

CRONOBIOLOGÍA TRASLACIONAL Y SALUD CIRCADIANA: DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA



Coordinadoras:

Valentina Paz

Ana Silva

Bettina Tassino

Art.2

Fondo Universitario para Contribuir a la
Comprensión Pública de Temas de Interés General



**CRONOBIOLOGÍA TRASLACIONAL
Y SALUD CIRCADIANA:
DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA
A LA PRÁCTICA CLÍNICA**

VALENTINA PAZ · ANA SILVA · BETTINA TASSINO
Compiladoras

CRONOBIOLOGÍA TRASLACIONAL Y SALUD CIRCADIANA: DE LA INVESTIGACIÓN BÁSICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

COLECCIÓN ARTÍCULO 2

A efectos de cumplir con el mandato contenido en la Ley Orgánica de la Universidad de la República en su artículo segundo, la Comisión Sectorial de Investigación Científica ha creado el Fondo Universitario para Contribuir a la Comprensión Pública de Temas de Interés General, cuyo objetivo es financiar proyectos en torno a temas de relevancia nacional e interés público.

Este libro fue evaluado por el doctor Leandro Casiraghi
Laboratorio Interdisciplinario del Tiempo (LITERA)
Universidad de San Andrés - CONICET

Laura Nozar (diseño de tapa y figuras)

Producción editorial del equipo de Ediciones Universitarias:
Nairí Aharonián Paraskevaídis y Christian Almonacid (revisión de textos)
Analía Gutiérrez Porley (diagramación)

© Los autores, 2021

© Universidad de la República, 2025

 **CC BY-NC-ND 4.0**

Licencia Creative Commons

Atribución - No Comercial - Sin Derivadas (CC-BY-NC-ND 4.0)

Ediciones Universitarias,
Unidad de Comunicación de la Universidad de la República (UCUR)

J. E. Rodó 1860

Montevideo, CP 11200, Uruguay

Tels.: (+598) 2408 2906 y (+598) 2409 7720

Correo electrónico: <ucur@udelar.edu.uy>

<<https://udelar.edu.uy/portal/libros/>>

ISBN: 978-9974-0-2310-9

e-ISBN: 978-9974-0-2311-6

CONTENIDO

PRESENTACIÓN DE LA COLECCIÓN ARTÍCULO 2. <i>Rodrigo Arim</i>	9
PRÓLOGO. <i>Horacio de la Iglesia</i>	11
INVITACIÓN A LA LECTURA. <i>Valentina Paz, Bettina Tassino y Ana Silva</i>	15

SECCIÓN I

El reloj biológico en la salud y la enfermedad

CAPÍTULO 1. EL RELOJ BIOLÓGICO, LOS RITMOS CIRCADIANOS, Y SU IMPACTO EN LA SALUD. <i>Ana Silva y Bettina Tassino</i>	21
CAPÍTULO 2. LUZ Y RITMOS CIRCADIANOS: INFLUENCIAS BIOLÓGICAS Y APLICACIONES EN EL DISEÑO DE ESPACIOS INTERIORES. <i>Andrés Olivera y Juan Carlos Fabra</i>	43
CAPÍTULO 3. EL EJERCICIO FÍSICO COMO SEÑAL TEMPORIZADORA DEL RELOJ BIOLÓGICO. <i>Mariana Marchesano y Natalia Coirolo</i>	57
CAPÍTULO 4. CRONONUTRICIÓN: UNA NUEVA DIMENSIÓN DE LA NUTRICIÓN HUMANA. <i>Adrián Aicardo, Florencia Sánchez y Marina Moirano</i>	69
CAPÍTULO 5. EL SUEÑO ES ESENCIAL PARA LA SALUD. <i>Pablo Torterolo y Alicia Costa</i>	79

SECCIÓN II

Los ritmos circadianos y el sueño a lo largo de las diferentes etapas de la vida

CAPÍTULO 6. LUZ, RITMOS CIRCADIANOS Y SUEÑO EN EL RECIÉN NACIDO. <i>Andrea Devera, Valentina Silveira y Fernanda Blasina</i>	93
CAPÍTULO 7. PATRONES DE SUEÑO Y CRNOTIPOS EN LA INFANCIA. <i>Dimara Curbelo y Bettina Tassino</i>	115
CAPÍTULO 8. SALUD CIRCADIANA Y DEL SUEÑO EN ADOLESCENTES RIOPLATENSES. <i>Ignacio Estevan y Guadalupe Rodríguez Ferrante</i>	127
CAPÍTULO 9. RITMOS CIRCADIANOS Y SUEÑO MATERNO: DESDE LA GESTACIÓN HASTA EL POSPARTO. <i>Antonella Arrieta Laurent, Mayda Rivas, Luciana Benedetto y Ana Silva</i>	141

