
Breve historia del tiempo (biológico)

Diego A. Golombek

El tiempo que pasa, que transcurre, que penetra, que se escapa, el tirano, el implacable: el tiempo del lado de afuera. Y, también, el imperceptible: *time is what happens to you while you're busy making other plans*.¹ Sin embargo, otros tiempos nos recorren internamente, algunos de manera continua a lo largo del desarrollo y otros en forma recurrente y cíclica. Algo en nuestro interior mide el tiempo: qué mejor, entonces, que llamarlo reloj biológico. Y si bien *en el fondo del reloj está la muerte*,² no tengan miedo: tal vez el conocer en detalle esta temporalidad biológica nos ayude a comprender mejor uno de los conceptos más elusivos de nuestro pensamiento, eso de lo que agustinianamente, se sabe, podemos saber la respuesta siempre y cuando no nos lo pregunten. Efectivamente, tenemos una cierta conciencia de qué es el tiempo, aunque nos resulte casi imposible definirlo, tal vez porque su naturaleza multifacética nos muestra un rostro diferente a cada interrogante.³ Así, desde perspectivas diferentes podemos preguntarnos si el tiempo es lineal o cíclico, si es infinito, si es posible o no viajar en él, cómo surge en nuestro cerebro la experiencia de su paso, cómo se regula nuestro reloj interno o cómo nuestro lenguaje captura la temporalidad de nuestra existencia. Las definiciones en el terreno temporal se escapan como granos de arena, se vuelven tautológicas, especulares: Aristóteles (384-322 a.C.), por ejemplo, pensaba que “el tiempo es la medida del

¹ Parafraseado de John Lennon, “Double Fantasy”, 1980.

² Julio Cortázar, *Historias de cronopios y de famas*. Buenos Aires: Ed. Sudamericana, 1962.

³ F. Blanck-Cerejido y M. Cerejido, *La vida el tiempo y la muerte*. México: Fondo de Cultura Económica, 2002.

movimiento entre dos instantes”; para Platón (427-347 a.C., un par de barbudos más adelante), “el tiempo es una imagen móvil de la eternidad”. Asimismo, hay visiones temporales contrapuestas, como la de Newton (1643-1727) cuando afirmaba que “el tiempo absoluto, verdadero y matemático, por sí mismo y por su propia naturaleza, fluye uniformemente, sin relación con nada externo” o, ya sin peluca ni manzanas, Einstein (1879-1955) disparando que “la gente como nosotros, que cree en la física, sabe que la distinción entre pasado, presente y futuro es solamente una ilusión persistente y molesta”. Aunque tal vez, de acuerdo con el cantante español Joaquín Sabina, *el tiempo es una mentira que inventaron los viejos*.

Desde el punto de vista psicológico, el tiempo es un aspecto de nuestra percepción del mundo, antes que una condición física que podemos registrar del mismo modo que registramos la luz o el sonido. Así, el concepto de tiempo es fundamental para la existencia humana. Por ejemplo, cada lenguaje analizado hasta el momento (con pocas excepciones, como el caso de la comunidad pirahã del Amazonas) posee tiempos verbales separados para distinguir entre pasado, presente y futuro, además de innumerables modificadores que especifican el cuándo, es decir: ayer, hoy, recién, durante, después, etcétera.⁴

Nuestra medición del tiempo es, en esencia, un registro del cambio entre dos estados de un objeto determinado. A lo largo de la historia, la humanidad ha ido desarrollando mecanismos para medir el tiempo. Los seres humanos primitivos estimaban el tiempo de acuerdo a la posición de los astros (el sol, la Luna y las estrellas) y lo hacían con dos propósitos principales: determinar la hora del día y el pasaje de las estaciones del año. Se cree que la conciencia de la existencia de un tiempo diario, lunar y estacional para organizar las actividades humanas es tan vieja como la especie misma.⁵ La noción de cambio fue importante en la percepción del tiempo: para poder medir su pasaje fue necesaria la existencia de transformaciones regulares y, hasta cierto punto, predecibles.

⁴ DL. Everett, *Don't Sleep, There Are Snakes: Life and Language in the Amazonian Jungle*. Pantheon Books, 2008.

⁵ J Dunlap, J Loros y PJ DeCoirsey, *Chronobiology. Biological Timekeeping*. Nueva York: Sinauer, 2004.

Los relojes se fueron haciendo cada vez más y más complejos y precisos. Pudieron compensar las desviaciones introducidas por la latitud y finalmente se crearon mecanismos que no dependían del sol para dar la hora, con lo que podía medirse el tiempo también durante la noche y en días nublados.⁶ Esto llevó a la larga a que la sociedad asumiera sin ningún tipo de duda que el tiempo real es aquél marcado por los relojes –lo cual es algo muy discutible. Esta idea llegó a un extremo cuando a fines del siglo XIX se dividió por convención al planeta en 24 husos horarios y se determinó que Greenwich fuera el huso 0. Es curioso que en las antípodas de Greenwich esta convención generó una línea imaginaria en la cual hay una diferencia de “un día” entre lo que está al este y al oeste de ella. Así dos personas podrían estar una a cada lado de la línea, mirándose la una a la otra y tener un día de diferencia entre sí. Bastaría que uno cruce la línea para, literalmente, viajar en el tiempo.

