



Reloj biológico y ritmo circadiano



Lucía Carrasco Galán
Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

RELOJ BIOLÓGICO Y RITMO CIRCADIANO

LUCÍA CARRASCO GALÁN

Sevilla, 1-5 de Julio de 2019

Departamento de Fisiología

Revisión bibliográfica

Tutor: Pablo García Miranda

RESUMEN

Los ritmos circadianos engloban las funciones fisiológicas y los comportamientos que se consideran cíclicos y que se repiten cada 24 horas. Existen multitud de procesos mediados por el denominado “reloj biológico”, cuya pieza central es el núcleo supraquiasmático. Sin embargo, esta no es la única estructura de la que consta el sistema circadiano, también forman parte de él otras partes del Sistema Nervioso Central y los tejidos periféricos. La regulación de este mecanismo se debe en gran medida a los cambios de luz que un individuo sufre de forma habitual a lo largo del día, lo cual se ve reflejado en diversas fluctuaciones, entre las que destaca la secreción de melatonina al inicio de la noche, por su función principal como promotora del sueño. No obstante, la luz no es el único factor exclusivo del que depende el ciclo circadiano, existen otros aspectos inherentes al organismo o externos que pueden tener también consecuencias sobre este. Es imprescindible, además, nombrar el papel de los recientemente descubiertos “genes reloj”, que resultan elementos clave para el correcto funcionamiento de los ritmos circadianos. El conjunto de fenómenos circadianos es variado y, a pesar de que el ciclo vigilia-sueño sea el más conocido y notable, incluye otros que se dan de forma cíclica a lo largo del día como en la temperatura corporal, la secreción de hormonas, en los niveles de glucemia o de tensión arterial, entre otros. Por otro lado, las posibles desregulaciones del ciclo pueden conducir a diversas enfermedades, relacionadas tanto directamente con los fenómenos circadianos como indirectamente. Es por ello que el conocimiento del reloj biológico puede tener gran repercusión en la salud humana y ser un posible punto de regulación como prevención y tratamiento de enfermedades.

Palabras clave: circadiano, reloj biológico, gen reloj, melatonina y luz.

ÍNDICE

RESUMEN	1
PALABRAS CLAVE	1
ABREVIATURAS	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. OBJETIVOS.....	5
3. METODOLOGÍA.....	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
4.1. Mecanismo de regulación por luz.....	7
4.2. El núcleo supraquiasmático.....	9
4.3. Fundamento fisiológico del ciclo circadiano.....	12
4.3.1. Fisiología básica del sueño y el estado de vigilia.....	12
4.3.2. Mecanismos y neurotransmisores implicados en el ciclo vigilia-sueño.....	15
4.4. Bases genéticas del reloj biológico.....	16
4.5. Relojes circadianos en tejidos periféricos: osciladores periféricos.....	18
4.6. Variables que se modifican durante el ciclo circadiano.....	20
4.7. Efecto de factores internos y externos en el reloj biológico.....	22
4.7.1. Edad.....	23
4.7.2. Ceguera.....	25
4.7.3. Alimentación.....	26
4.7.4. Uso de dispositivos electrónicos.....	28
4.8. Modificaciones en el ciclo circadiano.....	29
4.8.1. Cronotipos.....	29
4.8.2. Patologías directa e indirectamente relacionadas con los ritmos circadianos.....	29
4.8.2.1. Trastornos circadianos del sueño	29
4.8.2.2. Trastornos metabólicos.....	33
4.8.2.3. Trastornos mentales.....	33
4.8.2.4. Cáncer.....	33
4.8.2.5. Inmunidad y el reloj biológico.....	34
4.9. Fármacos y su relación con el ciclo circadiano.....	34
4.9.1. Efecto de fármacos y su pauta de sobre el reloj biológico.....	34
4.9.2. Tratamiento farmacológico para los CRSD.....	35
4.9.2.1. Melatonina.....	35
4.9.2.2. Tasimelteón.....	36
5. CONCLUSIONES.....	37
6. BIBLIOGRAFÍA.....	38

ABREVIATURAS

- ADH: Hormona antidiurética o arginina vasopresina.
- ASP: Síndrome de avance de fase del sueño (“Advanced sleep phase”).
- AVP: (Equivale a ADH).
- cAMP: Adenosín monofosfato (AMP) cíclico.
- CRSD: Trastornos circadianos del sueño (“Circadian Rhythms Sleep Disorders”).
- DSP: Síndrome de retraso de fase del sueño (“Delayed sleep phase”).
- EEG: Electroencefalograma.
- EMA: “European Medicines Agency”.
- FDA: “Food and Drug Administration”.
- GABA: Ácido γ -aminobutírico.
- GnRH: Hormona liberadora de gonadotropina.
- LIG: Lámina intergeniculada.
- NPY: Neuropeptido Y.
- NREM: Sueño no REM (ver REM).
- NSQ: Núcleo supraquiasmático.
- PACAP: Polipéptido de la adenilato ciclasa de la pituitaria.
- POVL: núcleo preóptico ventrolateral.
- REM: Sueño de movimientos oculares rápidos (“rapid eye movement”).
- RHT: Vía retinohipotámica.
- SCN: “Suprachiasmatic nucleus”. Equivale en español a NSQ.
- VIP: Péptido intestinal vasoactivo.

1. INTRODUCCIÓN

El organismo humano se rige por fenómenos fisiológicos y conductuales que siguen un patrón cíclico o repetitivo que se conoce como ritmo o ciclo circadiano. Según la etimología, este concepto proviene del latín, concretamente de los términos “circa” y “dies”, que significan “alrededor de” y “día” respectivamente. Es por ello, que los denominados ritmos circadianos son aquellos que tienen un período aproximado de 24 horas. Estos ciclos aparecieron como respuesta a las fluctuaciones de temperatura y luz del ambiente, adaptándose así el organismo de la mejor forma posible a estos cambios y adecuando la fisiología y el comportamiento a estos factores externos (Carlson, 2006; Jagannath et al., 2017) (Figura 1).

Los ritmos biológicos que se pueden considerar como circadianos son: el ciclo vigilia-sueño, la liberación de ciertas hormonas, la regulación de la temperatura corporal, la presión arterial, el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010).

En los mamíferos, los ritmos circadianos son generados por un reloj biológico central localizado en una estructura hipotalámica llamada núcleo supraquiasmático (que se denominará en adelante como “NSQ”) situado en el sistema nervioso central, y por relojes localizados en las células de diversos tejidos, conocidos como osciladores periféricos (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010) (Figura 1).

En cuanto al NSQ, se ha comprobado que la lesión de este altera la mayoría de los ritmos circadianos, y la variación en la actividad de sus neuronas se relaciona con el ciclo día-noche, por ello, se puede afirmar que supone el principal elemento del reloj biológico. El núcleo supraquiasmático sincroniza los ritmos circadianos mediante dos vías: neural y neuroendocrina. Una de las moléculas que destaca en este proceso es la melatonina, que se secreta en la glándula pineal y es una neurohormona inductora del sueño (Carlson, 2006; Purves, 2010; Rosenwasser and Turek, 2015; Sollars and Pickard, 2015).

Cabe añadir que estos ciclos originados en el NSQ, presentan una duración de unas 25 horas, es decir, no es exactamente la misma que un día. Esto se mantendría así si no hubiera variaciones diarias regulares en el nivel de iluminación. Sin embargo, la luz del día, actúa como un sincronizador y reajusta el reloj a 24 horas. Este fenómeno se ve ligeramente modificado por la luz artificial y el uso de cortinas, persianas u otros métodos para oscurecer el ambiente. Si lo citado anteriormente no se emplease, probablemente nos iríamos a dormir más temprano y nos levantaríamos antes de lo que acostumbramos (Carlson, 2006; Poza et al., 2018; Waterhouse et al., 2012).

Aparte de las funciones rítmicas diarias que pudiera tener el NSQ, también se le pueden atribuir otras como indicador de la estación del año en la que nos encontramos. De esta forma si el período

de luz es considerablemente más corto de 12 horas, correspondería al invierno; y si supera las 12 horas sería verano (Carlson, 2006).

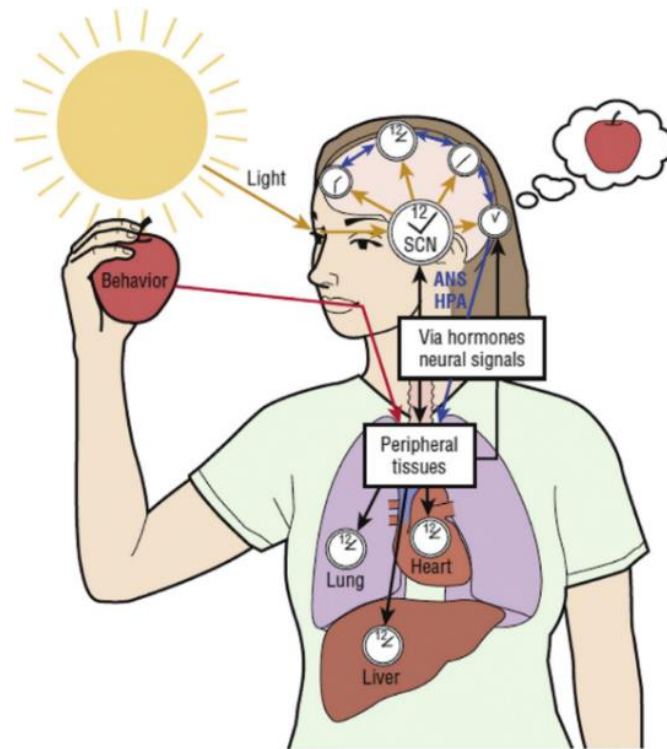


Figura 1. En esta imagen se pueden observar de forma esquematizada los procesos implicados en el ciclo circadiano. Se identifican los diferentes componentes del reloj: el núcleo supraquiasmático (con su denominación abreviada en inglés “SCN”) y los osciladores periféricos. Además, se pone en manifiesto la importancia de los factores externos como los estímulos lumínicos o ciertos comportamientos para la regulación del ritmo circadiano. Adaptado de Rosenwasser y Turek, 2015.

Resulta necesario mencionar que una regulación precisa de la sincronización del reloj biológico, incluyendo los osciladores periféricos y la pieza central, es crucial para el mantenimiento de un estado de salud físico y mental. Los deterioros de este sistema se relacionan con patologías de diversa índole como trastornos metabólicos, mentales o cáncer, entre otros (Jagannath et al., 2017; Sollars and Pickard, 2015).

A continuación, en las distintas secciones de este trabajo fin de grado, se procederá a explicar más detalladamente y a ampliar la información citada en este apartado.

2. OBJETIVOS

La finalidad general a la hora de llevar a cabo este trabajo fin de grado ha sido agrupar información relacionada con el ciclo circadiano y todo lo que este incumbe. A continuación, se expone un desglose de los objetivos detallados de este estudio:

- Realizar una revisión bibliográfica a partir de los conocimientos actuales concernientes a los ritmos circadianos.
- Estudiar el mecanismo fisiológico al cual se debe la existencia del denominado “reloj biológico” y los factores internos y externos que pueden modificarlo.
- Analizar cómo afectan los ritmos circadianos al desarrollo de ciertas patologías.
- Examinar cómo pueden modificar ciertos principios activos el ciclo día-noche y, por otro lado, la forma en la que éste puede afectar en el periodo óptimo de la toma de fármacos.
- Evaluar las posibilidades de tratamiento farmacológico para enfermedades específicas del ciclo circadiano.

3. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo, se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes fuentes de información, que se exponen a continuación.

En primer lugar, se emplearon libros de consulta que trataban o incluían capítulos de neurociencia para recopilar información básica acerca del fundamento fisiológico de los ritmos circadianos.

A continuación, se procedió a una búsqueda de artículos en la base de datos electrónica “PubMed” de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, desde febrero hasta mayo de 2019. Para ello, se emplearon las siguientes palabras de búsqueda: “circadian”, “circadian rhythm”, “biological clock” y “circadian clock”. Seguidamente, estos términos se combinaron con otros más específicos para la elaboración de los distintos apartados de este trabajo fin de grado. Algunas de estas palabras más concretas fueron: “suprachiasmatic nucleus”, “sleep”, “wakefulness”, “peripheral oscillators”, “circadian rhythm sleep disorders” o “melatonin”.

Se indican a continuación, los filtros que se utilizaron para obtener los artículos:

- Con diferencia menor a 5 años de la fecha de publicación con respecto a la fecha de búsqueda. De esta forma, se pretendió recopilar información actualizada. Este criterio se puso en práctica especialmente al principio de la búsqueda, cuando la información era más generalizada.
- Artículos de revisión (“review”).
- Artículos completos y de libre acceso (“full free text”).
- En español e inglés.

De todas estas fuentes de información citadas también se han podido obtener otras diferentes a partir de su bibliografía. Además, ha sido de gran utilidad consultar en diferentes páginas web especializadas.

En general, cabe mencionar que, al tratarse de un tema muy amplio, se ha pretendido recoger aquellos aspectos que resultan imprescindibles en un estudio de ritmos circadianos. No obstante, se ha decidido incluir otros apartados en esta revisión debido a que han resultado de mayor interés para la autora.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Mecanismo de regulación por la luz

Diferentes estímulos como los sonoros, alimentarios, cambios de temperatura o interacciones sociales contribuyen a que el ciclo circadiano funcione correctamente, es decir, que esté sincronizado. No obstante, el ciclo de luz-oscuridad de 24 horas que se da de forma natural en el ambiente, es la señal más importante para la regulación del reloj biológico en la mayoría de los mamíferos y también en otros vertebrados. El mecanismo por el cual la luz y la falta de esta modulan los ritmos circadianos se expone a continuación (Rosenwasser and Turek, 2015).

