

Editorial

Dimensión tiempo en Pediatría

J. ARDURA

Catedrático de Pediatría. Universidad de Valladolid

En 1998, los editores de *Science* destacan las aportaciones científicas más relevantes que pueden tener gran repercusión en la Medicina. Entre ellas se citan: 1) los nuevos pasos en la etiología y tratamiento del cáncer; 2) los avances en la evaluación automática del DNA; 3) la caracterización de la proteína de membrana responsable del movimiento del potasio; y 4) los conocimientos sobre los ritmos circadianos⁽¹⁾. Reafirman la importancia de reconocer estas realizaciones como mayores, sabiendo que serán necesarios más datos para convencer a muchos, y que algunos nuevos datos pueden sorprender.

En 1647, Sanctorius construyó una gran balanza donde podía sentarse cada día, mientras tomaba las comidas. Así, durante 30 años anotó su peso y los cambios en su condición física. Y observó que su peso fluctuaba con un ritmo mensual, de forma paralela a la turbidez de la orina. Bakken recoge este documento en 1986⁽²⁾ para apoyar la evidencia de los cambios periódicos y rítmicos en la fisiología, o ritmos biológicos (RB); que ya el Eclesiastés anunciaba para todo tipo de acontecimientos y actividades del entorno humano.

En 1986, J.C. Silva presentó su tesis doctoral: "Aplicaciones del sistema Holter al registro continuo de la frecuencia y el ritmo cardíacos en el niño"; realizada en Valladolid bajo nuestra dirección. En el grupo de recién nacidos de este proyecto, la frecuencia cardíaca mostraba cambios no esperados para la información disponible a nuestro alcance. La ampliación de la búsqueda bibliográfica, nos abrió el mundo de la cronobiología, más allá de los rutinarios ritmos del cortisol y algunas otras hormonas. El impacto de su cuerpo de conocimiento, conceptos, fundamentos, métodos, parámetros, resultados, leyes y aplicaciones, nos llevó a una línea de exploración en el ámbito pediátrico, muy poco representado en la bibliografía. El contacto con el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Minnesota (F. Halberg); la colaboración

interdisciplinaria para el análisis matemático (M.A. Revilla); y la extensión a la biología de la melatonina (M.T. Agapito), propiciaron la superación de la curva de aprendizaje.

En 1991, J. Andrés culminó las primeras experiencias en su tesis: "Prevalencia y maduración de ritmos biológicos en niños sanos". Después llegaron los trabajos de J. Aldana (en niños pretérmino), I. Villamañán (trabajo sanitario a turnos), A. Muñoz (ritmos en la enfermedad).

En 1994, el Memorial Arce programó en Santander una Mesa Redonda sobre Cronobiología aplicada en Pediatría⁽³⁾; en la que aportamos, junto a las bases conceptuales, nuestra incipiente experiencia con la colaboración de A. Muñoz, acerca de sus trabajos sobre melatonina en el Departamento de Pediatría de la Universidad de Granada.

Convencidos del interés que tiene la valoración de la dimensión **tiempo**, el **periodo** y la **variabilidad**, en la búsqueda de nuevos conocimientos sobre la biología y patología del niño, hemos seguido esta línea durante 12 años (1986-1998).

A través de aportaciones a congresos^(4,5) y publicaciones en revistas nacionales⁽⁶⁻⁸⁾, hemos pretendido aportar novedad y suscitar controversia sobre el interés de aprovechar la información complementaria que brinda a la Pediatría el estudio del ritmo de todo tipo de variables biológicas y biofísicas. Como algunos consideran que la letra impresa nacional es evanescente, también dirigimos nuestro esfuerzo hacia la lengua inglesa⁽⁹⁻¹¹⁾, por si fuera mas leída por nuestros colegas que este medio que hoy nos acoge como propios.

El balance del 98 sobre los RB en nuestra Pediatría, paralelo al análisis que realiza *Science*, sobre las aportaciones relevantes en el contexto internacional, se concreta en la actividad que desarrollan grupos pediátricos en Santiago, La Coruña, Granada y Valladolid. Esperamos conocer los proyectos que el grupo de F. Ruza lleva a cabo en La Paz; y confiamos

en que la mancha de aceite se extienda de forma sostenida.

Cuando Laycock y Smith (1812-1876)⁽¹²⁾, establecieron las bases para indagar sobre los hechos de carácter **temporal** y **periódico**, los medios disponibles eran muy limitados. Ello explica el retraso en producirse la generalización del interés por los RB. En 1998, la tecnología permite obtener observaciones de muy diversas variables, de forma incruenta, fiable, sin esfuerzo, a intervalos horarios, de minutos o segundos y con margen de error muy bajo. Su depósito magnético y la interconexión de tecnología, hace posible su análisis estadístico de forma automática, con gran potencia y en el acto⁽¹³⁾. Ofreciendo la información al médico para sacar conclusiones y tomar decisiones inmediatas.