SECCIÓN III

La dimensión circadiana en la Medicina

CAPÍTULO 10. RITMOS CIRCADIANOS, SUEÑO Y DEPRESIÓN. <i>Valentina Paz y Victoria Garfield</i>	157
CAPÍTULO 11. LA DIMENSIÓN CIRCADIANA EN LA MEDICINA Y LA SALUD RESPIRATORIA. <i>Ana Musetti y Mariana Ksiazenicki</i>	169
CAPÍTULO 12. APORTES DE LA SALUD CIRCADIANA AL MUNDO DEL TRABAJO. <i>J. Mathias Cosentino, Nurit Stolovas y Fernando Tomasina</i>	179
CAPÍTULO 13. CRONOFARMACOLOGÍA: RITMOS BIOLÓGICOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS. <i>Manuel Ibarra, Natalia Guevara y Cecilia Maldonado</i>	195
CAPÍTULO 14. LA ORGANIZACIÓN SOCIAL DEL TIEMPO Y EL SUEÑO: APUNTES PARA ENTENDER EL CASO URUGUAYO. <i>Cecilia Rossel</i>	215

SECCIÓN IV

Del paper a la clínica: un camino en construcción

CAPÍTULO 15. DEL PAPER A LA CLÍNICA: UN CAMINO EN CONSTRUCCIÓN. <i>Leo Lagos</i>	225
---	-----

PRESENTACIÓN DE LA COLECCIÓN ARTÍCULO 2

Las universidades constituyen ámbitos centrales, pero no exclusivos, de la creación y la difusión del conocimiento en las más diversas áreas de las ciencias y la cultura. La investigación rigurosa y la enseñanza avanzada constituyen los principales canales a través de los cuales se concreta esta actividad.

Sin embargo, el conocimiento no adquiere valor social solo a través de la formación terciaria y universitaria ni en su circulación en las comunidades académicas. Construir sociedades abiertas, tolerantes y cimentadas en democracias deliberativas sólidas requiere de un acceso más amplio y generalizado a los frutos de la investigación y la creación cultural. Es responsabilidad de las universidades buscar, activamente, mecanismos que colaboren en la comprensión ciudadana de un amplio espectro de temas.

En el caso de la Universidad de la República, esta responsabilidad se encuentra dispuesta a título expreso en nuestra Ley Orgánica, cuyo artículo 2 establece como una de sus finalidades «contribuir al estudio de los problemas de interés general y propender a su comprensión pública».

El programa de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República que le da origen a esta publicación tiene como finalidad el estudio de temas de relevancia desde esta perspectiva, para aportar insumos académicos diversos y plurales a la órbita pública y ciudadana. Cada edición establece un listado de temas seleccionados, a la vez que deja espacio para la creatividad académica al habilitar el financiamiento en temas no establecidos en el llamado. En todos los casos, se requiere la concreción de productos cuyo destinatario es público no especializado en las temáticas tratadas.

Esta publicación es el resultado del trabajo de un equipo académico que obtuvo financiamiento acotado con esta finalidad específica y nutre una colección diversa, cuyo foco es aportar elementos para la comprensión pública de temáticas que hacen a nuestro bienestar presente y futuro de nuestras sociedades.

Rodrigo Arim
Rector

PRÓLOGO

La evidencia de que los seres vivos tienen relojes biológicos que organizan su biología temporalmente tiene varios siglos. Sin embargo, el estudio formal de estos relojes, su ubicuidad en casi todos los seres vivos, su localización en el cerebro y el resto del cuerpo de los animales, sus mecanismos moleculares y sus implicancias para la salud y la supervivencia, es mucho más reciente. *Cronobiología traslacional y salud circadiana: de la investigación básica a la práctica clínica* nos lleva de la mano por esta historia reciente paso a paso, y al final del camino nos resulta inescapable la idea de que este sistema de relojes con períodos cercanos a veinticuatro horas genera una armonía biológica que impacta absolutamente todos los aspectos de nuestra vida.

