, el presente *in toto* puede pasar como un instante vacío o un instante pleno. La instantaneidad puede llena de significado o un simple pasaje fugaz del tiempo que se extingue en segundos. Mientras el instante transcurre como un mero pasar rápido del tiempo que sólo alcanza para una satisfacción inmediata y nada más careciendo de toda memoria y proyecto, es algo distinto al instante que se plasma para conjugar en el presente tanto el pasado como el futuro como proyecto, guardando memoria del mismo y cultivando el afecto propio y ajeno.

Esta temporalidad cuando se da como bipolaridad contiene los dos instantes y es la forma natural y propia del vivir de todo ser humano. Pero otra cosa es la unipolaridad exclusiva o contradictoria: se vive únicamente el instante de la fugacidad en pos de un tiempo que siempre va delante nuestro y que parece ser inalcanzable y esta persecución del segundo o del minuto no nos permite encontrarnos con nosotros y los otros, o se vive concentrado sólo en el quehacer que intenta “no perder el tiempo” para concentrarnos en toda nuestra potencialidad como ser humano. Son las antípodas de la vida con sentido y de la vida sin sentido. Por eso, **Comte-Sponville**, en cierto modo, nos pide que no lleguemos a confundir lo que es vivir el presente con sentido a vivir el instante sin sentido. Cuando se nos plantea la temporalidad como trascendencia o como intrascendencia, es ahí donde surge el problema actual de la “vida rápida” y la “vida lenta”. En la vida rápida somos los maratonistas del tiempo con la única ambición de meter la hora dentro de un segundo, disparamos como la liebre y nos movemos en cámara rápida sin norte ni dirección alguna, zigzagueando la existencia. En la vida lenta, la vida con filosofía de tortuga y llevada, justamente, a cámara lenta, nos permitimos llegar a la profundidad de nuestra mismidad y saber quiénes somos y dónde vamos y nuestra temporalidad dependerá más del alma que del reloj y el almanaque. Los cronómetros sirven para un ordenamiento inmediato de la vida donde yo dispongo el momento de la fugacidad temporal o bien la dedicación a la fugacidad intemporal. Tengo el almanaque y el reloj como brújulas para saber cuánto y cuándo debo trabajar, descansar, pero para vivir solo poseo el espíritu y con él la inteligencia, el afecto y la volitividad. La vida fecunda y real es la intemporal, la del alma, la que sólo almacena el cerebro y transcurre con el tiempo existencial. La vida vacía se mide en horas y días.



## El tiempo místico

**Barylko** es el que nos muestra la existencia de un *tiempo místico* que es una momentaneidad. Dice el maestro: *“Momento. Movimentum. Todo fluye. Todo es. Entonces nada es. Nada en definitivo. No hay sustantivos que coagulen al tiempo y lo estampen en la eternidad. Chronos. Marcha. Todo se constituye y te disuelve. Si hablaste con Dios ayer, es memoria, pasado, estampa de álbum. Hay que volver a hablar hoy, y mañana. En chronos día a día hay que recuperar el camino, porque el disquete se borra y es menester reprogramarse, indefectiblemente. Nadie es, estamos siendo. Hasta el final. En chronos, kairos es y deja de ser, se esfuma. Pasajeros como somos, estamos condenados a absolutizar todo instante, todo diálogo, toda voz, toda escucha, toda evasión... Momentos, instantes, destellos, y ¡qué hermosos que son! Más que eso, hijo mío, no pidas, ni esperes. Tampoco se acumulan, debes saberlo. Todo se escurre entre los dedos, y ahí quedan huellas, en las yemas, y a veces con ellas te tocas la cara, las tiernas arrugas bajo los ojos e intentas esbozar algún sonido que suene semejante a yo. Felicidades del hombre que no aspira a la felicidad sino a las felicidades, y que en pleno camino de caminos dice éste es el árbol, ésta es la marca, éste es el tesoro, y lejos de querer aferrarse o afincarse en esa situación sigue moviendo los pies y el alma hasta la próxima revelación”*

El filósofo describe muy realmente algunas de las cualidades del tiempo místico. Nos dice que es pasajero y que necesita buscarse, esto es reprogramarse. Que son sólo momentos con destellos especiales que nos iluminan y luego dejan de ser. Es un instante de felicidad y se va. Luego, a medida que el tiempo transcurre, el cronos, el místico debe encontrar sus momentos, sus felicidades para lo cual debe “mover” su alma, de forma tal que logre encontrar su *kairos* insertado en el cronos y lograr que ese *kairos* huidizo y disuelto, esté cada vez más en el presente que en el pasado o en las esperanzas del porvenir y ocurra que *kairos* impere sobre el cronos. Esto es misticismo. Éste es el sentido del tiempo y la temporalidad humana en lo esencial y auténtico. Lo demás es un mero transcurrir medido físicamente. Puro cronos sin sentido.

## La actitud temporal humana

No tengo el poder de penetrar el cerebro animal y comprobar cómo vive el tiempo (concepción humana del transcurrir de las cosas) y si un animal, salvo las matrices instintivas de recordar donde hay comida o peligro, puede vivir rememorando lo que ha sucedido antes del presente o puede tener la facultad para planear qué y cómo vivirá o comerá mañana. **Cristo**, en su eterna sabiduría nos dijo: *“Miren las aves del cielo, como no siembran ni siegan, ni tienen graneros y vuestro Padre celestial las alimenta”*. Independientemente de nuestra creencia religiosa, me interesa esta frase en el sentido de que las aves no siembran, no cosechan, ni tienen graneros lo que sugiere que no se preocupan por un futuro. Sólo recogen y buscan lo que el presente les brinda. De igual modo ocurre con casi la mayoría de los animales, en cuanto a su modo habitual de existir. Se me dirá que hay animales “previsores” (la hormiga que guarda en el verano para el invierno, el oso que junta grasa para hibernar, etc.) y yo les respondo que efectivamente es así. Pero una cosa es una costumbre atávica instintiva donde mecánicamente el animal desarrolla una conducta “siempre igual” y repetitiva y otra cosa muy distinta es la obra que el hombre proyecta para lo que llama futuro.

Descendemos así a la cuestión de cómo el hombre ha pensado y “diseñado” su tiempo con la simple fórmula del pasado, presente y futuro. Pero queda preso de su propio esquema y a veces olvida que el tiempo siempre transcurre mientras lo detecta su conciencia. Y estar consciente, es, lisa y llanamente, estar en un presente sempiterno. Esta especial circunstancia es la que origina las elucubraciones sobre otros estados temporales como el pasado y el futuro. Según los puntos de vista de algunos autores<sup>11</sup> vivir el presente puede significar:

1. El pasado, por haber transcurrido, no existe. Así, el presente recrea el pasado como una mera rememoración y análisis de recuerdos de lo que aconteció y de hechos que ya no están más. El presente es el tiempo que guarda memoria de lo que está pasando (gerundio) para transformarlo en pasado (participio) porque lo pasado es el tiempo de la historia y de la memoria social.
2. Una simple instantaneidad de cosas que nos impactan de dos maneras opuestas: aquellas que nos impresionan mucho y profundamente y son trascendentes a tal punto que las guardamos para recordarlas después (instantaneidad trascendente), o bien, está lo que si bien transcurre en ese instante, pasan sin pena ni gloria y se desvanecen ignoradas por la memoria (instantaneidad intrascendente)

---

<sup>11</sup> (Swami Prajnanpad) (André Comte-Sponville – INVITACIÓN A LA FILOSOFÍA)

3. Lo que se vive como un aquí y ahora y ahora y nada más (**Prajnanpad**) buscando la permanencia en el presente, dado que el pasado fue y ya no es y el futuro no ha sido ni es, pues en una simple expectativa de lo que “puede ser”. Es un presente omnipresente puesto que en él lo pasado es sólo recuerdo y el futuro sólo proyecto incierto.
4. Es el instante que nos permite conscientemente integrar el presente con la rememoración del pasado y el proyecto del futuro (**Compte-Sponville**). El instante de la previsión y la preparación o proyección (trabajar, estudiar, planificar). El tiempo de la fecundidad trascendente y de la ocupación eficaz más que de la preocupación vana.
5. Es el “tiempo del alma” que nos lleva a meditar, concentrarnos en la mismidad explorándonos para conocernos y dominarnos o educarnos, darle el sentido a la vida y a las cosas. El tiempo de manifestar la espiritualidad como ciencia, arte, religión, filosofía. El tiempo de la creatividad y la intuición, del misticismo.
6. Modo de dejar transcurrir el tiempo, inmersos sólo en la pura memoria del pasado de tal manera que estamos ausentes del presente y no tenemos ninguna idea de futuro, pues el pasado llena toda nuestra mente. Es el modo del fundamentalismo, del determinismo fatal, del odio concentrado, de la planificación de venganzas, del duelo, de la depresión, del autismo, del desligamiento de todo afecto y relación, del pesimismo, la disconformidad (*o tempora, o mores*) pues sólo lo pasado fue lo mejor.
7. Dejar que todo pase y se deslice sin percatarnos de ello por estar obsesiva y compulsivamente concentrados en nuestro yo, nuestro propio interés, con exclusión total de los otros. Es el tiempo de la superficialidad, del narcisismo (el ombligo del mundo soy yo), del egoísmo, la mezquindad, la avaricia (todo es mío y solamente mío), de la insensibilidad y de la vida desalmada.
8. Las cosas ocurren sin que yo sea el actor. Todo le pasa a otro. No percibo presente, pasado ni futuro porque no me percibo yo. Es el tiempo de la enajenación en el cual yo me siento como otro, algo ajeno a mí. Todo le sucede a los otros y yo estoy en una especie de burbuja aislado de lo que acontece a mi alrededor y en el mundo. Es como estar en un túnel con paredes de cristales donde yo camino viendo que hay otros junto a mí pero no estoy ni comunicado ni en contacto con ellos, porque yo soy otra cosa. Una cosa que no puedo definir para mí ni para otros. Es el tiempo de la ausencia total de la otroidad y la proximidad, del ensimismamiento, del anacoretismo virtual (vivir aislado en medio de la gente). La existencia transcurre sin existir.
9. Es el tiempo de la instantaneidad, de que todo debe ser ya o no ser. No alcanzo a realizar algo y ya estoy buscando hacer otra cosa, de modo tal que no termino lo que empecé y no alcanzo a comenzar lo que estoy deseando apresuradamente. El tiempo vuela. Todo es raudo e inmediato por lo que tampoco hay tiempo para el pasado o el futuro. Es el presente inexistente porque no alcanza a ser y en el apuro “pasa” sin ser porque no hubo tiempo para vivirlo. Es el estilo de la *fast life* donde estoy en todo sin vivir nada. Es la maratón contra el tiempo
10. Es el tiempo de la preocupación por el futuro. Todo debe ser para pensar y actuar únicamente para lo que vendrá. Acá el pasado no tiene valor y el presente es la ilusión del futuro. Todo es sueño, fantasía, planes, guardar para mañana sin usar en el presente y, también, dejar de hacer hoy para hacer mañana. Es el tiempo de la morosidad. De la indecisión. De la inercia. Todo es pura esperanza y nada es real ahora sino una expectativa a ocurrir mañana. Hoy no existe y el presente es la etapa de concentrarse en el futuro. Es el instante de los míticos y de espejismos pues se visualiza lo que puede ser y no lo que es ni lo que fue. Es “vivir en el aire” “sin tener los pies en la tierra”. Es puro optimismo y nominalismo, sin efectividad real hoy. No hay que preocuparse por el ahora sino por el mañana que viene cargado de oportunidades (o, viceversa, bajo la carga del pesimismo, se espera sólo el peligro, lo letal, “se espera la carroza”) Tanto el pesimismo como el optimismo se llevan sin sentir el tiempo real y se centran en el tiempo virtual de lo que puede ser pero no es ya. Es el tiempo de lo inexistente que se vive con la angustia de la espera que nunca acaba, pues el futuro siempre va delante de nosotros y “no nos alcanza el tiempo” para llegar a “lo que será” por lo que “no puede ser” ahora. Una cosa es la esperanza finita y otra es la esperanza infinita y, paradójicamente, desesperanzada. En la esperanza infinita se termina perdiendo la esperanza de “tener esperanzas”. Paradójico, ¿no?

## CRONOBIOLOGÍA

Es evidente que el tiempo que dura la vida del hombre como asimismo el tiempo que rige el desarrollo de la vida del hombre tiene una cronología (del griego *cronos* = tiempo; en biología *cronología* es el cómputo o registro de los tiempos en una serie de sucesos o procesos. En términos generales la cronología se refiere a la determinación en el tiempo de los fenómenos que ocurren). Pero este “tiempo biológico” del hombre transita por diversos aspectos o puntos de vistas. El más inmediato, estrictamente biológico, es el relacionado con el tiempo físico que

implica el ciclo diario de la vida, sujeto al ciclo del tiempo en lo relativo a las 24 horas conocidas como el “día” y que comprende todo lo que ocurre en el lapso del llamado día propiamente dicho como “período de luz” y la noche como “período de oscuridad”. Es evidente que este período está regido por la “energía solar”. Pero también hay otros períodos a lo largo del tiempo, sujeto al almanaque y se cuenta no sólo por días sino que abarca semanas, meses y años. En lo relativo al hombre, ese período de vida que transita desde que nace hasta que muere y se marca por años, constituye la edad, otra forma a considerar del “tiempo de vida del hombre”. Pero tanto en el transcurrir del día como el curso de la edad, hay otros fenómenos vitales y temporales propios del hombre como es la modificación del tiempo de vida en lo relativo a la edad y los fenómenos que alteran el estado de salud.

Comenzaremos por lo más inmediato que es el transcurso del día en cuanto al ciclo de la energía solar. El 40% de la energía solar que llega a la Tierra lo hace en forma de *ondas cabalgadas por un fotón*, que son capaces de atravesar cuerpos transparentes y translúcidos. Como estas ondas tienen capacidad de estimulación de la retina y son perceptibles por la vista, se les llama ondas de luz visible o luz visible. El *ritmo luz-sombra*, representado en el ciclo natural de veinticuatro horas, del *día* y la *noche*, es marcado por la *ausencia* o *presencia de la luz solar*. Experimentalmente en animales, plantas y seres humanos, se ha demostrado la influencia del ciclo luz, el que interviene en el heliotropismo vegetal, en el estado de vigilia y en determinados ciclos orgánicos del hombre y animales.

En el hombre, además de las influencias no apreciadas por los sentidos, como son los cambios neuroendocrinos y metabólicos, está el *ciclo actividad-reposo*, el cual manifiesta la necesidad de la presencia de la luz. El ciclo natural luz-sombra, representado por la sucesión día-noche, en toda la escala natural biológica implica que la *luz* o *día* es el momento de la *actividad*, mientras que la *sombra* o *noche* exige el *reposo*.

La luz procedente del sol llega a la Tierra en períodos regulares de 24 hs. (período circadiano), determinado por la rotación terrestre y dan origen al día y la noche, y también en períodos de doce meses o anuales, determinado por el movimiento de traslación circunsolar del planeta, alrededor del Sol. Esto da origen a las cuatro *estaciones* (verano, otoño, invierno y primavera). De este modo, las *variaciones lumínicas* circadianas o estacionales, determinan en los seres vivos la noción de *tiempo cronológico* donde el día y la noche (sucesiones nictemerales) junto con las secuencias estacionales determinan el paso de ese tiempo. Mientras las sucesiones nictemerales (diferencia día/noche) influyen en los animales (los que se activarán por la oscuridad o animales nocturnos y los que se activan por la luz o animales diurnos); las sucesiones estacionales actúan sobre los vegetales, los que tendrán ciclos de desarrollo (germinación, floración, frutación y semillación).

Luego la alternancia luz-oscuridad produce cambios en los seres vivos o trastornos cronobiológicos. Las modificaciones ambientales producidas por los movimientos cíclicos del cosmos, generan cambios rítmicos de luz, temperatura, humedad y variaciones del campo electromagnético terrestre y este ciclismo sincroniza la actividad biológica mediante ritmos circadianos, mensuales, anuales y plurianuales (especialmente los cambios estacionales).

Todos estos fenómenos han sido estudiados por la **Cronobiología**, ciencia que se dedica exclusivamente a sistematizar los fenómenos vitales que produce el ciclo luz/oscuridad en el hombre. El nombre de esta ciencia fue impuesto por el científico francés **Alan Reinberg** entre las décadas del '50 y '60 del siglo pasado, cuando describe por primera vez los ritmos biológicos. La **Cronobiología** es una ciencia auxiliar de la Medicina que estudia los procesos rítmicos que presentan una periodicidad diaria (ritmo circadiano) y que regula las funciones corporales en general, pero especialmente estudia la actividad psíquica, cardíaca, estudios de vigilia y sueño, sentido del transcurso del tiempo (distinción entre día y noche), la presión arterial, la temperatura corporal y el metabolismo. Asimismo, nos indica cuándo dormir y cuando despertar, cuándo sentimos saciedad o hambre, cuándo estamos en condiciones psicofísicas óptimas para realizar nuestros trabajos mentales y/o físicos y el estado de nuestro ánimo. La información procedente del ambiente y los estilos de vida, rigen, modulan o cambian los ritmos circadianos, generalmente para peor, especialmente cuando no se respeta la sucesión natural de esos ritmos en relación a actividad-reposo, manejo de emociones, satisfacción en tiempo y forma de comer, evacuar, etc. Asimismo, el ritmo vivencial cotidiano y personal, en cuanto a velocidad o lentitud en el modo de cumplir los imperios del ritmo circadiano, influye notablemente en la homeostasis (equilibrio) de ese ritmo. El rendimiento o eficacia y relación con la salud o la enfermedad, dependerá del tino de cada uno para sincronizar su ritmo circadiano con su vida social individual. De ahí la importancia de estar permanente chequeando nuestra actividad diaria para saber en qué momentos estamos en las mejores condiciones (o percibimos correctamente las necesidades biológicas de nuestro organismo) para coordinar dicha actividad cotidiana con nuestro reloj interno personal. No hay dudas que la edad marca ese reloj

interno, pues no es el mismo reloj el del lactante, el del niño, el del adolescente que el del adulto y el anciano. Son distintas las situaciones de grado de vigilia o alerta, de las horas reposos, del tipo y ritmo de comidas, de la actividad vigil y de la disposición de la energía personal. Incluso, el modo de sentir, de interpretar el entorno y el grado de experiencia. De acuerdo al período etario, al estilo de vida individual, a la forma de percibir y sentir los estímulos ambientales, será la respuesta de nuestro estado anímico, de las necesidades biológicas, de nuestra temperatura y presión arterial, etc. Es evidente que al alba nuestro cuerpo tiene una situación biológica muy diferente que al atardecer o en la madrugada, pues no sólo varía la temperatura, la tensión arterial, el estado de vigilia sino también las variaciones emocionales y la timia. Los niveles de neurotransmisores y hormonas cambian y no es lo mismo la secreción de hormonas y neurotransmisores de la mañana que de la tarde y la noche. Así como varía la melatonina que aumenta en la noche y desciende en la mañana, también el cortisol aumenta en la noche y desciende por la mañana. De igual modo las catecolaminas despertadoras (adrenalina, noradrenalina) predominan al alba y durante la mañana y decrecen en el transcurso del día.

Desde esta perspectiva del ritmo circadiano, el tiempo aparece como una variable polisémica, puesto que habría un tiempo físico y un tiempo existencial. El *tiempo existencial*, es el tiempo propio del hombre, que no depende del almanaque ni del reloj (de los cuales depende el *tiempo físico*). El tiempo existencial es el tiempo que ante un mismo fenómeno existencial para algunos “pasa rápido” y para otros “no pasa nunca”. Pero hay también un *tiempo interior* que está relacionado con su biología y por esto aparece como una nueva forma de estudio: la *cronobiología* o “*tiempo de la vida*”.

Ese tiempo vital, orgánicamente, está marcado por el *ritmo circadiano*, el que en realidad es un *conjunto de ritmos* que durante las veinticuatro horas del día rigen el sueño, el metabolismo y todas las funciones fisiológicas.<sup>12</sup> Este ritmo se desarrolla en el período postnatal, siendo irregular en los recién nacidos durante el primer mes de vida. Recién al segundo mes de vida (entre 5ª. y 9ª. semana) aparece un patrón similar al ritmo circadiano, pero a modo de curso libre y sólo en condiciones ambientales estables. Recién a los primeros cuatro meses de vida (16ª. semana) se instala un ritmo de sueño-vigilia muy parecido al de una persona adulta. A medida que el niño madura también lo hacen sus biorritmos en los que hay influencias de las costumbres maternas (empiezan en la etapa fetal) y luego del entorno o ambiente, el cual influye con el ciclo luz/oscuridad y la forma de suministrar el alimento o comidas. El biorritmo sostiene sus características en el desarrollo de la vida adulta joven, pero en la madurez o edad senil, el ritmo circadiano se torna *ritmo ultradiano*, pues, se prolonga superando las 25 horas diarias normales para el adulto joven.