En primer lugar, es necesario saber que el estímulo lumínico y sus cambios se recogerán en la retina. Cabe destacar que los detectores de la luz en este caso no son ni conos ni bastones, como se podría esperar, sino que esta función la llevan a cabo un grupo de células ganglionares de la retina. A diferencia de los bastones y los conos, que se hiperpolarizan cuando son activados por la luz, estas células ganglionares funcionan de forma contraria. Contienen un fotopigmento llamado melanopsina, donde incide la luz y sirve para codificar la iluminación del ambiente. El efecto que produce la señal lumínica en estas células consiste en una despolarización (Purves, 2010; Sollars and Pickard, 2015).

Existen 5 tipos diferentes de células ganglionares fotorreceptoras (denominadas M1-M5) y cuyos axones se dirigen a diferentes áreas del cerebro. Destacan entre ellas las clases M1 y M2, que son las que se conectan con el NSQ, especialmente la primera, debido a que las células ganglionares de este tipo presentan una mayor cantidad de melanopsina y su respuesta a la estimulación lumínica es más acentuada (Sollars and Pickard, 2015).

El siguiente paso sería la transmisión de esta información al núcleo supraquiasmático, que se lleva a cabo mediante fibras que se proyectan directamente desde la retina. El conjunto de estas se denomina vía retinohipotalámica (RHT) y serían conexiones glutaminérgicas (Carlson, 2006).

La activación del núcleo supraquiasmático conlleva que sus neuronas transmitan información, en primer lugar, al núcleo paraventricular del hipotálamo, y que, posteriormente, se conduzca descendiendo hasta las neuronas simpáticas preganglionares en la zona intermediolateral en las astas laterales de la médula espinal torácica. Estas a su vez harán sinapsis con las neuronas de los ganglios cervicales superiores, llegando sus axones postganglionares a proyectarse hacia la glándula pineal, donde se producirá la síntesis de melatonina. Esta molécula, que es una neurohormona inductora del sueño, se secretará al sistema circulatorio donde podrá modular el ciclo circadiano (Carlson, 2006; Purves, 2010) (Figura 2).

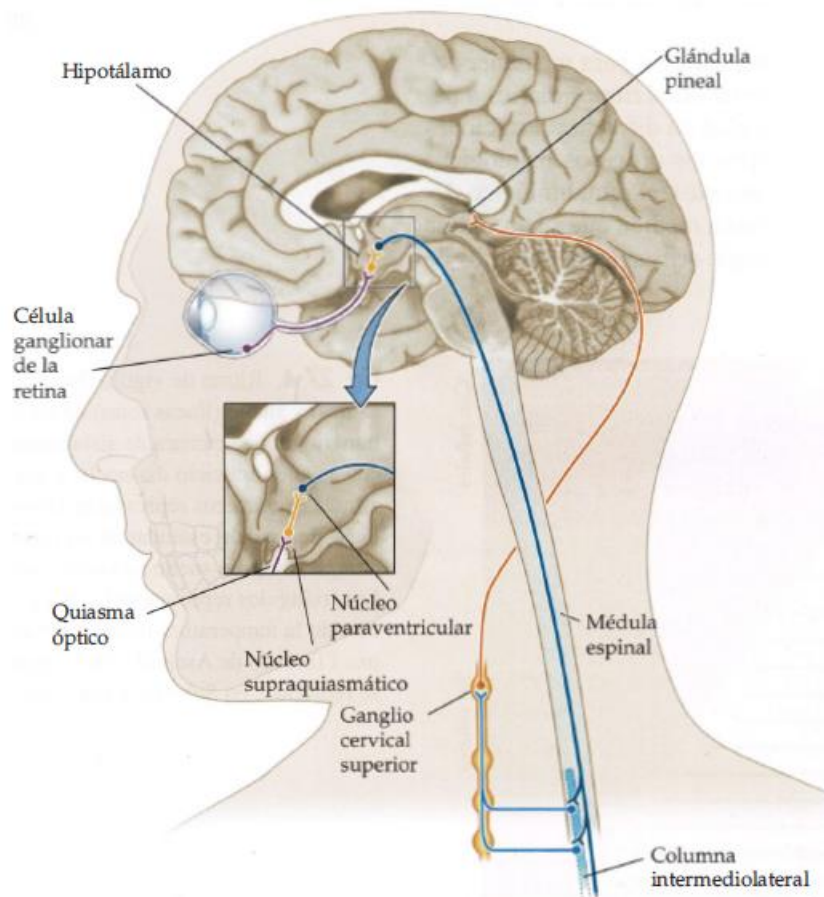


Figura 2. Circuito por el cual se procesan los estímulos lumínicos. Adaptado de Purves, 2010.

Además de la conexión directa entre la retina y el NSQ, existe otro modo de transmisión indirecta y secundaria mediante una estructura denominada lámina intergeniculada (LIG). Esto se debe a que la RHT se separa a la altura del quiasma óptico y dirige los axones de sus neuronas al NSQ por una parte y a la LIG por otra. Es por ello que, a través de este sistema, se produce una potencialización de la señal recibida por la retina. No obstante, se ha comprobado que el efecto de la LIG en condiciones naturales es más acusado que en los ensayos de laboratorio donde los cambios de iluminación son más bruscos. Cabe destacar que, a pesar que la LIG tiene una importante función que consiste en facilitar el inicio de un nuevo ciclo circadiano, no resulta una

estructura imprescindible para la regulación del reloj biológico (Carlson, 2006; Rosenwasser and Turek, 2015).

Por lo tanto, está demostrado que la luz, transmitiéndose tanto por la vía directa como por la indirecta, supone un elemento clave en el desarrollo del ciclo circadiano y, por ello, se puede clasificar como sincronizador (Carlson, 2006).

Por otro lado, también es necesario comentar que si un sujeto se expone a cambios de iluminación irregulares puede ser motivo de modificaciones en la sincronización de su reloj. Así, si hubiera una luz brillante después del anochecer, el ciclo circadiano vuelve atrás, como si todavía no fuera de noche. En cambio, si esa iluminación de alta intensidad citada tiene lugar cuando la noche ya ha avanzado, el reloj biológico se adelanta, simulando así el amanecer que todavía no se ha producido en realidad (Carlson, 2006; Sollars and Pickard, 2015).

No obstante, la luz, a pesar de ser un elemento muy significativo, no es completamente esencial para el funcionamiento del reloj biológico. A partir de diferentes estudios, se concluyó que incluso con privación de luz, el organismo humano continúa regulándose aproximadamente de la misma forma debido a su mecanismo intrínseco y a otros múltiples estímulos externos (Purves, 2010).

4.2. El núcleo supraquiasmático

El NSQ es una estructura localizada en la zona anterior del hipotálamo, concretamente justo por encima del quiasma óptico (Figura 3), de ahí su denominación. Está compuesto por una cantidad total de unas 20.000 neuronas interconectadas, distribuidas equitativamente en dos secciones, situada cada una en un hemisferio cerebral. Además, es de interés mencionar que estas partes, derecha e izquierda, del NSQ, en ciertas circunstancias pueden funcionar cada una como un reloj independiente (Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010).

A principios de los años 70, investigadores que trabajaban independientemente en dos laboratorios descubrieron que el principal reloj biológico de la rata se localizaba en el núcleo supraquiasmático. Se demostró que las lesiones en esta estructura, significaban una eliminación de los ritmos circadianos en cuanto a cuestiones de comportamiento y funciones endocrinas. Por un lado, Moore y Eichler estudiaron la pérdida del ritmo en la secreción de corticosterona en la corteza suprarrenal, mientras que Stephan y Zucker se centraron en observar el efecto en la actividad motriz y en el patrón de consumo de agua diario. Pocos años después, se siguió investigando sobre este aspecto, pero esta vez enfocándolo hacia los ciclos de sueño. Así, gracias a los trabajos de Ibuka y Kawamura y de Stephan y Nuñez se reforzó la teoría de que el NSQ es una pieza clave para el funcionamiento del reloj biológico, pues demostraron que las lesiones en esta zona deterioran la distribución diaria del sueño, provocando una repartición a lo largo de todo el día y la noche. No obstante, se observó que la cantidad de horas de sueño no se veía afectada.

En el estudio de Stephan y Nuñez se comprobó, además, que ocurría de forma similar en otros aspectos como fueron la ingesta de agua, la actividad física, la activación cortical y la temperatura cerebral. En todos los casos citados, los estudios se llevaron a cabo en ratas, aunque esta información descubierta se podría trasladar también al caso de la especie humana; siempre teniendo en cuenta que estos roedores tienen un comportamiento predominantemente nocturno, al contrario que en los humanos (Carlson, 2006; Ibuka and Kawamura, 1975; Moore and Eichler, 1972; Rosenwasser and Turek, 2015; Stephan and Nuñez, 1977; Stephan and Zucker, 1972).

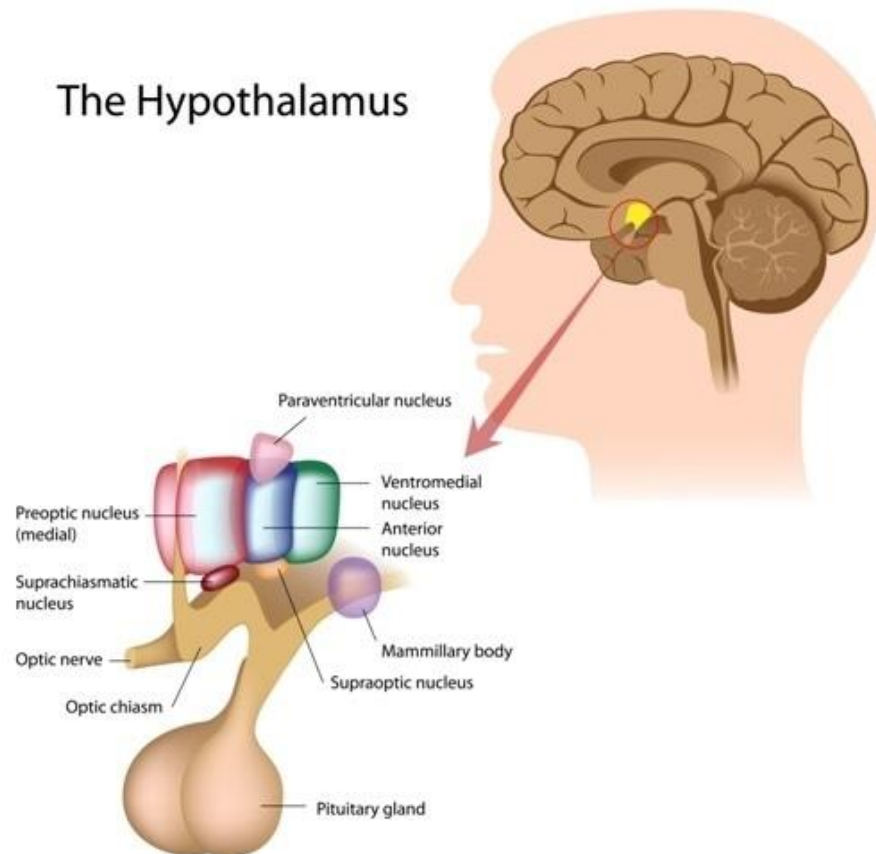


Figura 3. Partes del hipotálamo. Obsérvese la localización del núcleo supraquiasmático ("suprachiasmatic nucleus"), especialmente con respecto al quiasma óptico ("optic chiasm"). Adaptado de [https://www.news-medical.net/health/How-Does-the-Suprachiasmatic-Nucleus-\(SCN\)-Control-Circadian-Rhythm.aspx](https://www.news-medical.net/health/How-Does-the-Suprachiasmatic-Nucleus-(SCN)-Control-Circadian-Rhythm.aspx)

En las neuronas del NSQ, que se denominan células reloj ("clock cells"), se generan las señales circadianas. Dichas neuronas se coordinan e interactúan para dar respuestas de forma conjunta, a pesar de que funcionan a nivel individual. Este hecho se comprobó mediante diversos estudios que usaron diferentes modelos in vitro, incluyendo registro electrofisiológico y monitorización óptica de cultivos de células y tejido del NSQ. Además, el NSQ presenta células de la glía, que también pueden contribuir a la función de "marcapasos circadiano" (Rosenwasser and Turek, 2015; Welsh et al., 2010).

Las células reloj se distribuyen en dos regiones: ventral y dorsal. Estas se diferencian en su contenido neuroquímico: en la zona ventral se emplean como neurotransmisores GABA (ácido γ -aminobutírico) y VIP (péptido intestinal vasoactivo), mientras que en la zona dorsal serían GABA y ADH (hormona antidiurética, también denominada arginina vasopresina o AVP) (Rosenwasser and Turek, 2015; Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010)

Estas “células reloj” del NSQ se consideran especiales debido a los siguientes aspectos:

- Reciben información lumínica directamente de la retina, como se ha explicado anteriormente, lo cual permite mantenerse sincronizadas en el ciclo día-noche (Welsh et al., 2010).
- Presentan diferentes mecanismos para que permanezca la sincronización incluso si se mantuviera un constante estado de oscuridad (Welsh et al., 2010).
- Generan un ritmo circadiano pronunciado en la frecuencia de descargas neuronales, que permite mantener sincronizadas todas las células del organismo, a pesar de la variedad de vías directas e indirectas que se emplean para la conexión entre el NSQ y los tejidos (Welsh et al., 2010).

