

# 31

SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
MEDICINA  
BIORREGULADORA  
DE SISTEMAS

## Bailando al ritmo de su propio tambor: los ritmos del cuerpo

7 y 8 de marzo, 2020  
Bogotá - Colombia

**-Heel**  
Healthcare designed by nature

# Bailando al ritmo de su propio tambor: los ritmos del cuerpo

**Dr. David W. Lescheld.**

*Gerente Médico, Biologische Heilmittel Heel, Alemania.*

Es importante que los médicos conozcan los ritmos del organismo porque les da indicios para ayudarles en el diagnóstico y además puede mejorar en el éxito de los tratamientos indicados.

El hombre primitivo que vivía en armonía con la naturaleza tenía todos sus ritmos sincronizados con el medioambiente, en cambio el hombre moderno, que está en discordia con la naturaleza, tiene todos sus ritmos desincronizados.

Los efectos de la cronoterapia pueden ser muy importantes. En un estudio realizado en España se evaluó la efectividad de los medicamentos antihipertensivos administrados por la noche o por la mañana. El ensayo de cronoterapia Hygia es el mayor estudio jamás realizado para investigar el efecto de la hora del día en la que las personas toman su medicación antihipertensiva sobre el riesgo de episodios cardiovasculares. En este estudio fueron aleatorizados 19.084 pacientes para que tomaran los medicamentos al levantarse o al acostarse y se les hizo un seguimiento durante un periodo promedio de 6 años. Los resultados demostraron que los pacientes que tomaron los medicamentos al acostarse presentaron una reducción del 45% de los episodios cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares)<sup>1</sup>.

La cronobiología es el estudio de los efectos del tiempo sobre los sistemas biológicos. Es medicina

en la cuarta dimensión compuesta por cronoterapia, crononutrición, cronojercicio y a la luz como medicamento natural. Además incluye a la medicina biorreguladora de sistemas, que utiliza medicamentos multicomponentes y multifocales en dosis bajas para promover los procesos de autorregulación del organismo.

El ritmo circadiano tiene un ciclo de 24 horas (que coincide con el tiempo del giro de la Tierra sobre su eje). El ritmo circadiano es uno de los múltiples tipos de ritmos biológicos en el que intervienen múltiples circuitos y redes de retroalimentación. El reloj molecular es un circuito autorregulador de retroalimentación negativa que se encuentra en todas las células<sup>2</sup>.

Los ritmos circadianos se encuentran en un controlador principal que es el núcleo supraquiasmático cerebral, pero también en otros órganos, tejidos y regiones cerebrales. Además hay ritmos circadianos en la matriz extracelular, metabolitos, electrolitos, pH etc., y en las células (núcleo y organelas) que son las unidades básicas de conservación del tiempo circadiano con múltiples circuitos autorreguladores de retroalimentación negativa.

Se mencionó que el núcleo supraquiasmático cerebral es el controlador principal o maestro, y sobre él incide la luz solar. En la retina intervienen 3 clases de fotorreceptores: los bastones, los

conos y las células ganglionares fotorreceptoras o intrínsecamente fotosensibles (ipRGC) que contienen melopsina. El tracto retinohipotalámico conecta el ojo con el núcleo supraquiasmático (NSQ). El núcleo NSQ es un oscilador autónomo que acciona muchos ritmos, entre ellos: a) producción de melatonina (glándula pineal) que presenta un pico nocturno, y b) hormona adrenocorticotrópica (ACTH) [cerebro] que presenta un pico matutino<sup>3</sup>.

En la fisiología circadiana humana intervienen múltiples redes de múltiples genes y proteínas reguladoras. Hay circuitos autorreguladores de retroalimentación estrechamente acoplados que involucran grupos esenciales de factores de transcripción (CLOCK/ BMAL1 y CRY/ PER) y proteínas reguladoras. Algunos genes esenciales se encuentran en todas las células y otros son específicos de los tejidos.