De este modo, la regulación del ritmo sueño-vigilia queda regulado por una especie de marcapasos interno denominado “reloj biológico”. La existencia de dicho reloj biológico se demuestra en situaciones de aislamiento. En ausencia de señales temporales ambientales (ruido de voces, radio o TV, otros aparatos), el ritmo sueño-vigilia aún persiste, con una distribución de, aproximadamente, 2/3 del día para vigilia y un 1/3 para sueño. Pero, existe una gran diferencia en este ritmo en aislamiento, pues ya no es de 24 horas sino que pasa a ser de 25 horas. Por eso, se le llama *biorritmo* o *ritmo circadiano* (*circa* = alrededor; *diano* = del día) y que se le ubica en un lapso de 25 hs. en condiciones naturales ambientales, en ausencia del ruido y otras variables. Pero que por razones de medición del tiempo físico, en el ambiente artificial cotidiano modificado por ruido ambiental y el uso del aparato que mide el tiempo o máquina reloj, el ritmo se considera convencionalmente de 24 horas, lo que produce un desfase. El reloj biológico del ritmo sueño-vigilia está regulado por un centro del S.N.C. que ubica en los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) del hipotálamo.<sup>13</sup> Ese ciclo de sueño-vigilia no está diseñado para adaptarse con rapidez a los cambios bruscos de horarios y, aún así, a pesar de un entrenamiento específico, siempre que se altera el ritmo natural, queda alguna secuela. El ritmo circadiano de cada especie es regulado genéticamente (hay especies noctámbulas), pero en todos ellos son regulados por factores ambientales, especialmente el ciclo diario de luz/sombras. Como todo ser vivo el hombre, influido por estos ciclos, se adapta a los mismos porque su cuerpo tiene estructuras endógenas que actúan como *osciladores* que regulan las diferentes funciones orgánicas (temperatura, actividad, reposo, tensión arterial, flujos hormonales y de

---

<sup>12</sup> Ritmo es un ciclo que ocurre en un intervalo de tiempo constante y previsible. Según la RAE proviene del griego y del latín *rhythmus* que significa fluir y es un “orden acompasado en la sucesión o acaecimiento de las cosas”

<sup>13</sup> Ubica en las paredes del tercer ventrículo, por debajo del hipotálamo y detrás del quiasma óptico. Es un “marcapasos biológico” vinculado a la actividad motora, la ingesta de alimentos, temperatura central, conducta sexual, ciclo vigilia-sueño y comportamiento del ciclo hormonal. El NSQ se activa cuando la luz impacta en la retina

neurotransmisores, etc.), constituyendo verdaderos “relojes biológicos”<sup>14</sup> que regulan los biorritmos. Luego, el hombre tiende, por regla general como la mayoría de los seres vivos, a una actividad con luz y al reposo con la oscuridad. Cuando introduce cambios artificiales en los ciclos circadianos y estacionales, sobre todo cambios bruscos, los relojes biológicos se “desincronizan” y aparecen los trastornos cronobiológicos.

Todo esto configura el *biorritmo* (ritmo biológico) que se ajusta a un reloj o cronómetro interior (“relojes internos”) para regular los ritmos circadianos (ritmo propio o “tempo” de cada función que en el conjunto trabaja coordinada y coherentemente para mantener la armonía o equilibrio funcional orgánico conocido como homeostasis). Estos “relojes internos” marcan la sucesión temporal durante las 24 horas del día y constituyen una especie de “sentido del tiempo” que indica la vigilia diurna, el reposo nocturno y regulan el despertar, los estados de vigilia y otros procesos unidos al tiempo biológico. Pero es evidente que si bien las neurociencias y la cronobiología han establecido con bastante precisión los centros nerviosos probables que regulan el ritmo circadiano, como asimismo las variables ambientales de luz, presión atmosférica, condiciones climáticas, estímulos sociales, etc., el reloj interno personal está muy condicionado a nuestro “modo de ser” o esencia personal. Si yo estoy bien orientado y ubicado en el sentido de mi vida personal es indudable que trataré por todos los medios de adaptarme a mi reloj interno individual. Pero si carezco del sentido de vida auténtica que desvirtúa mi naturaleza humana y salgo de las normas de respeto de mi biología, la enfermedad y el malestar físico y social serán las constantes que sancionan mi falta de acierto existencial. Con esto quiero decir que en el fondo, es nuestro espíritu el mayor operador de todas las funciones psíquicas y corporales. El malestar espiritual conlleva el malestar psicofísico y el malestar vivencial.

### ***Trastornos cronobiológicos estacionales***

Los trastornos cronobiológicos estacionales en el hombre, ocurren generalmente en los momentos en que cambia la intensidad y duración de la luz diurna como es el otoño y la primavera. Estos trastornos afectan lo psicosomático y agravan las enfermedades psicosomáticas que conforman una larga lista (gastritis, hipertensión arterial, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas como el asma, la bronquitis y el enfisema, alergias, etc.), pero también producen cambios en las enfermedades mentales o psicóticas (esquizofrenia, paranoia, depresión endógena, crisis manícodepresivas, fobias, etc.).

Unos de los trastornos que más llaman la atención son las ***depresiones estacionales***. Se ha observado en individuos sanos que las variaciones estacionales provocan cambios de numerosos parámetros bioquímicos, fisiológicos y psicológicos. En los cambios estacionales, cuando el organismo debe adaptarse a las diferencias del fotoperíodo, de temperatura, de humedad, de actividad, etc., ocurre como una especie de debilitamiento de los osciladores o relojes internos que inmediatamente producen trastornos del estado de ánimo. Así por ejemplo, en el otoño se reduce paulatinamente la duración de la luz diurna y comienza a prolongarse la oscuridad, lo que parece aminorar la actividad del reloj biológico y se produce como un fenómeno de sentimiento de aislamiento temporal (aislamiento cronobiológico respecto al medio ambiente) y se traduce por una disminución de la timia (depresión). Por estas razones aparecen dos trastornos depresivos claramente vinculados al cambio estacional:

1. ***depresiones invernales***: se caracterizan por episodios depresivos recurrentes, de aparición en otoño-invierno y remisión en primavera. Es frecuente en latitudes altas, en las cuales el fotoperíodo es corto en el ciclo invernal (días muy cortos y noches muy largas), lo cual achica sensiblemente el ciclo de luz y predomina la oscuridad. Es una depresión típica porque hay un cuadro de cansancio, fatiga, aumento de apetito (hiperorexia) con la secuela del aumento de peso (obesidad) e hipersomnia. Se trata con estimulación luminosa o fototerapia.
2. ***depresiones estivales***: es un trastorno afectivo estacional recurrente que aparece en el período invierno-primavera y se asemeja a las depresiones endógenas que dan un cuadro inverso al anterior: disminución de apetito, descenso de peso, insomnio y ansiedad. Las depresiones estivales mejoran más con los cambios de temperatura ambiental que con la fototerapia.

### ***Trastornos cronobiológicos por variaciones del campo magnético natural***

Hemos señalado que el planeta está influenciado por fuerzas gravitatorias y electromagnéticas naturales que sufren variaciones cíclicas que tiene importantes repercusiones en los procesos patológicos humanos, como la disminución de la fijación del calcio en los

---

<sup>14</sup> Habría un reloj biológico para la secreción hormonal, otro para la presión arterial, otro que regula la secreción exocrina, etc.

huesos, comprometiendo la composición de los mismos que afecta la estructura ósea y lleva a un aumento de la fragilidad del esqueleto.

Las pequeñas variaciones cíclicas debidas en su mayoría a cambios de la actividad solar denominados *tormentas magnéticas* y las variaciones gravitatorias por atracción del Sol y la Luna sobre la Tierra como son los *eclipses*, *luna llena*, etc. generan mayor actividad electromagnética. Este aumento de las fuerzas y acciones electromagnéticas naturales, provoca en personas susceptibles cuadros asociados a procesos patológicos psicosomáticos y aumentan los casos de:

1. signos de irritabilidad
2. síntomas de labilidad afectiva
3. exacerbación de episodios maníacos-depresivos
4. trastornos de personalidad.

Estas alteraciones psicosomáticas se debe a la acción del electromagnetismo, según vimos sobre los sistemas de neurotransmisores, especialmente catecolaminas, serotonina, etc. Saber cómo se producen estas situaciones patológicas ayudará a médicos y pacientes para aminorar o suprimir los efectos de las alteraciones cósmicas.

#### *Alteraciones del período luz*

La introducción de la luz artificial similar a la luz natural del día ha prolongado el **período de luz** hasta llevarlo a las horas que corresponde a la oscuridad de la noche. Esta alteración del período luz y acortamiento del período de sombra, ha traído trastornos de desfase en la salud humana a través de varios síndromes como el *jet-lag*, rotación de turnos de trabajo, y la “vida nocturna” en general.

#### *Síndrome de la rotación de turnos de trabajo*

Analizaremos este último punto de la rotación de turnos de trabajos, por ser una situación obligatoria para personal de seguridad y de salud y de todos los servicios de prestación continua (las 24 horas del día y los 365 días del año), pero también últimamente, con la *flexibilización laboral* que modifica sensiblemente la modalidad de trabajo en casi todos los medios, especialmente los comerciales, donde se ha prolongado notoriamente la jornada. De ocho horas, tradicionalmente trabajadas en dos turnos de cuatro horas cada uno, se ha pasado a un régimen de horario continuo, de doce o más horas que exigen diferentes turnos, sobre todo si el trabajo se extiende a feriados y domingos. Esta modalidad de horarios corridos iguales o superiores a doce horas y extendidos a todos los días de la semana (sin distinguir hábiles de feriados ni días domingos), trajo el problema de horarios rotatorios.

**LaDou**,<sup>15</sup> acertadamente, hace notar que los horarios rotativos alteran en forma importante **los ritmos circadianos** o reloj biológico natural, al que ya habíamos descrito como conformado en principio por un ciclo de 24 horas (destacando **LaDou** lo antelamos en el sentido de que en realidad el ciclo circadiano es de 25 horas, provocando el calendario y el reloj un desfase de una hora entre el ciclo biológico real y el marcado por el tiempo del calendario y el reloj). La rotación de horarios hace que el trabajador deba levantarse más temprano o acostarse más tarde y esto obliga a atrasar o adelantar, según correspondan, el horario interno del ritmo natural. Nosotros destacamos la importancia del ciclo luz / sombra (reflejado en la sucesión día/noche). Si el cambio rotatorio es permanente, es decir, se sucede ininterrumpidamente un cambio a otro, esto provoca un desfase evidente de los ritmos propios de cada persona.

Esto es más evidente cuando se rota de horarios nocturnos a diurnos y viceversa. Pero también altera el ritmo circadiano trabajar sólo de mañana o de tarde hasta la noche, pues los esquemas de comidas y reposo son gravemente perturbados. En los trabajos de turnos obligados de rotación (seguridad y salud), los dirigentes responsables de fijar los turnos deben concordar con cada trabajador, cuál es el turno que mejor sobrelleva y cuáles serían las modalidades de rotación.

Como antes destacamos, nuestro ciclo sueño-vigilia no se adapta rápidamente a cambios bruscos de horarios. En el caso de trabajadores con horarios rotativos, **LaDou** aconseja que los cambios sean lentos y que medie, por lo menos, cinco días entre uno y otro. Efectivamente, en el caso de un trabajador en turnos que realiza rotaciones de 8 horas, cambiantes cada 7 días, se necesitarán unos 7 días para la resincronización de sus ritmos de sueño y vigilia en adaptación al nuevo horario (un día por cada hora de desincronización). De esta manera, se comprenderá

---

<sup>15</sup> **Joseph LaDou** - MEDICINA LABORAL - Edit. Manual Moderno, Méjico, 1994

fácilmente que un trabajador no podrá nunca completar la resincronización que le exige la desincronización de los horarios de trabajo.

Esto explica el estrés adaptativo continuo con consecuencias directas tanto para la salud como para la productividad. Incluso sería la causa de muchos accidentes industriales, vinculados a la utilización de la “máquina humana” usada más allá de sus especificaciones naturales.<sup>16</sup> Las pérdidas por pequeños o grandes accidentes cronobiológicos son cuantiosas. En EE.UU. se ha calculado que más de la mitad de los accidentes laborales se deben a la fatiga (factor “error humano”). Donde más se notan los accidentes laborales es en el rubro de chóferes de vehículos de carga y transporte de pasajeros, de los cuales un 50% se debe a fatiga del conductor.

En cuanto a los operarios fatigados y con disminución del alerta, aumenta el número de errores cometidos en el trabajo. Muchos de esos errores pueden ser considerados menores, pero en su conjunto constituyen una multitud que incide en forma insospechada en los costos de producción (no sólo por el daño del error, sino porque se rompe la cadena de la eficiencia). La gente fatigada trabaja más lentamente y con menor efectividad. Presta atención insuficiente al trabajo y trata de que sus períodos de descanso se extiendan más allá de lo normal. En consecuencia, aún pequeños cambios en la productividad, influyen grandemente en la relación costo-beneficio. Esto ocurre, principalmente, en las industrias o trabajos en que es mayor la intervención humana y que son los más afectados en los costos verificables por fatiga. Otro problema es el ambiente laboral. Un diseño adecuado de ese ambiente, en los casos de horarios anormales, permite reducir la fatiga y los errores de los operarios y mejoran la calidad de vida del trabajador y su productividad. Luego, los trabajadores que realizan tareas en *turnos extendidos* (mayor horario por horas extras, trabajo en días feriados y domingos) producen pérdidas no percibidas, en la eficiencia de la productividad que se estiman en un 10 a 15% anual. Se calcula que durante el siglo XXI, dada la modalidad de trabajo de muchas empresas comerciales, un 50% de los trabajadores serán de “turnos extendidos” y horarios rotativos, constituyendo una modalidad de precarización laboral. **LaDou** se preocupa también que para considerar la rotación de turnos se tengan en cuenta los *factores del lugar de trabajo que posiblemente aumenten el riesgo para trabajadores por turno*, los cuales serían:

1. calendarización de turnos
2. localización y transporte
3. exposiciones físicas (calor, otros)
4. exposición a elementos químicos
5. factores de seguridad (ej. alumbrado)
6. disponibilidad de alimentos
7. ambiente social
8. acceso a atención médica

En este último punto referente al acceso a atención médica, que de acuerdo a la nueva Ley de Riesgos del Trabajo es obligatoria, **LaDou** aconseja *exámenes de seguimiento de trabajadores que rotan turnos* y qué consistirían en controlar:

- salud y funcionamiento en el trabajo
- sueño: calidad y cantidad
- ambiente durante el sueño (ruido, etc.)
- fatiga crónica, siestas
- enfermedades gastrointestinales
- uso de medicamentos
- consumo de alcohol, cafeína, tabaco o drogas
- problemas psicológicos
- problemas sociales y familiares

En forma coincidente con nuestras apreciaciones en las enfermedades por estrés, **LaDou** detalla que la rotación de turnos es un riesgo real para las siguientes afecciones:

1. trastornos del sueño
2. enfermedades gastrointestinales
3. afecciones cardiovasculares
4. enfermedades crónicas.

Entre los factores que aumentan el riesgo están:

---

<sup>16</sup> Daniel P. Cardinali – NUESTRO SUEÑO, Vol. 1, UBA, Facultad de Medicina, Cátedra de Fisiología, 2004

- edad avanzada
- problemas psicológicos
- problemas familiares y sociales.

Los *trastornos del sueño* primariamente afectan la calidad y la cantidad del mismo (sueño entrecortado, pesadillas, insomnio, sueño liviano, sueño pesado, despertar desagradable o con diversas afecciones que abarcan cefaleas, pesadez, confusión, dolores, fatiga, etc.). Cuando se intenta descansar en horarios que habitualmente son para la actividad del entorno familiar y vecinal, se agrega un factor acuciante como es el ruido familiar y/o el ruido urbano. Los *trastornos gastrointestinales* van desde algunas molestias (dispepsias) a síndrome de intestino irritable, enfermedad ulceropéptica (gastritis, úlceras, etc.). Motivan estos trastornos en parte, el modo y el tipo de alimentación, el agregado de factores de riesgo (tabaquismo, cafeinismo). Los *trastornos cardiovasculares* pueden ir de simples molestias pasajeras (taquicardias, palpitaciones, sensación disneica) a trastornos gravitacionales (edemas o estasis) hasta trastornos isquémicos (anginas, infartos) o de tensión arterial (generalmente hipertensión arterial). Estas afecciones pueden ser pasajeras o crónicas y todas ellas traen aparejados algún grado crónico de trastornos psiquiátricos o enfermedades psicosomáticas crónicas, de las descriptas oportunamente, según sea el órgano blanco sensible en el afectado. El *estudio Boston*<sup>17</sup> reveló que un grupo de mujeres que habían trabajado por lo menos tres turnos nocturnos al mes durante 15 años, se volvieron propensas al cáncer. El estudio se realizó con un grupo testigo que trabajó exclusivamente de día. Del grupo de trabajadoras nocturnas un 51% fue más propensa al cáncer de recto con relación al grupo que trabajaba de día, mientras que un 32 de las trabajadoras nocturnas fueron propensas al cáncer de colon. Se explicó este fenómeno por la disminución de la concentración de melatonina que sufren los que no duermen de noche y se encuentran en ambientes iluminados. Se comprobaron tasas bajas de melatonina en las propensas al cáncer. Este estudio confirmó uno anterior que también encontró relación entre el trabajo nocturno, el cáncer de mama y las tasas bajas de melatonina. Se ha investigado si los complementos de la hormona son seguros y de confirmarse con nuevos estudios futuros, la solución a la propensión al cáncer en trabajadoras nocturnas, sería la administración preventiva de complementos de melatonina cuando deban trabajar de noche.

Otra afección del trastorno de horarios es el *síndrome del jet lag* o síndrome de descompensación horaria y se denomina también *síndrome de los usos horarios*. Se produce principalmente por el viaje extenso en aviones, en los cuales la velocidad de esos aparatos permite cruzar velozmente de un huso horario a otro, de forma tal que el pasajero quede confundido pues puede vivir una noche muy larga o un día muy prolongado, de acuerdo a la hora de embarque y la hora de desembarque, pues en esos viajes aéreos largos despegar de noche y doce horas después sigue de noche o, viceversa, lo hace durante el día, de acuerdo a que se viaje hacia este u oeste. No sólo se alteran las horas de sueño y de comida, sino que hay una desorientación de horarios. Todo esto produce fatiga en primer lugar, problemas de las funciones cardiovasculares, respiratorias y digestivas, alteraciones psicológicas (irritabilidad, trastornos de memoria y confusión o dificultad para ordenar metas y decisiones). Pero lo más importante es la alteración de la vigilia pues se prolonga las horas de sueño o de atención vigil. El trastorno del sueño puede corregirse con la ingesta de melatonina. Otros autores aconsejan ejercicios antes de viajar, exposición a luz solar, propósito de adaptación inmediata a los horarios locales de su destino de viaje, principalmente el de la ingesta de alimentos. La propensión al cáncer por los niveles bajos de melatonina se explicaría por las acciones de la misma sobre el sistema endocrino-inmunitario y su efecto antioxidante. Seguidamente, analizaremos afecciones importantes, *desencadenadas* por el distrés ocupacional, coincidentes o independientes de los factores de predisposición. Sobre este particular se ha intentado relacionar el estrés con la enfermedad y a pesar de tener certeza de la clara relación de los cuadros psicosomáticos con el estrés, so pretexto de no conocer los mecanismos, se insistía en que el estrés es inespecífico, como factor ambiental, para producir enfermedades, dado que éstas dependían más de factores predisponentes o genéticos, factores personales de condicionamiento y herencia. Lo cierto es que el estudio de los neurotransmisores y sus efectos específicos dan categoría al estrés, en muchas circunstancias, como agente causante o desencadenante de la enfermedad, independiente o coincidentemente con factores de predisposición familiar. De todos modos, una predisposición familiar podría no haber tenido expresión patológica de no mediar el estrés. En este caso, el estrés es un factor desencadenante pero extrínsecamente funciona como causa inmediata o “gatillo” de la predisposición subyacente. Este concepto es fundamental sobre todo en el distrés laboral, dado que el daño que ese distrés cause, conlleva un litigio judicial en busca de una indemnización, la que es indiscutible cuando el distrés es por causa de una mala política u organización empresarial.