Algunos de los mecanismos que emplean las células del NSQ para posibilitar el mantenimiento de los ritmos circadianos son:

- Despolarización de membrana (Welsh et al., 2010).
- Variaciones en la concentración de calcio intracelular: el ritmo de las descargas neuronales o sinapsis propio de las células del NSQ es dependiente de calcio (Welsh et al., 2010).
- AMP cíclico (cAMP), que actúa como segundo mensajero (Welsh et al., 2010)
- Transcripción de los denominados “genes reloj”, que es dependiente de los tres elementos nombrados anteriormente (Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010). Cabe mencionar que este tema se expone más detalladamente en el apartado de “Bases genéticas y moleculares del reloj biológico”.
- Otros elementos: estudios recientes sugieren que se puede mantener la sincronización intercelular mediante las uniones gap, las conexiones con las células gliales o señales locales capaces de difundir (Rosenwasser and Turek, 2015).

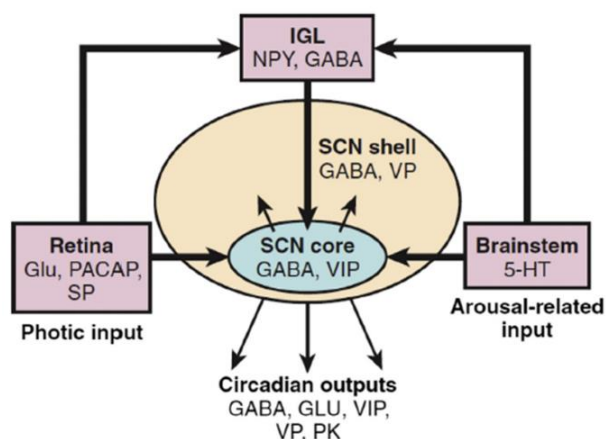


Figura 4. Visión general de las aferencias y eferencias del núcleo supraquiasmático. Se complementa nombrando los principales neurotransmisores empleados en cada vía. Adaptado de Rosenwasser y Turek, 2015.

El NSQ recibe información de diversas zonas y a través de diferentes neurotransmisores que se exponen a continuación (Poza et al., 2018; Welsh et al., 2010) (Figura 4):

- Vía retinohipotalámica (RHT): mediante glutamato, PACAP (polipéptido de la adenilato ciclasa de la pituitaria) y sustancia P (Rosenwasser and Turek, 2015; Welsh et al., 2010).
- Lámina intergeniculada (LIG): a través de Neuropéptido Y (NPY) y GABA (Rosenwasser and Turek, 2015).
- Núcleos medios del rafe: por vías serotoninérgicas (Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010).

Por otro lado, el NSQ, como pieza central del reloj biológico, tiene la capacidad de dirigir información a otras localizaciones del organismo y, con ello, puede sincronizar los osciladores que se encuentran en otras estructuras del cerebro (principalmente en tálamo e hipotálamo) y en los tejidos periféricos (Hood and Amir, 2012; Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010).

4.3. Fundamento fisiológico del ciclo circadiano

4.3.1. Fisiología básica del sueño y estado de vigilia

Los estados de sueño y vigilia se caracterizan por un patrón de actividad mental, un comportamiento y respuestas al ambiente diferentes. Además, fue de gran utilidad descubrir que presentan perfiles distintos en el registro del electroencefalograma (EEG) y que cada uno se rige por un entorno neuromodulador específico (Siclari and Tononi, 2017).

La vigilia se suele definir como un conjunto de estados conductuales en los cuales los animales muestran actividad motora voluntaria como respuesta a los correspondientes estímulos internos y externos. Ciertos autores la asocian con la consciencia en el ser humano, cuya existencia se duda

en otros animales. Durante la vigilia, el EEG de una persona normal muestra dos patrones básicos de actividad: alfa (característica del descanso) y beta (propia del estado de alerta) (Carlson, 2006; Purves, 2010; Scammell et al., 2017).

Por otro lado, el sueño se ha asociado tradicionalmente con niveles bajos de actividad cerebral y una disminución en la transmisión de información sensorial. No obstante, recientemente este pensamiento ha cambiado y se ha procedido a realizar estudios de los mecanismos neurales que lo median (Scammell et al., 2017).

Mediante el análisis del electroencefalograma del estado del sueño se ha observado que no es un proceso homogéneo y que existen dos tipos (Figura 5), que se van alternando a lo largo del tiempo en el cual una persona permanece dormida (Hall and Guyton, 2016; Waterhouse et al., 2012):

- Sueño no REM (NREM). Se divide en 4 fases, que se denominan de la siguiente forma (Bryant et al., 2004; Carlson, 2006; Hall and Guyton, 2016; Purves, 2010):

- Estadio I: somnolencia, presenta ondas theta.

- Estadio II: sueño leve.

- Estadio III: sueño de moderado a profundo.

- Estadio IV: nivel más profundo de sueño, que se caracteriza por la presencia de ondas delta, que también puede comenzar en la fase anterior.

Es necesario aclarar que existe cierta controversia entre los autores en cuanto al término de sueño de ondas lentas, ya que algunos nombran así al conjunto del sueño no REM, otros a la fase IV y por último también los hay que citan de esta forma los estadios con ondas delta, es decir, III y IV (Bryant et al., 2004; Carlson, 2006; Hall and Guyton, 2016; Purves, 2010).

- Sueño de movimientos oculares rápidos o sueño paradójico (sueño REM, por su denominación en inglés “rapid eye movement”). Destaca por la presencia de actividad onírica, que es lo que lo diferencia de manera más notable del estado de vigilia. Es curioso mencionar que, como consecuencia de los sueños y para evitar posibles lesiones, la actividad muscular se encuentra reprimida. En el encefalograma del sueño REM se podrán observar cierta actividad theta y actividad beta (Bryant et al., 2004; Carlson, 2006; Hall and Guyton, 2016; Purves, 2010; Scammell et al., 2017).

Como ya se ha comentado, los tipos de sueño se van alternando a lo largo del periodo en el que el sujeto se encuentra dormido. Tienen lugar en ciclos de una duración aproximada de unos 90 minutos que comienzan por el sueño no REM y continúan con el sueño REM. El episodio de sueño paradójico suele ocupar entre 20 y 30 minutos en cada ciclo y en una noche en la que se

duerma unas 8 horas suele repetirse unas 4 o 5 veces. Es relevante mencionar que en la primera mitad de la noche estarán más presentes las fases III y IV del sueño no REM, mientras que en la segunda parte los periodos de sueño REM serán más prolongados (Carlson, 2006; Purves, 2010; Waterhouse et al., 2012).

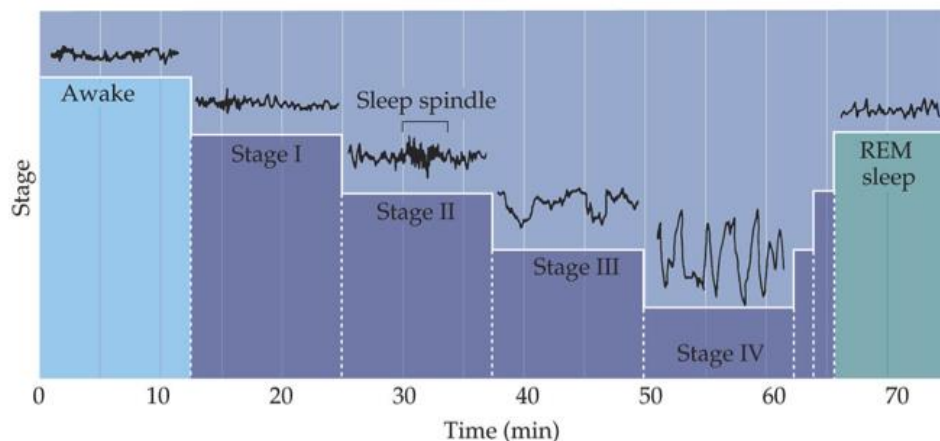


Figura 5. Registros de EEG en las diferentes fases del ciclo vigilia-sueño durante la primera hora de transición entre ambos estados. La altura de las barras indica los niveles de consciencia del individuo en las distintas etapas. Se señalan además los husos del sueño (“sleep spindle”), que representan descargas periódicas de actividad y surgen como resultado de las interacciones entre las neuronas talámicas y corticales. Obsérvese como aumenta la amplitud y disminuye la frecuencia de las ondas a lo largo de los diferentes estadios del sueño no REM, y la similitud entre las ondas de vigilia y las del sueño REM. Adaptado de Purves, 2010.

A continuación, se expone una comparación entre los dos tipos de sueño (Tabla 1):

	Sueño no REM	Sueño REM
Tipo de ondas (EEG)	EEG sincronizado (ondas lentas)	EEG desincronizado (ondas rápidas, irregulares)
Movimientos oculares	Lentos o ausentes	Rápidos
Respuesta motora	Ligeramente disminuida	Bloqueada
Frecuencia cardíaca	Disminuidos	Similar a la vigilia
Respiración		
Presión arterial		
Índice metabólico		
Temperatura corporal		
Actividad metabólica Cerebral		
Actividad genital	Ausente	Aumentada
Presencia de sueños	No	Sí

Tabla 1. Comparación entre las características de los dos tipos de sueño (Carlson, 2006; Hall and Guyton, 2016; Purves, 2010).

4.3.2. Mecanismos y neurotransmisores implicados en el ciclo vigilia-sueño

El mecanismo por el cual tienen lugar los procesos de sueño y vigilia resulta muy complejo por la gran cantidad de estructuras y moléculas implicadas. Es necesario mencionar, además, que para que se mantenga el ciclo vigilia-sueño correctamente se activará o suprimirá la estimulación de sistemas neurales concretos, como se explica a continuación (Purves, 2010) (Tabla 2).

Tanto para el sueño como para la vigilia, unas de las células con mayor implicación son las neuronas talamocorticales, que recibirán información de otras zonas cerebrales (Tabla 2), pero a su vez realizan sinapsis con células piramidales corticales. Estas neuronas presentan dos estados electrofisiológicos, correspondientes a dos situaciones: cuando un individuo está dormido y cuando se encuentra despierto. Serían los siguientes (Blumberg et al., 2014; Purves, 2010):

- Oscilador o de descarga: que se caracteriza por una hiperpolarización, lo que supone un cese en la transmisión de la información hacia la corteza y, con ello, se desarrolla el sueño (Purves, 2010).
- Tónicamente activo o de disparo: de forma contraria al anterior, aquí se produce una despolarización, que conlleva la estimulación de la corteza y, por tanto, el establecimiento de la vigilia (Purves, 2010).

Este sistema funciona como un interruptor o con un fenómeno de “flip-flop”, es decir, se establece un estado y tras un periodo de tiempo cambia radicalmente al otro. Además la instauración de uno ellos supone que el otro no pueda tener lugar de forma simultánea (Blumberg et al., 2014).

Estructura responsable de la estimulación de neuronas talamocorticales	Neurotransmisor implicado	Vigilia	Sueño REM	Sueño no REM
Núcleos colinérgicos de la unión mesencefalopontina (protuberancia)	Acetilcolina	Activo	Activo	Disminuido
Locus coeruleus	Noradrenalina	Activo	Disminuido	Disminuido
Núcleos del rafe	Serotonina	Activo	Disminuido	Disminuido
Núcleo tuberomamilar	Histamina	Activo	Disminuido	Disminuido
Neuronas orexigénicas (hipotálamo)	Orexina	Activo	Disminuido	Disminuido

Tabla 2. Recopilación de neurotransmisores y estructuras implicadas en la vigilia. (Carlson, 2006; Cerri et al., 2017; Purves, 2010; Saper and Fuller, 2017)

En el siguiente esquema se recogen las distintas estructuras implicadas en la regulación del ciclo vigilia-sueño y cómo se vinculan entre ellas (Figura 6):

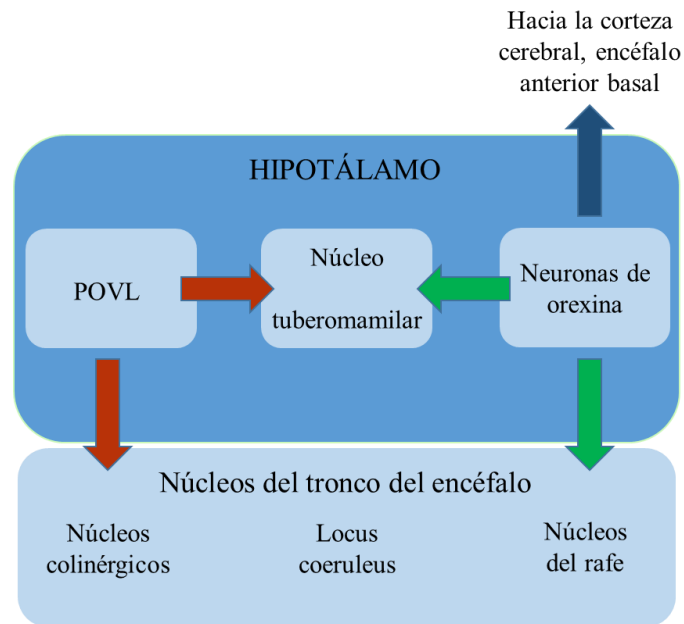


Figura 6. Esquema de conexiones entre las estructuras responsables de la regulación del ciclo sueño-vigilia. Las flechas rojas indican inhibición mientras que las verdes son de estimulación. Es necesario mencionar que el neurotransmisor por el que el núcleo preóptico ventrolateral (POVL) realiza la regulación es el GABA Adaptado de Purves, 2010.