En realidad, podría decirse que los viajes en el tiempo están presentes en la estructura mental de todo organismo que pueda recordar el pasado e imaginar el futuro.⁷ Pero aún antes de la aparición del reloj los hombres sabían que los animales que cazaban estaban en distintos lugares y más o menos activos o en alerta a diversas horas del día y sin duda los acechaban en el momento conveniente. Asimismo, con un razonamiento similar podrían evitar ser cazados por sus predadores. Cabe preguntarse, además, si el hombre en aquellas épocas sabía en qué momento del día tenía que realizar diversas tareas (como caza o recolección, entre otras) para obtener un rendimiento máximo o si simplemente se guiaba por los estímulos externos como la presencia o ausencia de luz, o presencia o ausencia de presas y predadores, por ejemplo.

La noción de tiempo involucra dos cualidades intrínsecas de nuestra percepción: somos conscientes tanto de la existencia de un momento determinado (el concepto de “ahora”) como del paso del tiempo (el concepto de flujo temporal). El tiempo subjetivo es el intervalo de segundos a minutos durante el cual transcurre nuestra experiencia consciente habitual; el resto es pasado o futuro. La idea de flujo temporal es un atributo fundamental

⁶ P. Galison, *Relojes de Einstein, mapas de Poincaré*. Drakontos, 2005.

⁷ E. Tulving, *Elements of Episodic Memory*. Oxford: Clarendon Press, 1983.

de nuestra percepción del tiempo, y puede a su vez dividirse en varios aspectos mensurables de nuestra experiencia. Así, la noción de duración del tiempo es la estimación de cuánto tiempo ha pasado entre dos eventos (por ejemplo, el tiempo que transcurre entre el momento en que encendemos una hornalla y ponemos la pava al fuego y el momento en que la pava hierve).⁸ Otro aspecto es la noción de orden o secuencia, que involucra la capacidad de determinar qué evento ocurrió primero, cuál le siguió y así sucesivamente (como por ejemplo la secuencia correcta de dígitos en un número de teléfono). Un caso particular de percepción de orden o secuencia implica la determinación del intervalo de tiempo mínimo que debe separar dos eventos para que los mismos sean percibidos como separados y no simultáneos. Esto involucra la capacidad de discriminación entre las experiencias de sucesión y de simultaneidad.

La habilidad de estimar el tiempo subjetivo, es decir, la experiencia interna que indica cuán rápido pasa el tiempo o cuánto tiempo pasó desde la ocurrencia de un determinado evento, es una función estable y robusta que requiere el uso de un reloj interno en nuestro cerebro.⁹ Además de la estimación de eventos de tiempos breves, en un mundo dictado por la alternancia del ciclo luz/oscuridad, la conciencia del paso del tiempo es fundamental tanto para la supervivencia como para el correcto desempeño diario en seres humanos y en muchos animales. Por ejemplo, algunas especies usan este conocimiento para anticipar la disponibilidad diaria de alimento, mientras que otras emplean la estimación temporal para asegurarse una reproducción exitosa.

En definitiva, existe una manera biológica de mirar el tiempo, que podríamos interpretar desde muy diversos ángulos. Si bien en este artículo nos referiremos principalmente al tiempo cíclico, no podemos dejar de mencionar otros aspectos del tiempo biológico (dejando fuera temas como el aprendizaje o el factor emotivo del tiempo, fascinantes de por sí):

1. El tiempo como un sentido: si el tiempo es percibido como tal, ¿no debiéramos considerarlo un sentido, como los clásicos vista, gusto u olfato, o los

⁸ MG. Flaherty, *A Watched Pot. Now We Experience Time*. Nueva York: New York University Press, 1999.

⁹ W.H. Meck, "Neuropsychology of timing and time perception". *Brain Cogn.* 58., 2005, pp. 1-8.

menos conocidos sentidos del equilibrio o de la posición del cuerpo en el espacio? Si esto fuera así, tendría ciertas consecuencias inmediatas, cualidades que el tiempo debiera compartir con los otros sentidos. Por ejemplo, contar con órganos capaces de percibirlo y procesarlo. Si bien existen correlatos neuroanatómicos de la experiencia temporal (ver más adelante), no necesariamente cumplen con los preceptos de un verdadero órgano de los sentidos; por ejemplo, resulta complicado definir su *estímulo adecuado* (es decir, aquél que los excita con mínima intensidad, o menor umbral). Asimismo: ¿se adapta el sentido del tiempo?¹⁰ ¿Deja de responder? De igual forma, el eje del tiempo está presente en todo procesamiento sensorial: sabemos el origen de un sonido por la diferencia de microsegundos en la llegada de la señal al núcleo olivar derecho o izquierdo, o compensamos las diferencias temporales esperando a los sentidos más lentos (como cuando se larga una carrera con un estímulo auditivo –un disparo, procesado rápidamente– simultáneo a una señal visual –un semáforo, que se procesa mayor lentitud). El sentido del tiempo es, aún, un misterio para la neurociencia.