<sup>17</sup> Realizado por oncóloga **Eva Chemhammer** en el Hospital Brigham, Boston, EE.UU. 2003



### Biorritmo del adolescente

La vida nocturna que es moda para el adolescente, como el uso compulsivo y prolongado de Internet, ha llevado a los jóvenes a prolongar sus actividades durante la noche y a dormir de día. Estas costumbres afectan su salud, especialmente el crecimiento, y el aprendizaje. En primer lugar es necesario tener presente que la **hormona del crecimiento** (necesaria para el desarrollo del niño y del joven), su mayor secreción es durante las primeras horas del sueño nocturno normal y se prolonga a lo largo del sueño fisiológico de 8 horas. Luego, el adolescente que se acuesta con la luz del día altera severamente el ciclo fisiológico de esta hormona. De igual modo, la secreción de melatonina, en los adolescentes alcanza sus mayores niveles dos o tres horas después que en el adulto, lo que explica la normal tendencia del adolescente a dormirse más tarde que el adulto. Pero la alteración de las costumbres que impone la vida nocturna, trastoca el ciclo normal del sueño, lo que influye en la concentración mental, la atención y el proceso de memorización, alterándose el aprendizaje. De ahí que los jóvenes con vida nocturna extensa e intensa tengan grandes dificultades para estudiar y mejorar el rendimiento intelectual.

### **FISIOPATOLOGÍA DEL BIORRITMO**

Hemos dicho que el biorritmo influye en el ciclo hormonal diario. Una de las principales hormonas estudiadas como principal en el ritmo circadiano luz/sombra es la melatonina que dio origen a la llamada “**pista de la melatonina**” y ha sido intensamente estudiada en las últimas décadas. Pero también hay influencia en otras hormonas como las catecolaminas, especialmente cortisol, adrenalina y noradrenalina que intervienen en varias patologías como el asma, la hipertensión arterial, etc.

#### **Melatonina**

##### ***Fuentes y propiedades químicas. Síntesis.***

La **melatonina** (*5-metoxi-N-acetilriptamina*) se forma a partir de la **serotonina** la cual por acción de una N-acetiltransferasa (arilalquilamina-N-acetilasa de la 5HT) (acetilación N) es llevada a *N - acetilserotonina*, cuya acción está sujeta a control neural. La N-acetilserotonina, a su vez, por acción de la enzima *Hidroxil-O-metiltransferasa* (O-metiltransferasa del hidroxindol) (metilación O) se convierte en melatonina. La acetilación N y la metilación O son secuenciales. La hidroxindol-O-metiltransferasa es específica de la glándula pineal y constituye la enzima clave limitativa. La melatonina es sintetizada en la **glándula pineal** o **epífisis** y es la principal indolamina de esa glándula endocrina. En la síntesis de la melatonina intervienen diferentes factores externos, entre ellos la edad (disminuye con el avance de la edad), pero el principal es la luz ambiente (aumenta con la oscuridad, disminuye con la luz). Hay una **síntesis extrapineal mínima** (menos del 1% del total de la hormona) que se ha comprobado en la retina, en la glándula de Harder y en las células enterocromafínicas del intestino. Esta síntesis extrapineal explicaría los vestigios de la melatonina, encontrados después de una pinealectomía. Esta síntesis no está sujeta a fluctuaciones rítmicas (**Tharandt-Reinwein**). Las funciones comprobadas de la melatonina son:<sup>18</sup>

1. inducir aclaramiento de la pigmentación de las células cutáneas
2. suprime las funciones ováricas
3. influye en los ritmos biológicos
4. se usa en el tratamiento de trastornos temporales de los ritmos biológicos consecutivos a viajes aéreos a gran velocidad a través de varios meridianos terrestres (síndrome del *jet lag* o diferencia de horarios)
5. interviene en el ciclo del sueño y se usa para evitar ciertos trastornos del sueño (inductor del sueño en el insomnio debido a la vejez o al estrés)

##### ***Metabolismo de la melatonina***

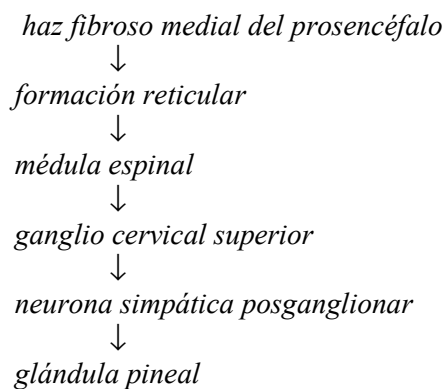
La melatonina sintetizada pasa a la corriente sanguínea y llega por difusión al líquido cefalorraquídeo. No existe barrera hematoencefálica para sustancia lipófila. Hasta se supone que la melatonina después de la circulación periférica, llega al hipotálamo por vía arterial. En el suero se liga a la albúmina en forma no específica. La principal vía metabólica (más del 80% de la hormona se metaboliza por esta vía), es la *6-hidroxilación* que llevan a cabo los microsomas hepáticos y es metabolizada a *6-hidroximelatonina*, la cual a su vez genera dos metabolitos que son eliminados por vía renal (orina): por sulfoconjugación origina *sulfato* y por glucuronización genera *glucurónido*. En el SNC la melatonina es metabolizada a dos metabolitos en forma

<sup>18</sup> **Goodman & Gilman** - LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA, 9ª edición, Edit. Interamericana, Vol. I, Cap. 11:266, México, 1996

directa: *N-acetil-N-formil-5-metoxiquinurenamina* y *N-acetil-5-metoxiquinurenamina*. El primer metabolito es metabolizado para convertirse en el segundo y éste último es el que se elimina por orina a través de la circulación sistémica. Este mecanismo metabólico es menos importante que el realizado en el hígado, ya que sólo metaboliza el 15% de la melatonina. Por último, sólo un 1% de la melatonina aparece directamente en la orina. Es decir, tanto la melatonina como sus metabolitos, son eliminados por vía renal y, de acuerdo a los conocimientos actuales, ninguno de los metabolitos es biológicamente activo.

### **Regulación de la secreción de la melatonina**

La concentración plasmática de melatonina en el hombre, como en todas las especies, sigue un ritmo diario dependiente de la luz, con picos máximos nocturnos de 60 a 120 pg/ml entre medianoche y las 4 hs de la mañana. El pico mínimo es de 10 a 40 pg/ml y se registra entre las 10 AM (10 hs.) y las 8 PM (20 hs.). El perfil de adultos, adolescentes y niños no presenta diferencias significativas.<sup>19</sup> La regulación de la secreción de melatonina tiene lugar por vía neural directa a través de un neurotransmisor. Cuando comienza a oscurecer, los fotorreceptores del sistema retinohipotalámico liberan noradrenalina y el sistema se activa. Los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior se consideran la sede del “reloj biológico” y determinan el ritmo día-noche del organismo, a través de la secreción de la melatonina. Las lesiones en las uniones de estos núcleos con los pinealocitos causan la interrupción de la secreción rítmica, lo que se manifiesta periféricamente como *falta del ascenso nocturno de la curva circadiana de la melatonina*. Las señales son conducidas a través de neuronas centrales y periféricas, en forma poco común. Como transmisores de impulsos, por ejemplo, los **núcleos supraquiasmáticos** reciben impulsos de la retina y transmiten estas señales a la glándula pineal por la siguiente vía:



En el órgano terminal se une al transmisor de la noradrenalina liberada con receptores  $\beta$ -adrenérgicos y pone en marcha, a través del AMPc, la activación de la enzima sintetizadora de melatonina. En virtud de esto, la actividad de la arilaquilamina-N-acetiltransferasa aumenta y se inicia la síntesis y liberación de la melatonina. Esta enzima regula la tasa de síntesis de la hormona y por eso es *limitativa*. La melatonina es una señal de sincronización del oscilador circadiano (**Cardinali**). Como “hormona de la oscuridad” tiene un efecto opuesto a la luz diurna. Si se administra en las últimas horas de la tarde o las primeras de la noche, adelanta el reloj circadiano. Inversamente, administrada en las últimas horas de la noche (segunda mitad de la noche) atrassa el reloj circadiano. Estas acciones permiten usar a la melatonina como la hormona que tiene las características de “abrir las compuertas del sueño” y aplicarla en la desincronización por el “jet-lag” o los turnos rotatorios de trabajo. Sobre la secreción de la melatonina intervienen varios factores que analizaremos en el cuadro siguiente:

*Cuadro I*

FACTORES INHIBIDORES	FACTORES ESTIMULANTES
STH $\beta$ -bloqueantes LUZ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- agonistas <math>\beta</math>-adrenérgicos</li> <li>- bloqueantes presinápticos del “re-uptake” de la catecolamina (cocaína, tiramina, desmetilimipramina)</li> <li>- inhibidores de la MAO</li> <li>- estrés severo</li> </ul>

<sup>19</sup> Ehrenkranz y cols.- J. CLIN. ENDOCR. 55: 307, 1982

La dependencia de la estimulación por la luz estará sujeta a las variaciones de la misma. Esto es importante porque en las estaciones de otoño e invierno, en las cuales los días se acortan, habrá aumento de la secreción de melatonina, mientras que en primavera y verano la secreción disminuye. En los animales esto influye en la sexualidad, ya que en algunas especies durante el otoño-invierno hay reposo sexual con atrofia de gónadas y en primavera-verano, el ciclo se revierte: se regeneran las gónadas y hay actividad sexual. En el hombre, la melatonina no afecta ni la secreción de gonadotropinas (LH, FSH) ni la de prolactina. En hombres sanos, la administración bucal de melatonina en dosis de 250 mg, tres veces por día, durante dos días, produce una disminución significativa de la respuesta de STH inducida por L-triptófano. Este efecto se atribuye a la inhibición del transmisor de serotonina causada por la melatonina.<sup>20</sup>

### ***Mecanismo de acción de la melatonina***

Actualmente se cree que la melatonina es un modulador de la función de los neurotransmisores. Es probable la existencia de receptores propios, como ocurre con la alta afinidad o fijación de melatonina en las membranas del hipotálamo basal medial, lugar que tendría receptores propios.<sup>21</sup> La melatonina inhibiría así las sinapsis serotoninérgicas. Las posibles interacciones con los procesos en que interviene la melatonina, tendrían lugar en la neurona terminal, de acuerdo a los siguientes mecanismos:

1. transporte y síntesis del neurotransmisor
2. almacenamiento
3. liberación
4. metabolismo presináptico del transmisor
5. reabsorción del transmisor
6. interacción transmisor-receptor
7. influencia sobre el metabolismo postsináptico
8. otros procesos postsinápticos.

Actualmente se han identificado dos receptores de membrana diferentes relacionados con la melatonina:

1. ML1: de alta afinidad (picomolar), pertenece a la familia de las proteínas de unión trifosfato de guanosa. Su activación provoca la inhibición de la actividad de la adenilciclase en las células blanco. Se supone que estos receptores están relacionados con la regulación de la función retiniana, los ritmos circadianos y la reproducción.
2. ML2: de baja afinidad (nanomolar), son menos conocidos e intervienen en la estimulación de la hidroxilación del fosfoinosítido. Aún no se ha determinado su distribución.

Por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han sido clonados dos receptores de melatonina de alta afinidad en el hombre y en varias especies de mamíferos:

1. ML1a: se encuentra expresado en la pars tuberalis hipofisaria (acción sobre la reproducción) y en los núcleos supraquiasmáticos (acción sobre los ritmos circadianos).
2. ML1b: se expresa en la retina y en menor medida en el cerebro.

Se han descrito acciones intracelulares de la melatonina.<sup>22</sup> En Argentina la **Dra. Ruth Rosenstein** ha descrito experiencias sobre ratas pinealectomizadas en las cuales entre los tres y catorce días después de la operación se observaba una disminución significativa en la concentración de receptores BZD. Si se administraban a dichas ratas dosis adecuadas de melatonina, el efecto de la pinealectomía se revertía. Como actualmente se acepta que las BZD actúan por modulación del sistema gabaérgico, por lo que el experimento demostró que la melatonina ejerce una **acción modificadora** sobre los receptores BZD y el sistema gabaérgico. Disminuye la concentración de receptores gabaérgicos sin competir con GABA al nivel de receptores. También se ha estudiado el efecto de la melatonina sobre la actividad de la enzima glutámico-Peroxidasa (catalizadora de la síntesis de GABA). Se ha comprobado el efecto de la melatonina al nivel de la presinapsis gabaérgica. Asimismo se ha examinado la acción postsináptica gabaérgica de la melatonina. La respuesta más claramente asociada al receptor para GABA es el aumento a la permeabilidad al cloro. La melatonina modificó el aumento de la

<sup>20</sup> Koulu-Lammintausta- J. CLIN. ENDOCR. 49: 70, 1979

<sup>21</sup> Cardinali -ENDOCR. REV.: 327, 1981

<sup>22</sup> THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 336: 186-195, 1997) (JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. 81: 1525-1532, 1882-1886, 2980-2985, 1996

entrada de cloro aún en ausencia de GABA. Estos ensayos permiten establecer un neto “*vínculo de la glándula pineal en general y de la melatonina en particular, sobre el sistema gabaérgico central*”. “*Estas evidencias constituyen la primera prueba experimental que demuestra el rol trascendente del receptor gabaérgico del tipo “A” en la respuesta a la melatonina*”

### ***Acciones biológicas y clínicas de la melatonina***

Las más recientes investigaciones han determinado las siguientes acciones biológicas y clínicas de la melatonina:

- restablece la sincronía de los ritmos circadianos alterados
- desacopla las señales de envejecimiento celular genéticamente determinadas
- retarda el proceso de envejecimiento corporal y funcional
- captador y catalizador de radicales libres
- promueve la actividad de la enzima antioxidante glutatión-peroxidasa
- aumenta y mejora la calidad del sueño
- estimula favorablemente los procesos inmunitarios.

Los estudios realizados *in vitro* e *in vivo* han demostrado fehacientemente que la melatonina es un potente antioxidante, efecto que, aparece en concentraciones mucho mayores que las del pico sérico nocturno, no estaría mediado por receptores. Asimismo, se ha observado otros efectos biológicos tales como la inhibición del crecimiento tumoral y la mejoría de la inmunodepresión desencadenada por el estrés. Estimula la producción de interleucina 4 en la médula ósea y se han encontrado receptores de melatonina en los linfocitos T (células CD4) pero no en los B. **Reiter**,<sup>23</sup> que comprobó en ratones que la melatonina neutraliza a los radicales libres, aconseja precaución y no cree conveniente prescribir melatonina a embarazadas ni lactantes, niños en crecimiento, a personas alérgicas y a enfermos con patología autoinmunitaria. Tampoco aconseja la autoadministración y pide consultar al médico antes de decidirse a usarla. Se ha investigado si los complementos de la hormona son seguros y de confirmarse con nuevos estudios futuros, la solución a la propensión al cáncer en trabajadoras nocturnas, sería la administración preventiva de complementos de melatonina cuando deban trabajar de noche. La propensión al cáncer por los niveles bajos de melatonina se explicaría por las acciones de la misma sobre el sistema endocrino-inmunitario y su efecto antioxidante.

Existen numerosas evidencias de que la glándula pineal interviene en la regulación de la maduración sexual y la reproducción, pero el estudio de estos efectos en los seres humanos no se ha profundizado. Ciertos hallazgos clínicos sugieren una vinculación entre niveles declinantes de melatonina y maduración sexual. En las mujeres normales los niveles de melatonina no varían en relación con el ciclo menstrual, pero los cambios en la secreción de melatonina, podrían afectar la producción de esteroides sexuales. La melatonina puede modular la función de los ovarios en forma directa. El líquido de los folículos ováricos contiene cantidades significativas de la hormona y las células de la granulosa poseen receptores de membrana para ella. *In vitro* estimula la síntesis de la progesterona. Todos los datos obtenidos sugieren su intervención en la regulación intraovárica de la esteroidogénesis. Estos descubrimientos llevaron a **Michael Cohen** realizar una investigación y descubrió que una alta concentración de melatonina reduce la secreción de estrógeno y progesterona y actúa como anticonceptivo. Se hicieron pruebas en Holanda, con más de 1.000 mujeres durante cinco años, con el anticonceptivo B-Oral basado en melatonina y se comprobó que resultó tan eficaz como el resto de los anticonceptivos comunes. Cada píldora lleva 75 mg. de melatonina.

Por último, se han encontrado vinculaciones entre los niveles de melatonina circulante y los procesos de envejecimiento, como también en el crecimiento tumoral. Como ya hemos advertido, la producción de la melatonina disminuye con el aumento de la edad y sus niveles circulantes son afectados por manipulaciones farmacológicas y fisiológicas, en especial por la restricción alimentaria que aumenta los niveles de melatonina y previene su declinación asociada a la vejez. **Walter Pierpaoli** y **William Regelson**<sup>24</sup> estudiaron en animales la acción de la melatonina en el envejecimiento. Confirmaron tras numerosas experiencias, que la melatonina es capaz de provocar rejuvenecimiento de animales seniles y de prolongar la vida de los jóvenes, más allá de las expectativas normales. Asimismo retrasó la aparición de tumores y enfermedades autoinmunes como factores de la patología relacionada con la edad. En el hombre aún no hay

<sup>23</sup> biólogo de la Universidad de Texas

<sup>24</sup> **Walter Pierpaoli**, doctor en Medicina y neuroendocrinología del envejecimiento, de la Fundación Biancalana-Masera para Ancianos, Ancona, Italia, junto con el norteamericano **William Regelson**, Universidad Virginia Commonwealth, (autores del libro THE MELATONIN MIRACLE, “El milagro de la melatonina” publicado en 1995) han comunicado diversos trabajos en las revistas *Proceedings of the National Academy of Science* y *Annals of the New York Academy of Sciences*.

estudios relevantes que demuestren la acción de la melatonina con el envejecimiento, aunque clínicamente los ancianos longevos suelen tener mayores niveles de melatonina que los que envejecen más rápidamente.

Quizás uno de los aspectos más atractivos de la terapéutica con melatonina es el que se relaciona con sus efectos sobre el sueño. Alrededor de un tercio de la población mundial padece trastornos del sueño en algún momento de su vida, en especial cuando se alcanza la senescencia. Los trastornos del sueño van desde el insomnio franco hasta los frecuentes desvelos durante la noche. Estos trastornos pueden ser generados también por el abuso de bebidas alcohólicas, el estrés agudo o problemas médicos como la enfermedad cardíaca y la úlcera gastroduodenal. Pero también pueden producirse sin motivo aparente, sobre todo en la edad madura. Los ritmos o relojes internos, además de controlar y coordinar la producción de hormonas, el apetito, el estado de ánimo, la temperatura corporal y el nivel de energía, también regulan los patrones de sueño y vigilia. Estos patrones son controlados en cada ciclo, en forma mancomunada, por la pineal y el hipotálamo. Ya explicamos que la pineal, activada por la oscuridad nocturna secreta melatonina y esto provoca que baje la temperatura corporal, se desacelere el ritmo cardíaco y el cuerpo ingrese al estado de reposo. Entre la 1 y las 5 de la mañana sube el nivel sérico de melatonina y cuando se aproxima la luz del amanecer, se inhibe la secreción disminuyendo los niveles séricos, dado que la luz indica el momento de reducir la producción de melatonina. Respecto a la correlación entre la secreción de melatonina y las fases del sueño, durante la mayor producción de la hormona hay más propensión a experimentar sueño REM (*rapid eyes movements*) y es durante esta fase que se sueña y el cuerpo se comporta como si se estuviera en realidad despierto, con cimas y valles de actividad psíquica, física y bioquímica. El sueño REM es sumamente importante y si no se lo tiene en suficiente cantidad puede experimentarse graves cambios físicos y psíquicos negativos.

En 1982, **Richard Wurtman**,<sup>25</sup> usó una dosis muy elevada de melatonina, de 240 mg. y descubrió que dejaban demasiado cansadas a las personas para funcionar con normalidad al día siguiente. Más de una década después, el mismo autor descubrió que dosis muchísimo más bajas de la hormona (0.1 a 10 mg.), administrada a varios sujetos poco antes de la hora de acostarse, producían un aumento de la somnolencia y todos dormían más tiempo. En la totalidad de estos estudios se concluyó que la melatonina no produce dependencia y, hasta ahora, sus efectos secundarios son mínimos o nulos. Hay que investigar qué pasa cuando la hormona se administra durante mucho tiempo y en diferentes edades.<sup>26</sup> Hay autores que piensan que los resultados del uso de dosis masiva en humanos recién se conocerán al cabo de 15 años. **Regelson** estima que se tardará más de 20 a 30 años para comprobar otros efectos de la melatonina y confirmar si interviene o no en la prolongación de la vida humana, sus efectos antioxidantes y su acción sobre el sistema inmunológico. **Wurtman** sostiene, aunque no lo ha comprobado experimentalmente, que la melatonina, como cualquier otra hormona, puede ser perjudicial si se toma en exceso. Lo cierto es que hasta ahora no se han comunicado en seres humanos efectos letales ni perniciosos relevantes. Mientras EE.UU. considera a la melatonina como “complemento alimenticio” y no exige receta médica para su venta, Inglaterra, por falta de información experimental, exige que su venta sea estrictamente bajo receta médica.

