

ACTUALIZACION POR TEMAS

Ciclos y Ritmos en la Naturaleza

Dra. Nora Volkow Fernández
Dr. Francisco Gómez Mont A.
Dr. Héctor Pérez-Rincón G.

Introducción

Los organismos existen en un espacio tridimensional. También se encuentran dentro de una estructura temporal, la cuarta dimensión del continuo espacio-tiempo. En la dimensión temporal, el comportamiento varía dependiendo de las especies. Dentro de cada especie también existen diferencias interindividuales. Es esta permanencia en el tiempo la que introduce el movimiento en los seres vivos. Pero ¿de qué depende este movimiento? ¿está acaso predeterminado?

El que los comportamientos temporales de los individuos varíen de acuerdo a la especie, pareciera indicar que éstos están predeterminados. De ser así estarían inscritos en el genoma de cada una de las células y controlarían la estructura de los "relojes biológicos". Estos relojes biológicos son los encargados de regular la duración de los procesos vitales, que se caracterizan por ser procesos no de tipo lineal sino cíclico. La periodicidad constituye la única forma de poder explicar la existencia de algún tipo de control sobre la información temporal, ya que de otra manera resulta difícil pensar en un reloj que poseyera la información específica para cada momento de la vida de un individuo. Al ser periódica, la información que se requiere es mucho menor, ya que ésta se repite de modo semejante a la repetición de la misma información durante la síntesis de proteínas. De hecho, el tiempo mínimo para sintetizar una proteína por ejemplo, ya marca un intervalo biológico y así este intervalo se va repitiendo cada vez que se sintetiza dicha proteína.

Al hablar de la estructura temporal de lo biológico, es importante hacer notar que no es un tiempo cronométrico, rígido, matemático. Más bien, el tiempo biológico es elástico. Puede acortarse y alargarse. Además, no es un sólo tiempo el que rige al unísono todos los procesos del organismo sino que dentro de un mismo organismo sus componentes se rigen por tiempos distintos. Así, una célula epitelial tiene un reloj muy distinto al de una neurona en cuanto a la duración del ciclo vital. Si el lector gusta de metáforas mecanicistas, se podría decir que el organismo, más que ser un gran reloj, es como una maravillosa relojería.

Aspectos históricos de la cronobiología

Desde épocas prehistóricas el hombre materializó en estructuras dolménicas la ciclicidad del movimiento de los astros (0), los que al igual que los organismos vivos manifiestan en sus desplazamientos un comportamiento cíclico. El estudio del efecto del tiempo sobre los seres

vivos se enfocó a la medición de la duración de los fenómenos, presuponiendo que eran constantes. Si bien, ya se conocía el carácter periódico en la temporalidad de los seres vivos (como lo muestran las obras de Aristóteles, Hipócrates, Galeno y Plinio) la importancia de este concepto fue relegada hasta finales de la Edad Media.

Fue Paracelso quien durante el Renacimiento introdujo el concepto de tiempo biológico en contraste con el tiempo astronómico ordinario. Para él, los intervalos del tiempo astronómico permanecen constantes, mientras que el número, la calidad y la velocidad específica de los procesos biológicos varían con el individuo y en particular con su edad (1). Esto introduce el concepto de la existencia de relojes internos que regulan, armonizan y coordinan las funciones de los organismos.

¿Cuál es la relación entre el tiempo astronómico y el tiempo biológico? ¿Cómo influyen los ciclos externos sobre la periodicidad de las estructuras biológicas? Surgen tres posibles respuestas: 1) la ciclicidad biológica es independiente de los ciclos externos; 2) la ciclicidad está determinada por los ciclos externos y 3) existen ciclos endógenos que son moldeados por los ciclos externos; una vez moldeados logran un cierto grado de independencia, como es el caso de la mosca *Drosophila* para la que basta una sola exposición luminosa breve para desencadenar la ritmicidad en las eclosiones (5).

Clasificación de los ciclos

Los múltiples procesos fisiológicos y conductuales que presentan periodicidad se han clasificado en:

- a) **ULTRADIANOS.** El ciclo presenta una duración menor a 24 horas. Ejemplos serían la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, las fases del sueño, etc.
- b) **CIRCADIANOS.** (CIRCA = alrededor, DIES = día), de duración cercana a 24 horas. Las hormonas, los electrolitos y las aminas cerebrales tienen una variación ordenada durante el día; así también, numerosos procesos fisiológicos (temperatura, diuresis, el ciclo sueño-vigilia, el ciclo actividad-reposo).
- c) **INFRADIANOS.** Con duración superior a 24 horas. Ejemplos serían la conducta sexual, la migración, la hibernación, etc.*

Paul Fraisse (1) divide los ciclos de la siguiente forma:

1. **Ciclos espontáneos:** Son aquellos en los que la periodicidad es autónoma; como en el caso de la frecuencia

*Los prefijos ULTRA e INFRA se refieren en este caso a que en el primero existen varios ciclos en el lapso de 24 horas del día, en tanto que en el segundo, sólo una parte del ciclo se desarrolla en este lapso

cardíaca, en la que la ciclicidad está determinada por el nodo seno auricular. Estos ciclos no necesitan del ambiente exterior para regularse.

2. *Ciclos provocados*: Necesitan un estímulo exterior para que se originen; por ejemplo, la planta del chicharo, a la que se ha mantenido en luminosidad constante, sólo necesita ser expuesta por una vez a la oscuridad para que presente movimientos oscilatorios de sus hojas.
3. *Ciclos inducidos*: Son de carácter periódico y espontáneo y se caracterizan por el hecho de que pueden ser influenciados por otros ciclos. Este es el caso de las ondas cerebrales alfa, las cuales se pueden sincronizar con un ciclo luminoso externo.
4. *Ciclos aprendidos*: Su periodicidad es engendrada por un ritmo externo. Estos ritmos son del tipo que provoca un condicionamiento como el de la sensación de hambre que se presenta con la frecuencia determinada por las costumbres sociales.

La ciclicidad en las plantas

Tratando de resolver estos interrogantes se realizaron durante el siglo XVIII diversos experimentos. Mairan, basándose en el conocimiento de la periodicidad en el movimiento de las hojas, mostró que las plantas mantenidas en la oscuridad a temperatura constante, presentan movimientos de periodicidad diurna en sus hojas, muy semejantes a los que presentan cuando están expuestas a las alternancias habituales de luz y oscuridad (1).

Pfeffer consideró que esta persistencia en la ciclicidad del movimiento de las hojas no era más que un efecto de la anterior alternancia de luz y oscuridad. Es decir, postuló que existe un cierto tipo de aprendizaje por parte de la planta el cual persiste una vez eliminado el estímulo solar.