2. El tiempo como escala: la naturaleza nos ofrece escalas temporales que abarcan numerosos órdenes de magnitud. Así, son relevantes eventos que van desde los microsegundos hasta los días y las estaciones. Cabe preguntarse, entonces, si la evolución ha seleccionado múltiples sistemas de *temporización* o bien si aprovecha unos pocos mecanismos cerebrales multiplicando y demultiplicando sus frecuencias para abarcar el máximo espectro posible. Asimismo, la percepción de las diferentes escalas dependerá de la frecuencia de muestreo de los órganos en cuestión (como en el caso de que percibamos las astas de un ventilador yendo hacia atrás).

Para percibir el paso del tiempo, los organismos han desarrollado múltiples sistemas que se activan en un rango de más de diez órdenes de magnitud (aunque con un grado variable de precisión), siendo los tres más importantes el tiempo en el rango de los milisegundos, el del rango que va de segundos a minutos y el tiempo circadiano.¹¹ La percepción del tiempo

¹⁰ Recordemos que la adaptación temporal es aquél fenómeno por el cual, frente a una estimulación prolongada, el sentido deja de responder. Por ejemplo, al entrar a un cuarto con mal olor, la percepción es inmediata pero “desaparece” a los pocos segundos: el sentido se adaptó.

¹¹ M. Young, “The tick toc of the biological clock”. *Scientific American*, marzo de 2000.

en el rango de segundos a minutos depende de procesos cognitivos tales como atención y memoria, mientras que el orden de los milisegundos es crucial para el control motor y la generación y el reconocimiento del lenguaje, entre otras funciones.¹²

3. El tiempo como un lugar en el cerebro: según Oliver Sacks, “la palabra favorita de la neurología es déficit”.¹³ Esto es válido para la mayor parte de lo que sabemos sobre el funcionamiento del cerebro: aprendemos cuando las cosas funcionan mal, sea por una lesión, un proceso degenerativo, un trastorno circulatorio y demás tragedias. Así, lo poco que conocemos acerca de una cierta localización neuroanatómica de las distintas escalas temporales proviene de trastornos o síndromes que involucran disrupciones en nuestro uso o percepción del tiempo. No es intención de este artículo profundizar en estas localizaciones y abusar de las nomenclaturas latinas. Baste mencionar que, entre otras, zonas como los ganglios basales, el áreas motora suplementaria, el cerebelo y la corteza prefrontal han sido involucradas en los procesos de estimación temporal. Las principales estructuras cerebrales implicadas son los circuitos corticoestriatales (formados por la corteza frontal, el cuerpo estriado, el tálamo y el lóbulo temporal medio).¹⁴ Otros déficits nos irán brindando más información con el correr del tiempo.

4. El tiempo como droga: y si el tiempo es una droga, ¿dónde se consigue? Se sabe desde hace tiempo que diversos fármacos de uso terapéutico o recreacional afectan procesos temporales de escalas y naturaleza diferentes. Por ejemplo, los efectos del consumo de cannabinoides o metanfetamina tiene efectos opuestos sobre la percepción del tiempo. Sin embargo, los circuitos mejor conocidos involucrados en la farmacología del tiempo son aquellos en los que interviene la dopamina como neurotransmisor. Así, fármacos comúnmente utilizados para tratamientos psiquiátricos (como los neurolepticos, antagonistas de receptores de dopamina) o neurológicos (como la L-DOPA, precursor de la dopamina utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson) afectan significativamente, y de manera contraria, el universo

¹² C.V., Buhusi y W.H. Meck, “What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing”. *Nat Rev Neurosci*, 6, 2005, pp. 755-765.

¹³ O. Sacks, *El hombre que confundió a su mujer con un sombrero*. Anagrama, 2004.

¹⁴ JT Coull, RK Cheng y WH Mec, “Neuroanatomical and Neurochemical Substrates of Timing”. *Neuropsychopharmacology*, julio 2010.

temporal de los pacientes. La investigación de la farmacología del tiempo nos permitirá acercarnos más a los engranajes de los relojes internos y, eventualmente, a mover sus agujas de manera psicodélica y a medida del usuario.¹⁵

5. El tiempo como cultura: está claro que el tiempo es también un bien social, del que se pueden definir usos y nociones diversas, como el “tiempo reloj” (son las tres y cuarto de la tarde), el “tiempo de los eventos” (nos vemos antes de la siesta) o el “tiempo natural” (ocurrirá después del verano). Así, cada cultura genera su propia antropología temporal, que incluye conceptos de puntualidades, certezas y causalidades diversos. El psicólogo Robert Levine ha investigado estos tiempos culturales, llegando a generar rankings de ciudades o países de acuerdo a su tempo, con experimentos tan simpáticos como registrar la duración de los semáforos para peatones, o el tiempo requerido para una transacción en el correo.¹⁶ Más allá de los usos folklóricos de este conocimiento (como saber identificar las diferencias semánticas y sociológicas entre el ahora, el ahorita y el ahoritita, por ejemplo), pueden trazarse instrumentos que predicen la temporalidad de cada cultura, y relacionarla asimismo con la calidad de vida de sus habitantes.