El recorrido entre Sanctorius, Laycock y Smith y el año 1998, está abonado por la creación de la Sociedad Internacional de Cronobiología, la aparición de publicaciones periódicas especializadas (*Chronobiología, International Chronobiology, J of Biological Rhythms*), y la profusión de congresos nacionales e internacionales. No obstante lo cual, han sido necesarios años para que la Medicina comience a beneficiarse de algo tan evidente y sencillo, como la valoración y análisis de la dimensión **tiempo**. En el camino, Halberg, avezado a la resistencia que ofrece la comunidad científica al cambio y a las nuevas ideas, utiliza esta elocuente advertencia de Montaigne: "Cuandoquiera que se ofrece una idea nueva, muchos dicen: probablemente no es verdad. Cuando se confirma dicen: sí, puede ser verdad, pero no es importante. Cuando su importancia se ha validado dicen: sí, seguramente es importante, pero ya no es nueva"...

La consideración de los RB en variables observadas de forma repetida en el tiempo (series temporales), han mostrado ser aplicaciones de utilidad en epidemiología (asma, infarto, depresión, ulcus duodenal); en el diagnóstico (GH, melatonina); el tratamiento (cronoterapéutica del cáncer) y en la prevención (cronorriesgo de hipertensión arterial). A diferencia de otras innovaciones, como el diagnóstico por imagen (tomografía computarizada, ecografía, resonancia magnética), las técnicas para estudios genéticos, la tomografía de emisión de positrones, etc., que requieren costosas inversiones en equipos y formación de personal en la técnica y la interpretación; el análisis de ritmos biológicos solamente requiere conocer los fundamentos de la variabilidad en el tiempo. Ya que los medios para obtener observaciones de una variable en un período de tiempo, se usan rutinariamente en

la clínica en todos los hospitales, los paquetes de análisis están disponibles a bajo coste en el mercado y los ordenadores son hoy día herramienta común a nuestro alcance.

Después de 12 años en esta convicción, no quisieramos dejar pasar la oportunidad que nos ofrece el balance de 1998 que realiza *Science*, para llevar al ánimo de nuestros colegas de la Sociedad de Pediatría, la utilidad de prestar viva atención a la información relacionada con los RB, cuyo incremento será relevante y creciente en los próximos años, en este aplastante y a la vez gozoso mundo de la ciberinformación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bloom FE. Breakthroughs 1998. *Science* 1998; **282** (5397):2193.
2. Bakken E. Chronobiology. A science in tune with the rhythms of life. *Chronobiology*, Minneapolis: 1986.
3. Ardura J y cols. Cronobiología aplicada en Pediatría. Mesa Redonda. *Bol Pediatr* 1994; **35**:89-126.
4. Martínez JV, Andrés J, Aldana J, Aragón MP, Breña ML, Ardu J. Cambios ultradianos en variables fisiológicas. XXII Reun. Anual AEP, Madrid, 29,30 Nov-1 Dic, 1990:195
5. Aragón MP, Aldana J, Breña ML, Hernández A, Cubillo A, Ardu J. Variabilidad fisiológica en el neonato. XXII Reunión Anual AEP, Madrid, 29,30 Nov-1 Dic, 1990:134
6. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Breña ML, Revilla MA. Valores de referencia basados en series temporales. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:333-340.
7. Aldana J, Revilla MA, Andrés J, Aragón MP, Ardura J. Efecto de la hiperbilirrubinemia sobre los ritmos biológicos en recién nacidos a término sanos. *An Esp Pediatr* 1998; **48**:389-394.
8. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Revilla MA, Aragón MP. Aplicaciones del análisis cronobiológico en patología pediátrica. Libro de ponencias I. XX Congreso Extraordinario Pediatría Torremolinos; 1998:327-331.
9. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Revilla MA. Development of Sleep-Wakefulness Rhythm in Premature Babies. *Acta Paediatr* 1995; **84**:484-489.
10. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Revilla MA, Aragón MP. Heart rate biorhythms changes during the first three months of life. *Biol Neonate* 1997; **72**:94-101.
11. Ardura J, Andrés J, Aldana J, Revilla MA, Cornelissen G, Halberg F. Computer analysis of environmental temperature, light and noise in intensive care: Chaos or chronome nurseries ?. *Medical Hypothesis* 1997; **49**:191-202.
12. Lavie P. Two 19th-Century Chronobiologists: Thomas Laycock and Edward Smith. *Chronobiol Internat* 1992; **9**:83-96.
13. Hermida RC, Fernández JR, Alonso I, Ayala DE, García L. Computation of time-specified Intervals for Hybrid Time Series with Non Equidistant Sampling, Illustrated for Plasma Growth Hormon. *Chronobiol Internat* 1997; **14**:409-424.