Los productos de estos circuitos de retroalimentación se incrementan y reducen en un plazo de 24

horas afectando a muchas otras vías que influyen en diferentes procesos fisiológicos<sup>4</sup>.

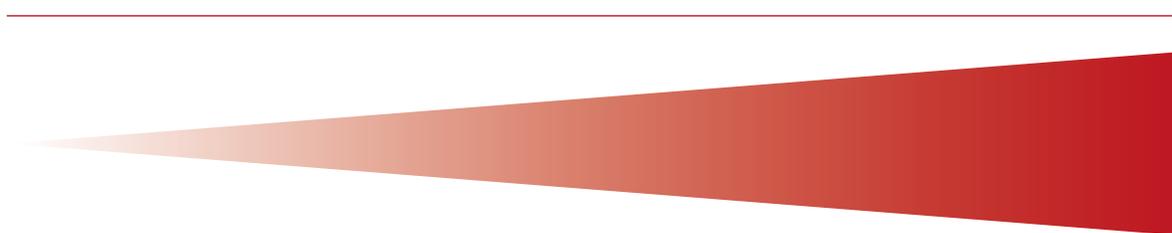
El reloj molecular está controlado por medio de múltiples entradas tales como hormonas, enzimas, metabolitos, xenobióticos y microambiente.

Las mitocondrias también presentan ritmo circadiano. Los relojes circadianos y los ciclos metabólicos están estrechamente interconectados a través de múltiples genes, proteínas y metabolitos. Ahora bien, ¿qué sugiere esto desde el punto de vista clínico? En esta situación surge el interrogante sobre si es el desajuste del sistema circadiano es la causa del síndrome metabólico. Cuando el reloj de la realidad está desincronizado se origina un *jet-lag* metabólico. La pérdida del gen Bmal Clock en los adipocitos afecta al ritmo circadiano del cerebro. Consecuentemente las actividades locomotoras son las mismas, pero cambia la conducta alimentaria y el gasto energético, lo que provoca un aumento de la masa grasa y, por lo tanto, obesidad. Es decir que sin reloj se pasa

CUADRO 1

## Causas de desajuste en los ritmos circadianos

Grado de desajuste



Riesgo de enfermedad grave

### Horario de verano

- Infarto agudo de miocardio.
- Ictus.

### Jet lag social

- Índice de masa corporal más alto.
- Obesidad poco saludable.
- Prediabetes/diabetes y SMet.
- Triglicéridos altos, insulina plasmática en ayunas, resistencia a la insulina y mayor masa de grasa.

### Trabajar en turno de noche

- Enfermedad cardiovascular.
- Diabetes de tipo 2.
- Obesidad.
- Cáncer (mama, colorrectal, endometrial).
- Triglicéridos altos.
- PA 24 horas y marcadores inflamatorios como IL-6, proteína C reactiva y TNF-a.
- Mala salud reproductiva.

de una alteración circadiana a la enfermedad metabólica<sup>5</sup>.

Los mecanismos de comunicación en el sistema de sincronización circadiano de los mamíferos revelan que: **a)** el control es complejo, dinámico y redundante, **b)** las hormonas ayudan a estabilizar e integrar los ritmos centrales y periféricos, y **c)** el desajuste de los ritmos circadianos está asociado a numerosas enfermedades. En

el **Cuadro 1** se pueden observar algunas de las causas que pueden provocar un desajuste de los ritmos circadianos.