Condolle logra revertir la periodicidad del movimiento de las hojas poniéndolas en la oscuridad durante el día e iluminándolas durante la noche. Esto cuestionó el modelo simplista de Mairan de la independencia de los ciclos biológicos ya que éstos sí podían, de acuerdo al experimento de Condolle, ser alterados por un reordenamiento de factores externos al cual se sincronizaba el ciclo interno (1). Demostró de esta manera que la periodicidad obedecía a mecanismos internos; que no era fija, y que era susceptible de ser modificada por factores externos (2). Estos factores externos reciben hoy el nombre que les diera Halberg, de SINCRONIZADORES (marcadores del tiempo), "guías temporales" (literatura anglosajona) y "adiestradores del tiempo" (Pittendrigh).

La ciclicidad en los animales

Si bien los animales carecen del repertorio conductual del ser humano, pueden ser útiles como modelos simplificados de la compleja actividad humana. Se ha podido documentar en ellos su capacidad para percibir el tiempo; esta capacidad está caracterizada por una gran exactitud en la discriminación de intervalos de tiempo menores de 24 horas, y por una incapacidad en la discriminación de intervalos mayores (3). Por esto, la experimentación con ellos resultó ser mucho más atractiva que con las plantas.

Además de la influencia de las variaciones de temperatura y la alternancia luz-oscuridad en la regulación de la periodicidad de algunas funciones, se demostró en los animales la existencia de otros factores de control, como la secuencia ayuno-ingestión de alimentos (el máximo en la actividad de muchos animales sucede alrededor de sus horas de alimentación. Por otro lado, la disminución en la

ingestión alimenticia provoca alteraciones en algunos de los patrones conductuales periódicos) (3). Estos y otros sincronizadores denominados por algunos autores "sincronizadores débiles" (en contraste con los "potentes" como luz-oscuridad), en circunstancias particulares pueden volverse predominantes como sucede con el papel del ruido, que se vuelve el regulador primario de la actividad de los ratones ciegos (1).

La regulación de todos estos procesos temporales no puede ser explicada basándose sólo en un sistema nervioso central, puesto que existe en seres unicelulares aun desposeídos de núcleo.

Se ha postulado la importancia del ácido ribonucleico (ARN) en esta actividad. Se ha logrado bloquear la ritmicidad en el *Gonyaulax* por medio de la Actinomicina D, que es un inhibidor de la síntesis de ARN (4).

La escuela pavloviana postuló que no existía un centro cortical especializado regulador del tiempo, sino que cada célula cortical es capaz de controlar su propio tiempo.

Por medio de lesiones provocadas en diferentes zonas del cerebro, se han tratado de localizar en animales experimentales los centros reguladores de los procesos temporales. Por ejemplo, el ajolote presenta una actividad motora mayor durante la noche y esta variación circadiana persiste en presencia de oscuridad constante. La hipofisectomía hace desaparecer la variación circadiana al someter al animal a oscuridad constante. La ciclicidad permanece si no se modifica la alternancia de luz-oscuridad. En animales más complejos, la destrucción del hipocampo provoca alteraciones en la adquisición de conductas sujetas a la percepción de intervalos de tiempo, como los dados por un programa de reforzamiento conductista a intervalo fijo (3).

Se han realizado numerosos estudios en cuanto al papel de la glándula pineal como "uno de los centros de gravedad en la programación temporal de la secuencia comportamental". Dicha glándula ha sido considerada por algunos autores como un oscilador psicofisiológico: "el reloj pineal", cuya influencia reguladora se extiende al funcionamiento global del sistema nervioso central. En el gorrion pinealectomizado, el ritmo circadiano de la capacidad de balancearse desaparece definitivamente y en los roedores, la pinealectomía provoca una disolución de las variaciones circadianas de la actividad locomotriz. Recientemente se ha logrado localizar un reloj biológico interno en el área supraquiasmática del hipotálamo (6).

Poirel ha realizado numerosos estudios sobre el patrón temporal de la conducta de animales. Su aportación consiste en separar los componentes viscerales de los emocionales en diferentes conductas, en base a cambios en el tiempo. El procedimiento establece la existencia de una periodicidad de actividad central que compara con la periodicidad de diferentes conductas obtenidas en situaciones experimentales como:

1. Los ratones expuestos a espacios sin referencias topográficas (espacios abiertos) presentan una serie de conductas llamadas de reactividad primaria como micción y defecación. Estas conductas corren paralelas a la activación central. En contraste, las conductas de *toilette* iterativa varían en sentido inverso. Ante una situación generadora de ansiedad (como es situar a una rata en un campo sin referencias topográficas) se obtienen tres tipos de conductas: micción y defecación reaccionales, conductas de *toilette* iterativa y comportamiento exploratorio. Estas conductas presentan variaciones a lo largo del día. El comportamiento exploratorio es máximo en los niveles medios de vigilia; la micción y la defecación reaccionales son máximas con

niveles máximos de vigilia, mientras que la *toilette* iterativa es máxima con niveles bajos de vigilia. De esta manera se ha logrado disociar el componente vegetativo (micción y defecación) del componente emocional (*toilette* iterativa y conducta exploratoria) en la respuesta a una situación generadora de ansiedad.

2. En el comportamiento sexual, Poirel disocia el comportamiento de cortejo (cuando los niveles de vigilancia son menores) y el comportamiento copulatorio (el cual es más frecuente cuando el nivel de vigilia es máximo): "El componente psicológico más elaborado se vuelve menos necesario en el desencadenamiento de las actividades consumatorias cuando los niveles de actuación son elevados".
3. El comportamiento alimentario, así como la agresividad, la actividad motora espontánea y la exploratoria se relacionan con los niveles de activación central dependiendo de su nivel psicológico motivacional (5).

Ciclos bioecológicos en animales

Hasta aquí, nos hemos referido a los efectos generadores o sincronizadores del medio ambiente sobre los ciclos biológicos en animales individuales.

El equilibrio dinámico entre zorros y conejos ejemplifica muy bien la periodicidad secundaria a efectos de interacciones entre entidades biológicas. En ciertas regiones, tanto la población de conejos como la de zorros presenta oscilaciones en el tiempo totalmente desfasadas. Cuando aumenta la población de una especie disminuye la de la otra y viceversa. En la parte inicial de un ciclo hay gran cantidad de zorros y pocos conejos. Escasea el alimento de los predadores por lo que su número comienza a declinar. Esto permite que aumente el número de conejos. Al haber más comida, comienzan a aumentar los zorros y así sucesivamente. No hay nada en la naturaleza del conejo ni en la del zorro, que genere esta ciclicidad poblacional. Parece que los astros tampoco tienen nada que ver en este asunto. Es la interacción entre las especies la que genera la ciclicidad (7).