El libro explora conceptos clásicos como la estructura molecular del reloj circadiano de mamíferos, pero también temas que hasta el momento no han sido abordados en forma general en la literatura. Por un lado, el carácter interdisciplinario del estudio de los relojes biológicos y la aplicabilidad de la ciencia cronobiológica a un abanico de disciplinas que incluyen la práctica del deporte, el horario escolar, el embarazo y el desarrollo de los niños, la vida social y la política de salud pública. Por el otro, un tema central en el libro, la *medicina circadiana*, que recién en los últimos diez años ha comenzado a implementarse como una disciplina. El libro presenta ejemplos claros que ayudan a definir este concepto y a distinguirlo de otros más clásicos, como la medicina del sueño.

La coordinación, y autoría de algunos capítulos, de Ana Silva, Bettina Tassino y Valentina Paz provee el ojo y la pluma experta en el área, los cuales quedan claros en el primer capítulo. Crítico para la conceptualización del libro es el enfoque local. ¿Cuántas veces hemos leído que cinco mil personas se mueren por año de tal enfermedad en Estados Unidos y acabamos rascándonos la cabeza y preguntándonos «¿y?»? En este sentido, las coordinadoras hacen un trabajo impecable en la búsqueda de autores y autoras en Uruguay, que nos mantienen enfocados en la perspectiva, relevancia y evidencia uruguayas. Cuando esta evidencia aún no existe en Uruguay, nos remontan a otros países o nos cuentan quiénes y dónde están abordando el tema localmente, lo que nos deja, como lectores, a la espera del próximo capítulo de aquí a unos años.

Varios capítulos representan ejemplos formidables de este regionalismo. En «El sueño es esencial para la salud», Pablo Torterolo y Alicia Costa

nos dan un pantallazo de los aspectos críticos con los que se interdigita el mal dormir y nos dedican una sección al mate —en lugar de al número de *coffee shots*—, como una de las bebidas con alta cafeína que interfieren en el sueño. En «Patrones de sueño y cronotipos en la infancia», Dimara Curbelo y Bettina Tassino ofrecen una mirada holística del sueño en los niños y ponen al sueño de la infancia uruguaya en la perspectiva del sueño en Latinoamérica. Por su parte, en «Salud circadiana y del sueño en adolescentes rioplatenses», Ignacio Estevan y Guadalupe Rodríguez Ferrante ofrecen un abordaje completo del sueño en los adolescentes, pero sobre todo presentan el sueño de los adolescentes rioplatenses como un caso único de cronotipos tardíos extremos, nos revelan a los turnos escolares en Montevideo y Buenos Aires como plataformas únicas en el mundo para estudiar la problemática del sueño en adolescentes y nos describen con claridad el impacto de vivir en un huso horario en el que el reloj social no coincide con el solar.

Además de ofrecer gran cobertura de los temas más candentes con los que la cronobiología de hoy se está encontrando, el libro los cubre con la suficiente profundidad como para entender el origen de los hechos, y cada capítulo ofrece lecturas recomendadas. Los capítulos, si bien están encadenados en forma lógica y con una narrativa natural, son también autosuficientes y proveen la teoría y nomenclatura para poder ser leídos por separado. Por ejemplo, «Ritmos circadianos y sueño materno: desde la gestación hasta el posparto» nos presenta un marco teórico de los ritmos y el ciclo sueño-vigilia, los ritmos hormonales relevantes, y luego nos sumerge en la fascinante —para el lector, pero por ahí no tanto para las madres— evolución del sueño a través de los estadios de la maternidad, no sin mostrarnos los esfuerzos de investigación en el tema en Uruguay. Igual de claros, concisos e informativos son los capítulos que abordan los ritmos y la depresión, así como los ritmos en el contexto laboral, los cuales ofrecen datos locales y recomendaciones específicas.

El libro cierra con una vuelta original y refrescante cuando Leo Lagos nos presenta la entrevista con Elizabeth Klerman, Achim Kramer y Phyllis Zee, tres exponentes en tema de relojes biológicos y sueño, quienes en particular se han dedicado en los últimos años a conceptualizar a qué nos referimos cuando decimos *medicina circadiana*. Lagos los lleva a contarnos cada una de sus trayectorias personales hacia el mundo de los relojes, el sueño y esta nueva idea de usar el tiempo biológico para prevenir, diagnosticar y curar mejor las enfermedades.