El desajuste de los relojes circadianos muestra que cuanto mayor es el grado de desajuste mayor es el riesgo de padecer una enfermedad grave. Por ejemplo, trabajar en turnos de noche es una de las causas de mayor desajuste en el reloj circadiano. En el **Cuadro 2** se puede

**CUADRO 2**

Consecuencias de los ritmos del cuerpo desajustados		REGULACIÓN CIRCADIANA	CONSECUENCIAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiempo y calidad del sueño.</li> </ul>		<b>SUEÑO</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mala calidad del sueño.</li> <li>• Depresión.</li> <li>• Trastorno bipolar.</li> <li>• Enfermedad de Alzheimer.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La señalización rítmica de la corcosterona se integra con PPAR-<math>\gamma</math> <math>\rightarrow</math> metabolismo de los lípidos y la glucosa.</li> </ul>		<b>METABOLISMO</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad.</li> <li>• Diabetes de tipo 2.</li> <li>• EHNA</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La microbiótica potencia el ritmo de los genes reloj en las células epiteliales <math>\rightarrow</math> afecta a la capacitación de lípidos.</li> </ul>		<b>MICROBIOTA</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del peso corporal</li> <li>• Disbiosis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adherencia de los neutrófilos y los monocitos a las placas ateroscleróticas.</li> <li>• Presión arterial.</li> </ul>		<b>CARDIOVASCULAR</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alterosclerosis.</li> <li>• Riesgo de enfermedad cardiovascular.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de los ritmos neuronales en el NSQ</li> <li>• Genes circadianos y células madre.</li> </ul>		<b>ENVEJECIMIENTO</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de la vida.</li> <li>• Marcadores relacionados con la edad.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ayuda a controlar el ciclo celular.</li> </ul>		<b>CÁNCER</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor proliferación celular.</li> <li>• Tumorigénesis</li> </ul>

EHNA = *Esteatosis hepática no alcohólica*

observar las consecuencias de los ritmos corporales desajustados.

Ahora bien, ¿cómo es posible saber si los ritmos circadianos están desajustados? Los métodos actuales para detectar si los ritmos circadianos están desajustados se componen de la evaluación de algunos síntomas tales como los patrones alterados de los indicadores clave de la salud en pacientes individuales (sueño no reparador, alteración de la regulación de la temperatura corporal, alteración de la frecuencia y la consistencia de las deposiciones, cambios anímicos), el uso de cuestionarios validados (cuestionario de matutinidad-vespertinidad y cuestionario de cronotipo de Múnich) y la evaluación de signos tales como inicio de melatonina con poca iluminación, análisis de sangre, análisis salival de biomarcadores

(melatonina, cortisol), análisis del nivel urinario de 6-sulfatoximelatonina, y temperatura (cuerpo central o muñeca); actigrafía, variabilidad de la frecuencia cardíaca. También se podría utilizar un dispositivo para la monitorización circadiana ambulatoria que muestra el índice de función circadiana o la puntuación de cronodisrupción.

### ¿Cómo se puede arreglar un reloj circadiano roto?

Las posibilidades de tratamiento para un reloj circadiano desajustado consisten en: **a)** terapia con luz brillante, **b)** administración de melatonina, **c)** cronoterapia, **d)** crononutrición y **e)** cronoejercicios.

La fisiología circadiana del metabolismo demuestra que para una buena salud metabólica es

#### CUADRO 3

### Influencia de la frecuencia y de la hora de las comidas y el papel del ayuno en la salud humana

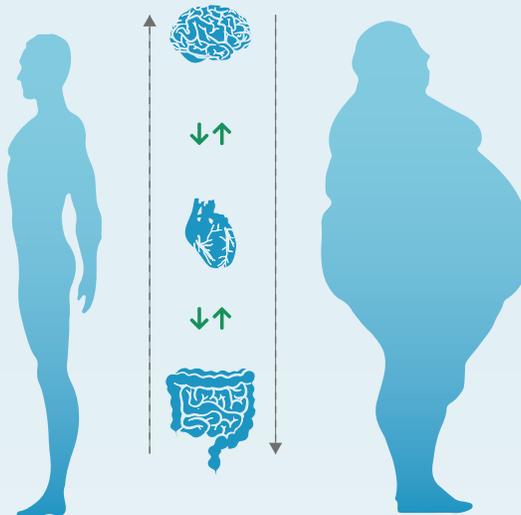
- 2-3 comidas al día

- Desayunar

- Última comida a las 15h00 - 16h00

- Evitar las cenas tardías

- Aumentar el contenido de proteínas en las comidas



- >6 comidas al día

- Saltarse el desayuno

- Última comida a la última hora de la noche

- Dieta rica en grasas y azúcar

- Período de ayuno reducido



- Mejora el ritmo circadiano.