4.4. Bases genéticas del reloj biológico

En los últimos años, se ha comenzado a reconocer y dar importancia al papel de los genes reloj (“clock genes”) en la regulación circadiana y concretamente en lo relacionado con el estado de salud, debido a su vinculación directa con diversas enfermedades que se expondrán en apartados posteriores (Welsh et al., 2010).

El mecanismo molecular del reloj circadiano se estudió por primera vez en la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*). Posteriormente, se profundizó sobre esta materia y se extendió este conocimiento a los mamíferos. Estos estudios pioneros identificaron tres alelos mutantes de un único gen, denominado “per” o periodo, capaces de aumentar o disminuir el período circadiano o incluso de eliminar el ritmo de dicha mosca (Purves, 2010; Sollars and Pickard, 2015).

Antes de continuar, resulta necesario indicar que los nombres de las proteínas que se mencionan se escriben en mayúsculas mientras que sus correspondientes genes tendrán la misma denominación, pero en minúscula.

Tras los primeros ensayos realizados, se descubrieron 4 tipos de proteínas implicadas en la regulación del reloj biológico (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Purves, 2010):

- 2 activadoras: llamadas “CLOCK” (“circadian locomotor output cycles kaput”) y “BMALL1” (“brain and muscle, ARNT-like”).

- 2 represoras: denominadas “PER” (“period”, de la cual hay 3 tipos) y “CRY” (“cryptochrome”).

Aunque también participan quinasas y fosfatasa para regular la localización y estabilidad de estas “proteínas reloj” (Purves, 2010; Sollars and Pickard, 2015).

La regulación de estos genes se realiza mediante asas o bucles de retroalimentación que se repiten cada 24 horas, de ahí la duración constante del ritmo circadiano. El proceso comienza por la mañana, mediante la estimulación térmica y lumínica, se inicia la transcripción de los genes *clock* y *bmal1*, dando lugar a la generación de las proteínas activadoras CLOCK y BMAL1. Cuando la concentración de estas es lo suficientemente alta, forman dímeros que difundirán al núcleo. Estas estructuras se unen a secuencias de ADN reguladoras (cajas E), produciendo así la estimulación de la transcripción de los genes *cry* y *per*. De esta forma se generarán las proteínas CRY y PER, que se desplazarán al citoplasma. De forma similar al de las proteínas activadoras, se forman dímeros CRY-PER que difunden al núcleo, lo cual sucederá al comienzo de la noche. Allí las funciones de cada una de las proteínas serán distintas, pero con un objetivo común: suspender la transcripción de sus propios genes. Por un lado, PER estimulará la transcripción y traducción de los genes que dan lugar a las proteínas CLOCK y BMAL1. Y por otro lado, CRY se unirá los dímeros formados de las proteínas activadoras inhibiendo así la capacidad de estos para inducir la síntesis proteica nombrada anteriormente (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Jagannath et al., 2017; Purves, 2010; Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010).

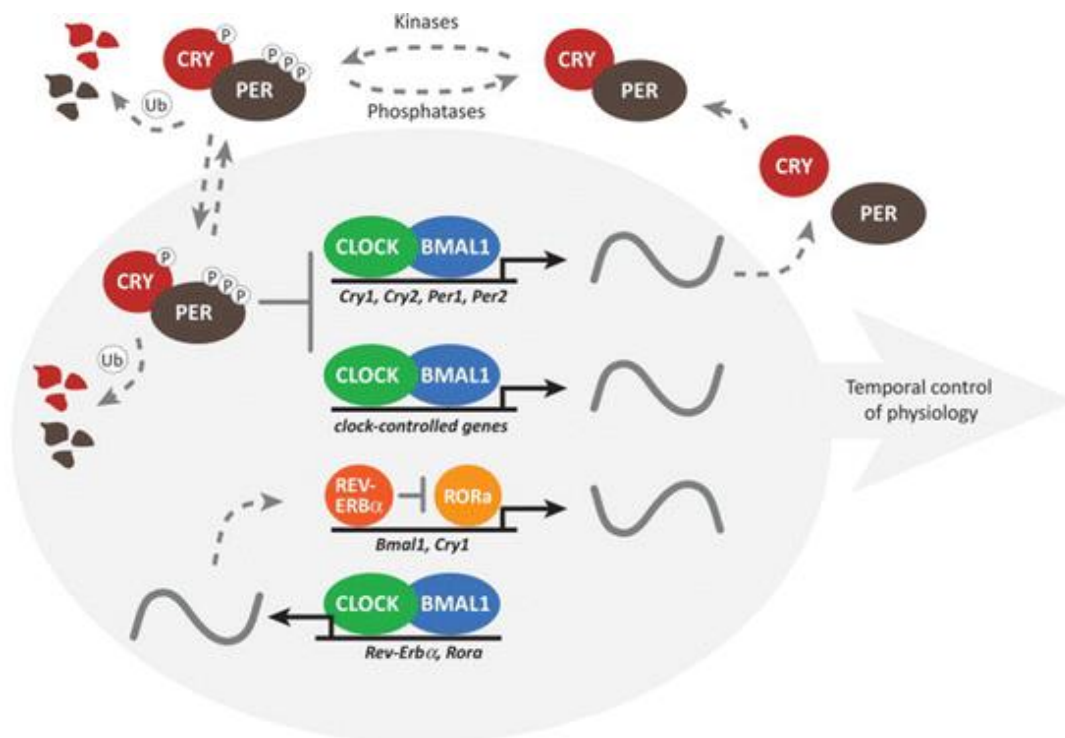


Figura 7. Mecanismo de regulación de transcripción de genes reloj. Adaptado de Sollars y Pickard, 2015.

Por otra parte, existe otro mecanismo además del que se ha explicado que contribuye a mantener la precisión del reloj circadiano. Este consta de un regulador positivo (ROR) y otro negativo (REV-ERB α) (Sollars and Pickard, 2015; Welsh et al., 2010) (Figura 7).

En general, la genética circadiana debe concebirse como una red formada por múltiples genes interconectados, en cuanto a la estimulación o supresión de su transcripción (Welsh et al., 2010).

Como ejemplo de la importancia de estos genes se puede mencionar que la mutación en el gen *per2* es responsable del síndrome familiar de avance de fase del sueño. Este trastorno, del cual se hablará más adelante, provoca un avance de 4 horas en los ritmos del ciclo de sueño y de temperatura (Carlson, 2006).

4.5. Relojes circadianos en tejidos periféricos: osciladores periféricos

El reloj biológico no consta exclusivamente de una estructura, como se podría pensar tras haberle conferido tanta importancia al NSQ en los primeros estudios del ritmo circadiano, sino que también incluye otras zonas del Sistema Nervioso Central y los tejidos periféricos. A estos últimos se les suele denominar como osciladores periféricos y se reparten por multitud de localizaciones en el organismo, o incluso según algunos autores, en todas las células. Es cierto que el NSQ en la mayoría de ocasiones actúa como organizador de ellos, pero también puede ocurrir que se autorregulen como respuesta a estímulos específicos (Jagannath et al., 2017; Rosenwasser and Turek, 2015; Sollars and Pickard, 2015).

El NSQ se conecta con los osciladores periféricos por dos vías: neural y neuroendocrina, aunque numerosos expertos coinciden en que también pueden considerarse otras vías indirectas: horario de alimentación, actividad motora, secreción de corticosterona o temperatura corporal, etcétera. (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Jagannath et al., 2017; Rosenwasser and Turek, 2015; Saini et al., 2015; Schibler et al., 2015).

Los osciladores periféricos no tienen la capacidad de percibir directamente los cambios de luz, pero sí indirectamente a través del NSQ. Por ello, se dice que su ritmicidad y sincronización depende de esta estructura hipotalámica. No obstante, todavía el mecanismo de los tejidos periféricos presenta detalles desconocidos (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Sollars and Pickard, 2015).

Por otra parte, la actividad de los osciladores periféricos puede complementar la del NSQ, ya que se ha comprobado que contribuyen a la sincronización del reloj mediante hormonas periféricas y señales metabólicas, entre otros elementos (Rosenwasser and Turek, 2015).

Por otro lado, a raíz del estudio de los genes reloj se ha comprobado que estos no solo se encuentran presentes en la pieza central del marcapasos circadiano (NSQ), como se pensó en un

principio, sino que también están incluidos en el genoma de las células del encéfalo y de tejidos periféricos (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Hood and Amir, 2012; Sollars and Pickard, 2015).

Se ha comprobado que hay ciertos estímulos externos, como pueden ser los horarios de alimentación o la administración de glucocorticoides, que afectan con mayor intensidad a los ciclos circadianos en tejidos periféricos que a las señales que genera el NSQ. Por ello se ha supuesto que, bajo ciertas condiciones metabólicas o fisiológicas, el control local del ritmo de los osciladores periféricos se puede desacoplar del control del NSQ, para adaptarse a condiciones particulares sin afectar al reloj central. Debido a esta capacidad de flexibilidad de los osciladores periféricos, se pueden optimizar las respuestas celulares. Una vez cesadas estas características especiales, el tejido retornaría a su patrón cíclico normal y pautado por el NSQ (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010).

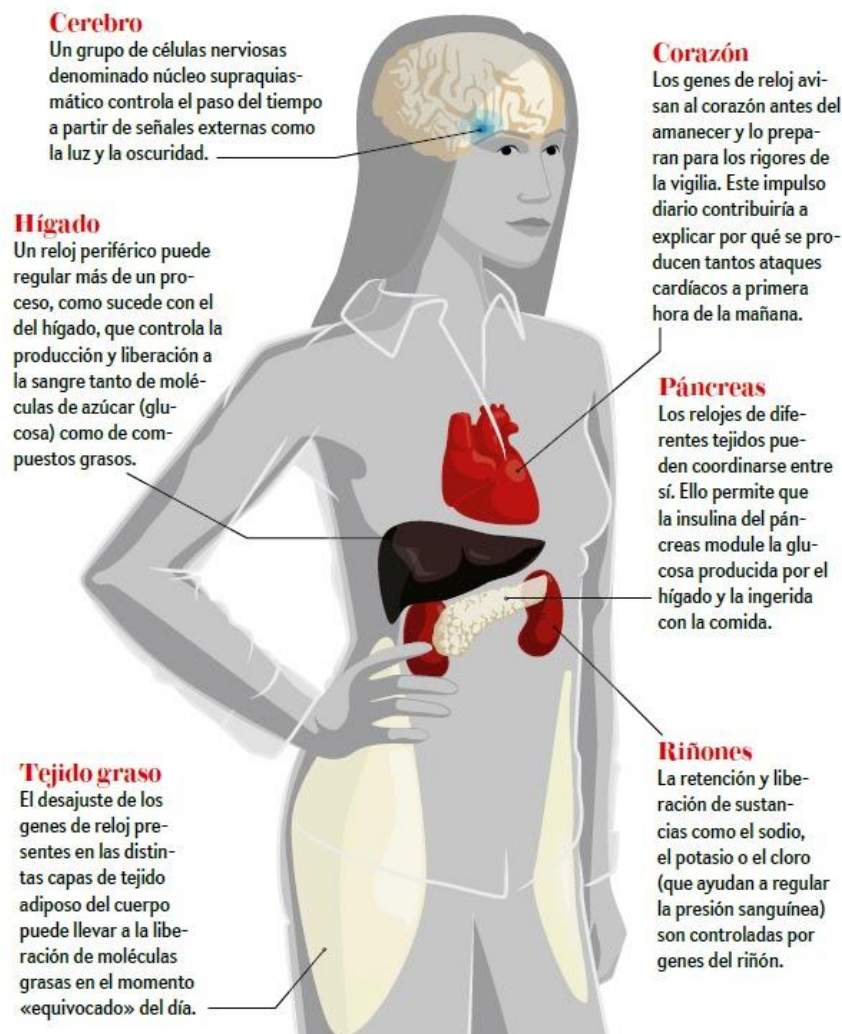


Figura 8. Tejidos periféricos y ritmos circadianos. En la imagen se muestran diferentes osciladores periféricos con un breve comentario de las actividades cíclicas que se realizan en ellos. Se menciona además la pieza central o marcapasos del reloj biológico (NSQ). Adaptado de <http://ramanujan25449.blogspot.com/2016/03/nuestros-relojes-biologicos-2.html>

Algunos tejidos a destacar en cuanto a su actividad circadiana son el corazón, los riñones, los pulmones, la piel, el hígado y el páncreas (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Hood and Amir, 2012) (Figura 8).

4.6. Variables que se modifican durante el ciclo circadiano

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la transcripción y traducción de genes reloj se ve modificada con el ciclo, y puede ser causa, a su vez, de la fluctuación de los demás factores.

Dos de los aspectos más comunes a la hora de hablar de ciclos circadianos son la variación de la temperatura y de la secreción de melatonina. Pero existen muchas otras oscilaciones como el ciclo sueño-vigilia, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la generación de orina, la producción de numerosas hormonas o de citoquinas, o los niveles de factores celulares energéticos. Algunas de las hormonas más significativas que presentan un ritmo circadiano son la insulina, el cortisol, la adrenalina, las hormonas tiroideas, la hormona de crecimiento y la melatonina (Duffy et al., 2015; Paschos and FitzGerald, 2017; Purves, 2010; Saini et al., 2015; Waterhouse et al., 2012).

A continuación, se expondrán algunos ejemplos ilustrativos de las modificaciones de diferentes factores debido a su regulación por ritmos circadianos (Figura 9).