Ciclos biológicos en el ser humano

Uno de los conceptos que ha sostenido la Medicina es el de la homeostasis (tendencia al equilibrio o estabilidad orgánica en la conservación de las constantes fisiológicas). La pérdida de ésta se considera como manifestación de enfermedad. Sin embargo, la idea de un medio constante dentro del organismo es insostenible, como lo evidencian los trabajos de Franz Halberg, Jurgen Aschoff, Alain Reinberg, que muestran que la periodicidad es una propiedad fundamental de la materia viva, que ésta existe en los diferentes niveles de organización del organismo en su totalidad y aún en poblaciones de organismos (9).

En el ser humano, al igual que en el resto de los seres vivos, los ritmos forman parte de su patrimonio genético (10) y éstos pueden ser influidos por factores del medio ambiente.

En el hombre, el sincronizador más importante (en contraposición con la alternancia luz-oscuridad para el resto de los seres vivos) parece ser de naturaleza socioecológica. Como dice Reinberg "No es la hora de nuestro reloj, sino la distribución de nuestro reposo y nuestra actividad a lo largo de las 24 horas, ligada a los imperativos sociales, el sincronizador preponderante" (9)

Ciclos en la infancia

La existencia de ritmos ha sido detectada en fetos en

los que se han observado ciclos de 90 minutos que pudieran estar ligados a ritmos metabólicos maternos ultradianos. Al nacer, estos ritmos se pierden para ser sustituidos por periodos más cortos de 50 a 60 minutos. A los 8 meses, el ciclo se alarga a 90 minutos y así persiste durante el resto de la vida. Las actividades del recién nacido ocurren en forma irregular y desordenada sin gran discriminación entre el día y la noche. Hasta la 16a. semana, el bebé empieza a adaptarse a los hábitos temporales de la familia. Este paso a la regularidad va aparejado al desarrollo cerebral. La sincronización entre la madre y el niño es un factor importante en la modelación de algunos ritmos latentes en él y en la transformación de los ritmos ultradianos a periodos circadianos hasta lograr un acoplamiento con el ciclo luz-oscuridad de 24 horas. El regreso a un predominio de ciclos ultradianos sobre los circadianos puede ocurrir en el adulto en algunas circunstancias, como en el aislamiento o después de un vuelo transoceánico (1).

En la infancia, los ritmos de sueño y de algunas funciones fisiológicas diferirán de los del adulto durante un buen tiempo, lo que habla de la aparición de ciclos no conformados por la actividad de los adultos. De hecho, diferentes sistemas fisiológicos desarrollan ciclos circadianos del adulto a diferentes edades, lo que no sugiere la existencia de un solo mecanismo central regulador o "reloj único" en el cerebro, sino de cuando menos dos.

En un mismo órgano pueden aparecer los ritmos en diferentes épocas. Así, en el riñón, la periodicidad en la excreción del sodio y del potasio aparece antes que la del fosfato y ésta precede a las de los cloruros y de la creatinina.

La primera variable fisiológica en la que se detecta ritmicidad, desde la primera semana del nacimiento, es la resistencia eléctrica de la piel que es alta en la mañana y baja por las tardes. El ritmo sueño-vigilia no muestra diferencias entre el día y la noche hasta la segunda o tercera semana. El flujo urinario empieza a adquirir patrones rítmicos entre la segunda y la tercera semana de vida. La temperatura, los niveles de azúcar en la sangre y los componentes urinarios logran esta ritmicidad entre los cinco y nueve meses.

El ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca aparece entre la cuarta y la vigésima semana, y es hasta el año y medio o los dos años en que se manifiesta el ritmo en la excreción de creatinina y cloruros.

El cortisol en el adulto varía a lo largo del día con una mínima concentración durante la noche y una máxima en la mañana. En el recién nacido la secreción de esta hormona no está relacionada con el sueño sino que responde a situaciones de stress o alertamiento. El patrón adulto aparecerá entre los tres y los trece años.

La hormona del crecimiento en el adulto se secreta principalmente durante el sueño. En el niño, hasta los diez meses presenta niveles más elevados en la vigilia que en el sueño (11).

Los diferentes periodos van cambiando progresivamente hasta obtener un ritmo estable al final de la infancia. Así por ejemplo, la temperatura corporal mínima se presenta a las dieciocho horas en el lactante menor, a las diecinueve horas en el lactante mayor, a las veintiuna horas en el escolar y a las veintitrés horas en el adulto (1).

Ciclos en el adulto

Numerosas han sido las variables fisiológicas en el adulto en las que se han podido determinar estructuras periódicas de diferentes frecuencias.

Hay ciclos muy rápidos como los que se ven en las neuronas; otros intermedios como la frecuencia cardíaca y respiratoria; otros más lentos como la digestión, los ciclos de movimientos oculares rápidos, el peristaltismo, las contracciones escrotales; otros circadianos, como: a) la variación diaria de cortisol; b) la temperatura (máxima al final de la tarde); c) los eosinófilos (disminuyen en la mañana y se elevan a la mitad de la noche en forma brusca); estos cambios están determinados por el ciclo de cortisol y por lo tanto correlacionados con éste aunque con un ligero *desfasamiento*; d) la tensión muscular interna (máxima en las primeras horas del día); e) la secreción urinaria (máxima al medio día); f) la estimación del tiempo; g) la concentración, etc. (8). Existen también ciclos infradianos como el ciclo menstrual en la mujer.

Sueño

El sueño ha sido una de las funciones biológicas más estudiadas. No constituye un fenómeno homogéneo sino que es una sucesión periódica de dos estados que la filogenia, la ontogenia, la neurofisiología y la neuroquímica permiten distinguir: el sueño con actividad eléctrica cerebral lenta y el sueño con actividad cerebral rápida (sueño paradójico o sueño MOR) (12). La alternancia entre estos dos estados ocurre en periodos de 80-110 minutos en el hombre adulto. Aparece en la filogenia con el pájaro y se ha encontrado en todos los mamíferos estudiados hasta ahora.

La relación entre sueño lento y sueño paradójico varía con las especies y dentro de éstas varía con la edad. En los ruminantes el sueño paradójico forma el 6.6% del sueño total, en los roedores el 15%, en los carnívoros el 20% y en el hombre el 20%, siendo en el recién nacido de 50%.

El sueño lento puede ser clasificado electroencefalográficamente en cuatro estados (I, II, III y IV) de profundidad progresiva, tras los cuales se presenta el sueño rápido (en el que se observan movimientos oculares rápidos; de allí su nombre "MOR").