- Autofatiga optimizada.



- Ritmo circadiano desajustado.

- Disbiosis.

importante qué se ingiere pero también cuánto y cuándo se ingiere. Las interacciones recíprocas entre el metabolismo y el reloj circadiano implican que la calidad de la nutrición, la cantidad y el patrón diario de alimentación pueden afectar a los ritmos diurnos, lo que a su vez determina la fisiología de todo el cuerpo.

Las interacciones recíprocas entre el metabolismo y el reloj circadiano implican que la calidad de la nutrición, la cantidad y el patrón diario de alimentación pueden afectar a los ritmos diurnos, lo que a su vez determina la fisiología de todo el cuerpo.

Los horarios de la alimentación pueden ser utilizados para el tratamiento debido a que el sistema circadiano y el metabolismo están estrechamente acoplados, ya que existen relojes en el cerebro, el intestino, el hígado, el páncreas, los músculos, el tejido adiposo, las mitocondrias y el microbioma,

y además las hormonas que afectan al apetito y al metabolismo tienen ritmos circadianos. Los datos clínicos indican que diferentes tipos de ayuno y de dietas ayudan a conseguir el ritmo, por ejemplo: **a)** ayuno intermitente, **b)** dieta cetogénica, **c)** alimentación restringida temporalmente, **d)** dieta reducida en calorías y **e)** dieta similar al ayuno. En el **Cuadro 3** se puede ver la influencia de la frecuencia y de la hora de las comidas en la salud humana como así también el papel del ayuno<sup>6</sup>.

El desajuste del sistema circadiano (síndrome circadiano) puede ser la causa del síndrome metabólico. Gracias al mayor reconocimiento del «síndrome circadiano», la medicina circadiana, a través de los tiempos de ejercicio, la exposición a la luz, el consumo de alimentos, la dispensación de medicamentos y el sueño, probablemente desempeñe un papel mucho mayor en el mantenimiento de la salud tanto individual como poblacional en el futuro<sup>7</sup>. En el siglo XV, Paracelso

CUADRO 4



dijo “todas las cosas son venenos y nada es sin veneno; solo la dosis hace el veneno”. El sistema circadiano de sincronización modula significativamente la eficacia y la toxicidad de muchos xenobióticos y, por lo tanto, la hora del día es una variable importante a tener en cuenta en muchos medicamentos. Es decir que la hora de administración también hace que algo sea veneno siendo esa una relación importante entre la regulación circadiana y la farmacoterapia.

Un estudio de revisión sobre la investigación en la cronoterapia estableció que los tiempos son importantes en la administración de la medicación. La farmacocinética circadiana existe debido a oscilaciones diarias en: **a)** las proteínas utilizadas para la absorción, el transporte y el metabolismo de los medicamentos y **b)** los procesos en la microbiota en yeyuno, hígado y riñón que afectan al metabolismo de los medicamentos. En consecuencia la farmacodinamia circadiana existe debido a oscilaciones diarias en la fisiología de las células blanco, organelas, tejidos y órganos<sup>8</sup>.

Se conoce que muchos medicamentos tienen acción sobre los genes circadianos. Cincuenta y seis de los 100 medicamentos más vendidos en Estados Unidos, incluidos los 7 más frecuentes, actúan sobre el producto de un gen circadiano, pero a pesar de esto solo 4 de los 50 principales medicamentos aprobados por la FDA han incluido en su etiqueta recomendaciones de administración indicando la hora del día. Así mismo, 119 de los presentes en la lista de medicamentos esenciales de la OMS actúan sobre un gen circadiano pero tampoco en este caso se hace referencia a la hora de administración.