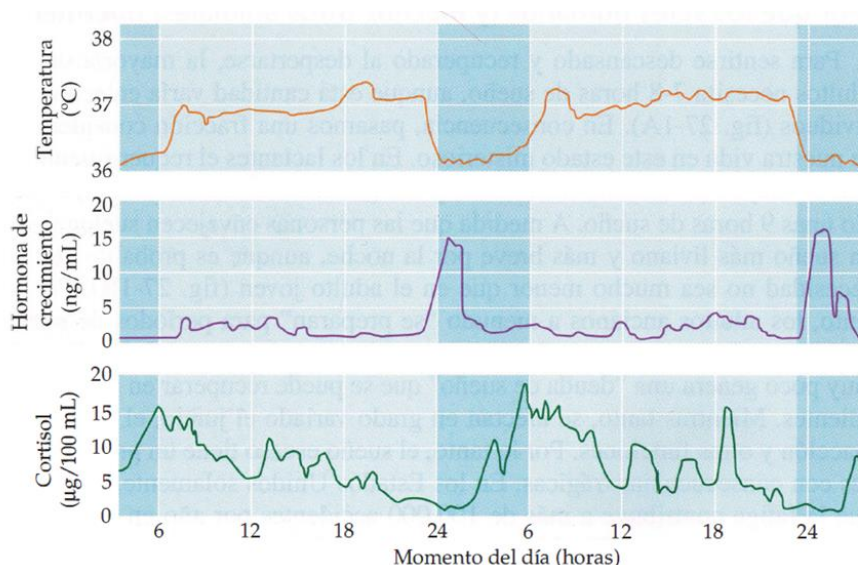


Figura 9. Patrones de ritmo circadiano de la temperatura corporal y de la secreción de la hormona de crecimiento y del cortisol. Se puede apreciar como sus niveles están muy ligados a los ciclos de luz-oscuridad. La temperatura corporal desciende por la noche mientras que, en la hormona de crecimiento, muestra sus niveles más elevados. En cuanto al cortisol, que se relaciona con el estrés, aumenta por la mañana y se mantiene elevado varias horas. Adaptado de Purves, 2010.

La temperatura corporal tiende a presentar valores más elevados durante el día. La mayor actividad física y mental diurna contribuye a este hecho. Por el contrario, por la noche la temperatura disminuye ya que el individuo suele permanecer más inactivo y quieto. De esta

forma, el pico de temperatura máxima suele darse entre las 16 o 18 horas y el mínimo sobre las 4 o 5 horas. La variación térmica sigue un patrón aproximadamente simétrico en cuanto a su aumento y descenso de valores. Por otra parte, los niveles de temperatura corporal pueden afectar a ciertos comportamientos, como es el caso del sueño. Si la temperatura se encuentra baja o en una tendencia de descenso, como ocurre por la noche, el sujeto tendrá una mayor facilidad para quedarse dormido. Ocurre lo opuesto para despertarse, resulta más simple si la temperatura está elevada o incrementando (Waterhouse et al., 2012).

Otro patrón que puede ser útil nombrar y de gran importancia es el de la melatonina. Como se ha explicado anteriormente, su producción es dependiente de las variaciones del grado de luminosidad. Concretamente, su síntesis se inicia al oscurecer y alcanza su nivel máximo sobre las 2-4 horas de la madrugada, coincidiendo aproximadamente con el valor mínimo de temperatura corporal (Figura 10). Esta relación no resulta casualidad, sino que la melatonina se considera como un sincronizador endógeno y una molécula cronobiótica, ya que es capaz de regular y reajustar los ritmos circadianos tanto en el reloj central como en tejidos periféricos. La melatonina está implicada en el ritmo circadiano de la temperatura corporal; la secreción de cortisol, gonadotropina e insulina; la presión arterial o el ciclo vigilia-sueño, entre otros muchos mecanismos del organismo (Poza et al., 2018; Purves, 2010; Tordjman et al., 2017; Waterhouse et al., 2012).

La presión arterial también presenta un ritmo cíclico de 24 horas. Esto quiere decir que sus valores oscilan; siendo menores por la noche, mientras que, a primera hora de la mañana, antes de levantarse, sufren un gran aumento. Por ello, es común que los eventos cardiovasculares tengan lugar en este momento (Rahman et al., 2018; Xie et al., 2015).

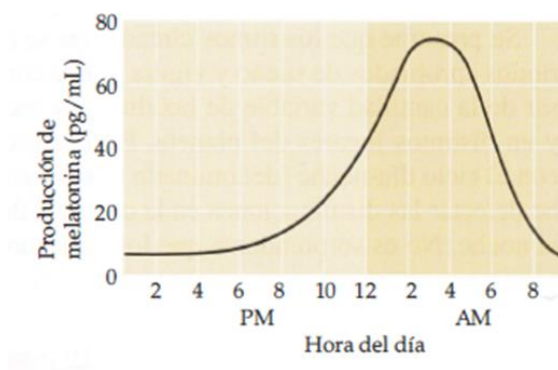


Figura 10. Perfil circadiano de la producción de melatonina. Obsérvese como su secreción se da únicamente por la noche y el pico máximo tiene lugar entre las 2-4 de la madrugada. Adaptado de Purves, 2010.

En general, muchas de las moléculas generadas en el organismo presentan o dependen de un ritmo circadiano, lo que conlleva que también numerosos procesos que se llevan a cabo a diario estén

controlados por el reloj biológico. En la siguiente imagen se pretende mostrar algunos de los acontecimientos más destacables de estas variaciones en el ciclo circadiano (Figura 11).

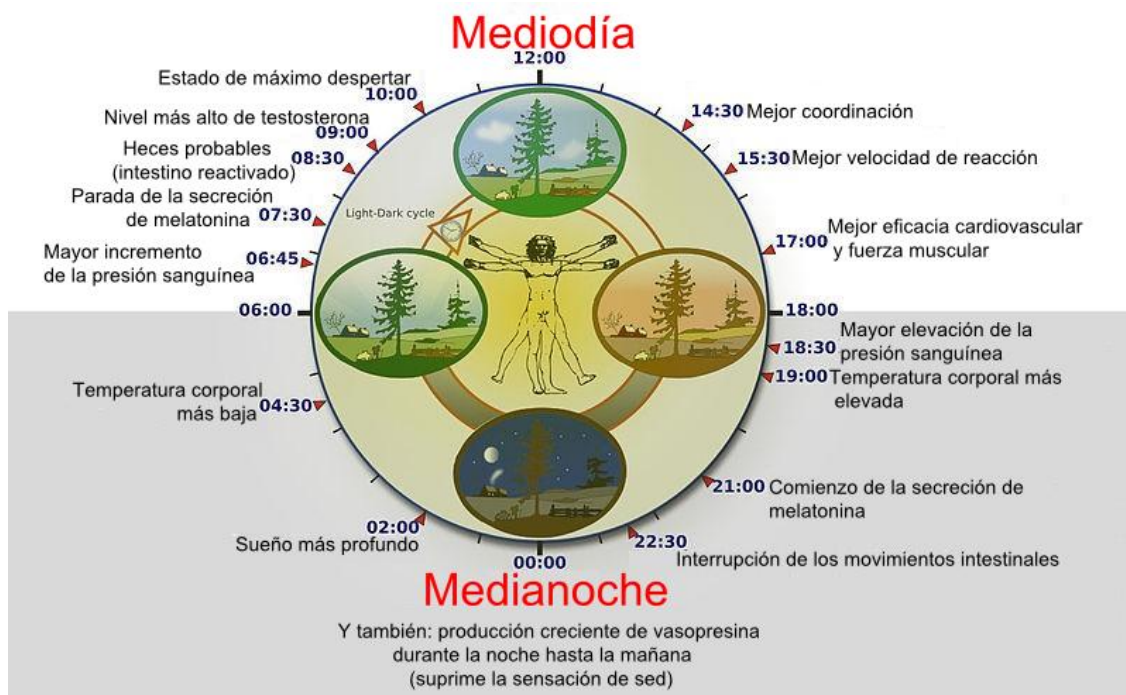


Figura 11. Ejemplos de procesos del organismo que sufren oscilaciones a lo largo del día, debido a su carácter circadiano. Adaptado de https://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Biological_clock_humanNycthemeralVe rsion_Espa%3%B1ol.png

4.7. Efecto de factores internos y externos en el reloj biológico

En apartados anteriores ya se ha mencionado la importancia que presentan los factores tanto internos como externos en la regulación del ciclo circadiano.

En cuanto a aspectos internos, son aquellos inherentes al organismo. Un ejemplo podría ser la edad del individuo, que afecta de forma notable al ciclo circadiano a lo largo de la vida. Además, también resulta curioso el caso de las personas completamente ciegas, ya que carecerán del estímulo lumínico y podría suponerse que su reloj estuviera desajustado (Purves, 2010; Salva et al., 2017; Waterhouse et al., 2012).

Por otro lado, es importante nombrar el concepto de “zeitgeber” que es un término alemán, que se puede traducir como “sincronizador” o “marcador de tiempo” y se refiere a aquellos factores ambientales que pueden tener efecto en la regulación del ritmo circadiano y concretamente pueden reiniciar el ciclo. El de mayor relevancia, como ya se ha descrito en numerosas ocasiones es la luz, pero existen otros como son: la dieta, los horarios de comidas, la actividad física, la temperatura, las interacciones sociales o más recientemente también el uso de aparatos

electrónicos (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Carlson, 2006; Hood and Amir, 2012; Salva et al., 2017; Waterhouse et al., 2012).

En este apartado se profundiza en algunos de estos factores que afectan en mayor o menor medida al funcionamiento del reloj biológico.

4.7.1. Edad

Resulta razonable pensar que los ritmos circadianos no son exactamente iguales a lo largo de toda la vida. Especialmente si tratamos sobre la cantidad de horas de sueño y la distribución de estas. El mejor ejemplo para ilustrarlo es la comparación entre los casos de un recién nacido, el de un adolescente y el de una persona de edad avanzada (Figura 12).

En primer lugar, hay que centrarse en los recién nacidos. Estos, no reflejan un ritmo circadiano definido hasta unos meses después de su nacimiento, lo cual se puede observar en la falta de un patrón de sueño-vigilia (Saini et al., 2015; Waterhouse et al., 2012).

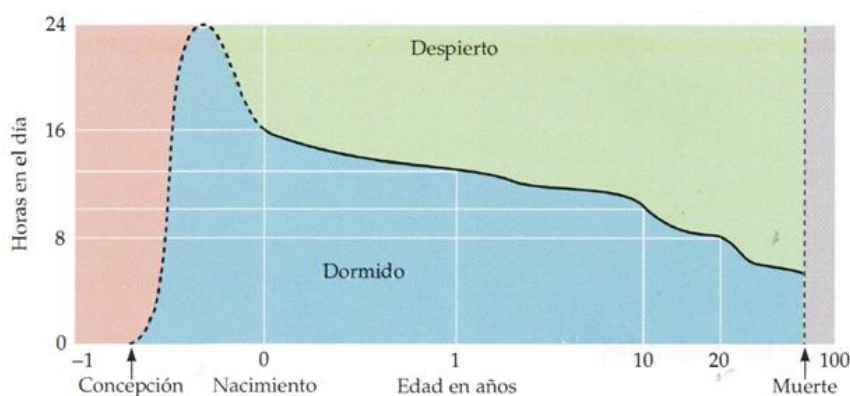


Figura 12. Distribución de las horas de sueño y vigilia a lo largo de la vida. Adaptado de Purves, 2010.

En lo concerniente a los niños, el reloj biológico se va ajustando progresivamente y se estima que a los 5 años de edad el ciclo circadiano está completamente establecido. (Waterhouse et al., 2012).

Antes de continuar con los siguientes grupos de sujetos, es necesario anticipar cierta información del apartado de “Cronotipos”, ya que resulta de gran utilidad en esta sección. El reloj circadiano no es completamente estricto y, por ello, se suelen describir dos tipos de personas según su tendencia a las actividades más centradas en horas tempranas del día (tipo alondra) o en su parte más tardía (tipo búho) (Gehrman et al., 2017; Hood and Amir, 2012; Saini et al., 2015).

En la adolescencia, gran parte de la población opta por un cronotipo más bien tardío. La razón puede ser multifactorial y entre tantas causas tener un factor social. También se plantea la posibilidad de que se deba a los cambios cerebrales o del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal propios de este periodo, sin embargo, no se conoce con claridad el mecanismo. El ritmo circadiano

puede verse más atrasado aún si el adolescente tiene acceso a dispositivos electrónicos o a la televisión por la noche. En esta etapa de la vida también se observan grandes diferencias entre el ritmo de diario y el de fin de semana, siendo el de este último más atrasado todavía. Esto implica que el comienzo de la jornada escolar sea quizás demasiado pronto para el organismo y que no está preparado, ya que la temperatura corporal estaría todavía demasiado baja y la secreción de melatonina sería muy elevada (Waterhouse et al., 2012).

Dejando a un lado a la población adulta, que sería la que muestra los valores estándares de ritmos circadianos, se procede a comentar el caso de personas de edad avanzada. Este grupo poblacional normalmente va a mostrar un perfil con tendencia al cronotipo de alondra. El reloj biológico se adelanta, lo cual se ve reflejado en los patrones de sueño, de temperatura corporal y de secreción de melatonina y cortisol. Además, se ha comprobado que la amplitud en la temperatura corporal y en la secreción hormonal se reduce. La producción de melatonina en concreto empieza a decaer a partir de los 30 años según ciertos autores y a los 40-45 años según otros (Duffy et al., 2015; Hood and Amir, 2012; Poza et al., 2018; Waterhouse et al., 2012) (Figura 13).