Los estados III y IV ocurren con mayor frecuencia al inicio de la noche, en contraste con el MOR que es más frecuente al amanecer (21). En los estados III y IV ocurren la mayor parte de las manifestaciones de sonambulismo y terrores nocturnos. Si se priva a alguien del sueño, el sujeto, al tratar de recuperarse lo hará a expensas de la fase IV. Si tuviera que dormir sólo dos horas al día, pasaría casi todo este tiempo en la fase IV; ésta parece tener un rol fisiológico y reparador esencial para el bienestar del organismo. La privación del sueño en sujetos voluntarios provoca malestar corporal, apatía y depresión.

La fase MOR tiene un papel distinto al sueño lento, y varía en dirección opuesta a las fases III y IV; es una fase de gran actividad cerebral durante la cual ocurre la mayor parte de la ensoñación y se piensa que es importante en el aprendizaje, la memoria y la adaptación. Es también un momento de gran intensidad metabólica del sistema nervioso central. La cantidad de MOR aumenta en sujetos sometidos a situaciones desconocidas. En un voluntario aislado en una caverna se observó a lo largo de su estancia subterránea un aumento de la actividad onírica. En los primeros ciclos, la fase de MOR era del 18-20% del sueño total para aumentar a un 28% en los últimos ciclos (15). Quizás de esta manera el sujeto fue capaz, a través del sueño, de compensar la falta de estímulos en el aislamiento.

Greenberg reporta que en los sujetos afásicos que muestran mejoría tras un aprendizaje, se aumenta el tiem-

po de MOR, fenómeno que no sucedía en aquellos sujetos que no respondían al aprendizaje (11).

La privación de MOR provoca angustia, irritabilidad y puede llevar a un desajuste emocional. El sueño ha recibido gran atención por parte de neurólogos y psiquiatras; casi todos los cuadros psiquiátricos van acompañados de alteraciones en el sueño.

Monroe, en un estudio en que compara diferentes variables fisiológicas entre un grupo control y un grupo con insomnio, detecta diferencias considerables entre ambos, que parecen sugerir que los sujetos con insomnio pudieran ser individuos desincronizados con el ciclo de 24 horas; en los sujetos normales, la temperatura baja durante la noche para empezár a subir dos horas antes de despertar y llegar a la normal al levantarse. En los sujetos con insomnio, la temperatura no baja tanto como en los controles y al despertar ésta sigue bajando (13); en ellos, el sueño casi no incluye las fases III y IV (21).

Weitzman ha estudiado el insomnio en el síndrome que él llama "sueño retardado por desfasamiento". En este síndrome el sujeto es incapaz de dormirse a la hora señalada por las costumbres sociales. Weitzman logra obtener una terapéutica completa tras un retraso progresivo de 3 horas por día en el momento de acostarse hasta llevar al sujeto a una correspondencia entre el tiempo de "deseo" fisiológico de dormir y el impuesto por las necesidades cotidianas. En otras palabras, impone al sujeto días de 27 horas. Además, ha demostrado que la cantidad de sueño se relaciona con la fase de la temperatura en la que se encontraba el individuo a la hora de acostarse, lo que determina diferencias en la duración del sueño que van de 7 a 16 horas (14).

Algunos cuadros depresivos manifiestan, entre otros síntomas, un insomnio matutino (despertar a horas tempranas de la mañana). El estudio electroencefalográfico de estos pacientes revela un sueño irregular. En algunos sujetos no hay etapa IV y en otros, la fase MOR o es muy corta o es muy larga. Es impredecible la forma en que se presentarán las fases de sueño. En estos pacientes, el dormir, en lugar de presentarse en 4-5 periodos de 90-110 minutos, aparece en 8-10 ciclos de corta duración a lo largo de la noche. Parece que los fármacos antidepresivos pueden aumentar en los pacientes deprimidos la duración de los ciclos del sueño. El ritmo del cortisol también está alterado en estos pacientes en los que se detectan picos de secreciones durante la noche asociados con el despertar.

Los periodos de 90 minutos que se suceden por la noche, parecen continuar a lo largo del día, marcando así ciclos ultradianos de 90 minutos. Estos periodos se manifiestan en la capacidad perceptiva, sensitiva, de concentración, motora y de imaginación. Estos ciclos de 90 minutos se manifiestan en un pico de actividad mental cada 45 minutos seguido de una disminución en los siguientes 45 minutos (16,44). Estos resultados son recientes y aún falta su comprobación por parte de otros investigadores. Sin embargo se debe hacer notar la posible importancia de estos hallazgos para situaciones educacionales y de eficiencia laboral.

Psicomotricidad

La cronobiología se ha interesado también por la psicomotricidad. Cuanto más primitivo y espontáneo es un movimiento, mayor es el carácter periódico de éste: como el masticar, el succionar, el caminar, etc. El movimiento periódico permite una automatización que resulta en un ahorro de energía. Además, los movimientos rítmicos son

en sí un estímulo. La sensibilidad a éstos parece ser más aparente en el recién nacido, en el que se observan con mayor frecuencia. Por ejemplo, es muy común que los recién nacidos presenten movimientos de balanceo que con el tiempo desaparecen para reaparecer sólo en circunstancias en las que el organismo necesita una retracción del medio exterior (como es el caso del movimiento repetitivo de las piernas que es tan frecuente en individuos durante interacciones sociales aburridas). La sensibilidad a los movimientos rítmicos también parece ser más aparente en el paciente demenciado.

Una característica de estos movimientos periódicos, es el gran reforzamiento que para ellos constituye el grupo social; así, el movimiento del baile se da en grupo más que en el individuo aislado; lo mismo sucede al aplaudir. Estos movimientos aparecen aún sin que el individuo esté consciente de ellos y adquieren una gran fuerza si existe un grupo que los apoye. Esto se observa en los desfiles al son de marchas militares: los movimientos de miles de piernas y brazos se sincronizan al son de un tambor, como si de repente todos los individuos participantes estuviesen regidos por un mismo marca-paso.

Normalmente, a un estímulo le sigue una respuesta; en el caso de los movimientos periódicos éstos pueden anticiparse al estímulo para sincronizarse con éste; de tal manera, resulta más sencillo, al golpear sobre una mesa, seguir al metrónomo que tratar de golpear en los intervalos del estímulo.