Hicimos alusión al uso exitoso de la melatonina en el síndrome *jet lag*. **Josephine Arendt**,<sup>27</sup> administró melatonina a un grupo de 500 viajeros que cruzaron el Atlántico en avión y las molestias del cambio rápido de horario se redujeron en un 60%. **Al Lewy**<sup>28</sup> sostiene que la melatonina, en dosis pequeñas, hace creer al reloj del cuerpo que es de noche. Esto explica que si se toma en la mañana el organismo actúa como si aún no hubiera amanecido y si se toma por la tarde, cree que ha oscurecido antes, lo que esclarece la homeostasis que produce en el síndrome *jet lag*. Como este síndrome se debe al cambio rápido de horario, el cual puede “prolongar” más allá de los límites naturales el día o la noche, se ha estudiado la aplicación de la melatonina en el “síndrome de horarios discontinuos o rápidamente cambiantes” que sufren los trabajadores de horarios rotativos (alternancia de ciclos laborales nocturnos con diurnos). Se comprobó que la melatonina es útil para reducir los efectos de este síndrome laboral.

Otro fenómeno que se estudia es la acción de la melatonina sobre la depresión invernal.<sup>29</sup> La concentración de la hormona varía según la época del año en las personas normales, de acuerdo a lo que expresamos previamente. Esto quizás, provoca la depresión invernal, la cual se

---

<sup>25</sup> pionero en la investigación de la melatonina, demostró que esta hormona puede inducir el sueño en los seres humanos, mediante experimentos que realizó en el Centro de Investigación Clínica del Instituto Tecnológico de Massachussets

<sup>26</sup> GERONTOLOGY 42:87-96, 1996; NEUROSCIENCE LETTERS 207: 209-213, 1996

<sup>27</sup> endocrinóloga de la Universidad de Surrey, Inglaterra,

<sup>28</sup> Universidad de Oregon (EE.UU.)

<sup>29</sup> **Thomas Wehr** - Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU.

debería a una incapacidad fisiológica para adaptarse al invierno. La exposición de un enfermo de depresión invernal a una fuente de luz artificial por períodos prolongados puede mitigar los síntomas depresivos. No hay conclusiones del uso de melatonina ni de la dosis conveniente, en la depresión invernal. Si esto se comprueba, la melatonina, como su antecesora la serotonina, intervendría también en la regulación de la timia como estimulante de la misma.

### ***Correlación entre fisiopatología humana y niveles séricos de melatonina***

Clínicamente se han encontrado las siguientes correlaciones entre enfermedades humanas y los niveles séricos de melatonina:

- *cirrosis humana*: nivel aumentado por trastornos del metabolismo de la melatonina<sup>30</sup>
- *anorexia nerviosa*: en algunos casos nivel disminuido<sup>31</sup>
- *esquizofrenia*: niveles disminuidos<sup>32</sup>
- *depresión*: nivel disminuido, sobre todo en la depresión invernal.
- *tumor de la glándula pineal*: nivel aumentado<sup>33</sup>
- *carcinoma mamario receptor estrógeno-positivo*: nivel disminuido<sup>34</sup>

### **Ritmo circadiano y neurotransmisores**

Cuando se inicia el ciclo de la luz, disminuye la melatonina y comienza a aumentar la secreción cerebral de adrenalina y vasopresina, provocándose el fenómeno del despertar. Siempre, el despertar implica una especie de conmoción orgánica donde comienza a subir la temperatura, aumenta el ritmo cardíaco, se acelera el metabolismo y se produce una vasoconstricción para aumentar el volumen de sangre hacia los órganos y prepararlos para un nuevo ciclo energético de actividad.

En el transcurso del día, se activa la secreción adrenal de adrenalina y de cortisol y éste actuará aumentando más hacia el final del día. A medida que la luz disminuye aumenta la secreción de melatonina y de cortisol. En la noche, disminuye algo el cortisol,<sup>35</sup> salvo que haya estímulos que prolonguen su secreción (estrés). Baja la temperatura, el metabolismo, disminuye el ritmo energético. Aumentan las endorfinas. En el transcurso del día, también hay variaciones de la secreción de serotonina, la cual interviene en la formación de la melatonina y regula el apetito, la temperatura, la timia y los estados de ansiedad y depresión. El cortisol y las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) regulan la secreción de renina, vasopéptido activo que al ser desdoblado por la angiotensina, eleva la presión arterial. Luego, la intervención de neurotransmisores regula la energía, la presión arterial, el apetito, el humor o timia en las 24 horas. Mientras que las hormonas intervienen también en el metabolismo y la regulación de muchas funciones como la secreción gonadal, el deseo o apetito sexual, las acciones del sistema inmunológico, etc.

### ***Alteración del ritmo circadiano***

La alteración del ritmo circadiano ya sea por acción de luz artificial,<sup>36</sup> aumento de la actividad intelectual o física en horas de la noche, conflictos estresantes (ansiedad, angustia), desquicia la regulación de la temperatura, del metabolismo, de la presión arterial, del sistema inmunológico y de las funciones orgánicas (respiración, circulación, digestión, catarsis, etc.).

Además de la alteración del ciclo de sueño (hipersomnias, insomnio, sueño sobresaltado o sueño liviano) hay trastornos del ritmo cardíaco que puede presentar taquicardia o bradicardia, según el mediador que actúe (habrá taquicardia con la presencia de adrenalina y bradicardia con la presencia de acetilcolina, esto es, según haya hipertensión adrenal o vagal), la respiración se

<sup>30</sup> Iguchi-Kato-Ibayashi - J. CLIN. ENDOCR. 54: 1025, 1982

<sup>31</sup> Wetteberg - PERGAMON PRESS: 365, Oxford, 1981

<sup>32</sup> Ferrier-Arendt-Johnstone - CLIN. ENDOCR. 17: 307, 1982

<sup>33</sup> Barber y col. BRIT. MED. J. 2:328, 1978

<sup>34</sup> Tamarkin y cols. SCIENCE 216: 1003, 1982

<sup>35</sup> La liberación del cortisol es a través de un ritmo circadiano, el que tiene picos entre las 3 y 8 hs AM y disminuyen sus niveles entre las 6 y las 12 hs. PM. Mediante mecanismos de *feedback*, el cortisol regula la secreción de ACTH

<sup>36</sup> Los fotobiólogos alemanes consideran a la luz eléctrica artificial como un nuevo tipo de estrés capaz de producir en el organismo humano cambios iguales o mayores a los que provoca el estrés psicofísico al alterar la armonía, equilibrio y sincronización de los "cronómetros biológicos internos". Estos fotobiólogos han llamado a este nuevo tipo de estrés, tensión lumínica, que actuaría el "mecanismo de las hormonas del estrés".

acelera (taquipnea) o se enlentece (bradipnea). El ánimo o humor también varía según los neurotransmisores que actúen y así podrá existir depresión si bajan los niveles de serotonina o euforia si aumentan los mismos o media la excitación por adrenalina. El apetito puede estar aumentado (hiperorexia) o disminuido (hiporexia) o anulado (anorexia) según la alteración del ánimo. De igual modo ocurre con las funciones gástricas (aumenta o disminuye la secreción de jugos gástricos e intestinales), las funciones sexuales (aumento o disminución de la libido) y de la energía física (excitación o astenia). La disfunción permanente o crónica lleva a las enfermedades psicosomáticas y a la agravación de la misma (hipertensión arterial, gastritis, asma, arritmia cardíaca, colon irritable, vejiga neurógena, etc.)

A este trabajo interesa particularmente la hipertensión provocada por estrés y veremos como el estrés modifica el ritmo circadiano.

### **Biofisiopatología del estrés<sup>37</sup>**

*Sistema neurohormonal o de neurotransmisores*

Las múltiples reacciones fisiológicas y fisiopatológicas que desata el estrés, conllevan una especie de “conmoción” que modifica notablemente la homeostasis de todo el cuerpo. ¿Qué es lo que permite tan importantes modificaciones? La **bioneurología moderna**, junto con la **biología molecular** y la **psicofarmacobiología experimental**, han permitido conocer una **transmisión neurohormonal multisistémica** que es la responsable de todas las reacciones que provoca el estrés y otros estímulos. La transmisión neurohormonal es patrimonio del sistema nervioso y del endocrino.

En la homeostasis,<sup>38</sup> los cambios y respuestas rápidas operan a través del, hasta ahora denominado, sistema nervioso autónomo (SNA).<sup>39</sup> Contrariamente, el **sistema endocrino**, que es también dependiente del S.N.C., regula las respuestas lentas y generalizadas. Este era el concepto imperante hasta hoy, pero los estudios multicéntricos modernos han demostrado que los circuitos de neurotransmisores están regulados para actuar con la misma velocidad en procesos agudos y crónicos. Sólo diferencia a los procesos rápidos, de los lentos, las condiciones para las cuales se necesita una reacción rápida, pero luego de desatada la misma, si hay prolongación del estímulo o el daño inicial es lo suficientemente grave, la reacción aguda (local o generalizada) se encamina a la crónica y generalizada. La dependencia de lo neuronal y lo endocrino, está patente en que todos estos sistemas tienen representaciones centrales (centros) en el **hipotálamo**, donde se integran entre sí y con influencias subcorticales, corticales y espinales. La **transmisión neurohormonal** es un concepto unitario del funcionamiento de los sistemas nervioso y endocrino, en los cuales sólo hay diferencias cuantitativas (**Weiner y Taylor**, 1986).

Previamente, conviene realizar una brevísima síntesis de los conceptos de lo que hoy se conoce como **neurotransmisión química**. Este concepto se inició con **Claude Bernard**, padre de muchos conceptos fisiológicos modernos y especial investigador de la homeostasis. Hasta la década de los '50, se conocía muy bien la **neurotransmisión eléctrica**, fenómeno de naturaleza denominada eléctrica debido a la acción de moléculas con cargas eléctricas de signos distintos y cuyo paso rápido a través de la membrana celular por canales iónicos permitía la despolarización de la membrana de células nerviosas y de ese modo había transmisión de impulsos. A partir de esa década, **Eccles** (1952) introduce el concepto de neurotransmisión química, al advertir que ha nivel de sinapsis neuronal, la corriente eléctrica que viajaba como excitante desde una neurona, cuando llegaba a la sinapsis invertía la polaridad de la célula siguiente transformándose en impulso inhibitorio. El estudio del espacio sináptico permitió descubrir las sustancias que se dieron en llamarse **neurotransmisores químicos**. En las décadas siguientes se descubrió que las sustancias que llegaban al espacio sináptico provenían desde el interior del axón neuronal. Los estudios efectuados demostraron que esas sustancias podían ser “fabricadas” en el interior del axón, “viajaban” en el mismo, se secretaban como vesículas y luego podían ser recaptadas del mismo espacio, antes de ser destruidas por enzimas.

Todos estos descubrimientos son los que dieron un nuevo concepto a la palabra neurotransmisor y para diferenciarla de la teoría eléctrica, se propuso llamar neurotransmisión química. Posteriormente, a los neurotransmisores químicos se les dividió en **neuromediadores**,

<sup>37</sup> **Antonio Paolasso** – BIOFISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS, Revista Neuropsicofarmacología Clínica, Vol. III, N° 19, Pág. 17/32, Bs. As. 1998

<sup>38</sup> Homeostasis u homeostasia, en general, es una “*tendencia al equilibrio o estabilidad orgánica para mantener un ‘estado corporal normal’, conservando las constantes biológicas del organismo, principalmente referidas al medio interno*”

<sup>39</sup> Los conceptos modernos de la fisiología del S.N. han demostrado a través de la biología molecular y la neurotransmisión que no existen un S.N. independiente del S.N.C. sino que es el S.N.C. el que comanda exclusivamente todas las funciones del organismo a través de complicadas redes y circuitos nerviosos periféricos. Por ahora, provisoriamente, denominaremos a estos circuitos periféricos como SNA.

dentro de los cuales estaban los neuromoduladores o neurohormonas. Para profundizar este tema recomendamos leer la obra NEUROTRANSMISORES de **Jean-Marie Meunier y Alexandre Shvaloff**.

El *sistema neurohormonal* o *sistema de neurotransmisores* se denomina así por estar mediado por diversos y diferentes neurotransmisores que se encuentran, principalmente, en el S.N.C. y en sistemas o circuitos periféricos tanto nerviosos como celulares. Este sistema neurotransmisor está constituido, a su vez, por múltiples sistemas diferentes que se denominan de acuerdo al neurotransmisor que lo media.

En la actualidad se conocen los siguientes:

1. *sistema catecolaminérgico*
  - a) *sistema noradrenérgico*
  - b) *sistema adrenérgico*
  - c) *sistema dopaminérgico*
  - d) *sistema cortisolérgico*
2. *sistema gabaérgico*
3. *sistema serotoninérgico*
4. *sistema colinérgico*
5. *sistema histaminérgico*
6. *sistemas locales o de neurotransmisores autónomos (neuropéptidos, peptidérgicos)*
7. *sistema de interacción entre sistema inmunológico y neuroendocrino (neurohormonas)*
8. *S.M.E.I. (sistema molecular efector intracelular o segundos mensajeros)*

Los sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos, gabaérgico, serotoninérgico, colinérgico e histaminérgico, actúan en forma especial en el SNC. Con función de *moduladores* y *neuromediadores*, puesto que tienen una *vía común final* que es el hipotálamo, a través del cual operan sobre el sistema endocrino, dado que el hipotálamo secreta *factores liberadores* que también son neurotransmisores, tales como los factores liberadores de ACTH (corticotrofina u hormona corticotrópica), CRF (CRH, FLC, factor liberador de corticotrofina, CL, corticoliberalina), TRH (factor liberador de tirotrófina), PRF (factor liberador de prolactina), Gn-RF (factor liberador de gonadotrofinas), LHRH (factor liberador de lúteohormona, que forma parte del grupo Gn-RF). También secreta *factores inhibidores*, como el PIF (factor inhibidor de prolactina), el SRF (factor inhibidor de somatohormona) y otros neurotransmisores, tantos liberadores como inhibidores.

El gran mediador del estrés y distrés es el **CRF**, cuyas funciones múltiples desencadenan todas las otras reacciones. Algunas de sus funciones son:

- Efecto anorexígeno
- Ansiogénico
- Disminución de la producción de ácido clorhídrico y del vaciamiento gástrico
- Disminución de la conducta sexual
- Disminución de la reproducción
- Aumento de la agresión
- Alteración de la actividad locomotora
- Aumento de utilización de catecolaminas
- Provoca inmunosupresión y aumento de interleukinas o interleucinas (IL<sub>1</sub>, IL<sub>6</sub>) y FNT (factor de necrosis tumoral)

Otros factores del distrés son: vasopresina, FNA (factor natriurético atrial) que ejerce un control regulador del eje como factor anti-CRF (lo que fundamenta una base científica de que los enfermos cardíacos, especialmente los que padecen prolapso de válvula mitral, tienen más posibilidad a desarrollar ataques de pánico). Asimismo, el eje adrenal tiene modulación hipocampal, donde los glucocorticoides igualmente ejercen mecanismos de *feedback*, constituyendo así un verdadero *eje cortico-límbico-hipotálamo-hipofiso-adrenal* (CLHHA), por lo que no es sólo un sistema de respuesta al estrés/distrés, sino también al afrontamiento, confrontamiento, aprendizaje y conducta emocional.<sup>40</sup>



## ***Sistemas neurotransmisores del SNC***

### ***Sistema catecolaminérgico***

Es el sistema que comprende a la adrenalina, de acción principal y pasajera en el estrés agudo, al cortisol que actúa en el estrés crónico, pero el mediador principal es la noradrenalina (NA) (norepinefrina NE). Según **Meunier-Shvaloff** (op. cit.) por una parte, en el ámbito periférico, es hormona sintetizada y secretada por las adrenales, **sobre todo durante el estrés** y por otra parte es **neuromediador** en el nivel central y periférico. Comparte los receptores específicos con la adrenalina. La biosíntesis de la NA es a partir de la dopamina sobre la cual actúa la enzima dopamina-beta-hidroxilasa (DBH). Esta reacción se realiza en las vesículas y la síntesis de NA demanda un aporte de electrones que provienen de la reducción del ácido ascórbico. La NA intra o extracelular ejerce un efecto inhibitorio sobre su propia síntesis (retrocontrol). Esto lo veremos en detalle más adelante. El sistema catecolaminérgico, según la clasificación precedente, comprendería un sistema adrenérgico (adrenalina), noradrenérgico (noradrenalina), dopaminérgico y cortisolérgico. El más importante es el noradrenérgico y, por sus características, el dopaminérgico será estudiado en un apartado especial. El adrenérgico y el cortisolérgico lo iremos intercalando en el estudio del noradrenérgico.

En la **neurotransmisión encefálica** este sistema adrenérgico/noradrenérgico tiene cuatro niveles:

#### ***Nivel 1: sistema de vías nerviosas cortico-límbico-mediocerebral***

Es donde nacen los impulsos inhibidores o activadores que luego irán al nivel hipotalámico. Las vías utilizadas por la NA comienzan en el **locus ceruleus** (centro emocional), del cual parte fibras ascendentes a la amígdala, a la corteza en general y al tálamo. En la corteza, la mayor proyección de estas fibras está en el área orbitofrontal y a partir de ahí, a áreas parieto-temporales. A través de este nivel se entrelazan los estímulos ambientales (información) que desde la corteza irá a núcleos límbicos y mediocerebrales para pasar luego al tálamo. Es un sistema de transmisión estrictamente neuronal.

#### ***Nivel 2: vía hipotalámica***

Ubica en los núcleos del tálamo que reciben la transmisión neuronal del nivel 1 y la convierte en **neurotransmisión endocrina**, pues produce neuropéptidos que estimulan esencialmente a la adenohipófisis. El principal neuropéptido es el **CRF<sup>41</sup>** o FLC (factor liberador de corticotrofina) o CL (corticoliberina), que tiene un rol fundamental en los trastornos emotivos, afectivos, pero más particularmente en los ansiógenos, por lo que se le denomina **factor ansiógeno**. Es el regulador fisiológico de la secreción del ACTH. Este neuropéptido, además de activar el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, es neurotransmisor en áreas cerebrales extra-hipotalámicas porque tiene receptores específicos en corteza frontal, amígdala, estrías terminales, locus ceruleus, núcleo parabraquial y complejo dorsovagal. Estas conexiones cerebrales ligadas con la regulación autónoma explicarían el rol del CRF en la coexistencia de trastornos afectivos y de ansiedad. Es sintetizado en el núcleo paraventricular del hipotálamo y transportado por vía axónica a la eminencia media. Desde allí será liberado al sistema portal hipotalámico-hipofisario. La liberación del CRF, además de la de NA, está mediada por serotonina, acetilcolina y encefalinas, dentro de las cuales están citoquinas representadas por interleuquinas (IL) principalmente la IL<sub>6</sub> y algo menos por la IL<sub>1</sub>, las que intervienen más en el humor depresivo que en la ansiedad. En condiciones basales o fisiológicas, el CRF es liberado por pulsos a través de un ritmo circadiano. Minutos después le siguen los pulsos secretorios hipofisarios de ACTH y otros derivados de la melanotrofina. La liberación de CRF es inhibida mediante *feedback* por el ACTH y glucocorticoides. También intervienen en esa inhibición el GABA y opioides (**Owens-Nemeroff**, 1990) y clordiazepóxidos y alprazolam (**Owens** y cols., 1991). El CRF tiene un papel integrador o coordinador en las variadas respuestas al estrés y la ansiedad con los sistemas endocrinos, autónomos y comportamentales, notándose una hiperactividad de las neuronas CRF-dependientes, en la depresión, trastornos de ansiedad y anorexia nerviosa.