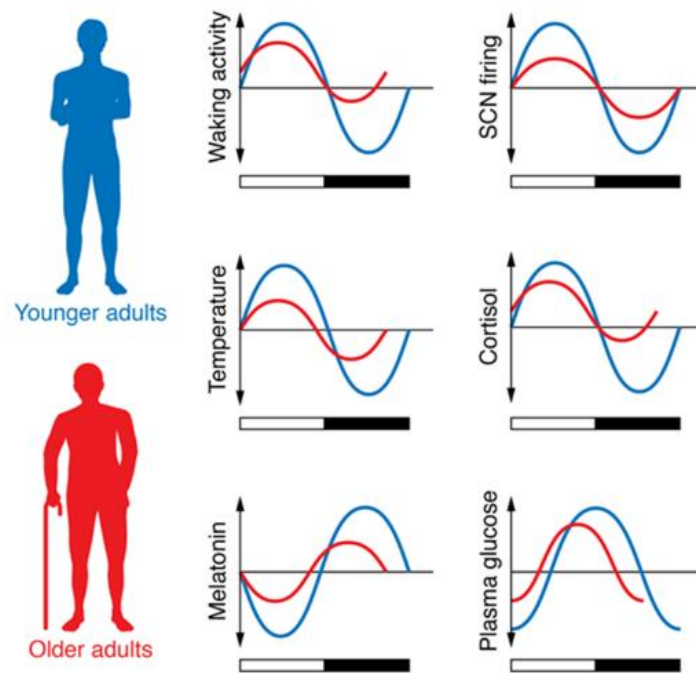


Figura 13. Conjunto de gráficos comparativos de diferentes parámetros que se ven modificados en los ancianos (rojo) con respecto a adultos jóvenes (azul). Concretamente se representan la actividad diurna, la frecuencia de descarga en las neuronas del NSQ, la temperatura corporal, la secreción de cortisol y melatonina y la glucemia a lo largo del día. Obsérvese como la amplitud de estos factores disminuye en personas de avanzada edad. Adaptado de Hood y Amir, 2012.

Existe un consenso en cuanto a que el NSQ es diferente en las distintas etapas de la vida, siendo el de una persona joven más eficiente y presentando un patrón de actividad eléctrica más adecuado para el correcto desarrollo del ciclo circadiano. Ciertos autores defienden que los cambios citados en personas mayores se pueden deber a una alteración en el tamaño o número de neuronas en

NSQ en una edad avanzada, aunque otros no están de acuerdo con estas suposiciones. No obstante, en general se coincide al pensar que existe una reducción en la expresión de los péptidos VIP y AVP (Duffy et al., 2015; Hood and Amir, 2012).

También se habla de que, según se avanza en edad, los patrones rítmicos de transcripción y traducción de genes reloj pueden verse comprometidos. En algunos casos pueden volverse arrítmicos, o incluso sufrir avances en el ciclo de varias horas. Sin embargo, hay pocos estudios en humanos, por lo que se debería seguir investigando para obtener conclusiones claras (Duffy et al., 2015; Hood and Amir, 2012). Además, en personas mayores se ha detectado un aumento en la desincronización entre el NSQ y los osciladores periféricos (Hood and Amir, 2012).

Aparte de todo lo expuesto anteriormente, hay autores que afirman que estos cambios del ritmo circadiano no suceden en todas las personas mayores, y que se verían más acentuados en aquellos que gozan de una peor salud y presentan ciertas enfermedades, como las neurodegenerativas (Hood and Amir, 2012).

Otra característica propia de los ancianos que se puede ver implicada es la presencia de cataratas. Es necesario recordar que la luz juega un papel muy importante en la regulación del ritmo circadiano, por lo que una patología ocular como esta puede dañar la transmisión de información. Se sabe que en el cristalino de personas mayores se acumulan pigmentos amarillentos, lo cual reduce la transmisión de la luz con longitud de onda menor (azul-violeta). Esto resulta significativo ya que varios estudios coinciden en que la secreción de melatonina es reprimida justamente por este tipo de luz, con lo cual el patrón de secreción de esta se vería también alterado por este motivo y sería razonable pensar que estaría ligado también con problemas de sueño. (Duffy et al., 2015; Hood and Amir, 2012; Tosini et al., 2016; Waterhouse et al., 2012)

Los ciclos circadianos influyen en la longevidad al igual que la edad es un factor que modifica estos ritmos biológicos. Esto es así ya que los trastornos del ciclo se pueden relacionar con consecuencias negativas en el estado de salud, que podrían implicar un acortamiento en la duración de la vida (Hood and Amir, 2012).

4.7.2. Ceguera

La ceguera puede ser una patología limitante a la hora de asegurar un buen funcionamiento del ciclo circadiano. Este hecho se debe a que se carece del estímulo principal que moviliza la maquinaria del reloj biológico, que es la luz. Al no percibir esta señal externa, la duración de sus ciclos, sería ligeramente superior a las 24 horas y no podría ser ajustada a un día exacto por los cambios de luminosidad del ambiente (Martinez et al., 2008; Salva et al., 2017).

Mediante varios estudios, y siendo uno de los más actuales el de Aubin , se han comparado los patrones circadianos de personas ciegas con respecto a un grupo control y se ha observado que la

prevalencia de las desregulaciones del ciclo circadiano se ve incrementada en personas con esta patología. Esto fue comprobado a través de un análisis de los patrones de sueño y los niveles de melatonina. En el ensayo mencionado un 50 % de los individuos ciegos presentaron trastornos en el reloj biológico, en comparación a un 18 % de los sujetos controles. Otros autores, como Martínez o Salva , indican que el porcentaje de personas ciegas con estos problemas puede alcanzar incluso un 70-80 % (Aubin et al., 2018; Martínez et al., 2008; Salva et al., 2017).

Es necesario aclarar, que no todas las personas que presentan ceguera tienen el ciclo desregulado, pero sí es cierto que habrá una mayor tendencia a que lo sea. Este problema puede conllevar diversas dificultades como desórdenes del sueño, depresión o ansiedad, pudiendo interferir en aspectos sociales, académicos o profesionales del individuo. Por otra parte, aquellas personas ciegas con un ciclo circadiano de 24 horas carecerían de estos problemas y presentarían patrones similares a los de otras personas sanas (Aubin et al., 2018; Martínez et al., 2008; Sack et al., 2000; Salva et al., 2017).

Normalmente, para el tratamiento de personas con ceguera y trastornos en el ciclo circadiano, ciertos autores recomiendan seguir una serie gradual de diferentes pasos, mientras que otros indicarían directamente el uso de fármacos. Si seguimos la pauta escalonada, en primera instancia, se recomienda llevar un horario fijo en las actividades diarias, incluyendo aquí las horas a las que se come o se duerme. En definitiva, se buscaría reforzar otros estímulos externos para suplir la falta de la señal lumínica. Si esto no funcionara, se complementarían el tratamiento con fármacos, que pueden ser la melatonina o agonistas de los receptores de la melatonina, como es el tasimelteón (Martínez et al., 2008; Sack et al., 2000; Salva et al., 2017). Sobre estos ya se profundizará más adelante en el apartado destinado a fármacos.

4.7.3. Alimentación

La alimentación es un factor externo que puede incidir en la regulación del ciclo circadiano de dos formas: por los horarios de las comidas o por los alimentos que se ingieren. Su efecto resulta más relevante en tejidos periféricos como el tejido adiposo o el hígado, pero también tiene consecuencias en estructuras centrales del reloj biológico, aunque en menor medida (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Hood and Amir, 2012; Johnston, 2014; Schibler et al., 2015).

Se pueden dar tres situaciones para la regulación del ritmo circadiano mediante la alimentación (Johnston, 2014) (Figura 14):

- Disponibilidad ilimitada de comida (condiciones normales): se sitúa a la izquierda de la imagen. La luz predomina y es la que regula el NSQ, que, a su vez, manda señales a tejidos periféricos y organiza el horario de comidas mediante el apetito (Johnston, 2014).

- Restricción en los horarios de las comidas: corresponde a la parte central. El estímulo lumínico es el que gobierna en el funcionamiento del NSQ, mientras que las señales alimentarias se ocupan de la sincronización los tejidos periféricos (Johnston, 2014).

- Restricción calórica y en los horarios de las comidas: se asocia con la parte derecha de la figura. Ocurre de forma contraria al primer supuesto, los estímulos recibidos por la comida serán los dirijan la actividad del reloj biológico, tanto en el NSQ como en tejidos periféricos (Johnston, 2014).

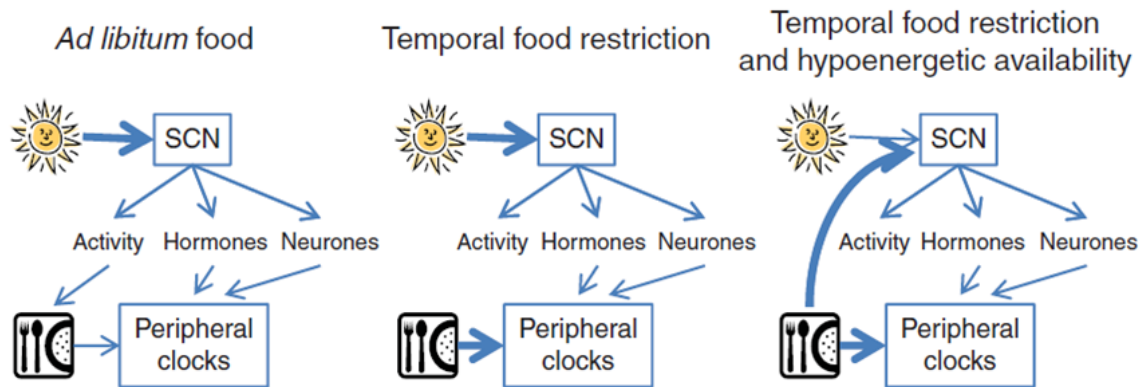


Figura 14. Regulación del ciclo circadiano mediante la luz y la alimentación. Adaptado de Johnston, 2014.

Un horario regular de comidas puede ser esencial, por tanto, para el correcto funcionamiento de los ciclos circadianos. Incluso se ha comprobado que si no se sigue un patrón uniforme pueden incrementarse las posibilidades de padecer obesidad o enfermedades metabólicas (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Johnston, 2014).

Resulta relevante nombrar que no se aconsejan las ingestas de alimentos en la cena o a horas más tardías, ya que en este periodo del día el organismo procesa más lentamente los alimentos y también la tolerancia a la glucosa se ve alterada. Es por ello que los trabajadores con turnos nocturnos pueden desarrollar diabetes con una mayor probabilidad. También, a este motivo se debe que los especialistas recomienden una mayor ingesta calórica en el desayuno que en la cena, ya que se pudo observar mediante varios estudios que, a igualdad calórica, lo ingerido por la noche produce un mayor aumento de peso que lo que se ha tomado por la mañana (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Johnston, 2014).

En relación a los alimentos como tal, también hay momentos del día para consumirlos más adecuados que otros. Un ejemplo son los alimentos que contienen triptófano, como el pescado, la fruta, los frutos secos o la carne de pavo. Al ser este una molécula precursora de la melatonina, es razonable que se recomiende su toma en la cena, para favorecer el sueño (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018).

4.7.4. Uso de dispositivos electrónicos

Recientemente, se ha comenzado a comentar que el uso de aparatos electrónicos justo antes de acostarse puede mermar en la cantidad y calidad del sueño. Esto se debe a que estos aparatos, que constan de luces LED, emiten mayoritariamente luz azul. Esto puede afectar a los ritmos circadianos en cuanto a que la melanopsina es más sensible a la luz de esta longitud de onda. Por lo cual, percibir luz azul podría afectar gravemente a la secreción de melatonina y, con ello, a la totalidad del reloj biológico. Se pueden dar lugar a tres situaciones dependiendo cuando se dé la exposición a la luz azul (Poza et al., 2018; Tosini et al., 2016):

- Entre medianoche y las 4 de la madrugada: se suprime completamente la secreción de melatonina durante el tiempo que se está expuesto (Poza et al., 2018).
- Por la mañana: el ciclo se adelanta, por lo que el pico máximo se producirá antes de lo habitual (Poza et al., 2018).
- Por la tarde: la fase se retrasa (Poza et al., 2018).

Este hecho puede ser de utilidad para el tratamiento de patologías con desincronización del ritmo circadiano (Poza et al., 2018).

A modo de resumen, se debe recomendar evitar el uso de móviles, televisores, ordenadores o lectores electrónicos en los momentos antes de la hora de dormir, para prevenir posibles problemas de insomnio u otros trastornos del ciclo circadiano (Tosini et al., 2016).

4.8. Modificaciones en el ciclo circadiano

4.8.1. Cronotipos

El reloj biológico no funciona exactamente igual para todos los individuos de la especie humana, sino que existen ciertas variaciones. Este puede estar ligeramente adelantado o atrasado y no por ello suponer ninguna patología (Gehrman et al., 2017; Waterhouse et al., 2012).

Como se ha mencionado anteriormente, existen lo que se denominan como “cronotipos”, que reflejan la tendencia de un sujeto a estar más activo al comienzo del día o bien a horas más tardías. Además, se sabe que este cronotipo no es fijo, sino que en un mismo individuo puede verse modificado a lo largo de la vida, como ya se ha comentado en el apartado de “Edad” dentro de la sección de “Efecto de factores internos y externos en el reloj biológico” (Gehrman et al., 2017; Saini et al., 2015; Waterhouse et al., 2012).