Se han ideado numerosas pruebas psicológicas para detectar las aptitudes rítmicas de los individuos. Una de las más sencillas consiste en determinar la frecuencia con que un sujeto golpea una mesa: existe una gran variedad de sujeto a sujeto. Sin embargo, la frecuencia dada en un individuo es estable (la media es cercana a la media de la frecuencia cardíaca). Es más rápida en el niño que en el adulto, y en el deficiente mental esta frecuencia equivale a la de un niño de 6 a 7 años de edad.

Estas pruebas, además de medir la ritmicidad de los movimientos, permiten valorar la percepción de intervalos de tiempo corto, capacidad que en determinados estados (como en el caso de la esquizofrenia) se encuentra alterada (43).

El tiempo y la psicopatología

«"Lo endógeno" que Goethe describe como: "Forma acuñada, que viviendo se desarrolla" se exterioriza, sobre todo, en forma de ritmos elementales. Este suceder de lo endógeno no es uniforme y se identifica en la enfermedad» (Tellenbach).

"Nuestro corazón, corazón-órgano, se contrae automáticamente, pero el corazón-afectividad, puede suspender sus pulsaciones" (Henri Ey).

Los griegos y los romanos recurrieron a la astrología para explicar los fenómenos periódicos que observaban en la presentación de ciertas anomalías conductuales. La relación de éstas con las fases lunares ha sido más popular y data de épocas hipocráticas. El concepto de la irracionalidad nace aparejado con el de "lunático" quien como lo define William Blackstone en el siglo XVIII es: "aquél que ha perdido el uso de la razón y que tiene intervalos lúcidos, a veces gozando de sus sentidos y a veces no, y esto dependiendo con frecuencia de los cambios de la luna". Aún son frecuentes los trabajos en que se reportan asociaciones entre fases lunares y comportamientos anormales.

La presentación periódica de la sintomatología ha sido documentada para varios padecimientos tanto somáticos

(úlceras, cefaleas, artritis, asma), como psiquiátricos.

La periodicidad de las variables fisiológicas ha sido mucho más fácil de demostrar que la de las variables conductuales. Se han encontrado algunas asociaciones entre las fluctuaciones de ambas. Estos descubrimientos están aún muy lejos de poder explicar la cronopsicopatología. Sin embargo, el intentar encontrar una razón biológica para todo fenómeno psicológico puede resultar peligroso. Como dice Poirel: "es conveniente hacer notar cómo la discontinuidad psico-fisiológica es fuerte y la separación órgano-clínica a veces impenetrable". Se ha hablado de periodicidad en muchos de los padecimientos psiquiátricos. La epilepsia fue de los primeros en llamar la atención por la regularidad en la presentación de las crisis convulsivas. Esto le valió el nombre de "mal de luna". Los estudios que tratan de comprobar fenómenos periódicos no han tenido éxito. Los padecimientos en los que sí se ha podido informar adecuadamente sobre los cambios encontrados son: la esquizofrenia, la psicosis maníaco-depresiva y los trastornos asociados con la menstruación.

Esquizofrenia

El carácter periódico en el grupo de las esquizofrenias es manifiesto particularmente en el caso de la catatonia periódica. En 1908 Kraepelin describe el síndrome de catatonia como caracterizado por la presentación en forma periódica, de fases de excitación y violencia catatónica, y de fases de estupor, con una rica actividad alucinatoria y delirante con intervalos de intercrisis desprovistos de síntomas.

Se ha buscado la relación biológica en la sintomatología clínica. Gjessing propone que: "Las manifestaciones periódicas podrían deberse a la acumulación de algún metabolito activo que se produce durante los intervalos. Cuando se alcanza determinado nivel, se provoca la crisis". Durell describe el acoplamiento entre los ciclos psicóticos y las variaciones cíclicas de la actividad tiroidea (13). Esta observación ha sido de aplicación práctica siendo beneficioso el tratamiento con hormona tiroidea en la prevención de la presentación de las crisis (24).

Kraepelin también distingue la existencia de periodicidad en algunos de sus pacientes con diagnóstico de *demencia praecox* y sin crisis catatónicas. Estos pacientes eran generalmente mujeres en las que las crisis se presentaban con cierta regularidad y corta duración. El padecimiento no llevaba al deterioro observado en los pacientes con esquizofrenia.

Esta discrepancia entre la sintomatología de tipo disociativo y su evolución por fases con remisiones durante los intervalos, fue y ha sido motivo de controversia en cuanto a su situación dentro de la nosología psiquiátrica. Está considerada por algunos como perteneciente a las esquizofrenias, por otros, como una forma de psicosis maníaco-depresiva y por otros más, como una mezcla de estas dos (31). Una cuarta hipótesis, considera esta entidad como independiente (26). Esta entidad nosológica ha recibido diferentes nombres: psicosis distímicas, fasofrenias, esquizofrenias recurrentes y psicosis cicloides. Su situación dentro del DSM III (Manual Diagnóstico y Estadístico III de la Asociación Psiquiátrica Americana) es como una variedad de las psicosis afectivas.

Se ha empezado a reportar periodicidad dentro de la esquizofrenia pura. Reynold reporta la existencia de comportamiento periódico en pacientes con esquizofrenia crónica en los que describe la existencia de periodos de 2, 5 y 30 días (periodos que se ven afectados por el uso de

neurolépticos) (27) "como si la aparición de las conductas patológicas en el esquizofrénico obedeciera a un cierto determinismo endógeno" (5).

Se ha podido detectar un desarreglo en el tiempo interno del esquizofrénico a través del estudio de las fluctuaciones circadianas de algunos parámetros biológicos como los cambios de temperatura a lo largo del día, la excreción urinaria de electrolitos (K, Na, Cl, Ca, PO₄) y de nucleótidos cíclicos (AMP cíclico, GMP cíclico). Comparados con sujetos normales, los esquizofrénicos tienen alteraciones cuantitativas y cualitativas en las variaciones de estos parámetros (28, 30).

En ellos existe un deterioro en cuanto al tiempo psicológico. Le Guen habla de un "tiempo fijo" en el esquizofrénico. "La fluidez de la duración parece desintegrarse en el esquizofrénico que vive fuera de las categorías temporales/espaciales. La cronobiología de los espacios cotidianos se fija indefinidamente en la atemporalidad". Le Guen ejemplifica la atemporalidad con Lucienne, "una hebefrénica con 10 años de evolución, quien describe un día de su vida: Me levanto, bordo, como, a veces me paseo. No me aburro, no, pero esto no termina nunca; hay eternidades entre el desayuno y la cena" (5).

El tiempo solidificado del esquizofrénico puede ser revitalizado con referencias temporales intensas, suficientes para lograr una resincronización biológica y psicológica. Es posible lograr un reajuste en algunos esquizofrénicos, tras la programación regular de sus actividades diarias (5).