#### ***Nivel 3: adenohipófisis***

La adenohipófisis recibe los estímulos hipotalámicos o de la circulación. El principal estímulo, según explicamos es el del CRF que es el más potente en la secreción adenohipofisiaria (**Negro Villar** y cols., 1987). En este nivel predomina la

<sup>41</sup> Siglas en inglés de *corticotrophin release factor*

adenohipófisis y sus secreciones liberadas en el estrés. La liberación adenohipofisiaria es mediada por la adenilciclasa, la cual es estimulada en los receptores específicos de CRF y otros neuropéptidos liberados por la neurohipófisis, tales como la arginina-vasopresina y ocitocina. Además, hay receptores para catecolaminas. A través de estos neuropéptidos liberadores, la adenohipófisis secreta neuropéptidos estimuladores o inhibidores como la ACTH que estimula las suprarrenales para liberar AD, NA y cortisol. También libera tiroestimulina o tirotrófina (TSH) y tiroliberina (TRH). La primera estimula la tiroides, la segunda estimula la liberación de TSH. Otras secreciones de la adenohipófisis son: somatohormona u hormona del crecimiento (GH), prolactina (PR) y endorfinas. La adenohipófisis interviene en el estrés crónico con la ACTH, la GH y las endorfinas. La neurohipófisis interviene brevemente en el estrés agudo, a través de la vasopresina, para provocar la reacción de fuga. Las endorfinas pertenecen al llamado *sistema opiáceo* conformado por la familia de neuropéptidos opiáceos<sup>42</sup> a los que primero se les llamó *encefalinas*, pero, posteriormente, a las mismas se agregaron otros grupos como la endorfina y la dinorfina. El sistema de endorfinas fue descubierto en la década del '70 por **Solomon Snyder** (Hospital J. Hopkins) (y otros investigadores independientes), cuando encontraron receptores específicamente adaptados a la forma de las moléculas de los opiáceos y este hecho le llevó a buscar las moléculas que concordaran con esos receptores, siguiendo el modelo de cerradura-llave (cerradura son los receptores y llaves las moléculas que se adaptan a ellos). Así, se encuentran las endorfinas y las dinorfinas (de acción cien veces más intensa que la morfina, lo que hace de la dinorfina el opiáceo más potente. Le siguen en potencia la betalipotropina y las betaendorfinas. En opinión de **Snyder** deben existir en el cerebro cerca de doscientos sistemas de neurotransmisores, de los cuales se conocen menos de tres docenas) Las endorfinas actúan como "*morfina cerebral*" (morfina generada en el cerebro) y de igual forma que el opio y sus alcaloides, tienen efectos *analgésicos* y *eufóricos* (dan sensación de excitación y bienestar). Constituyen un grupo de, hasta ahora conocido, tres endorfinas principales:  $\alpha$ -endorfina ( $\alpha$ -end = alfaendorfina),  $\beta$ -endorfina ( $\beta$ -end=betaendorfina) y  $\gamma$ -endorfina ( $\gamma$ -end=gammaendorfina)<sup>43</sup> El efecto analgésico, mediado por betaendorfinas (de la familia de la pro-opio-melano-cortina o POMC), se patentiza cuando frente al estrés que provoca dolor físico, este dolor no es percibido por el cuerpo. El efecto eufórico puede darse en situaciones de eustrés. De todos modos, patentes, o no, las endorfinas son siempre secretadas en estrés de cualquier tipo. Dentro de su mecanismo de acción en el estrés, parecen intervenir en *disminuir la atención*, lo que no sólo facilita la analgesia, sino que prepara para la rápida opción clásica de huir o pelear. Las endorfinas tienen un efecto complejo sobre el sistema inmune. *In vivo*, los choques eléctricos inevitables e intermitentes (shock opioideo-dependiente) en la rata, disminuyen la actividad de las células NK en ausencia de una elevación de betaendorfinas. Esta elevación, habitualmente inducida por los factores de estrés, en los choques denominados opioideo-dependientes está bloqueada por un antagonista morfínico. Existirían tumores secundarios a la administración de choques opioideo-dependientes, efecto que puede ser reproducido por la administración de fuerte dosis de morfina. El tipo de situación de estrés es lo que condiciona este mecanismo. Los estreses intermitentes y no controlables son los productores de choques opioideo-dependientes. En aquellas experiencias en las que el shock es controlable por el animal, no se observa disminución de la actividad de las células NK. Luego, el comportamiento frente al estrés (*coping*) modula los mecanismos biológicos.<sup>44</sup> La acción de las endorfinas puede ser anulada por una droga denominada *naltrexona* y la ACTH. La liberación de ACTH y endorfinas son simultáneas en el momento en que el estímulo estresante comienza a actuar. Pero ambas tienen tiempos de latencias distintas y acciones opuestas. El ACTH sensibiliza al organismo para el dolor y eleva la atención; las endorfinas calman el dolor y disminuyen la atención (ya advertimos que es una forma de calmar el dolor ya que la distracción o dispersión de la atención contribuye a la analgesia). Mientras el ACTH ingresa al organismo mucho más rápido que las endorfinas y actúa en los primeros treinta segundos de desatada la reacción de alarma para alertar sobre el peligro, las endorfinas se incorporan a un ritmo más lento y su acción es patente después de uno a dos minutos de comenzada la reacción de alarma, y esto permite disminuir la atención y el dolor, preparando el organismo para la fuga o la lucha. Cuando el estrés físico es muy severo o impresionante, la liberación de endorfinas es mayor y esto embota la atención selectiva, lo que altera el proceso de memorización de los acontecimientos que en esos momentos ocurren. Esto explicaría la "amnesia por shock" que sufren la mayoría de los individuos sometidos a grandes accidentes (viajes, terremotos, derrumbamientos, etc.),

<sup>42</sup> Se denominan opiáceos porque tienen acciones similares a los alcaloides de la amapola opiácea

<sup>43</sup> Según **Meunier-Shvaloff** (op. cit.)

<sup>44</sup> PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR (52):43-48, 1995

tanto en los traumatismos con traumatismos encefalocraneano (TEC) con conmoción cerebral, como en los que ésta no existe. Es muy común escuchar en la anamnesis de estos traumas, las frases “no recuerdo que pasó” “no recuerdo lo que ocurrió”, o bien, se realizan relatos imprecisos e indefinidos (amnesia retrógrada postraumática).

#### Nivel 4: suprarrenales o adrenales

Las suprarrenales, por acción de la ACTH sobre la corteza suprarrenal (acción corticotrófica), liberan glucocorticoides, siendo el principal, el **cortisol**. El cortisol junto con la **noradrenalina** que secreta la medula suprarrenal, son los responsables de las reacciones del estrés crónico, mientras que la **adrenalina**, también secretada por la medula suprarrenal, actúa en el estrés agudo preparando para la lucha o la fuga. La liberación del cortisol es a través de un ritmo circadiano, el que tiene picos entre las 3 y 8 hs AM y disminuyen sus niveles entre las 6 y las 12 hs. PM. Mediante mecanismos de *feedback*, el cortisol regula la secreción de ACTH y su propia secreción, lo que crea algunas cuestiones observadas por el **estudio Jones**, en el estrés:

1. en el estrés intenso, es menor el nivel plasmático de cortisol, lo que permite mayor secreción de ACTH
2. pero un estrés muy intenso, también sería capaz de inhibir la secreción ACTH

#### Mecanismos biofisiopatológicos del estrés en reacción aguda y crónica

En síntesis: los mecanismos biofisiopatológicos del estrés varían de acuerdo al tipo de respuesta estresante, según sea ésta aguda o crónica. Para estos tipos de reacciones se pueden identificar, por lo menos, cuatro mecanismos fisiopatológicos, englobados por pares en las reacciones aguda y crónica:<sup>45</sup>

##### 1. Reacción aguda

- **Sistema simpático-adreno-medular (neurotransmisión adrenérgica)**
- **Interacción simpático-parasimpático**

##### a. Reacción crónica

- **Sistema hipofiso-corticosuprarrenal**
- **Interacción entre SNC y sistema endocrino**

#### **Reacción aguda: activación del sistema simpático adrenal**

La consecuencia inmediata de un estímulo o factor estresante que desata una **reacción aguda**, es el aumento de la actividad del sistema simpático-adrenomedular, el cual regula el sistema vegetativo por la excitación del sistema simpático y la estimulación de la liberación de catecolaminas, principalmente **adrenalina** (AD) y secundariamente **noradrenalina** (NA). Podríamos decir que en esta reacción es donde opera el sistema adrenérgico (AD). Con este mecanismo de acción, se obtienen las siguientes funciones:

- a. Aumento de: frecuencia cardíaca (taquicardia), contractibilidad (cardíaca y vascular), volumen minuto y resistencia periférica total; ácidos grasos libres (hipertrigliceridemia)
- b. Disminución del umbral para fibrilación ventricular
- c. Inhibición de la secreción insulínica
- d. Liberación de glucosa por el hígado (neoglucogénesis)

Es una respuesta catabólica breve pero con la reacción de períodos anabólicos prolongados, suficientes para el automantenimiento del estrés. Una repetición frecuente o una reacción intensa del proceso, provoca:

- a) Agotamiento severo de reservas energéticas
- b) Deterioro de tejidos vitales
- c) Trastornos metabólicos severos
- d) Depleción de las reservas de AD de las células suprarrenales y del cerebro

En el SNC la adrenalina es un neuromodulador y no un transmisor. Es sintetizada a partir de la NA por N-metilación por la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT). La

<sup>45</sup> **Boskis, B** – STRESS, REACTIVIDAD Y APARATO CARDIOVASCULAR, Bs. As., 1990

síntesis en el SNC no se conoce bien en su regulación. La síntesis en medula suprarrenal está controlada por glucocorticoides de los cuales depende la actividad de la PNMT. El bloqueo de la ACTH disminuye muy sensiblemente la actividad de la PNMT, mientras que la administración de glucocorticoides o de la ACTH restituye inmediatamente la producción de AD. Si existiera una alteración o deficiencia en la producción de glucocorticoides se producirá una deficiencia secundaria de formación AD y esto incide en la capacidad del hombre para el afrontamiento. La AD, igual que la NA, es rápidamente metabolizada por reacciones de oxidación por la MAO (monoamino oxidasa) y por ortometilación mediante la COMT (catecol-O-metiltransferasa). La COMT produce un primer metabolito, la metadrenalina que puede, por conjugación u oxidación, transformarse en metoxialdehído, el cual, por efecto de una aldehído reductasa se transformará, finalmente, en 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol. Si la AD es metabolizada por la MAO se forma el aldehído 3, 4-dihidroxi-mandélico, la que por reducción y ortometilación formará el metabolito final: 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol. Si bien la AD localiza en las vesículas al nivel de las terminaciones nerviosas, se diferencia de otras catecolaminas por:

1. En las estructuras cerebrales hay enorme diferencia de tasas entre enzimas de síntesis previas a la síntesis de AD (tirosina hidroxilasa, dopamina hidroxilasa, PNMT) debido a una localización independiente de la enzima de la última fase de síntesis
2. En las células diana hay desaferentación de vías adrenérgicas que disminuye casi la totalidad de AD, sin provocar modificación de la actividad de la PNMT

Estas diferencias prueban que la síntesis de AD tiene lugar también en estructuras que no reciben inervación adrenérgica, lo que significa que la síntesis de AD puede realizarse en células no catecolaminérgicas que pueden captar la NA liberada por las terminaciones noradrenérgicas. Las vías adrenérgicas son las mismas que las de la NA. Localizan, en el cerebro, en tres áreas que son masas de células adrenérgicas denominadas:

- \* C<sub>1</sub>: es la masa mayor de células adrenérgicas (75%) y ubica entre los núcleos olivar inferior y funicular lateral. Son células multipolares, de tamaño medio.
- \* C<sub>2</sub>: son el 20% de las células adrenérgicas y ubican en la vecindad del haz solitario, el cual rodea dicha masa celular
- \* C<sub>3</sub>: esta masa está entre las fibras del XII par craneano y el núcleo dorsal del rafe

Asimismo, hay otras localizaciones cerebrales con terminaciones adrenérgicas, que se distribuyen en vías descendentes (núcleo intermediolateral) y vías ascendentes (núcleos intermedios del tálamo y núcleos dorsales y paraventriculares del hipotálamo). Otros centros inervados por fibras adrenérgicas son: locus ceruleus, núcleo del haz solitario, núcleo dorsal del X par craneano. Estas terminaciones adrenérgicas pueden proceder de células adrenérgicas o no-adrenérgicas. Los receptores de adrenalina son los mismos de la noradrenalina, pues no posee receptores propios, por lo que se considera a la AD más como neuromediador que como neurotransmisor. De igual modo puede ser considerada simultáneamente como mensajero secundario y neuromodulador coexistente.<sup>46</sup>

#### Acción de la noradrenalina o neurotransmisión noradrenérgica

Debido a la similitud entre AD y NA, describiremos sus receptores que son de dos tipos:

- 1) **Alfaadrenérgicos**
- 2) **Betaadrenérgicos**

y sólo hay diferencia en el mecanismo de NA, por lo que la neurotransmisión noradrenérgica puede ser:

- a) Presináptica: como *factor de regulación*
- b) Postsináptica: como *respuesta*

La liberación de NA puede ser espontánea o inducida. El **mecanismo presináptico de liberación inducida** está regulado por los receptores adrenérgicos presinápticos que son de dos tipos:

1. **alfa 2** (de inhibición)
2. **beta** (de estimulación)

<sup>46</sup> Según Meunier-Shvaloff (op. cit.)

La NA, una vez liberada, estimula rápidamente los receptores adrenérgicos postsinápticos que son de cuatro tipos:

1. **alfa 1** ( $\alpha_1$ )
2. **alfa 2** ( $\alpha_2$ )
3. **beta 1** ( $\beta_1$ )
4. **beta 2** ( $\beta_2$ )

Según el receptor activado y la concentración de éstos en el órgano efector, se producirán **respuestas de contracción o relajación**, de **secreción o inhibición**. Así, en el sistema cardiovascular, las catecolaminas estimulan los receptores beta 1 del corazón y los alfa 1 de los vasos periféricos. En músculos periféricos y bronquiales estimulan los betas.

Los **receptores alfaadrenérgicos** tienen por agonistas a la AD y la NA y su principal respuesta es la constricción de arteriolas y venas sistémicas. Los territorios alfaadrenérgicos predominantes son: **piel, mucosas y vísceras abdominales**. En **corazón** hay estimulación inotrópica moderada. La diferencia de acción de los agonistas sobre receptores alfaadrenérgicos, se debe a que:

- a) los **alfa 1** tienen localización postsináptica únicamente. Actúan por aumento del calcio iónico intracelular, al cual liberan de los depósitos intracelulares. En la periferia producen vasoconstricción y aumento del volumen intravascular ya que alteran la regulación de agua y sal en el riñón
- b) los **alfa 2** tienen ubicación pre y postsináptica. Accionan por inhibición de adenilciclasa y reducción de formación de AMPc intracelular

Los **receptores betaadrenérgicos** estarían ubicados en el corazón y en las arteriolas de músculos esqueléticos o espláncnicos y de los bronquios, a saber:

- 1) **Beta 1**: preferentemente ubican en el sarcolema de células miocárdicas (80% de  $\beta_1$  y 20% de  $\beta_2$ ) y son sensibles a la NA de las terminaciones simpáticas presinápticas o a la AD de las suprarrenales. Estos receptores provocan aumento de la contractilidad, el automatismo y de la frecuencia de marcapasos idioventriculares naturales. Acciona por activación de adenilciclasa y el incremento del AMPc intracelular.
- 2) **Beta 2**: se encuentran en arteriolas de músculos esqueléticos y bronquiales. Producen relajación y dilatación de vasos (vasodilatación) y bronquios (broncodilatación). El mecanismo de acción es el mismo de  $\beta_1$

Desde el punto de vista cardiovascular, es importante conocer en el estrés, que **la hiperactividad adrenérgica produce aumento de:**

- En corazón: automatismo cardíaco, frecuencia, inotropismo y descarga sistólica que lleva al incremento del volumen minuto
- En músculo liso vascular: la contractilidad (vasoconstricción) y de la resistencia periférica, lo que lleva a hipertensión arterial sistólica, diastólica y media

### **Reacción crónica: activación del sistema hipofiso-corticosuprarrenal**

Este sistema actúa en la respuesta crónica o estado de vigilancia, frente al estresante, en los cuatro niveles que anteriormente hemos estudiados, bajo el predominio de la NA y el cortisol. Cuando estos mecanismos homeostáticos fracasan, se manifiestan las enfermedades psicosomáticas o de adaptación. Las modificaciones por estrés ocurren en todos los órganos y sistemas del organismo. De este modo, el **eje hipotálamo-hipofisario** pasa a tener en la actualidad, el papel preponderante que antes sólo se atribuía a la hipófisis. En este eje hay liberación de **neuropéptidos**, como el **NPY**, **betaendorfinas** y el **CRF** (que ya estudiamos). En uno de los esquemas, que insertamos al final de este capítulo, se verán como reguladores interactivos del sistema vegetativo o periférico, a las siguientes hormonas:

1. Hormonas hipotalámicas
  - Somatotrofina o somatoliberalina (GRH) provoca la liberación de la hormona del crecimiento (GH) y pertenece a la familia génica de la secretina

- Somatostatina (SST) es un inhibidor de la secreción de GH y de insulina, entre otros.
- Gonadoliberalina (LHRH) o factor liberador de lúteohormona (LH), factor de liberación anterohipofisario que provoca la liberación de gonadoestimulinas
- Colecistoquinina A (CCK-A) se encuentra principalmente en el SNC en el área tegmental ventral. Interactúa con receptores opiáceos
- Tirotrófina o tiroliberalina (TRH) fue el primer neuropéptido biológico identificado y reproducido por síntesis. Localiza en los núcleos del rafe que proyectan a medula. Provoca la liberación de tiroestimulina (TSH o TSM) y en cerebro es hiperpolarizante de diferentes tipos celulares. Antagoniza la depresión respiratoria que provoca la morfina

## 2. Neuropéptidos

- *Péptido intestinal vasomotor* (VIP) pertenece a la familia de somatoliberina y otros péptidos (GIP, secretina y glucagón). Está fuertemente concentrado en hipotálamo, hipocampo, amígdala, células bipolares de la corteza. Co-localiza con la acetilcolina (AC). A nivel estimula la glucógenolisis y aumenta el flujo sanguíneo y la sinaptogénesis. Es un regulador vegetativo por neuromodulación.
- *Neuropéptido Y* (NPY): co-localiza en terminaciones simpáticas posganglionares con la NA y potencia su acción. Es el neuropéptido más concentrado en cerebro en amígdala e hipocampo. Parece tener rol en la memoria. Disminuye las secreciones respiratorias.

## 3. Hormonas anterohipofisarias

- Tiroestimulina (TSH)
- Gonadoestimulinas (FSH o foliculoestimulante, LH o luteotrófica)
- ACTH (estimula la producción de cortisol)
- PRL
- GH o STH
- MSH o estimulante de melanocitos
- LPH o estimulante de la lipólisis

## 4. Hormonas posterohipofisarias

- Vasopresina u hormona antidiurética (ADH)
- Ocitocina (OCY)

De acuerdo con la situación previa de la tiroides, será la respuesta al estrés. Por ejemplo cuando existe un hipertiroidismo previo, decrece la cantidad de los receptores muscarínicos, mientras los alfaadrenérgicos aumentan. Los **cambios metabólicos** inducidos por el cortisol y otras de las hormonas liberadas en el estrés crónico, cuanto están asociados a cambios presores o volumétricos, junto con los receptores muscarínicos modulan el sistema cardiovascular, inhibiendo o estimulando los centros vasomotores que activan los nervios simpático y vago. La NA liberada por ACTH activa el sistema renina-angiotensina provocan hipertensión arterial (HTA). El circuito acá descrito, es el que interviene en alteraciones inmunoendocrinológicas, en las enfermedades de adaptación, en el estado de furibundia y atrofia en el hipocampo, que es parte del **círculo límbico**, el cual tiene un rol fundamental en los mecanismos de adaptación de las personas estresadas, para ajustar sus conductas a las presiones internas y externas que conllevan el sufrimiento. Los resultados dependerán de la **vulnerabilidad** o de la **resiliencia**, conceptos que luego explicaremos. Con la intervención de la corteza suprarrenal y la acción ACTH-cortisol y los órganos efectores, se cierra el circuito del estrés crónico. Proseguiremos con la neurobiología de la NA.

## Síntesis, almacenamiento y liberación de NA

Parte de un aminoácido precursor, la *fenilalanina*, que es degradada a *tirosina*. Posteriormente la tirosina es hidroxilada por la tirosina-hidroxilasa (TH) resultando la dihidroxifenilalanina o **DOPA**. La TH es una especie de enzima pivote en la síntesis de NA porque constituye un paso limitante de la velocidad de la biosíntesis de NA, a modo de factor regulador (**Wener**, 1979). La acción enzimática de la TH, a su vez, es activada por proteínquinasas: una dependiente del AMPc (**Wener** y cols., 1984); otra dependiente del  $Ca_2^+$

(Yamachi y cols., 1981) y una fosforilación catalizada por quinasa (Williet y cols., 1980). La TH es inhibida por compuestos de catecol: tetrahidrobiopterina (cofactor de pterina) y por el *feedback* de la recaptación del producto final. En cuanto a la DOPA, en un paso posterior es decarboxilada por la DOPA-carboxilasa (DD) y convertida en **dopamina**, la que finalmente ingresa a las vesículas sinápticas donde es hidroxilada por la enzima dopamino-beta-hidroxilasa (DBOH) dando la NA, la cual es sintetizada intravesicularmente y luego queda almacenada en las vesículas presinápticas o gránulos que ubican dentro del axón sináptico, en espera de ser liberada.

Un potencial de acción originado por estímulo nervioso, despolariza la membrana sináptica, abre los canales de Ca y causa flujo intracelular de iones K y  $Ca_2^+$  a la terminación nerviosa, provocando la fusión de la vesícula a la membrana sináptica y por mecanismo de *exocitosis*, la NA es liberada al espacio o hendidura sináptica. Se libera sólo una parte de las vesículas, quedando un resto como “*pool*” en reserva. Otro mecanismo liberador es por *feedback* producido por las bajas concentraciones de NA en el espacio sináptico, que activa los receptores  $\beta_2$  y desata la liberación.