Existen, entonces, dos tipos de personas según el cronotipo que presentan:

- Tipo alondra: tienen una mayor tendencia a estar más activos durante las primeras horas de la mañana y se despiertan antes (Gehrman et al., 2017; Jagannath et al., 2017; Saini et al., 2015; Waterhouse et al., 2012).

- Tipo búho: se caracterizan por una mayor dificultad a la hora de madrugar y unas tasas de actividad que se incrementan con posterioridad a los del otro cronotipo, normalmente a última hora de la tarde (Gehrman et al., 2017; Jagannath et al., 2017; Saini et al., 2015; Waterhouse et al., 2012).

La diferencia entre ellos no solo radica en los horarios de sueño o actividad, sino que todos los demás factores que se han nombrado que se modifican de forma usual en el ritmo circadiano, también difieren para los dos cronotipos (Waterhouse et al., 2012).

Esta diversidad en el comportamiento de los sujetos se debe al polimorfismo de los genes reloj. Hay autores como Waterhouse que lo relacionan concretamente el gen *per3*, mientras que otros expertos como es el caso de Gehrman no lo limitan a un solo gen sino que comentan que se debe a varios (Gehrman et al., 2017; Waterhouse et al., 2012).

4.8.2. Patologías directa e indirectamente relacionadas con los ritmos circadianos

Las enfermedades relacionadas con el mal funcionamiento del reloj biológico se pueden clasificar en dos grupos según su relación con el sistema circadiano:

- Directamente relacionadas: estas patologías afectan a estructuras de la maquinaria del reloj biológico. Los sujetos que las presenten tendrán, por tanto, un ritmo circadiano anormal, lo cual se podrá apreciar de forma más palpable en su ciclo vigilia-sueño (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Jagannath et al., 2017).

- Indirectamente relacionadas: se incluyen aquí enfermedades que en un principio no se pensaría que estuvieran vinculadas con el ciclo circadiano, pero que se ha comprobado en múltiples ensayos que sí lo están. En relación con esto, se puede afirmar que mantener un el reloj biológico desregulado puede aumentar la incidencia de trastornos mentales, metabólicos, cáncer, problemas inmunitarios, asma o artritis reumatoide (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Jagannath et al., 2017; Man et al., 2016; Saini et al., 2015).

4.8.2.1. Trastornos circadianos del sueño

Anteriormente, se ha explicado que los ritmos circadianos no son iguales para todas las personas, sino que dependen en gran parte de su cronotipo. No obstante, existen ciertos límites para que una diferencia con respecto al horario estándar pueda considerarse como normal o que se categorice

como una patología. Es aquí donde surgen los trastornos circadianos del sueño, que se denominarán a partir de ahora con sus siglas en inglés “CRSD” (“Circadian Rhythm Sleep Disorders”). Estos desórdenes deben cumplir una serie de características que aseguren su establecimiento y se puedan diferenciar de la variabilidad fisiológica del reloj biológico (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Martínez et al., 2008):

- El sujeto debe sufrir insomnio, excesiva somnolencia o ambos (Martínez et al., 2008).
- Debe ser un problema persistente o recurrente (Martínez et al., 2008).
- La causa para que se vea afectada el horario o la duración del sueño tiene que ser una alteración en el mecanismo de sincronización o una falta de ella entre el sistema circadiano endógeno y los factores exógenos (Martínez et al., 2008).

Algunos de los efectos de los CRSD que pueden afectar negativamente a los individuos que los padecen son: trastornos en el sueño, depresión, rendimiento laboral deficiente, o problemas en las relaciones sociales (American Academy of Sleep Medicine, 2008).

Estos trastornos se pueden clasificar en (Tabla 3):

- Desórdenes primarios o intrínsecos: según algunos estudios, pueden estar relacionados con mutaciones en los genes reloj (Carlson, 2006; Jagannath et al., 2017; Martínez et al., 2008). Se diferencian cuatro tipos de trastornos:
 - Síndrome de retraso de fase del sueño (DSP: “Delayed sleep phase”): se caracteriza por que el sueño y el despertar estarían atrasados 2 o más horas con respecto al horario considerado socialmente convencional. Lo sufren un 7-16 % de la población (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Jagannath et al., 2017; Martínez et al., 2008; Poza et al., 2018).
 - Síndrome de avance de fase del sueño (ASP: “Advanced sleep phase”): el individuo que lo padezca presentará un horario adelantado con respecto al normal. Se levantará entre las 2 y las 5 de la madrugada y comenzará a dormir a las 6-9 de la tarde. Su prevalencia es del 1 % de la población total (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Carlson, 2006; Jagannath et al., 2017; Martínez et al., 2008; Poza et al., 2018).
 - Ritmo de sueño irregular (“Sleep-wake cycle irregular pattern”): en este caso el ciclo vigilia-sueño no está definido, y el sujeto duerme numerosas veces a lo largo del día en periodos de menor duración. Suele suceder en personas que carecen de una estimulación de factores externos o “zeitgebers”, como pueden ser personas ancianas que estén en una residencia. Se asocia con problemas neurológicos y

demencia, y en niños con discapacidad intelectual (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Martínez et al., 2008; Poza et al., 2018).

- Ritmo de sueño libre (“Non-24-h sleep-wake cycle”): se debe a una desincronización del reloj con el ciclo de luz-oscuridad. Se da principalmente en personas invidentes, en los que la duración del ciclo circadiano es algo mayor a un día, aproximadamente unas 25 horas, por lo que el ritmo se irá retrasando cada día (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Martínez et al., 2008; Poza et al., 2018; Salva et al., 2017).

- Desórdenes secundarios o extrínsecos: se deben a cambios externos al organismo. Algunas de las razones pueden ser que el individuo padezca alguna enfermedad o consuma ciertos medicamentos o drogas (Martínez et al., 2008). Sin embargo, los trastornos de mayor relevancia del grupo son:

- “Jet lag”: se produce una desincronización entre el reloj interno y los estímulos del ambiente debido a un viaje de avión de largo recorrido en el cual se cambia de huso horario en al menos 2 horas. Suele comenzar uno o dos días después de haber llegado al destino y durar como máximo una semana. Varios autores coinciden en que la dirección del viaje es trascendente para los efectos sobre el pasajero, siendo un trayecto hacia el este más perjudicial que al oeste (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Carlson, 2006; Duffy et al., 2015; Martínez et al., 2008).

- Desorden del trabajo por turnos (“Shift Work Disorder”): tiene lugar cuando el sujeto debe trabajar durante las horas convencionales de sueño. Pueden darse tres situaciones: que trabaje en turno de noche, por turnos rotativos o que comience a trabajar a horas muy tempranas. Además de producir trastornos en el sueño, cambios en los horarios de comida y posibles problemas sociales, se asocia con la aparición de enfermedades neurodegenerativas, diabetes, hipertensión o incluso cáncer (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Carlson, 2006; Duffy et al., 2015; Johnston, 2014; Martínez et al., 2008; Waterhouse et al., 2012).

Tipo de CRSD	Diferencia con un ciclo circadiano convencional	Perfil más propenso a sufrirlo	Tratamiento
Síndrome de retraso de fase del sueño	Atrasado 2 horas o más	Adolescentes y adultos jóvenes	- Atrasar la hora de acostarse 2-3 horas más cada dos días hasta llegar a un horario normal - Melatonina
Síndrome de avance de fase del sueño	Adelantado varias horas	Personas de mediana edad y ancianos	- Atrasar la hora de dormirse 1-3 horas cada dos días hasta un horario normal - Fototerapia por la tarde-noche
Ritmo de sueño irregular	Sueño fragmentado a lo largo de todo el día	Individuos con falta de estímulos externos	- Intentar realizar actividades durante el día y respetar las horas de sueño - Fototerapia 1-2 horas al levantarse - Melatonina
Ritmo de sueño libre	Duración del ciclo de unas 25 horas	Personas con ceguera total	- Melatonina - Tasimelteón
Jet lag	Desincronización del ritmo circadiano con el entorno por un viaje transmeridiano	Todos los que realicen viajes de larga duración, pero principalmente personas mayores	- Tratar de sincronizar los horarios de sueño con los normales en el destino - Melatonina (cuando se cruzan más de 4 husos horarios)
Desorden del trabajo por turnos	Imposibilidad de mantener un ritmo normal al tener que trabajar en las horas de sueño	Personas que trabajen de noche, afectando más a aquellas de mayor edad	- No hay un tratamiento que haya resultado efectivo - Uso de estimulantes e hipnóticos (incluyendo la melatonina) - Empleo de luz intensa durante las horas de trabajo y gafas con cristales oscuros por la mañana

Tabla 3. Resumen de las características de los diferentes trastornos circadianos del sueño. (American Academy of Sleep Medicine, 2008; Carlson, 2006; Duffy et al., 2015; Jagannath et al., 2017; Johnston, 2014; Martínez et al., 2008; Poza et al., 2018; Salva et al., 2017; Waterhouse et al., 2012)

4.8.2.2. Trastornos metabólicos

Los ritmos circadianos y las modificaciones en ellos están estrechamente relacionados con el metabolismo. Tanto es así, que se ha comprobado que los niveles de glucosa, insulina o triglicéridos en sangre cambian a lo largo del día siguiendo un patrón circadiano (Huang et al., 2011; Potter et al., 2016).

En relación con ese hecho, se ha observado que la privación total o parcial del sueño puede tener consecuencias metabólicas, tales como una reducción de sensibilidad de insulina en tejidos, disminuyendo así también la tolerancia a la glucosa y produciéndose hiperglucemia. También se explicó en apartados anteriores que se producían efectos similares si la ingesta de alimentos tenía lugar en las últimas horas del día (Jagannath et al., 2017; Potter et al., 2016).

Se ha comprobado que la relación entre el ciclo circadiano y las patologías metabólicas, incluyendo aspectos genéticos, es bidireccional, es decir, ambos se influyen entre ellos. Por ello, la alteración en el reloj biológico se ha vinculado con diabetes, dislipemia, hipertensión, obesidad, etc. En general, todas estas enfermedades se encuentran agrupadas en lo que se conoce como síndrome metabólico (Hood and Amir, 2012; Huang et al., 2011; Potter et al., 2016; Saini et al., 2015).

4.8.2.3. Trastornos mentales

Ciertas enfermedades como el trastorno bipolar, la esquizofrenia o la depresión se han relacionado recientemente con trastornos del ciclo circadiano. De igual forma ocurre con trastornos neurodegenerativos tales como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Además, de estas patologías se sabe que están vinculadas con trastornos en el sueño, lo cual potencia la asociación con los ritmos circadianos (Jagannath et al., 2017; Kim et al., 2017; Potter et al., 2016).

Es conveniente mencionar que el punto de unión entre estas enfermedades y el reloj biológico se ha comprobado que tiene lugar en los genes reloj, como ocurre con otras patologías. Más detalladamente, se ha observado que, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, el número de neuronas del NSQ se encuentra disminuido, mientras que, para el trastorno bipolar, la esquizofrenia o la depresión el problema se encontraría en las transmisiones desde el NSQ a otras zonas del cuerpo. (Jagannath et al., 2017).

4.8.2.4. Cáncer

Los genes reloj, entre otros de sus múltiples efectos, actúan a nivel celular regulando la proliferación, la cual está estrechamente relacionada con las células cancerosas. Es por ello, que recientemente y a raíz de estudios epidemiológicos y en animales de experimentación, se ha llegado a la conclusión de que una desregulación en el reloj biológico podría afectar al estado de

salud convirtiéndose así en un factor de riesgo para el cáncer. No obstante, los mecanismos por los cuales se asocian están todavía algo confusos (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Shostak, 2017).

Varios autores coinciden en que los genes “per1” y “per2” se pueden considerar como genes supresores de tumores, ya que inhiben la proliferación y estimulan la apoptosis. En relación a ello, se han observado mutaciones en estos genes en personas que sufren cáncer de diversos tipos (Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Shostak, 2017).

El cáncer, a su vez, una vez que está establecido, puede producir efectos negativos en el funcionamiento del reloj biológico. Esto se debe a que las células cancerosas no siguen el patrón circadiano ya que aumentan sus tasas de proliferación. De esta forma, este proceso de formación de un tumor puede afectar a los ritmos circadianos de tejidos periféricos (Shostak, 2017).

4.8.2.5. Inmunidad y el reloj biológico

Los componentes y procesos mediados por el sistema inmunitario, al igual que otras muchas estructuras del organismo se rigen por ritmos circadianos. Más concretamente el reloj biológico interviene sobre la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria. Su intervención en el sistema de defensa produce efectos beneficiosos y suponen una reducción de los costes inmunitarios, como son el gasto metabólico o los daños tisulares colaterales (Hood and Amir, 2012; Man et al., 2016).

No resulta extraño, por tanto, que los expertos hayan asociado las desregulaciones del sistema circadiano con problemas inmunitarios. Tras realizar varias investigaciones se ha llegado a conocer que los genes reloj se encuentran implicados en la regulación de la inflamación, y que una mutación en ellos puede significar que este proceso se vea amplificado y se vuelva incluso crónico (Hood and Amir, 2012; Man et al., 2016; Saini et al., 2015).

4.9. Fármacos y su relación con el ciclo circadiano

En este apartado se pretende profundizar, por un lado, en los fármacos en un sentido más general y, por otro lado, en aquellos que se administran como tratamiento para los trastornos circadianos.