Y, finalmente...

... El tiempo como ciclo.

En este mundo hay dos tiempos. Un tiempo mecánico y un tiempo corporal. El primero es tan rígido y metálico como un pesado péndulo que va y vuelve, va y vuelve, va y vuelve. El segundo gira y se ondula como un pez azul en una bahía. El primero es inflexible y predeterminado. El segundo elige el futuro a medida que transcurre.

Alan Lightman, *Sueños de Einstein*

Llevamos al tiempo en nuestras neuronas y en nuestros genes, pero también tenemos dentro nuestro al concepto de reloj, de repetición circular: un tiempo que se dobla sobre sí mismo y nos imprime la periodicidad de

¹⁵ WH Meck, “Neuropharmacology of timing and time perception”. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3, 1996, pp. 227-242.

¹⁶ R. Levine, *Una geografía del tiempo. O cómo cada cultura percibe el tiempo de manera un poquito diferente*. Siglo XXI Editores, 2006.

nuestra existencia. El haber evolucionado en un planeta revolucionario de 24 horas hace que sea seleccionado aquel individuo (o más bien aquella estrategia) que mejor aproveche y prediga esas verdaderas *vueltas de la vida*.¹⁷ Tan inmersos estamos en esos ciclos naturales que escapan a la biología pura y se mezclan con nuestras culturas y nuestras historias. Para demostrarlo, recordemos al mito griego de Clythie,¹⁸ una jovencita que se enamoró de Febo, el dios sol, y quedó embelesada siguiendo su recorrido por el cielo. Al no ser correspondida, Clythie decidió “plantarse” en la tierra y seguir a Febo, hasta que su cuerpo comenzó a transformarse y finalmente se convirtió en un girasol. He ahí un ritmo biológico: tenemos una planta (lo biológico) que repite un movimiento día a día (lo rítmico). La misma cultura griega conocía de hace rato estos ritmos, como los nombra el poeta Hesíodo el año 700 a.C.: “las enfermedades caen sobre los hombres, algunas de día y otras por la noche”. Una periodicidad que podía extenderse a las estaciones, con nada menos que Hipócrates aconsejando “investigar las estaciones del año y lo que ocurre en ellas” y además “administrar las purgas de arriba hacia abajo en el verano, y de abajo hacia arriba en el invierno”.

Para las menos conocidas cosmologías médicas orientales, los ritmos también eran una parte fundamental de su filosofía y praxis. En la medicina china, por ejemplo, la salud se considera como una serie de oposiciones, que incluyen el día y la noche, el sol y la luna; el clásico texto *Nei Ching* (siglo III a.C.) considera a los ritmos biológicos dentro de sus métodos diagnósticos y de tratamiento. Los *ayur-vedas*, textos de medicina hinduista, sitúan el *chacram* superior en una región tal que bien podría tratarse de la pineal y aseguran que presenta su mayor actividad durante la noche, dentro de su perenne ciclo de repeticiones que recuerda al eterno retorno nietzscheano:

Qué pasaría si, de día o de noche, un demonio te siguiese una vez a la más solitaria de tus soledades y te dijese: esta vida, tal como tú la vives actualmente, tal como tú la has vivido, será necesario que la revivas todavía una vez, una cantidad innumerable de veces; y no habrá en ella nada de nuevo; al contrario, es

¹⁷ J Dunla, J Loros J y PJ DeCoursey, *Chronobiology. Biological Timekeeping*. Nueva York: Sinauer, 2004.

¹⁸ Ovidio, *Metamorfosis*, año 8 d.C. (ver <http://www.cervantesvirtual.com/servlet/SirveObras/12257292019032617210213/index.htm>).

forzoso que cada dolor y cada alegría, cada pensamiento y cada suspiro, todo lo infinitamente grande y lo infinitamente pequeño de tu vida retornen para ti, y todo en la misma sucesión y el mismo orden, y también esta araña y este claro de luna entre los árboles, y también este instante y yo mismo. El eterno arenal de la existencia retornará siempre de nuevo, y tú con él, polvo del polvo.¹⁹