Por ahí lo más importante del libro es que resulta difícil pensar en alguien que no pueda relacionarse con el contenido. Deportistas, estudiantes,

trabajadoras y trabajadores en turnos, doctoras y doctores, enfermeras y enfermeros podrán aprender —y entender— la mejor hora del día para el partido de fútbol, el examen, la merienda, o para tomar una estatina, y el momento ideal para encontrarse con el resto en el café de la esquina. Podrán descubrir su propio cronotipo y hasta elegir la hora adecuada para disfrutar y aprender de *Cronobiología traslacional y salud circadiana*.

Horacio de la Iglesia

Profesor de la Universidad de Washington

Expresidente de la Society for Research on Biological Rhythms

INVITACIÓN A LA LECTURA

Cuando iniciamos este camino en 2023, nunca imaginamos que, a menos de dos años, íbamos a poder elaborar esta síntesis fundacional del estado del arte de la cronobiología traslacional en Uruguay. Como coordinadoras y compiladoras de este trabajo, nos es ineludible entonces empezar por reseñar los antecedentes recientes al introducir el libro *Cronobiología traslacional y salud circadiana: de la investigación básica a la práctica clínica*.

La investigación disciplinaria en cronobiología ha construido evidencia sólida y suficiente como para no demorar más la integración de la dimensión temporal a la salud. Uruguay se suma a esta movida internacional a través de la constitución de un grupo de trabajo integrado por médicos y médicas de diferentes especialidades (neumología, ginecología, neonatología, psiquiatría, pediatría, neurología y medicina laboral), nutricionistas, psicólogos y psicólogas, especialistas en políticas públicas, junto con investigadores e investigadoras en cronobiología con formaciones diversas, para iniciar el camino de traslación de la cronobiología desde el laboratorio hacia la práctica clínica. La intención es encauzar proactivamente el interés en iniciativas formales tendientes a incorporar los desórdenes circadianos como entidades nosológicas distintivas y protocolizadas para su reconocimiento y tratamiento adecuados. En este sentido, basado en una sostenida comunicación pública de las investigaciones cronobiológicas, el tema ha pasado de ser invisible a suscitar el interés de muy diversos actores académicos y no académicos. Desde la promoción de hábitos de sueño saludables hasta la adaptación de horarios laborales y educativos, es posible traducir y poner a disposición el conocimiento generado en acciones concretas que mejoren la salud y el bienestar de todos los ciudadanos. Sin embargo, la dificultad de comunicación entre lenguajes dispares está impidiendo que estos conocimientos se integren plenamente en la agenda de políticas públicas, sobre todo de salud y bienestar.

Este libro tiene como objetivos: 1) establecer vínculos y colaboraciones con actores relevantes del sector médico, académico y asistencial para promover la integración de la medicina circadiana en la práctica clínica y las políticas de salud; 2) desarrollar estrategias de difusión y comunicación efectivas para transmitir los conocimientos cronobiológicos al público en general, y 3) documentar de manera integral los fundamentos de la cronobiología traslacional y su aplicación en la práctica clínica uruguaya. En definitiva, busca contribuir a la incorporación de la dimensión circadiana

en la práctica clínica, ofreciendo una mirada integradora entre la investigación básica en cronobiología y su aplicación en contextos de salud.

El contenido del libro se divide en cuatro secciones. En la sección I, se presentan los aspectos básicos del reloj biológico, del sueño, en tanto ritmo circadiano comportamental fundamental, y de la organización del sistema circadiano humano en la salud y la enfermedad. Este recorrido introduce los conceptos fundacionales y ofrece una mirada del papel de los sincronizadores externos del reloj biológico, la luz, el ejercicio o los patrones alimentarios, en la vida cotidiana de las personas en entornos urbanos. En la sección II, se plantea el desarrollo del sistema circadiano humano enfocado en poblaciones provenientes de diferentes franjas etarias a partir de trabajos de investigación en curso en el país sobre modelos icónicos (recién nacidos, primera infancia, adolescentes y madres). En estos capítulos se muestra, además, que la población uruguaya ofrece ventajas relativas por sus aspectos cronobiológicos distintivos y por habilitar abordajes infrecuentes que aportan a la cronobiología global. En la sección III, nos encontramos con investigadores uruguayos de distintas disciplinas (ciencias sociales, neumología, salud mental, medicina laboral o cronofarmacología) que comparten reflexiones sobre la incorporación de la dimensión temporal de la vida en sus respectivas disciplinas. En conjunto, esta sección ofrece una visión integrada, aunque parcial, de la dimensión circadiana en ámbitos clínicos. La relevancia del libro aumenta al contar con los aportes de tres referentes internacionales en cronobiología traslacional: Achim Kramer (Charité de la Universitätsmedizin de Berlín, Alemania), Elizabeth Klerman (Harvard University, Boston, Estados Unidos) y Phyllis Zee (Northwestern University, Chicago, Estados Unidos). En la sección IV, de la mano de Leo Lagos, estos investigadores analizan los avances y perspectivas de la traslación de la cronobiología básica a la práctica clínica a nivel mundial.