Psicosis manícodepresiva

Areteo de Capadocia describe la existencia de un síndrome psicológico caracterizado por el paso de un estado emocional a su contrario. La caracterización psiquiátrica de este síndrome no se realiza sino hasta principios del siglo pasado con Baillarger, Falret y más tarde Kraepelin, para quienes la secuencia manía-melancolía forma parte de un mismo brote (*folie circulaire*) (31).

En 1920, Kurt Schneider describe por primera vez la existencia de un ritmo circadiano en la sintomatología depresiva, ritmo caracterizado por una mayor intensidad de los síntomas por la mañana y una mejoría por la tarde. También se reporta un ritmo estacional, siendo más frecuentes las recaídas en primavera y en otoño.

La regularidad en la presentación de los episodios ha sido motivo de controversia. Angst observa en sus pacientes una duración promedio de las fases de cuatro meses con un acortamiento progresivo de éstas (1).

Algunos autores sostienen que las alteraciones en la fase o en los tiempos de algún reloj biológico central tienen un rol primordial en la patofisiología de algunas formas de psicosis manícodepresivas y que las drogas timolépticas podrían actuar modulando la frecuencia del ritmo interno (22, 23).

Wehr demuestra que la manipulación de las fases del sueño puede ser de utilidad terapéutica en la depresión. Se sabe que la aparición del sueño de movimientos oculares rápidos (sueño MOR) puede disociarse del ciclo circadiano sueño-vigilia por medio del desplazamiento de las fases. Así, cuando la persona se acuesta algunas horas más tarde de lo habitual, se duerme rápidamente y el sueño MOR se adelanta. Esto ocasiona que, en contra de lo que sucede en sujetos normales, el sueño MOR predomine en la primera mitad del dormir, y no durante la segunda mitad. Este patrón es similar al que se observa en los pacientes deprimidos. Si a estos pacientes se les adelanta en unas 4-5 horas la hora de acostarse, la presentación del sueño MOR quedará situada en la segunda mitad del

dormir con el consecuente alargamiento del periodo de latencia al sueño MOR. Se ha reportado que esta terapia es capaz de provocar remisiones siempre y cuando la temperatura corporal se logre acoplar al desplazamiento del dormir (23). El estudio de los ritmos biológicos permite una mejor comprensión de la depresión y abre nuevos horizontes en la búsqueda de técnicas terapéuticas no necesariamente basadas en la administración de psicofármacos.

Trastornos asociados a los ciclos menstruales

Las variaciones hormonales que se repiten cada 28 días en la mujer, imponen a su organismo una estructura temporal que se manifiesta a través de cambios orgánicos y emocionales periódicos.

Uno de los cambios más caracterizados en relación al ciclo menstrual es el del "síndrome tensional premenstrual". En el 60% de las mujeres se han podido detectar síntomas de depresión e irritabilidad en los 5 días que preceden a la menstruación; esto se relaciona con la disminución de los niveles circulantes de estrógenos y de progesterona. En algunos casos la intensidad es tal que requiere atención médica.

A pesar de la complejidad del comportamiento sexual en las mujeres, se ha detectado una mayor receptividad sexual en el décimo cuarto día del ciclo (durante la ovulación) y una disminución de la libido en la fase lútea (25).

Las fases menstrual y premenstrual parecen ser los momentos de mayor vulnerabilidad del organismo. Es aquí cuando, con mayor frecuencia, se presentan las psicosis periódicas y las exacerbaciones en la sintomatología de las pacientes con esquizofrenia o con diagnóstico de psicosis atípicas (29).

Dalton reporta que en Francia el 84% de los crímenes cometidos por mujeres ocurrió en las fases menstrual y premenstrual. El 50% de las enfermedades del trabajo, de admisiones psiquiátricas de casos graves y de internamientos quirúrgicos, coinciden con los cuatro días premenstruales y los cuatro menstruales. La tasa de accidentes y suicidios también es mayor en este período (22). La menopausia es otro momento de vulnerabilidad en el que con frecuencia se presenta sintomatología depresiva.

Ciclos biosociales en el nacimiento de pacientes esquizofrénicos mexicanos

Desde 1929, Tramer reporta que en Suiza los esquizofrénicos nacen con mucha mayor frecuencia en los primeros meses del año. Esto ha sido verificado ya en más de 150 000 esquizofrénicos (32) en estudios realizados por Lang, en Alemania; Hare y Price, en Inglaterra y Gales (34, 37); Ödegard, en Noruega (33, 38); Videbech, en Dinamarca (39); Dalen, en Suecia y Sauvage y Nolting, en otras partes de Europa. En Estados Unidos: Petersen, Huntington Kline y Torrey (32); en Canadá: Norris y Chowning; en Filipinas: Parker (35); en Nueva Gales del Sur: Gordon Parker y Neilson (36). Parece que en los meses de enero, febrero, marzo y abril hay mayor riesgo de que nazcan sujetos que presentarán un síndrome esquizofrénico (42).

Estas observaciones han sido reproducidas en el "Censo de los Pacientes Psiquiátricos Hospitalizados", aprovechando la información de 781 pacientes mexicanos hospitalizados en la Red de Granjas Psiquiátricas de la Dirección General de Salud Mental de la Secretaría de Salubridad y Asistencia durante 1977. El 48% de estos pacientes presentaba un diagnóstico de esquizofrenia; el 22% de epilepsia; el 16%, de retardo mental y el 15 %, de psicosis secundaria a síndrome cerebral orgánico.

Los meses de nacimiento fueron agrupados en tres cuatrimestres. Los resultados obtenidos en los pacientes esquizofrénicos se compararon con el grupo de pacientes no esquizofrénicos que se utilizó como grupo control.

La Tabla No. 1 muestra el número de pacientes en las 2 categorías diagnósticas para los 3 cuatrimestres. Los resultados son significativos a 0.05. Es decir, los esquizofrénicos nacen más en el primer cuatrimestre. Esto es más aparente en las mujeres que en los hombres, como se muestra en la Tabla 2.