Pero volvamos a Occidente, donde se siguieron reportando numerosas observaciones y descripciones de ritmos en la naturaleza, como la de Andróstenes, uno de los cronistas de las expediciones de Alejandro Magno, quien relató que las hojas y los pétalos de la planta del tamarindo se movían a lo largo del día “como saludando al sol”. Sin embargo, el primer experimento cronobiológico tardó en llegar, y no fue de la mano de la biología, sino de la astronomía, allá por 1729. Efectivamente, Jean Jacques D’Ortous De Mairan tenía en su observatorio una maceta con una planta sensitiva, *Mimosa pudica* (cuyas hojas se mueven al ser tocadas). De Mairan observó que las hojas de la planta se mantenían extendidas durante el día y retraídas durante la noche, algo muy sencillo de explicar en función de la utilización diurna de la energía solar. Sin embargo, el astrónomo fue un paso más allá y realizó un experimento que no resultaba ser tecnológicamente muy avanzado: colocar la maceta dentro de un armario dentro del cual no llegaba la luz solar. Para su sorpresa, las hojas de la *Mimosa* se seguían moviendo, por lo que se demostró por primera vez que los ritmos circadianos eran capaces de mantenerse incluso en ausencia de señales temporales del ambiente. De Mairan propuso que esta situación era equivalente a la de los pacientes que aún sin saber la hora del día mantenían un patrón de sueño relativamente regular. Sugirió también extender los experimentos a otras especies y mecanismos: su *paper* finaliza invitando tanto a botánicos como físicos a repetir y verificar sus experimentos, ya que “la marcha de física verdadera, que es experimental, no puede ser de otra manera que lenta”. Pese a algunos esfuerzos tempranos por ahondar en estas ideas (por ejemplo, la demostración en 1759 por De Monceau de que los movimientos de las hojas en la oscuridad no se debían a cambios en la temperatura ambiente), en

¹⁹ F. Nietzsche, *La gaya ciencia*, 1882. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/6783393/La-Gaya-Ciencia-Friedrich-Nietzsche>.

realidad fue muy poco lo que se avanzó sobre estos ritmos endógenos hasta el siglo xx. Entre los experimentos fundacionales deben mencionarse los de De Candolle, quien en 1832 demostró que este movimiento de las hojas bajo condiciones constantes no seguía un período de 24 horas, sino uno de 22 a 23 horas. El mismo Charles Darwin, en sus años de ensayista luego de dar la vuelta al mundo, propuso en el libro *El poder del movimiento en las plantas* que estos ritmos en la posición de las hojas eran una propiedad *inherente* a la planta. Si no servían para mucho, al menos podían crear hermosos “relojes florales”, como el diseñado por el botánico sueco Linneo, con los cuales era posible saber la hora de acuerdo con qué flores estaban abiertas o cerradas en el campo (o, al menos, en el invernadero de la Universidad de Uppsala, donde trabaja).

En la incipiente historia de la cronobiología, debe destacarse el aporte de las laboriosas abejas. Efectivamente, investigadores como Forel, von Frisch, Beling y Renner demostraron que estos insectos poseían una cierta *zeitgedächtnis* (memoria del tiempo), que ayudaba a encontrar sus fuentes de alimento siempre a la misma hora todos los días. Realizaron experimentos tales como entrenar a las abejas a buscar alimento a una hora determinada en Alemania, llevarlas en avión a Nueva York y comprobar que seguían buscando su comida a la misma hora local alemana. Algo similar fue demostrado por los elegantes experimentos de Gustav Kramer sobre la orientación de las palomas y las aves migratorias, que utilizaban la posición del sol en el cielo para situarse en sus vuelos.

Finalmente, a mediados del siglo pasado, comenzó a pensarse no sólo en cómo y dónde ocurren determinados procesos en los seres vivos, sino también cuándo ocurren. Esta pregunta inicial dio lugar a una nueva rama de la biología que hoy denominamos cronobiología (cuyo prefijo “chronos” proviene del griego antiguo, “tiempo”). Según la mitología griega, Chronos era el dios de las edades, muchas veces confundido con Crono –rey de los titanes, padre de Zeus–. La cronobiología estudia la relación entre los seres vivos y su entorno temporal, y suele precisarse su comienzo en 1960, cuando próceres como Jürgen Aschoff o Colin Pittendrigh organizaron uno de los primeros congresos internacionales de la disciplina.²⁰

²⁰ Consultar la sección “cronohistoria” en <http://www.bioinfo.mpg.de/euclis/>

Así, el buen cronobiólogo sale al mundo a buscar ritmos de diversas duraciones, y los clasifica de acuerdo con el hecho de si su frecuencia está por debajo o por arriba de las 24 horas. Los ritmos biológicos pueden dividirse en ultradianos, con períodos menores a un día (frecuencias altas), diarios con períodos cercanos a 24 horas e infradianos con período mayores a un día (frecuencias bajas). En particular, los ritmos más conocidos son aquellos que presentan un período de aproximadamente 24 horas.

Todos los organismos que vivimos en el planeta Tierra estamos sometidos a ciertas variables externas cíclicas. La más importante es el ciclo luz oscuridad (LO), impuesto por el sol y la rotación constante de nuestro planeta sobre su propio eje desde hace miles de millones de años. Esta variación externa que se repite cada 24 horas (tiempo que tarda la Tierra en hacer un giro completo sobre su propio eje) modifica el comportamiento, en principio, de los habitantes del planeta. Sin embargo, nada indica que estos ritmos no sean un reflejo pásico, una respuesta a los cambios cíclicos del planeta y sus circunstancias. Los experimentos de De Mairan apuntaban en otra dirección, aunque aún existía la posibilidad de alguna clave temporal externa, como por ejemplo el campo magnético o la rotación del planeta. Para descartar estas posibilidades se hicieron experimentos en el espacio y en los polos, pero esto ocurrió recién a mediados del siglo pasado. Más adelante, cuando se revelaron las bases genéticas de los ritmos biológicos, no quedó ninguna duda de su carácter endógeno.