### Acción biológica de NA en el espacio sináptico

Las principales acciones que la NA desarrolla biológicamente en el espacio sináptico, son la activación y la inactivación de la misma, a través de cinco procesos fundamentales:

1. activa los receptores noradrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_2$  postsinápticos
2. penetra a la célula postsináptica donde es inactivada por la catecol-o-metiltransferasa (COMT) y llevada a normetanefrina (NMN) (captación 2). **Carlsson** (1964) encuentra que la COMT también degrada NA en el espacio sináptico.
3. parte de la NA libre en el axón presináptico es desaminada por la MAO mitocondrial. Los metabolitos finales excretorios de la degradación de la NA son MOPEG o MHPG (e-metoxi-4-hidroxifenil etilenglicol) y el VMA (ácido vanilín mandélico)
4. activa los receptores  $\alpha_2$  presinápticos y por un mecanismo de *feedback*, inhibe la liberación por *exocitosis* de la NA
5. finalmente, la culminación de las acciones de la NA liberada en el espacio sináptico es que una parte es *vuelta a recapturar* por el nervio liberador (**recapturación**) y, una vez ingresada al citoplasma, es recaptada por las vesículas sinápticas (captación 1). La recapturación o recaptación de NA es responsable del cese de los efectos de los impulsos noradrenérgicos en la mayoría de los órganos, salvo en los vasos sanguíneos, en los cuales no hay **recaptación endoneuronal** sino **captación extraneuronal** con ruptura enzimática y difusión (**Spector** y cols., 1972). La recaptación de NA es por *transporte activo*: uno en la membrana axoplásmica (lleva la NA desde el espacio sináptico al citoplasma neuronal); otro que está en la membrana vesicular y lleva la NA desde el citoplasma neuronal al interior de la vesícula sináptica o gránulos de almacenamiento.

### Mecanismos farmacológicos presinápticos y sinápticos de activación e inactivación de NA

El biociclo de la NA puede ser alterado en todas sus etapas (síntesis, almacenamiento y liberación) por diversos fármacos. La enzima TH es inhibida por AMT (alfametiltirosina) y este bloqueo reduce la síntesis de NA y disminuye la transmisión noradrenérgica. En la L-DOPA que interviene en el paso de DOPA a dopamina, eleva los niveles de dopamina y aumenta la transmisión noradrenérgica. La reserpina, guanetidina y la tiramina, actúan degranulando las vesículas sinápticas y liberando NA en el citoplasma axónico (liberación endoneuronal) y esto hace que la NA liberada sea inactivada por la MAO endocelular. Por tanto, la lesión vesicular disminuye la transmisión noradrenérgica.

La guanetidina también, junto con el bretilo, interfieren en la despolarización de la membrana axónica bloqueando la liberación de NA. Las anfetaminas, cocaína, antidepresivos tricíclicos y similares, bloquean la “*bomba de amina*” (transporte activo de las membranas axónica y vesicular), impidiendo la captación de NA y aumentando su concentración en los espacios sinápticos. Los inhibidores de la MAO (IMAO), especialmente los antidepresivos tricíclicos como la imipramina, disminuyen el catabolismo presináptico de la NA y aumentan su concentración en el espacio sináptico. La clonidina y otros agonistas alfaadrenérgicos presinápticos por acción indirecta estimulan los receptores presinápticos  $\alpha_2$  y provocan una regulación en baja (“*down regulation*”) de la liberación de NA al evitar la *exocitosis* (**Checkley**, 1980).

### Mecanismos farmacológicos de efectos postsinápticos

Los receptores postsinápticos noradrenérgicos también se dividen en alfa y beta, los que a su vez se subdividen en alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub>, beta<sub>1</sub> y beta<sub>2</sub>. La NA es agonista en todos estos receptores y cada uno de ellos tendrá acciones distintas, según el territorio en que ubiquen. Mientras los alfa postsinápticos son operados por ATPasa, los beta postsinápticos son mediados por adenilciclasa que activa el AMPc (segundo mensajero). El AMPc es degradado por una fosfodiesterasa (tercer mensajero) Los fármacos que operan esos receptores se dividen en agonistas y antagonistas, según exciten o bloqueen la acción de los mismos. Son *agonistas alfa* la fenilefrina y similares. Son *antagonistas o alfabloqueadores* el prazosin y similares. Los inhibidores de la fosfodiesterasa como las metilxantinas (aminofilina) también son alfaagonistas. Son *agonistas beta* la isoprenolina y similares, efedrina y aminas similares, clenbuterol, salbutamol y otros broncodilatadores. Son antagonistas o betabloqueadores el propranolol y similares.

### Agentes etiológicos de hipertensión arterial (HTA)

**Kaplan**, un investigador norteamericano de la HTA, afirma que “*aún no se conoce la patogenia real de la hipertensión*”. Basa esta aseveración en el sentido de que las investigaciones médicas en humanos y animales han demostrado que la HTA tiene **factores polietiológicos** pero los efectores patogénicos son dos:

1. aumento de la resistencia vascular periférica
2. aumento del volumen minuto del corazón

Es indudable que estos mecanismos terminales dependen de varios elementos y funciones y siendo el corazón el órgano central de la circulación, cualquier alteración de los territorios importantes que irriga, altera su función. Dos órganos de mucho peso, además de la red vascular periférica, son los riñones y los pulmones. Los primeros por su intervención en la regulación de agua y minerales, principalmente sodio y potasio y la producción de renina y eritropoyetina. Los segundos por la extensa red circulatoria, cuya obstrucción o alteración circulatoria producen gran repercusión en la función cardiaca. Luego, debe quedar en claro que la dificultad no está tanto en la patogenia sino en la etiopatogenia, dado que cada factor etiológico producirá un mecanismo patogénico distinto, pero siempre los efectores serán el corazón y los vasos periféricos.

Tradicionalmente, la Clínica Médica ha considerado dos tipos de HTA:

1. Hipertensión primaria o esencial
2. Hipertensión secundaria

La **HTA primaria o esencial** se le denominó así por no encontrar una causa orgánica aparente. En cambio, cuando había factores orgánicos que pudieran origina la hipertensión, a esta HTA se le denominó secundaria. En realidad, quizás en la denominada HTA primaria en las cuales hay factores personales como la etnia, la predisposición familiar y otros, haya causas orgánicas latentes o factores ambientales predisponentes. Pero una vez que se manifiesta la HTA, tanto la primaria como la secundaria terminarán dando signos y síntomas similares. En ambas hay factores genéticos poligénicos, pues todavía se desconoce la existencia de un solo gen. Luego, la genética de la HTA es un factor polémico, apenas conocido.

De existir alguna predisposición genética, sin dudas, los factores ambientales será el gatillo que dispare la deleción genética y haga manifiesta una mutación poligénica, la cual no es hereditaria (mutación genética adquirida no transmisible). Se da en células somáticas, las que se modifican por el estrés respiratorio o estrés de la oxidación cuyo agente operante principal son los superóxidos, que afectan el DNA y el RNA mitocondria. Hasta tanto no se descubra un gen congénito único que determine una monogenia endogámica, no se podrá hablar de una HTA estrictamente hereditaria y congénita.<sup>47</sup> En la HTA primaria se han encontrado factores etiopatogénicos tales como:

- ⇒ Aumento del volumen minuto
- ⇒ Trastornos de la autorregulación
- ⇒ Retención renal del sodio
- ⇒ Intervención del sistema renina-angiotensina
- ⇒ Trastornos del transporte del sodio
- ⇒ Aumento del calcio intracelular

---

<sup>47</sup> **Norman Kaplan** – HIPERTENSIÓN CLÍNICA, Vol. I, Editorial Médica Hispanoamericana, Bs. As., 1991



- ⇒ Hipertrofia vascular
- ⇒ Alteraciones endocrinas

Todos estos procesos y fenómenos, llevan a los autores Frechtel y **Targovnik** a afirmar que “*Hoy por hoy se conoce que la HTA esencial es mucha superposición de diferentes mecanismos etiopatogénicos*”. Esto determinaría que dicha hipertensión no es tan esencial ni primaria.

Lo que se desconoce es si estos factores son etiológicos o son secuelas. Nuestra idea personal es que la alta predominancia de la llama HTA primaria (85% de casos) no lo es tanto, puesto que un estudio clínico profundo y detallado puede determinar si hay predominancia genética, lo que se conoce como **regulación epigenética**.<sup>48</sup> Quizá, dicha regulación está muy estrechamente relacionada con el estilo de vida y las culturas y las razas y de ahí que se altere la presión arterial a través de los mecanismos psicoimmunoendocrinológicos que venimos estudiando. Este concepto, de corroborarse, incluiría a la HTA primaria como secundaria a factores ambientales (ambiotoma). Favorece este concepto de que las alteraciones genéticas poligénicas son las más frecuentes. En cuanto a las alteraciones genéticas monogénicas ligadas a la HTA, se ha encontrado:

- mutaciones en el *gen de la enzima 11 β-hidroxilasa* o **gen CYP11B1**: se encuentra en la hiperplasia suprarrenal congénita y el promotor de este gen responde a la regulación por ACTH y, por lo tanto, ésta regula su expresión; esta molécula está relacionada con el citocromo P450. Produce exceso de desoxicorticosterona y se manifiesta en el lactante (HTA del lactante). Es una enfermedad autosómica recesiva
- mutaciones en el *gen de la 17-hidroxilasa* o **gen CYP 17**: provoca ausencia de hormonas sexuales y es una enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta en la pubertad (HTA de la pubertad). Hay desarrollo sexual anormal (masculinización incompleta en el varón y amenorrea en la mujer). Hay déficit de cortisol y aumento pronunciado de la desoxicorticosterona que determina HTA y déficit de potasio.
- Formas mendelianas de HTA: relacionadas con alteraciones en el transporte iónico renal de sodio. Es enfermedad autosómica dominante determinada por mutación de los genes que codifican las subunidades β y γ del canal epitelial del sodio del túbulo renal regulado por la aldosterona. Provoca el síndrome de Liddle.
- Mutaciones del protooncogen RET ubicado en el brazo largo del cromosoma 10 y causa la neoplasia endocrina múltiple tipos HA y HB
- Mutación del protooncogen ubicado en el brazo corto del cromosoma 1: causa feocromocitoma familiar de herencia autosómica dominante
- Gen HSD11B2 de raza negra: provoca la HTA primaria de raza negra
- Gen de la endotelina 1 (ET-1) en el cromosoma 6: los niveles elevados de endotelina son mayores en los negros que en los blancos, participan en el desarrollo de la hipertrofia vascular y se encuentran en los hipertensos (en relación con individuos normotensos cuyos niveles de endotelina son normales) lo que propicia una mayor respuesta vasoconstrictora. La variación ET-1 de 21 aminoácidos da dos grupos: ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Ambas actúan sobre el músculo liso vascular provocando la secuencia vasoconstricción-hipertensión-estimulación simpática-mitogénesis. La ET<sub>B</sub> actúa exclusivamente sobre el endotelio y favorece la vasodilatación.

La monogenia determinan sólo el 10% de las HTA y, si se observa bien, muchas de ellas se consideran secundarias a los trastornos genéticos cuya expresión principal no es la HTA, sino una parte del mismo. No hay monogenia con HTA exclusiva. El 90% de las HTA es poligénico. Es decir, el porcentaje de las HTA monogénicas consideradas primarias es ínfimo. Probablemente, en las llamadas HTA primarias o esenciales tenga un papel preponderante el gen CYP11B1 que muestra en estos cuadros una actividad inferior a la normal y el gen HSD11B1 de la raza negra pero todavía no se ha determinado taxativamente si estos genes están presentes desde el nacimiento o mutan durante la vida. Además, esos genes suelen estar presentes en normotensos. Por esta razón se discute si son causa (etiología) o factor predisponente o de

---

<sup>48</sup> Los genes tiene una función transcripcional que determina la estructura y la función de las células en las que se expresan. Esa es la fracción del ADN que determinará el fenotipo. Esta función es altamente regulable por factores del desarrollo, del aprendizaje, de la interacción social y del medio o ambiente externo en general. A esta clase de modulación se la denominó regulación epigenética (**Eric Kandel** – UN NUEVO MARCO TEÓRICO PARA LA PSIQUIATRÍA)

vulnerabilidad. Los síndromes monogénicos se caracterizan por su variabilidad clínica debido a la presencia de mutaciones de un mismo gen que producen alteraciones funcionales en la proteína y esto determina mayor o menor gravedad del cuadro.<sup>49</sup>

Lo que más interesa a este trabajo es la llamada **HTA secundaria**, a las cuales **Farreras-Rozman**<sup>50</sup> da como factores etiopatogénicos a los siguientes:

1. **HTA renal**: que presenta dos tipos: por *enfermedades parenquimatosas* (glomerulonefritis, nefritis, poliquistosis, conectivopatías y vasculitis); *vasculorrenal* (tumores secretantes de renina, atrofia unilateral segmentaria, hidronefrosis unilateral, síndromes de retención de sodio: Liddle y Gordon)
2. **HTA endocrina**: hipercorticosuprarrenalismo (hiperaldosteronismo, hiperplasia suprarrenal congénita, Cushing), hemangioendotelioma, hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, feocromocitoma, acromegalia,
3. **HTA exógena: medicamentosa** (anticonceptivos orales, glucocorticoides, mineralcorticoides, simpaticomiméticos, inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, ciclosporina, eritropoyetina)
4. **HTA vascular**: coartación o estenosis aortica, aortitis, estenosis renal
5. **HTA neurógena**: hipertensión intracraneal brusca, encefalitis, tumor cerebral, isquemia cerebral vertebrobasilar, síndrome Riley-Day, síndromes medulares (sección medular, Guillain Barré), HTA psicógena (acá encuadra la HTA por estrés)
6. **Factores varios**: embarazo, policitemia, quemados, intoxicaciones (plomo, porfiria, alcohol, tabaco, etc.)

Naturalmente, cada uno de estos factores tendrá incidencia sobre el volumen minuto cardíaco o la resistencia vascular periférica (la cual puede ser desde una simple vasoconstricción, a una proliferación endovascular, una estenosis, una aumento de la red de la microcirculación, la hiperviscosidad sanguínea o el aumento del volumen minuto). De igual modo, la terapéutica variará de acuerdo a la causa. Actualmente, es importante determinar el mecanismo etiopatogénico para poder dilucidar cuando será procedente el uso de betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, antagonistas de la enzima convertidora de la angiotensina, etc.

#### Mecanismos fisiopatológicos de HTA por distrés emocional o mental

El trastorno fisiopatológico central de la HTA es el aumento crónico de la resistencia periférica. Este aumento puede producirse por:

- 1) fenómenos humorales (noradrenalina, angiotensina II, mineralcorticoides, otros péptidos). La noradrenalina activa el sistema renina-angiotensina.
- 2) estímulos neurogénicos del sistema nervioso simpático (**Camera y Mayorga**, op. cit.)

Al estudiar los mecanismos fisiopatológicos del estrés, hemos visto la activación del sistema simpático-adrenal, por la cual aumenta la actividad automática del corazón y por lo tanto, la frecuencia cardíaca, el inotropismo y, consiguientemente, la descarga sistólica, circunstancias que tienden a elevar el volumen minuto. Por otra parte, acentúa la contractilidad del músculo liso vascular produciendo *vasoconstricción y aumento de la resistencia periférica total* por lo que se elevan las presiones arteriales sistólica, diastólica y media.<sup>51</sup> El cerebro, a través de neurotransmisores (sustancias que transmiten el impulso nervioso, tales como las catecolaminas), actúa sobre el sistema nervioso autónomo (el que no depende de la voluntad y rige las funciones automáticas de los órganos), provocando el desequilibrio funcional por alteración del tono (distonía). La hipertonia adrenal (aumento del tono) desatada por la hipersecreción de catecolaminas en el distrés laboral, afecta al aparato cardiovascular. Cuando opera sobre las arterias periféricas provoca primero, en forma funcional, una vasoconstricción y eleva la tensión arterial en forma lábil. Esto ocurre con el estrés agudo o cuando en la mañana el despertar o vigilia desarrolla un estímulo cortical y luego hipotálamo-hipofisario.

Pero si persiste el factor estresante como ocurre con el estrés crónico o el correr del día, el sistema de catecolaminas, sobre todo el generado en las suprarrenales por acción de la ACTH, actúa sobre las células yuxtglomerulares renales localizadas en la pared de la arteria aferente,

<sup>49</sup> **Frechtel-Targovnik** – GENÉTICA MOLECULAR DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, PROAMI, Quinto ciclo Fascículo 3, Editorial Panamericana, Bs. As., 2000

<sup>50</sup> **Farreras-Rozman** – MEDICINA INTERNA, Vol. I, Editorial Harcourt, Madrid, 2000

<sup>51</sup> En horas de la mañana, a la acción de las catecolaminas se suma la vasopresina

contigua a la mácula densa del riñón y libera renina a través de la *vía del receptor  $\beta$ -adrenérgico* (operada específicamente a través de la noradrenalina). La suba exagerada de la presión por acción de catecolaminas (pico hipertensivo o crisis hipertensiva), si altera la presión arterial en los vasos preglomerulares del riñón aumentando la misma, activan otra vía de la mácula densa para producir renina: *vía del barorreceptor intrarrenal*.

De esta manera se activa el sistema renina-angiotensina y si el proceso cronifica, por acción distresante sostenida, se llega a la HTA crónica.<sup>52</sup> Los más afectados por el sistema de renina son los poseen personalidad A, especialmente la H, de ahí que los factores estresantes que llevan a un desfase emocional provocando enojo o ira que bien podríamos llamar *estado de furibundia*, que es la *propensión a entrar en estado de furia, enojo o ira*. Aparte de una idiosincrasia particular que marca el temperamento y el carácter hostil, hay otros mecanismos que nosotros hemos considerado con **Orlandini** como *microestresores cotidianos*, que constituyen un *estado de fastidio cotidiano* que en los predispuestos lleva al enojo hostil. Este estado de fastidio no es provocado por grandes catástrofes ni por sucesos violentos e imprevistos, sino por la *sucesión de pequeños inconvenientes diarios*, que hacen a las costumbres normales y necesarias de nuestras vivencias, pero que provocan reacciones fisiológicas que preparan al cuerpo para una *reacción furibunda*. Esto funciona como estrés crónico bajo la forma de *estrés sostenido o repetitivo*, sobre todo el provocado por *microestresores cotidianos*, que pueden desencadenar el *estado de furibundia o iracundia* que hemos mencionado anteriormente. Entre los microestresores hay que destacar:

- **Microestresor del “salto de cama”**: en el comienzo de vigilia después del sueño, alrededor de las 5 AM, empieza a activarse el sistema reticular que prepara al organismo para despertar y se acelera con el salto de la cama. Esta activación desencadena mayor nivel de adrenalina en el S.N.C y la curva va ascendiendo hasta las 11 AM, en que comienza a descender. Este primer tramo entre el alba y la media mañana provoca un grado de estrés intenso que en algunas personas vulnerables pueden desencadenar la *patología cardiovascular de madrugada*, tales como angina, crisis hipertensiva, infarto o ACV.
- **Microestresores de la rutina hogareña**: comprenden el ducharse, afeitarse, asearse, vestirse, sobre todo cuando se realiza en forma apresurada, acuciado por el horario. A esto puede sumarse las críticas o reclamos familiares, las facturas de cuentas a pagar, el desperfecto de artefactos hogareños, etc. Estos microestresores sostenidos o repetitivos, sumados a otros, van despertando un *sentimiento de fastidio* que culmina, después de varias sumatorias, con el estado furibundo.
- **Microestresores del “estrés citadino” (estrés ciudadano o de la ciudad)**: se desarrollan cuando se sale del hogar y debe arrancar el vehículo y sacarlo del garaje, o esperar mucho el colectivo o el medio de transporte que lo lleve al lugar de trabajo. El hecho de circular con un vehículo privado o público o sólo caminar por las calles urbanas, impacta sobre el S.N.C y gatilla estrés. A ello contribuye el ruido urbano callejero, la espera en los semáforos, las maniobras imprevistas o ilícitas de otros conductores que entorpecen el tránsito o el “*acoso de la vereda*” (empujones, los piropos groseros o pornográficos dichos a las mujeres, accidentes por caídas, baldosas flojas o suciedades como el excremento de perros o barro, cables que se desprenden o cuelgan, pozos, robo por pungistas, acoso de patotas, etc.)
- **Microestresores del distrés laboral**
  - Distresantes físicos
    - a) sedentarismo (trabajo sedente o en posición sedente prolongada); factores ambientales (ruidos, temperaturas extremas, locales inadecuados o no confortables, aislamiento o hacinamiento)<sup>53</sup>
    - b) cambios bruscos de funciones, prisas y horarios (prolongados o jornadas excesivas por horas extras – sobrecarga laboral – horarios cambiados bruscamente, horarios alternativos: rotatorios o discontinuos); Tránsito denso, desordenado o prolongado<sup>54</sup>