Coordinamos este proceso editorial conscientes del desafío, pero también del privilegio de contar con inmejorables colaboradores. Los capítulos que integran esta obra son producciones originales de los autores, integrantes del grupo interdisciplinario autoconvocado para promover la concientización de la salud circadiana. Nos honra enormemente que el profesor Horacio de la Iglesia (Washington University, Seattle, Estados Unidos, expresidente de la Society for Research on Biological Rhythms) haya aceptado escribir el prólogo de este libro y enmarcar nuestro aporte en el escenario internacional. Extendemos un agradecimiento muy especial a Leo Lagos, quien aceptó la temeraria invitación a elaborar una de sus columnas periodísticas de ciencia a partir de la entrevista a tres

investigadores extranjeros, cuyo contenido luego tradujo, no solo de idioma, para hacerlo atractivo y ajustado a la audiencia uruguaya. Todas las contribuciones transitaron por la edición y corrección de estilo de Christian Almonacid y Nairí Aharonián Paraskevaídis (Unidad de Comunicación de la Universidad de la República [Udelar]), a quien agradecemos muy especialmente. La lectura crítica del libro fue efectuada por Laura Quintana y Adriana Migliaro, queridas colegas a quienes les agradecemos sus comentarios y sugerencias que mejoraron la versión final. El diseño de tapas y la edición de figuras estuvieron a cargo de Laura Nozar, a quien reconocemos por el profesionalismo de su trabajo y entusiasmo por la propuesta. Debemos agradecer, por último, la financiación del programa «Ciudadanía y conocimiento» de la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Udelar, que encauzó esta publicación y habilitó el prólogo de nuestro rector, el profesor Rodrigo Arim.

Es difícil señalar la naturaleza de esta obra porque integra piezas informativas, resultados de investigaciones uruguayas, reflexiones locales y globales. No es difícil, en cambio, invitar a su lectura porque confiamos en que el lector encontrará en sus páginas no solo información inédita, sino también inspiración para adoptar y promover prácticas saludables que incorporen la dimensión temporal a la vida cotidiana.

Valentina Paz

Facultad de Psicología,
Grupo de Investigación en Cronobiología,
Universidad de la República

Bettina Tassino y Ana Silva

Facultad de Ciencias,
Grupo de Investigación en Cronobiología,
Universidad de la República

SECCIÓN I

El reloj biológico en la salud y la enfermedad

1. El reloj biológico, los ritmos circadianos, y su impacto en la salud

Ana Silva, Bettina Tassino

2. Luz y ritmos circadianos: influencias biológicas y aplicaciones en el diseño de espacios interiores

Andrés Olivera, Juan Carlos Fabra

3. El ejercicio físico como señal temporizadora del reloj biológico

Mariana Marchesano, Natalia Coirolo

4. Crononutrición: una nueva dimensión de la nutrición humana

Adrián Aicardo, Florencia Sánchez, Marina Moirano

5. El sueño es esencial para la salud

Pablo Torterolo, Alicia Costa



EL RELOJ BIOLÓGICO, LOS RITMOS CIRCADIANOS Y SU IMPACTO EN LA SALUD

ANA SILVA¹

BETTINA TASSINO²

Los relojes circadianos son máquinas moleculares que organizan la secuencia temporal de las actividades biológicas en los seres vivos. Están presentes en todos los niveles de organización desde las moléculas hasta el comportamiento, en todas las células de un organismo y en todos los organismos. Estos relojes comparten una serie de propiedades moldeadas por la evolución, y hemos adquirido un vasto conocimiento de su funcionamiento básico y de su potencial impacto en la vida cotidiana humana. Sin embargo, estamos desaprovechando la oportunidad de convertir las evidencias generadas en los últimos veinte años en aplicaciones prácticas que mejoren nuestra salud y bienestar.