Como dijimos antes, los ciclos diarios fueron descritos como ritmos biológicos hace ya mucho tiempo. De hecho, son en general los ritmos más conspicuos. Esto se debe probablemente a la gran presión evolutiva que ejerció la presencia de una alternancia entre luz y oscuridad que, con algunas pequeñas variaciones, siempre fue cercana a 24 horas. No cabe duda alguna que este ciclo LO organizó a los seres vivos obligándolos a ajustarse a él, pero aún restaba la duda del origen endógeno de estos ciclos en toda variable de comportamiento o fisiológica que se quisiera medir. Quizás uno de los motivos fundamentales del rechazo a la posibilidad de la existencia de un oscilador endógeno capaz de modular variables fisiológicas sin la necesidad de claves externas tenga que ver con que en la misma época en la cual se empezaron a encontrar ritmos endógenos para muchas variables, como el ritmo de temperatura corporal en humanos descrito por William

Ogle, las bases de la fisiología, sentadas por Claude Bernard, llevaban al concepto de homeostasis, introducido más tarde por Walter Cannon. El principio de homeostasis, de acuerdo al cual las variables fisiológicas tienden a mantenerse constantes, se oponía claramente a la existencia de variaciones endógenas del medio interno. Una forma de congeniar estas diferencias fue modificar el concepto de homeostasis y separarlo en dos. Por un lado reconocemos actualmente una homeostasis reactiva que es la respuesta del organismo frente a estímulos externos y que tiende a recuperar los valores “normales” de las variables involucradas y, por otro lado, está la homeostasis predictiva, que representa la modificación de las variables previendo cambios ambientales regulares. Dicho de otra manera, un pequeño animal diurno es visto fácilmente por sus predadores durante el día, por lo que debe estar totalmente despierto una vez que amanece y, dado que el despertar es en general un proceso complejo y que puede llevar cierto tiempo, es mejor que este animal comience a hacerlo antes de la llegada de la luz.

Un reloj endógeno ciertamente lo ayudaría.

EL DÍA Y LA NOCHE DENTRO DE NOSOTROS²¹

Entre el día y la noche
Hay un territorio inexplorado.
No es sol ni es sombra:
Es tiempo.
Octavio Paz

La *ritmicidad* con que ocurren ciertos eventos en la naturaleza permitió a los organismos poder anticiparse a ellos. La migración de aves o la muda de pelaje en ciertos animales son algunos ejemplos que demuestran esta naturaleza predictiva que permite a los individuos anticiparse a los cambios ambientales. También existe una predicción en eventos diarios: nuestro organismo comienza a ponerse en alerta minutos (o incluso horas) antes de que suene el despertador, y el gallo anuncia el comienzo del día sin necesidad de conocer por el servicio meteorológico la hora en que sale el sol.

²¹ D. Golombek, *Cronobiología Humana*. Quilmes: Editorial Universidad Nacional de Quilmes, 2007.

En ausencia de cambios ambientales definidos, es decir en condiciones constantes en las que no hay indicios externos del paso del tiempo, se dice que el organismo está en libre curso o *free running*. Bajo estas condiciones, el organismo expresa ritmos circadianos con un período cercano, pero no exacto, a 24 horas. Este reloj circadiano (*circa diem*, “cerca de un día”) requiere de un mecanismo que sincronice nuestro tiempo interno con el tiempo local. De este modo, los factores ambientales actúan como sincronizadores (usualmente llamados *zeitgebers* por la palabra alemana *Zeitgeber*, que significa “dador de tiempo”) forzando la periodicidad del reloj circadiano para adoptar la de 24 horas del ambiente.²²

Las principales propiedades de los ritmos circadianos fueron definidas por Colin Pittendrigh en 1960. Algunas de ellas son: (1) los ritmos circadianos son ritmos ubicuos, (2) los ritmos circadianos son endógenos, (3) los ritmos circadianos son oscilaciones auto-sostenidas, (4) los ritmos circadianos son innatos, (5) los ritmos circadianos se encuentran en todos los niveles de organización de un organismo, (6) el período endógeno (τ) es diferente en distintas especies, (7) los ritmos circadianos se sincronizan por periodicidades ambientales, siendo la más importante el ciclo luz-oscuridad. A grandes rasgos, un resumen elemental de la cronobiología podría ser esquematizado por un sistema de tres cajas y dos flechas: un sincronizador ambiental (*zeitgeber*) que pone en hora a un reloj endógeno, el cual dicta los ritmos del organismo.

La prueba definitiva del carácter endógeno de los ritmos en humanos provino de una serie de experimentos realizados por Aschoff y Rütger Wever en la década de 1960, aprovechando un búnker abandonado de la Segunda Guerra Mundial. Se registraron ritmos de temperatura y actividad-reposo en humanos bajo condiciones de aislamiento absoluto, encontrándose que los ciclos endógenos respondían con un período de aproximadamente 25 horas en la mayoría de los casos. Más recientemente, el grupo de Charles Czeisler en la Universidad de Harvard demostró que el período endógeno de los ritmos circadianos humanos es en realidad extremadamente cercano a las 24 horas.