<sup>52</sup> **Boskis, B.:** STRESS, REACTIVIDAD Y APARATO CARDIOVASCULAR - Buenos Aires, 1990.  
**Goodman & Gilman** - LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA, Vol. I, 9ª edic., México, 1996

<sup>53</sup> **Del Manzini** – CARDIOPATÍA ISQUÉMICA; **von Eiff, A.W.** – SEELISCHE UN KOPERLICHE STORINGEN DURCHS STRESS

<sup>54</sup> **Schaeffer** – STRESS ALS GESELLSCHAFLICHES PROBLEM

- c) levantar objetos pesados (esfuerzo físico); límites de tiempo para realizar una tarea por “razones de servicio” que obliga a prescindir de las necesidades fisiológicas o postergarlas en forma inconveniente, con disminución progresiva de la reserva funcional de su organismo; ruido industrial<sup>55</sup>
- d) estado crónico de vigilancia (controladores de tránsito aéreo, estado policial); conducción de vehículos en forma profesional (viajantes, camiones, ómnibus); tránsito urbano. (**Estudio Aptecar**)<sup>56</sup>
- e) fatiga física<sup>57</sup>
- f) Situaciones de peligro o muerte probable (baleo, lucha cuerpo a cuerpo con armas, situaciones de alto riesgo como grandes incendios, derrumbamientos, catástrofes naturales como inundaciones, terremotos, aludes etc. o catástrofes públicas como guerras, motines, manifestaciones, etc.) que se dan en agentes de la seguridad pública (policías, bomberos, militares, gendarmes, guardabosques y otros). Inseguridad y amenaza física permanente ante la alta incidencia de agresiones y asaltos (especialmente en horas de la noche) como ocurre con los chóferes de micros y taxis, lo que genera un estado de “alarma orgánica” permanente (**León Cohen**)
- g) posiciones viciosas, estación bípeda prolongada, vibraciones que se transmiten a todo el cuerpo.
- h) otros distresantes físicos (contaminación ambiental, contagio infeccioso, alteración del ritmo circadiano, etc.) (días de descanso que se trabajan para incrementar el salario)(**Cohen**)

➤ **Distresantes psicosociales**

- preocupaciones laborales de todo tipo: conflictos, rivalidades, trato descortés por superiores (**von Eiff**)
- frustraciones laborales (salarios bajos, falta de promociones o ascensos, tareas no acordes con la capacidad laboral, no reconocimiento de méritos, sanciones disciplinarias justas o injustas) (**Cortes Arboleda**). La flexibilización laboral que implica inestabilidad, despido sin indemnización, jornadas laborales extensas y bajos salarios.
- cambios bruscos de vida: traslados laborales a lugares no satisfactorios, despido laboral tensiones<sup>58</sup> y amenazas resultantes de las relaciones interpersonales, querrelas violentas con los superiores (**Selye**).
- Inseguridad y temor frente a represalias laborales (**Cohen**). Acoso sexual como violencia laboral (UNIÓN PERSONAL CIVIL DE LA NACIÓN - Argentina)
- ambigüedad de roles, juegos de poder, inestabilidad económica, enfrentamiento de situaciones graves que requieren soluciones rápidas (urgencias) (**Kerman y Kertész**) Escasa protección frente a imprevistos que debe resolver sólo sin apoyo (**Cohen**).

➤ Distresantes emocionales o mentales

1. tensión emocional (**Del Mancini**)
2. presiones psíquicas (**Schaeffer**)<sup>59</sup>
3. competitividad profesional (**Nieri**)
4. esfuerzo emocional: situaciones o incidentes laborales que provocan ansiedad o resentimientos (**Selye**)
5. insatisfacción global con el trabajo<sup>60</sup> (**Cortes Arboleda**)
6. falta de influencia y control del ambiente laboral por disminución de los sentimientos de competencia y autoestima, como ocurre cuando hay desprestigio del puesto de trabajo, trabajos miserables, falta de confort laboral, cargos ínfimos, etc. (**Cortes Arboleda**)

<sup>55</sup> Selye, H. - *Stress y enfermedad cardiovascular* - RASSEGNA (3): 20-26, 1980

<sup>56</sup> *Stress e hipertensión* - FRONTERAS EN CARDIOLOGÍA, Vol. 3 N° 6, 1986.

<sup>57</sup> (**Cortes Arboleda** - PSICOLOGÍA DEL TRABAJO).

<sup>58</sup> (**Rahe** - J. PSYCHOSOM. RES. 11:213, 1967)

<sup>59</sup> **Garcilazo y Ardariz: El stress, enemigo solapado** - PSICOSOMATISMO Y STRESS- Resp. Científ., Buenos Aires, 1980

<sup>60</sup> **Kaplan, N.** - HIPERTENSIÓN CLÍNICA I, 1991

7. monotonía, aburrimiento, fatiga mental, rutina por falta de estimulación o por estimulación escasa.<sup>61</sup>
8. trabajo intelectual excesivo o tensión psíquica crónica.

Estas situaciones, como las que describimos como el “salto de cama”, la “rutina hogareña” y el “estrés ciudadano”, llevan primero a una hipertensión adrenal (aumento del tono simpático) desatada por la hipersecreción de catecolaminas en el distrés y luego a la hipercortisolemia, afectando al aparato cardiovascular.

El estudio de la HTA por distrés ocupacional y sus mecanismos fisiopatológicos, se ha realizado multicéntricamente con:

- 1) Medición bioquímica de los niveles sanguíneos de las hormonas que intervienen en el distrés;
- 2) Sistema Holter de dos y tres canales, por 24, 48 o más horas;
- 3) Doppler en reposo y esfuerzo;
- 4) Tomografía por emisión de positrones (PET);
- 5) Cinecoronariografía estándar y/o cuantitativa;
- 6) Historias clínicas y exámenes catastrales periódicos.

Estudios epidemiológicos recientes, que incluyen a la mayoría de los países de Europa, han registrado una disminución en las expectativas de vida, en los últimos diez años en Europa Oriental en comparación con los países de Europa Occidental. Esto se atribuyó al brusco cambio de vida al que se vieron sometidos con la caída del régimen comunista. El aumento de eventos se destacó en la población masculina de 40 a 60 años. Esta franja de la población fue la que tuvo que adaptarse a la economía de libre mercado sin estar preparada para ella. Igualmente importante fue el cambio de dieta y el aumento de consumo de cigarrillos que se dio simultáneamente con el cambio económico, especialmente las condiciones laborales nuevas, con alta exigencia de rendimiento y competencia, adquisición de tecnología, etc.

#### Distrés laboral e hipertensión

Ofreceremos una serie de citas de autores que han investigado al distrés ocupacional como causa de HTA. *“Las condiciones de trabajo estresantes y la insatisfacción global con el trabajo fueron factores significativos de hipertensión diastólica”*.<sup>62</sup> *“El hipertenso (...) es sujeto que inhibe y controla constantemente sus reacciones emocionales (...). La inhibición consciente y voluntaria de la tensión emocional, que tiene por base la agresividad y ansiedad laboral o profesional, hace que éstas no encuentren una salida o solución aceptable para el sujeto”*.<sup>63</sup> *“Es ciertamente habitual observar (...) una estrecha relación entre crisis hipertensiva y stress ocupacional”*.<sup>64</sup> En 1989 los suecos investigaron la correlación entre el ruido industrial y la HTA. Este trabajo fue posteriormente verificado en Italia por el *Proyecto Augusta*, en 10.000 empleados de empresas del *Grupo Augusta*, donde se comprobó que el “estrés por ruido”, después de los 80 a 85 db de intensidad, provocaba hipertensión lábil (cesaba al terminar el ruido). Sin embargo, un proyecto similar, el *Programa Ford Motor Company* realizado en Norteamérica, determinó que con el tiempo y sin tratamiento médico adecuado, un 90% de los estresados por ruido, terminan con la instalación definitiva de una HTA. “Lo cierto es que los enfermos comienzan por sufrir labilidad tensional ocupacional y acaban con la hipertensión permanente”.<sup>65</sup> *“La HTA está asociada al sedentarismo con distrés laboral”*. (N. Kaplan, op. cit.) *“La hipertrofia ventricular izquierda por HTA, tiene una correlación mucho más estrecha con los roles tensionales, medidos ambulatoriamente en situaciones de estrés laboral”* (Devereux, 1989). Los trabajos e investigaciones citadas han sido experimentados sobre la relación entre distrés ocupacional e HTA, juntamente con otros científicos, los cuales no citamos por razones de brevedad. Los métodos usados en la investigación han sido semiológicos, clínicos y por alta tecnología, aplicados a personas en estudios multicéntricos recesivos y prospectivos.

#### HTA silente e isquemia silente

Ha llamado la atención médica en los últimos años, la presencia de cuadros clínicos que los pacientes no manifiestan como importantes y que incluso cuando alguien les pregunta cómo se sienten, invariablemente responden que bien o muy bien. Este silencio clínico y el silencio de

<sup>61</sup> Cortes Arboleda - PSICOLOGÍA DEL TRABAJO - Quorum T. 14, 1987.

<sup>62</sup> Kaplan, N. - HIPERTENSIÓN CLÍNICA I, 1991

<sup>63</sup> Delteil y Gerbeaux, 1966, citado en N. Kaplan

<sup>64</sup> Camera y Mayorga - PSICOSOMATISMO Y STRESS - Resp. Científ., Buenos Aires, 1980.

<sup>65</sup> Martínez Pina - PATOLOGÍA PSICOSOMÁTICA, 1979

denuncia del paciente por un subjetivismo eufórico del “sentirse bien”, sumado al silencio diagnóstico del médico, permiten una “evolución silenciosa” que es agravante y que puede resultar fatal. Son los llamados *asesinos silenciosos*. Tanto la HTA, como la arritmia y la frecuencia baja son elementos que no expresan síntomas sino son signos que únicamente aparecen en el examen físico con el estudio mediante instrumentos médicos. Si el paciente no acude a consulta médica por no tener síntomas o por no apreciarlos debidamente, evidentemente no se detectan estos signos. Pero puede ocurrir que realmente vaya a la consulta y que el médico registre su HTA, su arritmia y su baja frecuencia, pero como éstos no son signos patognomónicos de isquemia, no suelen ser interpretados como indicadores de la misma. Por esto sería conveniente que cuando un médico encuentre estos signos, oriente la anamnesis a buscar factores de estrés emocional y los estudios hacia una posible isquemia. Probablemente estos signos den algunos síntomas como palpitaciones, sensación disneica o malestares intrascendentes asociados a la HTA (mareos ligeros, cefaleas leves y pasajeras, etc.). Pero estos síntomas son interpretados por la mayoría de los pacientes como pocos alarmantes y no acuden al médico. Y si van a la consulta y los refieren al médico, éste tampoco los relaciona con isquemia.

### *Estrés y riesgo cardiovascular*

En términos generales, se puede afirmar que hay tres condiciones en que la mente afecta al sistema cardiovascular:

- 1°. El estilo de vida personal
- 2°. Factores y tensiones psicosociales y cómo hacemos frente a ellos
- 3°. Factores ambientales físicos

En forma insistente y tradicional la Medicina ha centrado la visión del “riesgo cardiovascular” en factores conocidos y mensurables como edad, sexo, nivel de lípidos séricos, tabaquismo, peso, etc. Incluso hay libros de medicina como **Farreras-Rozman** que aún insisten en estos factores como únicos para el riesgo cardiovascular y no hablan de estrés. Sin embargo, desde hace mucho tiempo que el hombre ha observado que ciertas conductas vinculadas al estrés y estilo de vida individual, determinaban trastornos cardiovasculares. Las frases populares de que una “rabieta” podía dar un “patatús” (provocar un ataque cardíaco) o “levantar presión” (elevar la presión) daban cuenta de la estrecha relación entre estrés y trastorno cardiovascular. Incluso, la medicina a través de los tiempos, en alguna medida vinculó al aparato cardiovascular con las emociones, debido a que las situaciones cotidianas que mueven los afectos provocaban palpitaciones, rubor, etc. A principios del siglo XX no había estudios o formas de medir la vinculación entre estrés, carga emocional y riesgo cardiovascular. Incluso, hasta más allá de mediados de siglo se rechazó la relación de estrés y carga emocional con enfermedad coronaria. Pero después de la década del ‘50 y los estudios de **Hans Selye**, se construyeron metodologías correctas que permitieron obtener estudios con evidencias médicas que el estrés y los factores psicosociales son factores de riesgo cardiovascular tanto como la elevación de la presión arterial o el aumento del colesterol. A finales de ese siglo se allanaron todas las dudas, de tal modo que el siglo XXI bien podía ser el “*siglo de la epidemia del estrés*”

Entre los diversos estudios encarados se encuentra el proyecto Genoma de EE.UU. como nueva frontera tecnológica de la ciencia médica. Así se ha determinado que hay trastornos de origen genético que condicionan deficiencias de receptores o la formación de proteínas anómalas u otros mecanismos anormales de origen genético por mutaciones adquiridas. Uno de estos estudios ha enfocado la relación entre carga genética y la predisposición a desarrollar enfermedad cardiovascular. De esa forma se ha establecido que un individuo con un mapa genético determinado, que se encuentra en un medio o ambiente desfavorable, favorecerá la aparición de patologías como la arteriosclerosis o la hipertensión.

En el proceso intervienen diversos y múltiples factores (multifactorialidad), lo que impide dar un porcentaje exacto a la participación de la carga genética y la interacción del ambiente o *ambiotoma*. Pero puede ocurrir la paradoja de que genes cuya función natural primaria era ayudar al hombre a sobrevivir, con el paso del tiempo y de la acción ambiental, pueden volverse patógenos. El *estudio Cleveland*<sup>66</sup> demostró que casi un 2% de pacientes norteamericanos con enfermedad coronaria pueden portadores de una mutación del gen MEF2A (ligada al aumento del riesgo de padecer un infarto) Es una mutación genética adquirida descubierta en una familia de Iowa, EE.UU. Dada la relación entre estrés y enfermedad coronaria e infarto de miocardio, es probable que sea una mutación genética adquirida por factores distresantes. En EE.UU. la población de esclavos permitió estudiar la acción ambiental

<sup>66</sup> Cleveland Clinic, USA, 2003

desfavorable sobre el cuerpo humano y los genes. Debido a esto y otros casos, los factores psicosociales fueron reconocidos por la *American Heart Association (estudio Interheart)*. Se considera un factor independiente pero sumamente interactuante con los otros factores ambientales y personales. Hoy se conocen los efectos del estrés y la depresión en la salud en general y lo cardiovascular en particular, pero la práctica diaria médica que se dispensa en una corta consulta, no permite detectar ni estudiar las alteraciones en ese orden. Tampoco la educación médica universitaria afianza el estudio en forma práctica y profunda, de todos esos fenómenos, razón por la cual, los médicos no están bien entrenados ni para diagnosticar ni para tratar las afecciones psicosomáticas. La medicina actual, en la rama de la neuroinmunopsiquiatría trata de proporcionar el conocimiento fisiopatológico lo que da un mayor margen de posibilidad de que la Medicina abarque, conozca e intervenga en estos procesos para obtener su prevención o curación.

### **Conclusiones**

El Simposio Gador, organizado por la Federación Argentina de Cardiología, en Buenos Aires, en agosto de 2005, ha confirmado todo lo que veníamos estudiando en lo relativo al estrés y la hipertensión arterial. Ahí se concluyó que un estrés físico actúa a través de la corteza cerebral, mientras que el estrés psicosocial o estrés mental involucra a la corteza límbica, al cerebro interno y actúa en una cascada de eventos sobre la cadena neuroendocrina, a la que nosotros llamamos “hecatombe neurotransmisora” en nuestra publicación de 1998.<sup>67</sup> Así, este Simposio, en el trabajo del Dr. **Illa**,<sup>68</sup> se confirma que el estrés, en lo relativo a la secreción de catecolaminas, primero estimula la corteza cerebral, luego el tálamo (que llama “secretario del cerebro”), luego la amígdala y al hipocampo simultáneamente y finalmente al *locus coeruleus* que liberará, entre otros factores, el CRF, el que estimula la secreción de ACTH y por esa vía, las catecolaminas, que actúan primero en la fase aguda como adrenalina y noradrenalina y en la fase crónica como noradrenalina y cortisol. También interviene la cascada de citoquinas, especialmente las proinflamatorias, estimuladas por la hipercortisolemia.<sup>69</sup> Estas citoquinas proinflamatorias son perjudiciales para el endotelio arterial y otras estructuras cardiovasculares que facilitan la aparición de eventos cardiovasculares, especialmente la HTA. El estrés agudo o crónico, sea eustrés o distrés, en arterias normales produce daños agudos o crónicos.<sup>70</sup> (infartos, coronariopatías, HTA). El estrés es un factor de vulnerabilidad y de carga alostática.<sup>71</sup>

En lo relativo a la genética y epigenética, hoy se sabe que todos los mecanismos fisiológicos y patológicos están regulados por genes. No hay función fisiológica o patológica que no tenga un gen responsable. Las mutaciones genéticas hereditarias determinan una monogenia que dan enfermedades congénitas (se nace con ellas) y se expresan según su naturaleza. Esto lo vimos en la HTA del lactante y del adolescente. Las mutaciones adquiridas se deben al ambioma y son poligénicas. Por lo tanto, es muy difícil hoy decir que los genes son la causa de tal o cual enfermedad, o que las enfermedades se deben a causas genéticas. Los genes como operadores son responsables de signos y síntomas, pero la verdadera etiología son las mutaciones que en ellos se producen por diferentes factores. En realidad, si se mira desde una perspectiva etiológica objetiva, la causa no es el gen en sí, sino el factor que modifica al gen. Esto es importante porque aún en las personas que poseen genes potencialmente patógenos, muchas de ellas viven sin expresar la enfermedad por ausencia de la regulación epigenética. De ahí que **Solari** pide a los médicos centrar la atención más en el ambioma que en el genoma (aunque ambos formen una dupla inseparable). Tanto la alteración de los genes productores de sustancias generadoras de hipertensión, como la alteración de genes reguladores de transportes y canales iónicos o la alteración de genes controladores de las subunidades de receptores se deben a mutaciones, la mayoría de ellas poligénicas y por regulación epigenética. Prueba de ello es que moderando el ambioma se atenúan o corrigen muchas patologías con genes mutados. Así, un vulnerable puede cambiar a resiliente.

### **CRONOTERAPIA**

La Cronobiología no sólo irrumpe en la Medicina para explicar mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos de los biorritmos (por lo que se postula una rama médica como

<sup>67</sup> **Antonio Paolasso** – BIOFISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS, Revista Neuropsicofarmacología Clínica, Vol. III, N° 19, Pág. 17/32, Bs. As. 1998

<sup>68</sup> **Gonzalo Illa** – ESTRÉS: ENCRUCIJADA PSICONEUROINMUNOENDOCRINOLÓGICA EN HIPERTENSIÓN, Bs. As., 2005

<sup>69</sup> **Luis Guzmán** – ESTRÉS, CONDICIONES PSICOSOCIALES DESFAVORABLES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, Bs. As., 2005

<sup>70</sup> *New England Journal of Medicine*, 2004

<sup>71</sup> **Delia E. Otera** – ESTRÉS: VULNERABILIDAD, CARGA ALOSTÁTICA Y RESILIENCIA, Bs. As., 2005

*cronopatología*), sino que también modifica criterios médicos de terapia de determinadas enfermedades. Esta adaptación de las terapias a la Cronobiología, origina una nueva disciplina: la *cronoterapia*. Juan Manuel Barbera<sup>72</sup> sostiene que la Cronobiología introdujo el cambio de concepto de “constantes biológicas” por el de “variables biológicas”, lo que influye en la terapia de muchas enfermedades. En este momento actual de principios de siglo XXI, la cronoterapia se está empezando a usar en el tratamiento de diversas enfermedades tales como la HTA, oncológicas, neumonológicas y se cree que puede ampliarse al campo de la nutrición, la dermatología, la alergología y otras especialidades médicas.