TABLA 1

Distribución de nacimientos a lo largo del año en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y en pacientes con otros diagnósticos

	enero/abril	mayo/agosto	septiembre/diciembre
Esquizofrénicos	146	107	121
Otros diagnósticos	127	145	135

$$\chi^2 = \text{---} p < .05$$

TABLA 2

Distribución en cuanto al sexo de los nacimientos ocurridos a lo largo del año de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

	enero/abril	mayo/agosto	septiembre/diciembre
Mujeres	58	33	50
Hombres	88	74	71

Se ha tratado de relacionar esta periodicidad con diversos factores:

1. Con una falta de uniformidad en el nacimiento de la población general a lo largo del año. En Estados Unidos el pico de nacimientos es en agosto/septiembre mientras que en Europa es en marzo/mayo. Sin embargo, el pico en el nacimiento de esquizofrénicos ocurre en enero/abril en ambos continentes (32), lo cual parece contradecir esta hipótesis.
2. Con estilos sexuales. Se ha propuesto que los padres de esquizofrénicos tienen hábitos sexuales diferentes a los de la población general. La vinculación con la estación del año en el nacimiento de los hermanos de pacientes esquizofrénicos no pudo ser documentada por Buck (40). McNeil (41) no encuentra una diferencia significativa entre el nacimiento de los esquizofrénicos y el de sus hermanos.
3. Con abortos diferenciales. Los primeros meses del año coinciden con una mayor frecuencia de óbitos y anomalías congénitas. La esquizofrenia podría dotar al niño de una mayor resistencia haciéndolo sobrevivir en condiciones en las que otros hubieran muerto.
4. Con agentes ambientales: Factores climáticos. Parker, en su estudio en Nueva Gales del Sur, observa que la

mayor incidencia de nacimientos de esquizofrénicos corresponde a los meses de junio/agosto (que son los meses de invierno). Sin embargo, en su estudio realizado en Filipinas, donde la temperatura es casi constante durante todo el año, los meses en los que con mayor frecuencia nacen los pacientes esquizofrénicos son los de diciembre/febrero.

5. Con factores infecciosos. Muchas infecciones virales tienen picos de incidencia a finales del invierno y principios de la primavera (sarampión, varicela, herpes zoster).
6. Con ritmos biológicos y sociales. El medio ambiente materno (interno y externo) está en un constante cambio a lo largo de la gestación. Estas variaciones le son transmitidas al producto, que al irse transformando en un organismo de alta complejidad, es particularmente lábil a influencias externas. Las influencias del medio ambiente varían de acuerdo al momento de la gestación.
7. Debemos descartar también la posibilidad de que todo sea un espejismo de la metodología estadística.

Aplicaciones prácticas

Es importante conocer los efectos de la desincronización de los ciclos biológicos sobre el ser humano y su comportamiento, para lo cual se han llevado a cabo diversos estudios tales como:

- A) Introducir a una persona durante 58 días en una gruta glacial, usando una medición subjetiva basada en el ciclo sueño-vigilia. El sujeto calculó que había pasado 33 días en la gruta; es decir, hubo una lentificación subjetiva del tiempo al perderse el referente externo. Sin embargo, el ciclo sueño-vigilia fue de 24 horas 30 minutos.
- B) Introducir a una persona durante 174 días en una gruta subterránea. El sujeto estimó la duración de su estancia en 86 días. Se le permitió dormir siesta. El sujeto confundió la siesta con el pernoctar nocturno. Es decir, mantiene ciclos sueño-vigilia de aproximadamente 24 horas, pero estima que cada 48 horas aproximadamente ha transcurrido un día. En los primeros diez días, el tiempo se lentifica progresivamente, tanto en estimación subjetiva como en la ciclicidad sueño-vigilia. Después aparece un fenómeno curioso y quizá de suma importancia. La lentificación subjetiva en la apreciación del tiempo se mantiene correlacionada con una disminución en el número total de ingestión de alimentos, mientras que el ciclo sueño-vigilia retorna a su duración de 24 horas. Se evita la disonancia cognoscitiva ya que se confunde uno de cada dos periodos completos de sueño por una breve siesta. Cuando han pasado 10 horas, el sujeto estima que pasaron 4 horas.
- C) En los trabajadores nocturnos, algunos ciclos circadianos se revierten (el ciclo sueño-vigilia, la temperatura y otros). Sin embargo, el ciclo renal, el circulatorio y quizá el vaciamiento gástrico se mantienen sin cambio. Cuando existe un desplazamiento frecuente en el horario de trabajo el efecto es más drástico y se producen fatiga, alteraciones nerviosas y perturbaciones del dormir.
- D) En los viajes transoceánicos, con desfaseamiento de 7-8 horas de los relojes biológicos, hay desajustes en los ritmos a veces hasta por tres semanas, provocando en algunos sujetos síntomas similares a los de la depresión (17).

El conocimiento de los ciclos ultradianos podría ser útil para determinar momentos de máxima capacidad y concentración. La asimilación de los nutrientes no es constante a lo largo del día, por lo cual se podría optimizar el momento de la toma de alimentos. También, los parámetros de laboratorio deben tomar en cuenta el momento del día en que se realizan.

La respuesta del organismo a diferentes estímulos varía mucho a lo largo del día y se habla de momentos de mayor susceptibilidad (18). Halberg demuestra esta variación circadiana en la susceptibilidad del ratón en el que la misma dosis de guabaina mata al 80% de los animales a una determinada hora, pero matará sólo al 20%, 12 horas más tarde. Después de estos estudios, se han hecho otros que han mostrado diferentes susceptibilidades —a distintos estímulos farmacológicos— a lo largo del día y del año para varios tipos de animales (11). La endotoxina de la *Escherichia Coli* mata al 70% de los ratones tratados a las 16:30 y sólo al 10% de los animales tratados a las 0:30 horas. Reinberg ha mostrado esta misma ritmicidad en el ser humano en cuanto a la susceptibilidad a la histamina (9). Así también se ha encontrado un momento de mayor susceptibilidad al antígeno en pacientes alérgicos (19).

Una de las consecuencias prácticas de este hecho es la

de revisar la definición de dosis letal-50*, para lo cual habrá que considerar la sincronización de los animales experimentales y la hora y la época de administración de la sustancia.

Estos mismos resultados deben ser extendidos a la terapéutica, subrayándose la importancia del momento en que se toma el medicamento respecto a la intensidad de sus efectos y en cuanto a su farmacocinética. Debe también considerarse el efecto de algunos medicamentos sobre los ciclos biológicos. Así, por ejemplo, el alcohol etílico alcanza el pico más alto de concentración en sangre si se ingiere a la mitad de la mañana (11 horas) mientras que los efectos más intensos sobre el sistema nervioso aparecen si se ingiere a la media noche.

La cronofarmacología de varias drogas ha sido estudiada, recomendándose la modulación de la dosis para los distintos horarios de la ingestión de medicamentos; esto se hace con el fin de optimizar la terapéutica.

El conocimiento de los ritmos nos puede ayudar a entender la base de algunos trastornos y la manera como hemos de tratarlos. La cronobiología es hoy uno de los centros de interés de la investigación biomédica.

*Dosis de un determinado fármaco que resulta letal para el 50% de los animales de experimentación.