21

BASES BIOLÓGICAS DEL RELOJ CIRCADIANO HUMANO

Los **ritmos circadianos** son ciclos de diversas funciones biológicas con un período cercano a las veinticuatro horas generados endógenamente por relojes circadianos y sincronizados con los cambios cíclicos del ambiente. Estos relojes circadianos son entidades celulares que comprenden un conjunto de genes y proteínas reloj que se organizan en bucles de retroalimentación de transcripción y traducción entrelazados. En el núcleo celular, los factores de transcripción CLOCK y BMAL1 activan durante el día la transcripción de los **genes reloj** PER1-3 y CRY1/2. Las proteínas PER y CRY se

1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC); Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias (FCIEN), Universidad de la República (Udelar).

2 Grupo de Investigación en Cronobiología, CSIC; Sección Etología, FCIEN, Udelar.

acumulan y forman complejos que, mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, inhiben la actividad de **CLOCK** y **BMAL1** durante la noche, bloqueando así su propia transcripción. Este ciclo molecular principal está estabilizado por múltiples bucles accesorios, lo que permite crear una oscilación autosostenida que persiste incluso en ausencia de señales ambientales rítmicas (figura 1A).

Como se observa en la figura 1B, los ritmos circadianos son endógenos y autosostenidos, porque persisten en condiciones de oscuridad constante. Sin embargo, los relojes circadianos se sincronizan continuamente con los ciclos ambientales, en especial con el ciclo luz-oscuridad (figura 2B). Este proceso de *poner en hora* al **reloj biológico** garantiza que los procesos oscilatorios se alineen de manera estable con el entorno y ocurran en momentos predecibles en relación con las señales temporales externas. Como característica universal de los seres vivos, la luz —en especial el ciclo luz-oscuridad— es la señal sincronizadora principal (**Zeitgeber**) del reloj circadiano. En los humanos, aunque la luz desempeña un papel central, otras señales como los horarios sociales (jornadas laborales o educativas), factores fisiológicos (ciclos hormonales o de temperatura) y hábitos comportamentales (ejercicio o alimentación) también pueden contribuir a ajustar el reloj biológico cada día (figura 1C).

La ventaja fundamental de la organización temporal del **sistema circadiano** es regular la agenda fisiológica y conductual del organismo en su conjunto, anticipando cambios predecibles y separando en el tiempo aquellos procesos fisiológicos que no pueden ocurrir en simultáneo.

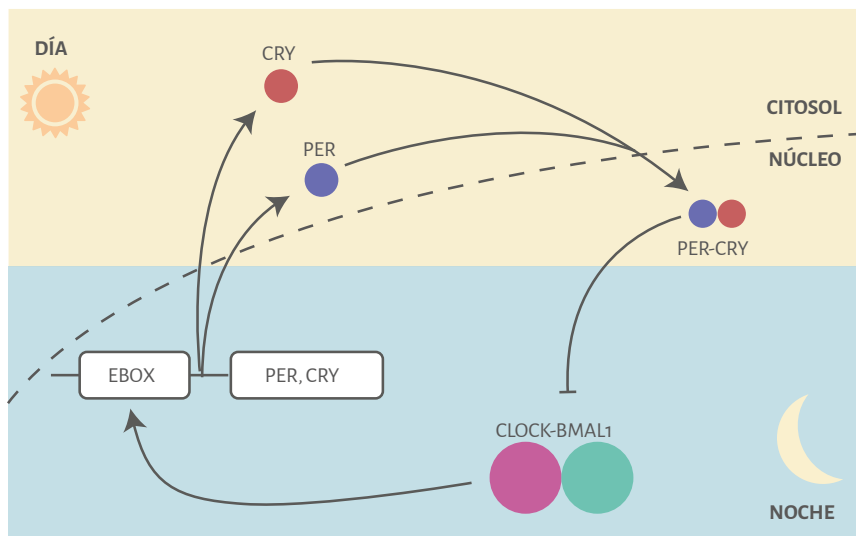
El sistema circadiano humano, al igual que en todos los mamíferos, está organizado de manera jerárquica. En los **núcleos supraquiasmáticos** del hipotálamo reside un reloj maestro. La mayoría de las neuronas de los núcleos supraquiasmáticos presentan descargas rítmicas intrínsecas (aumentan su frecuencia de descarga durante el día y disminuyen durante la noche), en respuesta a la información lumínica ambiental que reciben directamente de receptores retinianos especiales. A través de una variedad de vías más o menos directas, los núcleos supraquiasmáticos proveen información temporal a los muchos relojes moleculares en otras áreas del cerebro y en órganos periféricos. Esas señales sincronizadoras proporcionan relaciones de fase estables dentro del sistema circadiano que permiten coordinar en forma integral la organización temporal del individuo (figura 1C).