El uso de determinadas drogas y medicamentos en cronoterapia, instaura una nueva especialidad: la *cronofarmacología*. La droga pionera es la melatonina. Pero el cambio de la medicación en el asma, la úlcera péptica, la HTA determina que determinadas drogas sean administradas con criterios de biorritmo. Así muchas dosis se pasan a la noche, ya sea como únicas o repartidas en fracciones para el asma y la gastritis. En el caso de la HTA, he postulado que la HTA crepuscular y nocturna es mejor tratada con los bloqueadores de receptores de la angiotensina con dosis nocturna y la HTA de madrugada y matutina es óptimo el uso de antagonistas de calcio vasodilatadores. Esto protege de arritmias, accidentes cerebrovasculares, infartos, anginas, trombosis y ataques isquémicos transitorios de la madrugada (10 pm y 3 am) y del alba o primera horas de la mañana (6 a 12 am). La razón es que la HTA nocturna es mediada por el cortisol que libera angiotensina, mientras que la HTA es gatillada por adrenalina y noradrenalina que provocan vasoconstricción severa. El II SALÓN INTERNACIONAL DE LA SALUD (SIS), realizado en abril de 2005 en Santiago de Compostela, España precisó y dio espaldarazo a los métodos de cronoterapia, consagrando que el uso nocturno de corticoides en el asma es más eficaz, de igual modo que el de hipotensores por la noche. En forma idéntica, los medicamentos de la úlcera y la gastritis funcionan mejor con dosis única nocturna de algunas drogas, reforzadas con la administración diurna de otras. Esto ocurre porque, como en el caso de la HTA, las drogas cumplen funciones diferentes. Así hay drogas que actúan mejor en el día porque la intensidad de la luz aumenta la secreción gástrica y otras actúan mejor en la noche en que disminuye esa secreción y permite un efecto más eficaz de las drogas sobre la mucosa gástrica menos agredida nocturnamente (salvo que medien factores ambientales que modifiquen el ritmo circadiano)

En otros casos, como la oncología, en el SIS el Dr. **Francis Levi**, coordinador del Grupo Europeo de Cronoterapia, presentó los resultados de la cronoterapia en el tratamiento oncológico del cáncer colorrectal.<sup>73</sup> Un 20% de enfermos que tenían una esperanza de vida máxima de tres años, pasaron a la categoría de vivos y curados definitivamente. El *método Levi* tiene por fundamento una bomba de infusión programada que permite el tratamiento extrahospitalario. Esta bomba consta de cuatro receptáculos que llevan concentraciones de diferentes fármacos oncológicos, los que se liberan en dosis distintas a través de las 24 hs. del día, en franjas horarias determinadas por los especialistas como las más eficaces e idóneas, de acuerdo a las características individuales del paciente a tratar. Se sabe que la quimioterapia ataca tanto a células sanas como enfermas, lo que obliga a estudiar en qué momento del día se minimizan los efectos tóxicos y se optimizan los efectos terapéuticos. Como el hospital carece de cantidad y de calidad de profesionales que controlen la terapéutica cronobiológica, la *bomba de Levi* soluciona el problema y permite que el enfermo se trate en forma ambulatoria y fuera del hospital. Visto así, la cronoterapia no sólo mejora la calidad de vida, cura más y mejor, sino que sirve para salvar la vida en el caso de patologías que la comprometen mortalmente.

La administración nocturna de hipolipemiantes mejora notablemente la dislipidemias. Las dislipidemias están notablemente reguladas por el biorritmo. El estrés o distrés altera fundamentalmente el biorritmo. En el distrés crónico, por mediación del eje hipofisocortico-renal hay, repetimos, aumento de secreción de GH, cortisol, glucagón, catecolaminas y hormona tiroidea. Sobre esta base neuroendocrina se elevan las concentraciones circulantes en la sangre de lipoproteínas.<sup>74</sup> El aumento de glucagón en el distrés ejerce acción sobre la lipólisis, similar a las catecolaminas, porque en forma idéntica es mediada por la lipasa hormonosensible, desencadenando hiperlipoproteïnemia. El cortisol, también aumentado sensiblemente en el distrés crónico, estimula la lipólisis acompañándose con cetogénesis y neoglucogénesis y como respuesta hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia. (**Jadzinsky**) (**Goldawa**) El distrés psíquico “a través de las manifestaciones metabólicas derivadas de la presencia de catecolaminas, tales como la lipólisis, la hiperglucemia, el freno a

<sup>72</sup> **Juan Manuel Barbera** – UNA TERAPIA QUE SALVA VIDAS, artículo publicado en noviembre de 2005. En coautoría con el Dr. **Juan Tamargo** publicó el libro CRONOBIOLOGÍA, CRONOPATOLOGÍA Y CRONOFARMACOLOGÍA

<sup>73</sup> Realizado en el Hospital Paul Brousse, Villejuif, Francia, con una antigüedad de 10 años

<sup>74</sup> (**Krupp-Chatton** - DIAGNOSTICO CLÍNICO Y TRATAMIENTO: 799, 1986)



la secreción de la insulina, etc., circunstancias que producen una serie de situaciones biohormonales (...) que llevan a una elevación de los lípidos séricos".<sup>75</sup>

La incidencia porcentual de los factores de riesgos en las hiperlipidemias es:<sup>76</sup>

- a. diabetes: 6,9%
- b. antecedentes familiares: 10,9%
- c. hipertensión arterial: 17,3%
- d. sedentarismo: 44,8%
- e. tabaquismo: 35%
- f. sobrepeso (obesidad): 40,9%
- g. estrés psicosocial: 49,5

Como notablemente se aprecia, **el estrés pesa mucho más en la producción de hiperlipoproteinemias que los otros factores de riesgo**. La alteración del ritmo del sueño ocasionado por la disminución de horas para dormir, ocasiona un cierto distrés que influye sobre el metabolismo de los lípidos y de la glucosa, lo que provoca obesidad, dislipidemia y diabetes. En 1993, **McEwen**, en un estudio sobre estrés-enfermedad, afirma que el estrés interviene en el curso o aparición de la diabetes tipo II.<sup>77</sup> En la diabetes del adulto o tipo II no insulino dependiente, la producción del déficit insulínico reconoce diversos mecanismos, entre ellos la insulinoresistencia. Entre los mecanismos de insulinoresistencia están los **antagonistas del prerreceptor de la acción insulínica** y entre estos antagonistas se encuentran los **antagonistas hormonales** (GH, cortisol, glucagon, catecolaminas y hormonas tiroideas). Si recordamos el mecanismo fisiopatológico del estrés crónico, éstas eran las hormonas secretadas por el eje hipofisocorticosuprarrenal. "Las catecolaminas (adrenalina-noradrenalina) aumentan la glucogénesis y la lipólisis en el adipocito y pueden tener una acción directa sobre los tejidos sensibles. Algunos estudios hacen referencia a la acción inhibidora sobre la actividad de la quinasa del receptor insulínico y del transporte de glucosa. Desde el punto de vista clínico, en la situación de estrés, la hipersecreción de catecolaminas puede inducir una situación de insulinoresistencia".<sup>78</sup> No se ha comprobado un gen específico para diabetes II sino un grupo de genes asociados a la diabetes del adulto, grupo que a medida que se profundizan los estudios se van modificando y hay diferencia genética muy importante entre una diabetes infantojuvenil (diabetes I) y una diabetes del adulto (diabetes II), existiendo para la diabetes I un determinismo marcado para la autoinmunidad, porque probablemente el factor HLA juega un papel más preponderante en ella que en la diabetes II. "Pero en cualquier caso, lo que probablemente puede heredarse es la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, cuya realización va a depender de factores ambientales" (**De Marco y col., op. cit.**). Es decir, una predisposición diabética genética (genotipo), sólo tendrá expresión fenotípica si existe un factor ambiental que actúa como causa desencadenante del síndrome diabético y uno de estos factores ambientales es el estrés emocional o psicosocial tanto agudo (que actúa por catecolaminas y produce la crisis diabética) como el crónico que actúa a través del cortisol y el glucagon. Únicamente en los casos en que hay una historia familiar comprobada en padres y consanguíneos, se puede considerar a la predisposición genética como factor de riesgo en la diabetes II (**De Marco y col. op. cit.: 35**). **Solari**, investigador genetista argentina, considera que debe desterrarse la excesiva tendencia a afirmar que existe determinismo genético en estos casos y que debe aceptarse plenamente la acción de los factores ambientales, entre los cuales se encuentra el distrés. Los factores ambientales provocarían mutaciones en las células somáticas que deben ser consideradas como **mutaciones genéticas adquiridas no heredables** que pueden ocasionar **enfermedades poligénicas** como artrosis, diabetes, HTA, etc. Estas reflexiones de los investigadores abre el interrogante de como una hiperglucemia por estrés, debidamente sostenida si el estrés es crónico, puede desencadenar una diabetes por antagonismo prerreceptor de catecolaminas, acción hiperglucemiante directa de glucagon y cortisol y glucotoxicidad, aunque el apoyo genético no sea claramente específico, pero sí sospechado. Otra hormona que aumenta sensiblemente en el estrés, es el glucagon. La respuesta hiperglucémica es más importante con el glucagón que con las catecolaminas, debido a la intensa acción glucogenolítica hepática.<sup>79</sup> Se ha reconocido que la diabetes sacarina tiene un componente psicofisiológico en algunas personas y que probablemente los factores ocupacionales puedan contribuir a su patogenia. Hay manifestaciones

<sup>75</sup> (**Dres. Smud y Sermikslis** - ARTERIOSCLEROSIS: 18-19) (Mesa 5 FORUM ARGENTINO EN DISLIPIDEMIAS, Córdoba, 1993) (**Mosso** - SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ATEROSCLEROSIS, Bs. As.) 1983) (**Farreras-Rozman**- MEDICINA INTERNA, Vol. II, 13ª edición, Editorial Mosby/Doyma libros, Sec. 19: 2636-2654, Madrid, España, 1995)

<sup>76</sup> (Estudio sobre 462 personas presentado en MESA REDONDA DE ACTUALIZACIÓN SOBRE REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS, Córdoba, 1981).

<sup>77</sup> **Bruce McEwen** -ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, 1993

<sup>78</sup> **De Marco y col.** -DIABETES MELLITUS: 21-30, 1993

<sup>79</sup> **Jadzinsky** - ARTERIOSCLEROSIS (5): 5-6, 1982

sugestivas de que los controladores de tránsito aéreo tengan proporciones más altas de diabetes no dependiente de insulina.<sup>80</sup>

La falta de sueño altera la secreción de la *leptina*, hormona que se secreta durante el sueño y es un péptido producido por el tejido adiposo. Esta hormona regula el apetito produciendo anorexia (disminución del apetito). El que duerme menos come más, en parte por el déficit de leptina y en parte porque la vigilia prolongada produce ansiedad y ésta contribuye a la hiperorexia (aumento del apetito). La combinación de disminución de horas de sueños con la ansiedad aumenta el apetito por las grasas y las cosas dulces. De acuerdo con los mecanismos neurotransmisores que hemos estudiado para el estrés y la ansiedad, esto contribuye a la obesidad, al síndrome metabólico que lleva a la hiperlipemia y a la diabetes.<sup>81</sup>

## REGULACIÓN GENÉTICA DE LOS BIORRITMOS

En animales e insectos se ha probado la existencia de genes reguladores de la reproducción en cuanto a período y frecuencia. Los ritmos diarios funcionan en forma autónoma normalmente y, según los analizamos, pueden ser diarios, estacionales, anuales o circunuales, y regulados por factores endógenos de naturaleza genética o por factores ambientales como la luz y la temperatura. Los ritmos diarios, por ejemplo, pueden realizarse en la más completa oscuridad, pero se alteran; y si bien son suficientes breves pulsos de luz para reactivarlos, en general no recuperan su ritmo habitual, ya que se adelantan o atrasan, dependiendo del tiempo de exposición a la luz solar o del momento del día “real”. Poseen una característica adaptativa muy importante, que les permite una coordinación temporal precisa de las funciones con las condiciones ambientales gracias a tres modalidades diferentes:

1. el organismo responde directamente a los cambios del medio
2. puede estar programado desde el punto de vista genético para hacerlo
3. o puede combinar ambas respuestas.

El estudio experimental de los mecanismos circadianos se basa en postulados heurísticos que consideran al oscilador como un *loop* (rulo o ciclo) controlado por retroalimentación negativa, en que los elementos individuales pueden actuar como variables o como parámetros, y son capaces de mediar la interacción entre las primeras. El proceso se completa por vías de entrada y salida. La identificación de los elementos clave en el ciclo constituye el objetivo fundamental de cualquier investigación de este tipo, y una de las formas de realizarlo es desde el punto de vista genético.

Numerosos estudios señalan la importancia que tienen ciertos genes y por ende, sus RNA mensajeros (RNAm) y sus productos proteicos en la regulación de los relojes circadianos de muchas especies, pero aún no se ha podido evaluar de qué manera se ven perturbados por los reguladores exógenos o ambientales. Actualmente se propicia la postulación de las *mutaciones genéticas adquiridas no transmisibles* reguladas por los mecanismos de epigénesis.<sup>82</sup>

Los genes elegidos para la regulación de un reloj circadiano diario deben cumplir con ciertos requisitos:

---

<sup>80</sup> LaDou - MEDICINA LABORAL (35): 634, México, 1993

<sup>81</sup> Estudio de la Universidad Nortwesten, EE.UU., publicado en la revista *Science*, 2004

<sup>82</sup> La epigénesis nace con el concepto de *regulación epigenética* que, según **Kandler**,<sup>82</sup> consiste en una clase de *modulación genética* en que: “los genes tienen una función transcripcional que determina la estructura y la función de las células en las que se expresan. Ésa es la **fracción del ADN que determinará el fenotipo**. Esta función es altamente regulable por factores del desarrollo, del aprendizaje, de la interacción social y del medio externo en general... La regulación de la expresión de los genes por factores sociales permite que todas las funciones corporales, incluyendo las del cerebro, sean susceptibles de influencias sociales, las cuales serán biológicamente incorporadas en la expresión modificada de genes específicos. Estos cambios, no sólo contribuyen a las bases biológicas de la individualidad, sino también son presumiblemente responsables de la iniciación y mantenimiento de anormalidades de la conducta inducida a través de contingencias sociales”. A las palabras de **Kandler**, **López Mato** agrega: “el conocimiento del genoma humano ha socavado radicalmente el concepto de gen porque nos ha demostrado que la cultura es más genética que la genética. Ahora sabemos que los genes patrón, los genes hereditarios, no son lo principal. Lo principal es el gen transcriptor, que es el que hace nuestro fenotipo, ése es el que produce una enfermedad. El gen regulador es el director de cine que corta, empalma y edita el mensaje que le trae el gen patrón. Y, entonces, hoy sabemos que para que se tenga una predisposición a una enfermedad, involucra tanto la predisposición genética como los eventos adversos tempranos. Ambos hacen que se tenga una disposición, un handicap, una vulnerabilidad por la cual, ante eventos vitales, o traumas, o conflictos o estrés, van a producirse alteraciones biológicas y cambios conductuales emocionales”.

- si presentan mutaciones sin sentido, éstas deben abolir totalmente la periodicidad normal del reloj biológico del organismo, mientras que si son de cambio de marco de lectura sólo deben afectar las propiedades rítmicas
- la expresión del gen y la concentración de sus productos (RNAm y proteínas) deben oscilar en forma periódica
- el gen y sus productos deben autorregular su propia expresión y síntesis a través de mecanismos de retroalimentación
- la fase de oscilación del gen o su producto debe poder reactivarse por medio de la restitución del estímulo (alternancia luz/oscuridad)

### ***Tipos de acuerdo al uso del biorritmo circadiano***

Hay una tendencia entre cronobiólogos, neurocientíficos y los estudiosos del estrés, a clasificar a las personas de acuerdo a sus modos de manejo o uso del biorritmo circadiano. Así los cronobiólogos hablan de:

1. *búhos*: abarca a las personas con alta dificultad para despertarse cuando suena el despertador y tienden a dormir hasta altas horas de las mañanas (vulgarmente “dormilones”). No obstante los cronobiólogos no los consideran “dormilones” sino atribuyen a una propensión personal (que algunos consideran como genética pero esto no se ha demostrado) a manejarse mejor en horarios diurnos tardíos, que a las primeras horas de la mañana. Este tipo de persona permite también la costumbre noctámbula (trasmochadores). En este grupo militan principalmente los adolescentes.
2. *Alondras*: contrariamente al grupo anterior estas personas son las que no necesitan el despertador o reaccionan inmediatamente a su sonido, abandonando rápidamente la cama. Son los que están mejormente dispuestas en las primeras horas del día, e, inversamente tienden a descansar en las últimas horas, no siendo propensos a las actividades por la noche. Son muy activos al comienzo del día y tienden a la pasividad en el atardecer y el anochecer. En este grupo quedan incursos los ancianos como típicos alondras.

Los estudiosos del estrés han preferido tipificar a las personas según el ritmo y modo de realizar actividades. Así han tomado básicamente tres grandes tipos:

1. *Tipo A*: o caballo de carrera que consiste en las personas que está permanente en estado de alerta y de competitividad tendiendo a ser el “primero” en todo, que todo lo abarca y que desea alcanzar sus fines en el menor tiempo posible. También se les llama “procuradores de estrés” porque buscan estar inmersos en él. Son los que más alteran el biorritmo circadiano.
2. *Tipo B*: o tortuga porque son los que en forma opuesta al tipo A actúan con mayor lentitud y tratan de evitar el estrés (evasores de estrés). Buscan aumentar el tiempo de ocio. Mantienen un cierto equilibrio con el ritmo circadiano.
3. *Tipo C*: sería el intermedio entre el A y el B lo que hacen vivir en tensión interior permanente con estado de ansiedad crónica, los que le lleva a un estado de sumisión y conformidad con lo que les acontece y todo lo sufren calladamente (“procesión interior”). No son caballos de carrera ni tortugas, pues se mueven en un estado indefinido, sin el atropello del A ni la tranquilidad del B. Suelen alterar el ritmo circadiano en menor grado que el tipo A.

## **Regulación genética de la edad**

### ***El misterio del telómero: reloj genético***

El telómero es la cadena terminal de la estructura genética. La replicación del extremo telomérico del ADN se hace por un mecanismo especial que involucra una enzima llamada *telomerasa*, la que actúa principalmente en la célula humana. Es una enzima compleja compuesta por ARN y proteína y se comporta como una transcriptasa inversa específica para los telómeros.

La duración de la vida de la célula depende del telómero. Mientras éste mantiene su mayor longitud, la célula tiene asegurada su longevidad. Inversamente, una menor longitud del telómero, significa una menor duración del período vital.<sup>83</sup> No obstante, hay períodos en que el telómero se acorta fisiológicamente para después recuperar su longitud. Lo ocurre en la división celular. En cuanto a la edad, se ha comprobado mediante el estudio de la relación entre la

<sup>83</sup> Estos fenómenos llevan a algunos científicos a denominar la longitud del telómero como “indicador de edad biológica”: los jóvenes lo tienen un poco más largo, los viejos más corto.

magnitud de los segmentos teloméricos y la presencia de signos de envejecimiento celular o senilidad celular.<sup>84</sup> Pero las células del cuerpo no envejecen todas al mismo tiempo. El telómero es el reloj que marcará la hora de muerte de cada una (apoptosis o muerte celular) como el inicio del proceso de envejecimiento. Cuando comienza el proceso de envejecimiento las secuencias teloméricas puede desaparecer o atenuarse, a tal punto que los extremos cromosómicos se vuelven inestables y la célula comienza con frecuencias crecientes de anomalías cromosómicas. El telómero desprovisto de sus secuencias típicas actúa funcionalmente como una fractura de dos cadenas de ADN y este tipo de fractura es la señal que induce a una célula a interrumpir el ciclo celular. La pérdida de las secuencias teloméricas también inducen una detención del ciclo vital celular. Las células humanas presentan dos fenómenos:

1. a mayor edad de la persona de la cual provienen las células en estudio, se observa una disminución de la longitud de los telómeros de las células somáticas
2. los espermatozoides de la misma persona presentan telómeros más largos

Estos fenómenos indican que la telomerasa humana presenta diferente actividad por distinta regulación, en las células somáticas, en relación con las células germinales, lo que hace suponer que dicha actividad de la telomerasa está reducida o inhibida a medida que avanza la edad, en las células somáticas. Otro fenómeno observado en relación con la actividad telomérica es:

1. Las células troncales y las células de los tumores, se encuentran “inmortalizadas” por una actividad telomerásica permanente
2. En el síndrome de Down hay una disminución temprana de la actividad telomerásica por lo que padecen envejecimiento prematuro (progeria)
3. Los animales clonados también padecen progeria y enfermedades articulares degenerativas propias del envejecimiento, a pesar de tener una edad cronológica de juventud.

**Elizabeth Blackburn** y **Elissa Epel** son dos investigadoras que ha demostrado que el estrés crónico influye en la longitud del telómero disminuyendo la misma. Es probable que esto se deba a una disminución o inhibición de la telomerasa por los neurotransmisores del estrés, especialmente el cortisol. El estudio comprobó que una vez que desaparece el estrés, aumenta la actividad de la telomerasa y los telómeros pueden recuperar su longitud.

---

<sup>84</sup> **Carey, M.** Transcription simplifying the complex, NATURE 368: 402-403, 1994