4.9.1. Efecto de fármacos y su pauta de administración sobre el reloj biológico

Los ritmos circadianos agrupan multitud de procesos y con ello una gran cantidad de mediadores, incluyendo neurotransmisores. Debido a este hecho, es razonable pensar que muchos fármacos modificarán el reloj biológico mediante sus propios mecanismos de acción (Purves, 2010).

Si nos centramos en el ciclo vigilia-sueño y recordando lo que se ha explicado anteriormente sobre sus neurotransmisores implicados, se comprende más fácilmente que haya numerosos principios activos que lo modifiquen. En algunos casos puede ser de forma intencionada, como

es el caso de las benzodiacepinas o en otros pueden ser efectos colaterales, como ocurre con los antihistamínicos (Carlson, 2006; Purves, 2010).

Por otro lado, la fluctuación propia de los procesos circadianos de forma fisiológica y patológica puede aprovecharse a la hora de decidir el horario óptimo de la administración de medicamentos. Esto es lo que estudia la cronoterapia, que resulta una nueva posibilidad dentro del control del tratamiento de los pacientes. Un ámbito en el que se ha comenzado a practicar es con los anticancerígenos, con el propósito de minimizar sus efectos secundarios. Sin embargo, existe controversia entre los expertos en cuanto a los cambios que supone su aplicación, unos opinan que no son especialmente notables, mientras que el resto afirman que sí se han observado importantes ventajas (Calvo Fernández and Gianzo Citores, 2018; Hernández-Rosas and Santiago-García, 2010; Saini et al., 2015).

4.9.2. Tratamiento farmacológico para los CRSD

En la sección de trastornos circadianos del sueño se ha especificado cual es el tratamiento para cada uno de los diferentes desórdenes. A modo de resumen, se suele comenzar con un tratamiento no farmacológico, ajustando y reforzando los “zeitgebers” y posteriormente se plantea el uso de fármacos. El principio activo más empleado es la melatonina y en el caso de personas ciegas con ritmo de sueño libre se utiliza el tasimelteón (Jagannath et al., 2017; Salva et al., 2017).

En general, para todos los casos de CRSD se aconseja intentar mantener el reloj biológico sincronizado llevando un horario diario repetitivo y respetando el ciclo vigilia-sueño convencional. Se recomienda ajustarlo mediante “zeitgebers” y obedecer las normas básicas de higiene del sueño. Si el problema persistiera se podría recurrir al uso de melatonina u otros fármacos (American Academy of Sleep Medicine, 2008).

4.9.2.1. Melatonina

La melatonina es una neurohormona que se secreta de forma fisiológica por la glándula pineal al inicio de la noche. Se trata de una molécula inductora de sueño y, por este motivo, puede resultar útil en casos de insomnio, aunque esa no es su función exclusiva. Aparte de su función cronobiótica, también actúa a muchos otros niveles como (Carlson, 2006; Poza et al., 2018; Purves, 2010; Tordjman et al., 2017):

- Agente oncostático: esta característica, derivada de su poder antioxidante, es un interesante punto de investigación para la prevención y tratamiento de tumores. Ya se han visto efectos beneficiosos en varios tipos de cáncer, como el de mama, el de próstata, el gástrico y el colorrectal (Poza et al., 2018; Tordjman et al., 2017).

- Agente neuroprotector: debido a su efecto antioxidante, al igual que en el caso anterior (Poza et al., 2018; Tordjman et al., 2017).
- Estimulador del crecimiento óseo: aumenta la actividad de osteoblastos y la síntesis de colágeno, a la vez que disminuye la resorción ósea (Tordjman et al., 2017).
- Regulador del desarrollo sexual: ya que modula la producción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (Poza et al., 2018; Tordjman et al., 2017).
- Inmunoestimulante (Poza et al., 2018; Tordjman et al., 2017).

Existen dos formas de administrar la melatonina según su perfil de liberación: inmediata o prolongada. Los niveles en sangre que genera la ingesta de esta última son los que más se asemejan al patrón de melatonina endógena. También hay que tener en cuenta que la de liberación inmediata se recomienda para la inducción del sueño, mientras que la de liberación prolongada se aconseja mayormente para el mantenimiento de este (Jagannath et al., 2017; Poza et al., 2018).

Por otra parte, según la patología a tratar, la hora de administración de melatonina variará. Sabiendo que si se toma por la tarde o al principio de la noche se adelanta el reloj biológico, y que si se ingiere en la segunda mitad del periodo de sueño o al principio de la mañana se retrasa, se podrá ajustar el tratamiento con el fin de buscar obtener resultados óptimos y adecuados al trastorno que padece el paciente (Waterhouse et al., 2012).

En general, la mayoría de los expertos comentan acerca de los resultados beneficiosos del uso de la melatonina. Sin embargo, algunos autores, como Poza, opinan que la evidencia científica de este tratamiento es aún escasa, y que se debería investigar y llegar a un acuerdo en cuanto a los rangos de dosis más ventajosos y la formulación farmacológica más adecuada (Poza et al., 2018).

4.9.2.2. Tasimelteón

El tasimelteón es un principio activo cuyo mecanismo de acción se basa en su propiedad como agonista de los receptores de melatonina. No es la única sustancia que se encuadra en este grupo, no obstante, destaca por ser el único que está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y por la EMA (European Medicines Agency), y por tanto, se encuentra comercializado (European Medicines Agency, 2015; Salva et al., 2017).

Se emplea en el tratamiento del trastorno del ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas o también denominado ritmo de sueño libre, que tiene lugar en adultos completamente ciegos. Su pauta de administración es de 20 mg una hora antes de acostarse, manteniendo todos los días el mismo horario de la toma. Cabe destacar que el medicamento que incluye este principio activo se encuentra sujeto a seguimiento adicional, debiendo los profesionales sanitarios advertir todas las sospechas de reacciones adversas (European Medicines Agency, 2015; Salva et al., 2017).

5. CONCLUSIONES

1. Los ritmos circadianos engloban multitud de procesos en el organismo y están mediados por numerosas moléculas. Además, son susceptibles a cambios por una gran cantidad de factores internos y externos, entre los que destaca de forma muy notable el estímulo lumínico. Es por todo esto, que se puede considerar como un sistema muy complejo.
2. El ciclo circadiano depende principalmente del núcleo supraquiasmático, aunque no es la única ubicación para la regulación del reloj biológico en el organismo, sino que se encuentra muy repartido y se puede afirmar que se sitúa en la gran mayoría de células del cuerpo.
3. Es de gran importancia que el reloj biológico esté bien sincronizado. Para ello, puede ser de gran utilidad llevar un horario diario constante y correctamente ajustado a las horas de luz y oscuridad. Si no fuera así, podría ocasionar repercusiones negativas relevantes en el estado de salud. Por ello, mediante un correcto funcionamiento del sistema circadiano se tiene la posibilidad de mejorar la calidad de vida.
4. La información que nos proporciona el reloj biológico puede ser muy útil en cuestiones de intervenciones médicas o farmacéuticas, ya que según el efecto que se quiera conseguir y cuál sea el órgano o tejido diana, habrá un momento del día idóneo según las actividades rítmicas diarias que presente.
5. A pesar de los grandes avances en el conocimiento del ciclo circadiano en los últimos años, especialmente gracias al desarrollo en la genética, todavía existen múltiples mecanismos circadianos que no están completamente dilucidados. Por tanto, es un campo propenso a nuevos estudios y cuyos resultados podrían ser aprovechados para mejorar la salud humana.

6. BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Sleep Medicine. Circadian Rhythm Sleep Disorders. 2008. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://aasm.org/resources/factsheets/crsd.pdf>

Aubin S, Jennum P, Nielsen T, Kupers R, Ptito M. Sleep structure in blindness is influenced by circadian desynchrony. *J Sleep Res.* 2018; 27: 120–8.

Blumberg MS, Gall AJ, Todd WD. The development of sleep-wake rhythms and the search for elemental circuits in the infant brain. *Behav Neurosci.* 2014; 128(3): 250–63.

Bryant PA, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nat Rev Immunol.* 2004; 4: 457–67.

Calvo Fernández JR, Gianzo Citores M. Los relojes biológicos de la alimentación. *Nutr Hosp.* 2018; 35(4): 33–8.

Carlson NR. *Fisiología de la conducta.* 8ª ed. Madrid. Pearson Educación; 2006.

Cerri M, Luppi M, Tupone D, Zamboni G, Amici R. REM sleep and endothermy: Potential sites and mechanism of a reciprocal interference. *Front Physiol* 2017; 8: 1–7.

Duffy JF, Zitting K-M, Chinoy ED. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Med Clin.* 2015; 10(4): 423–34.

European Medicines Agency. Ficha técnica de HETLIOZ. 2015. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hetlioz-epar-product-information_es.pdf

Gehrman PR, Schneider LD, Kalmbach DA, Kariharan T, Pack AI, Bertrand SJ, et al. Genetic Basis of Chronotype in Humans: Insights From Three Landmark GWAS. *Sleep.* 2017; 40(2): 1-10.

Hall JE, Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica.* 13ª ed. Barcelona. Elsevier España; 2016.

Hernández-Rosas F, Santiago-García J. Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *Arch Med.* 2010; 6(2).

Hood S, Amir S. The aging clock: circadian rhythms and later life. *J Clin Investig.* 2012; 127(2): 437–46.

Huang W, Ramsey KM, Marcheva B, Bass J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest.* 2011; 121(6): 2133–41.

Ibuka N, Kawamura H. Loss of circadian rhythm in sleep-wakefulness cycle in the rat by

- suprachiasmatic nucleus lesions. *Brain Res.* 1975; 96:76–81.
- Jagannath A, Taylor L, Wakaf Z, Vasudevan SR, Foster RG. The genetics of circadian rhythms, sleep and health. *Hum Mol Genet.* 2017; 26(R2): R128–38.
- Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr Res Rev.* 2014; 27: 107–18.
- Kim J, Jang S, Choe HK, Chung S, Son GH, Kim K. Implications of Circadian Rhythm in Dopamine and Mood Regulation. *Mol Cells.* 2017; 40(7): 450–6.
- Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. *Science.* 2016; 354(6315): 999–1003.
- Martinez D, Sfreddo Lenz M, Menna-Barreto L. Diagnosis of circadian rhythm sleep disorders. *J Bras Pneumol.* 2008; 34 (3): 173–80.
- Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.* 1972; 42: 201–6.
- Paschos GK, FitzGerald GA. Circadian clocks and Metabolism: implications for microbiome and aging. *Trends Genet.* 2017; 33(10): 760–9.
- Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian rhythm and sleep disruption: Causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev.* 2016; 37(6): 584–608.
- Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos de sueño. *Neurología* 2018.
- Purves D. *Neurociencia*. 3ª ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Rahman A, Hasan AU, Nishiyama A, Kobori H. Altered circadian timing system-mediated non-dipping pattern of blood pressure and associated cardiovascular disorders in metabolic and kidney diseases. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (400): 1-21.
- Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of circadian rhythm regulation. *Sleep Med Clin.* 2015; 10: 403–12.
- Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *N Engl J Med.* 2000; 343(15): 1070–7.
- Saini C, Brown SA, Dibner C. Human peripheral clocks: Applications for studying circadian phenotypes in physiology and pathophysiology. *Front Neurol.* 2015; 6(95): 1–8.
- Salva MAQ, Hartley S, Léger D, Dauvilliers YA. Non-24-hour sleep-wake rhythm disorder in

the totally blind: diagnosis and management. *Front Neurol.* 2017; 8 (686): 1–7.

Saper CB, Fuller PM. Wake-Sleep Circuitry: An Overview. *Curr Opin Neurobiol.* 2017; 44: 186–92.

Scammell TE, Arrigoni E, Lipton J. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron.* 2017; 93 (4): 747–65.

Schibler U, Gerber A, Fleury-Olela F, Franken P, Emmenegger Y, Curie T, et al. Clock-Talk: Interactions between Central and Peripheral Circadian Oscillators in Mammals. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2015; 80: 223–32.

Shostak A. Circadian clock, cell division, and cancer: From molecules to organism. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(873): 1-15.

Siclari F, Tononi G. Local aspects of sleep and wakefulness. *Curr Opin Neurobiol.* 2017; 44: 222–7.

Sollars PJ, Pickard GE. The neurobiology of circadian rhythms. *Psychiatr Clin North Am.* 2015; 38(4): 645–65.

Stephan FK, Nuñez AA. Elimination of Circadian Rhythms in Drinking , Activity , Sleep , and Temperature by Isolation of the Suprachiasmatic Nuclei. *Behav Biol.* 1977; 20(6292): 1–16.

Stephan FK, Zucker I. Circadian Rhythms in Drinking Behavior and Locomotor Activity of Rats Are Eliminated by Hypothalamic Lesions. *Proc Natl Acad Sci.* 1972; 69(6): 1583–6.

Tordjman S, Chokron S, Delorme R, Charrier A, Bellissant E, Jaafari N, et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(3): 434–43.

Tosini G, Ferguson I, Tsubota K. Effects of blue light on the circadian system and eye physiology. *Mol Vis.* 2016; 22: 61–72.

Waterhouse J, Fukuda Y, Morita T. Daily rhythms of the sleep-wake cycle. *J Physiol Anthropol.* 2012; 31(5): 1–14.

Welsh DK, Takahashi JS, Kay SA. Suprachiasmatic Nucleus: Cell Autonomy and Network Properties. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72: 551–77.

Xie Z, Su W, Liu S, Zhao, GuogangGuo Z, Schroder EA, Gong MC, et al. Smooth-muscle BMAL1 participates in blood pressure circadian rhythm regulation. *J Clin Invest.* 2015; 125 (1): 324–36.