El **Cuadro 4** muestra como un ritmo circadiano ayuda a controlar a los ritmos generales.

La mayoría de los sistemas biológicos no tienen un «punto de consigna» homeostático, sino que oscilan como ritmos compuestos que consisten en oscilaciones superpuestas.

Estas oscilaciones suelen tener ciclos en diferentes armónicos del ritmo circadiano (es decir, 24 h, 12 h, 8 h, 6 h) siendo la oscilación de aproximadamente 12 horas la más frecuente y en consecuencia se puede ver afectada por el ciclo lunar. Existen ciertas pruebas de que el ciclo lunar influye en el sueño humano. Cerca de la luna llena: **a)** la actividad delta del electroencefalograma (EEG) durante el sueño NREM, que es un indicador de sueño profundo, disminuyó en un 30%, **b)** el tiempo transcurrido hasta conciliar el sueño aumentó 5 minutos y **c)** la duración total del sueño evaluada mediante EEG se redujo 20 minutos. Todos estos cambios se asociaron a una disminución de la calidad subjetiva del sueño y con una disminución de las concentraciones de melatonina endógena<sup>9</sup>. En los ritmos de la vida, el reloj biológico de su cuerpo la ayuda a crear una armonía con la naturaleza.

---

#### Referencias:

1. Hermida RC et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial [published online ahead of print, 2019 Oct 22]. *Eur Heart J*. 2019;ehz754.
2. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science* 2016; 354 (6315): 994–999.
3. Addison K & Harris J (2019) How Do Our Cells Tell Time?. *Front. Young Minds*. 7:5. doi: 10.3389/frym.2019.00005.
4. Rijo-Ferreira F & Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med*. 2019;11(1):82.
5. Maury E. Off the Clock: From Circadian Disruption to Metabolic Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20 (7):1597.
6. Oike H et al. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. *Curr Nutr Rep*. 2014; 3 (3):204–212.
7. Zimmel P, Alberti KGMM et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more!. *J Intern Med*. 2019; 286 (2):181–191
8. Kaur G et al. Timing is important in medication administration: a timely review of chronotherapy research. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35 (3): 344–358
9. Cajochen C et al. Evidence that the lunar cycle influences human sleep. *Curr Biol*. 2013; 23 (15): 1485–1488.



**CIRCLE**  
PRESS

Los datos y resultados presentados en este material se obtuvieron de una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Estos datos se incluyen solo para la capacitación del médico y la información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones de este artículo pertenecen a los autores y conferencistas y no reflejan recomendaciones o sugerencias del laboratorio patrocinante.

Resumen elaborado por el Staff de Circle Press a partir de su presencia en el Simposio. Revista de divulgación científica, de distribución gratuita y dirigida a profesionales de la salud.

# BAILA AL RITMO DE TU PROPIO TAMBOR. LOS RITMOS DEL CUERPO.



~DR. DAVID LESCHIED



MEDICINA EN LA 4<sup>ta</sup> DIMENSIÓN



DESAJUSTE CIRCADIANO



RELOJES BIOLÓGICOS

JETLAG METABÓLICO

¿QUÉ TAN SENSIBLES SOMOS A ESTOS RELOJES?

TRABAJOS NOCTURNO \*  
DIRECTAMENTE RELACIONADO CON ENFERMEDADES



¿CÓMO DUERME EL PACIENTE?

HORA y FRECUENCIA DE COMIDAS



DOSIS



SISTEMA DE MONITOREO CIRCADIANO



CRONOFARMACOCINÉTICA

CRONOTIPO

¿CUÁL ES EL BAILE y EL RITMO?

OPTIMIZACIÓN DE TERAPIA	
1:00	
4:00	
6:00	lun

HAY MUCHOS!

¡SINCRONICEMONOS CON NUESTRA NATURALEZA!