A esta altura resulta claro que los ritmos biológicos son fenómenos universales. Efectivamente, ocurren en todos los niveles de organización que

²² DA Golombek y RE. Rosenstein. *Physiol Rev*, 2010.

se estudien: desde el nivel molecular hasta niveles sociales, pasando por supuesto por ritmos a nivel del organismo como un todo. Es más: los ritmos biológicos también ocurren en todas las especies estudiadas, sean procariontes o eucariontes, plantas o animales. Esta generalización es relativamente reciente: hasta finales del siglo xx no se habían caracterizado los ritmos en bacterias, un hecho hoy ya bien conocido.

Esta generalización de los mecanismos de los ritmos biológicos se aplica también a las bases moleculares de la cronobiología. Efectivamente, en los últimos años se ha descubierto que el mecanismo íntimo a nivel genético que produce la ritmicidad circadiana es marcadamente similar en organismos tan diversos como moscas, hongos y mamíferos. Es más, entre los insectos y los mamíferos el grado de homología entre los componentes genéticos involucrados es asombrosamente alto. Esto señala no sólo la importancia de estos mecanismos sino también, y muy especialmente, a la antigüedad de los ritmos biológicos endógenos en términos evolutivos. El hecho de haberse adaptado a un planeta con características periódicas tan marcadas seguramente imprimió en el genoma de los organismos más primitivos mecanismos cronobiológicos que han sido tan exitosos, que se mantienen hasta nuestros días. La aparición de mutaciones en diversas especies y el estudio de variaciones genéticas que conllevan modificaciones al reloj humano apuntan en este sentido.

EN BUSCA DEL TIEMPO PERDIDO (EN EL CEREBRO)

A principios del siglo xx Curt Richter realizó una serie de experimentos en los que lesionaba o extirpaba pequeñas porciones del cerebro de ratas con objeto de comprobar si los ritmos circadianos se mantenían intactos. Richter llegó a la conclusión de que existían regiones hipotalámicas probablemente responsables de la ritmicidad circadiana. Sin embargo, hubo que esperar hasta la década de 1970 para determinar la localización exacta del reloj. En realidad, ya en los 1950 el escritor argentino Julio Cortázar había profetizado que “el tiempo entra por los ojos; eso lo sabe cualquiera”. Efectivamente, la estrategia para buscar al reloj fue hacerlo por la misma vía en que es sincronizado: la visual. Al seguir un trazador marcado luego de ser inyectado en los ojos, se comprobó la existencia de una vía directa des-

de la retina hasta el hipotálamo (vía retinohipotalámica), que finaliza en dos pequeños núcleos que se encuentran por encima del quiasma óptico, y son llamados muy originalmente núcleos supraquiasmáticos (NSQ). La demostración de que estos NSQ son un reloj biológico requirió de numerosas pruebas experimentales. Por ejemplo, se comprobó que luego de la lesión de los NSQ se pierden los ritmos circadianos, y que aun en aislamiento los NSQ continúan activos en forma rítmica (recientemente se ha encontrado que las células aisladas de los NSQ también son capaces de mantener ritmicidad circadiana autónoma). La prueba más concreta de la función relojera de los NSQ es que al ser transplantados dentro del cerebro de animales cuyos núcleos habían sido lesionados (y que, por lo tanto, se encontraban arrítmicos), se recupera la ritmicidad circadiana perdida. Esta búsqueda representa uno de los ejemplos más cabales y fascinantes de *localizacionismo* cerebral: encontrar un lugar en el cerebro para una función determinada. Lejos de la frenología de Gall y sus cómplices, el minúsculo reloj biológico continúa su quehacer contradiciendo el dictamen más popular de aquel “reloj no marques las horas, porque voy a enloquecer”.²³

Y CON ESO QUÉ

Los investigadores estamos acostumbrados a finalizar nuestros pedidos de subsidios con una bella sección de aplicaciones eventuales de los resultados obtenidos, como si de ello dependiera (y de hecho muchas veces así es) la posibilidad de financiamiento. Afortunadamente la cronobiología es pródiga en tales aplicabilidades y deja contento al más celoso de los revisores. Todas nuestras funciones corporales se encuentran regidas por un control cronobiológico: prácticamente no existe función que no posea ritmos diarios, tanto en el comportamiento, como en la fisiología, la biología celular o incluso los fenómenos moleculares.²⁴ Es más, a estas alturas casi sería más interesante descubrir alguna función que no fluctuara rítmicamente con un período de 24 horas, pero probablemente sería una búsqueda infructuosa.

²³ A. Manzanero, “Reloj, no marques las horas”.

²⁴ MH Smoplensky y L. Lynne, *The Body Clock Guide to Better Health*. Henry Holt, 2000.