BIBLIOGRAFIA

- BAITY EC: Archaeoastronomy and Ethnoastronomy so far. *Current Anthropology*. 14:389-452, 1973.
- Cycles Biologiques et Psychiatrie*. Symposium Bel Air III. Ginebra, septiembre 1967. Masson, París, 1967.
- ASCHOFF J: *Exogenous and endogenous components in circadian rhythms*. Cold Spring Harbor Symposium on Quantitative Biology 25:11, 1960.
- REINBERG A, GHATA J: *Les Rythmes Biologiques*. Presses Universitaires de France. Segunda Edición, París, 1964.
- HASTINGS JW: *Control Mechanism in Celular Processes*. Ronald Press. Nueva York, 1961.
- POIREL C: *Les Rythmes Circadiens en Psychopathologie*. Masson, 1975.
- Biological rhythms in psychiatry: An overview*. Simposio organizados en la 132a. Reunión de la Asociación Americana de Psiquiatría. Chicago, 1979.
- HEWITT OH: *Symposium on cycles in animal populations*. J. Wildlife Management. 18(1). 1954.
- ASCHOFF J: *Circadian clocks*. North-Holland Publ. Amsterdam, 1965.
- REINBERG A: *Des rythmes biologiques a la chronobiologie*. Gauthier Villais. París, 1971.
- PITTENDRIGH CS: *Circadian rhythms and the circadian organization of living systems*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.: Long Island Biol. Assoc. Nueva York. 25:159-182, 1960.
- GAYGAER L: *Biological rhythms in psychiatry and medicine*. Department of Health, Education and Welfare. Rockville, EU, 1970.
- JOUVET M: What does a cat dream about? *Trends in Neuroscience*, noviembre, 1979.
- JOUVET M: Phylogenese et ontogenese du sommeil paradoxal; son organization ultradienne. En: *Cycles biologiques et psychiatrie*. Pág. 185. Simposium Bel Air. Masson. París, septiembre 1976.
- MONROE LJ: Psychological and physiological differences between good and poor sleepers. *Journal of Abnormal Psychology*. 72:255-264. 1977.
- WEITZMAN E: *The Psychology of Circadian Rhythms in Man*. Presentado en la 132a. Reunión Anual de la Asociación Psiquiátrica Norteamericana. Chicago, 1979.
- HASSAN J: *Periodicite en psychopathologie et psychiatrie. Ses rapport avec la chronobiologie*. Memoire pour le LES de psychiatrie, 1975.
- MICHAEL C: Every 90 minutes, a brainstorm. *Psychology Today*. Pág. 172, noviembre 1979.
- BUCHSBAUM M: The chemistry of brain clocks. *Psychology Today*. Pág. 124, marzo 1979.
- WOODLAND H: The biology of circadian rhythms from man to micro-organisms. *New England Journal of Medicine*. 282:435-441, 1970.
- GERVAIS P, REINBERG A: *Aspects chronopathologiques des maladies allergiques*. Cours de Perfect D'Allergologie, Marseille. J. Charpin. Lab. Sandoz. París, 1973.
- TELLENBACH H: *Estudios sobre la patogénesis de las perturbaciones psíquicas*. Fondo de Cultura Económica. México, 1969.

22. GAILLARD JM: Temporal organization of human sleep: General trends of sleep stages and their ultradian cyclic components. *L'Encephale*. 71:93, 1979.
23. DALTON K: *The premenstrual syndrome*. Springfield Illinois. Charles C. Thomas. 1964.
24. WEHR TA Y COLS.: Biological Rhythms' Disturbances in Affective Illness. En *Biological Psychiatry Today* Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979.
25. GRESSING LR: The switch mechanism in periodic catatonia and manic depressive disorder. En *Biological Psychiatry Today*. Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1979.
26. MARTIN JB, REICHLIN S, BROWN GM: *Clinical Psychoneuroendocrinology*, F.A. Davis Co., Filadelfia, 1977.
27. LEONHARD: Cyclic psychoses-endogenous psychoses which are neither schizophrenic nor maniac depressive. *J. Ment. Sci.* 107:633, 1961.
28. KLEINE TO Y COLS.: *Effect of fluphenazine on the circadian excretion of cyclic nucleotides and electrolytes in the urine of chronic schizophrenia*. Presentado en el II Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica. Barcelona, 1978.
29. WIRZ-JUSTICE A, DRENDT J: *Diurnal menstrual cycle and seasonal indole rhythm in man and their modification in affective illness*. Presentado en el II Congreso Mundial de Psiquiatría Biológica. Barcelona, 1978.
30. FREEDMAN K: *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1975.
31. PEREZ-RINCON H: Las fsofrenias. Consideraciones clínicas. En: Pérez de Francisco (ed): *Dimensiones de la psiquiatría contemporánea*. La Prensa Médica Mexicana. 156-170. México, 1972.
32. COLES EM: The relation of lunar phases to mental ill health. *Canadian Psychiatric Association Journal* 23(3):149-152, 1978.
33. FULLER T Y COLS.: Seasonality of schizophrenia. *Arch. Gen. Psych.* 34(9), sept. 1977.
34. ÖDEGARD O: Season of birth in the population of Norway with particular reference to the September birth maximum. *Brit. J. Psychiat.* 131:339-344, 1977.
35. HARE EH: Variations in the seasonal distribution of births of psychotic patients in England and Wales. *Brit. J. Psychiat.*, 132:155-158, 1978.
36. PARKER, BALZA: Season of birth and schizophrenia: an equatorial study. *Acta Psychiat. Scand.* 56:143-146, 1977.
37. Mental Disorder and Season of Birth. A southern hemisphere study. *Brit. J. Psychiat.*, 129:355-361, 1976.
38. HARE EH Y COLS.: Mental disorder and season of birth. *Brit. J. Psychiat.*, 124:81-86, 1974.
39. ÖDEGARD O: Season of birth in the general population and in patients with mental disorder in Norway. *Brit. J. Psychiat.*, 125:397-405, 1974.
40. VIDEBECH Y COLS.: Endogenous psychoses and season of birth. *Acta Psychiat. Scand.* 50:202-218, 1974.
41. BUCK C Y COLS.: Season of birth among the sibs of schizophrenics. *Brit. J. Psychiat.* 132:358-360, 1978.
42. McNEIL: Season of birth among sibs of schizophrenics. *Acta Psychiat. Scand.* 54:267-274, 1976.
43. Birth Season and Schizophrenia. *British Medical Journal*. (6112):527-528. París, marzo 1978.
44. FRAISSE P: *Psychologie du rythme*. Presses Universitaires de France, 1974.