Pero lo que verdaderamente hace funcionar a nuestra máquina del tiempo es su armonía interna: los diferentes ritmos diarios o circadianos del cuerpo humano se encuentran estrechamente relacionados entre sí, formando un verdadero *orden temporal interno* (siguiendo la nomenclatura propuesta por C. Pittendrigh). Las diversas variables poseen valores máximos y mínimos en forma concertada; en forma muy generalizada, las variables catabólicas (desempeño psicomotor, variables cardiorespiratorias, etcétera) suelen tener sus máximos durante el día, mientras que las anabólicas (funciones de reparación y crecimiento) suelen estar más activas durante la noche. Por último, existe una serie de variables que preparan al organismo para el despertar (como el mencionado caso del cortisol) y que experimentan valores máximos hacia la madrugada. Es interesante señalar que los seres humanos son bastante heterogéneos en cuanto a sus preferencias horarias, en un continuo que va desde los extremos alondras (los personajes completamente matutinos, para quienes una *vernissage* luego de las 20 horas puede ser un infierno de lucha contra el sueño) hasta los extremos búhos, individuos noctámbulos para quienes el horario de comienzo de clases o de trabajo suele ser el peor de los martirios. En muchos casos estos *cronotipos* extremos pueden ser evaluados y predichos por su constitución genética.

Este concierto cronobiológico tiene como consecuencia que estemos mejor preparados para diferentes funciones y comportamientos en distintas horas del día. Aprovechar esas distintas capacidades dependiendo del momento es sin duda una de las aplicaciones más inmediatas de la cronobiología. Pero —a veces—, nuestro reloj anda mal. Los trastornos de los ritmos circadianos en humanos son relativamente frecuentes, y a grandes rasgos pueden dividirse en dos grupos:

1. Trastornos endógenos: se refieren a aquellas patologías en las que el oscilador circadiano o las vías de sincronización se encuentran afectadas, como en la ceguera, algunos casos de envejecimiento con disminución de la amplitud de los ritmos o tumores que afecten a los NSQ, entre otros.
2. Trastornos exógenos: en este tipo de desórdenes la cronología interna se encuentra desfasada con respecto a la externa; el cuerpo marca una hora del día diferente a la del mundo. Son ejemplos los casos

de desincronización por vuelos transmeridianos (*jet lag*) y los de los trabajadores en turnos rotativos.

Muchos padecimientos afectan directamente la estructura temporal del organismo: se ha comprobado que las enfermedades crónicas muchas veces resultan en una alteración del orden temporal interno. Es más, cuando los ambientes de tratamiento resultan muy agresivos en cuanto a la cronobiología normal (como en los casos de terapia intensiva en los que las luces permanecen encendidas las 24 horas y se producen irrupciones en la sala en cualquier momento del día) la remisión de la enfermedad se dificulta, en comparación con situaciones cronobiológicamente más “normales”.

En la medicina clínica se sabe que los criterios diagnósticos y de análisis se ven profundamente afectados por la hora del día en que sean realizados. Los valores únicos de temperatura corporal, presión arterial, etcétera, no son representantes fidedignos de la fisiología corporal, dado que no indican las variaciones temporales normales de las variables en cuestión. Las mediciones continuas a lo largo del día (en algunos casos ambulatorias) han arrojado nuevas tablas de valores de referencia para múltiples variables diagnósticas, de suma utilidad cuando deben realizarse análisis en horarios diferentes a los usuales. Algunos ejemplos de estos “cronodiagnósticos” son muy ilustrativos. En el caso del asma, la variable de elección es la medición del flujo respiratorio, cuya función es óptima en horas de la tarde y desmejora por la mañana. Si las pruebas se realizan por la tarde, el médico puede pensar erróneamente que el paciente responde a un cierto tratamiento, mientras que las pruebas matutinas darán otro tipo de resultados.

Por último, los tratamientos mismos se ven notoriamente afectados por la hora de realización. Si bien esto se aplica a cualquier tipo de tratamiento, los más estudiados han sido los de tipo medicamentoso. El horario de administración de los fármacos es una variable de suma importancia para evaluar su eficacia y efectos secundarios. La rama de la cronobiología que estudia el efecto de las drogas dependiendo de su hora de administración es la *cronofarmacología*. Se han logrado espectaculares mejorías en los efectos deseados de las drogas (así como se han minimizado los efectos secundarios) administrándolas en el horario adecuado, incluyendo fármacos citostáticos, analgésicos, antialérgicos y beta-bloqueantes, entre muchos otros.

Pero ya se sabe: en televisión, así como en revistas de historia, el tiempo es tirano y no espera a nadie.²⁵ Hemos comentado e imaginado los tiempos del lado de adentro, los horarios del cerebro, los ciclos de nuestros días y de nuestras vidas. Hemos recordado el pasado e imaginado el futuro, demostrando la verdadera posibilidad de los viajes en el tiempo. Hemos estimado segundos, minutos, el tiempo mismo de esta lectura. Porque el tiempo, se sabe, no es más que tardanza de lo que está por venir²⁶ y, sin duda, está en todos lados. Hasta dentro nuestro. ❧

²⁵ Curiosamente popularizado tanto por The Rolling Stones ("Time waits for no one", 1974) como por Queen ("Time waits for nobody", 1984).

²⁶ J. Hernández, *Martín Fierro*. 1872.