La hormona **melatonina** es una importante mensajera del tiempo, cuya síntesis en la glándula pineal está regulada por un circuito multisináptico proveniente de los núcleos supraquiasmáticos. Como se observa en la figura 2A, durante el día, la luz inhibe su producción, manteniendo niveles sanguíneos muy bajos, mientras que, en la noche, en ausencia de luz, su concentración se eleva significativamente. Ese ritmo diario en los niveles plasmáticos de melatonina actúa como la traducción química de las señales lumínicas del ambiente, transmitiéndose a todo el organismo a través del torrente sanguíneo y modulando diversas funciones fisiológicas. Se considera que el ritmo de melatonina es el mejor indicador de la **fase circadiana** central. Su medición se basa en la identificación del momento en que comienza su aumento nocturno bajo condiciones de iluminación tenue, conocido como **dim light melatonin onset** (DLMO) (figura 2A).

El DLMO es también la herramienta más precisa para evaluar los cambios de la fase circadiana en respuesta a la modulación de los *Zeitgeber* ambientales como la luz, el contexto social, el ejercicio y los patrones alimentarios. La curva de respuesta de fase, originalmente descrita en modelos animales mantenidos en oscuridad constante y expuestos a estímulos lumínicos en distintos momentos del día, revela una característica universal del reloj biológico: dos efectos de signo opuesto en función del momento de la exposición a la luz. Como se ilustra en la figura 2B, la exposición a la luz intensa en una ventana temporal vespertina (en especial en torno al DLMO) produce un atraso de la fase circadiana y desplaza el DLMO a un horario más tardío (marcado con rosado en el actograma y en el gráfico). En contraste, la exposición a la luz intensa durante la mañana (en las antípodas del DLMO) produce un adelanto de la fase circadiana y hace que el DLMO ocurra más temprano (marcado con verde en el actograma y en el gráfico). Es notable que la exposición a la luz en otros momentos del día, como en la madrugada, no afecta la fase circadiana (ilustrado por las líneas negras del gráfico).

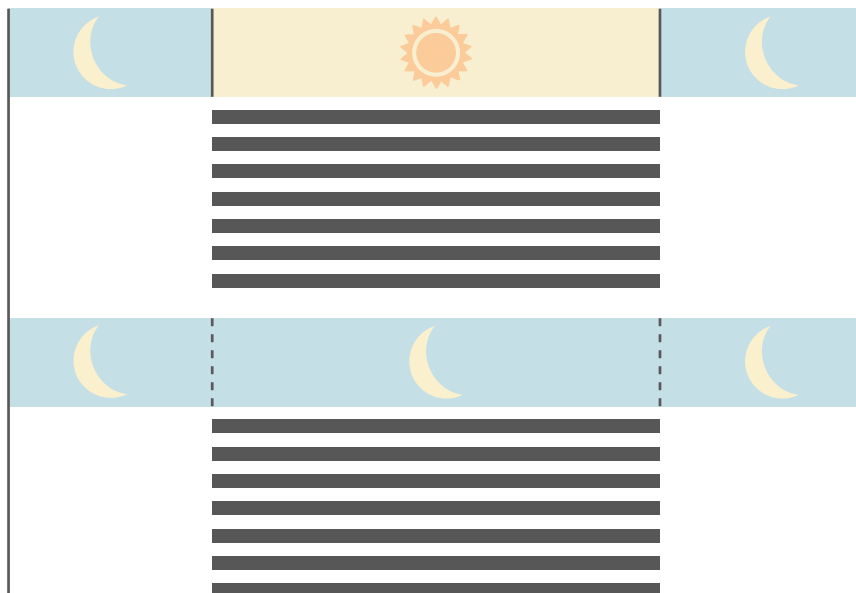
A

BUCLE MOLECULAR



B

RITMO ENDÓGENO Y SINCRONIZADO



C

SISTEMA CIRCADIANO

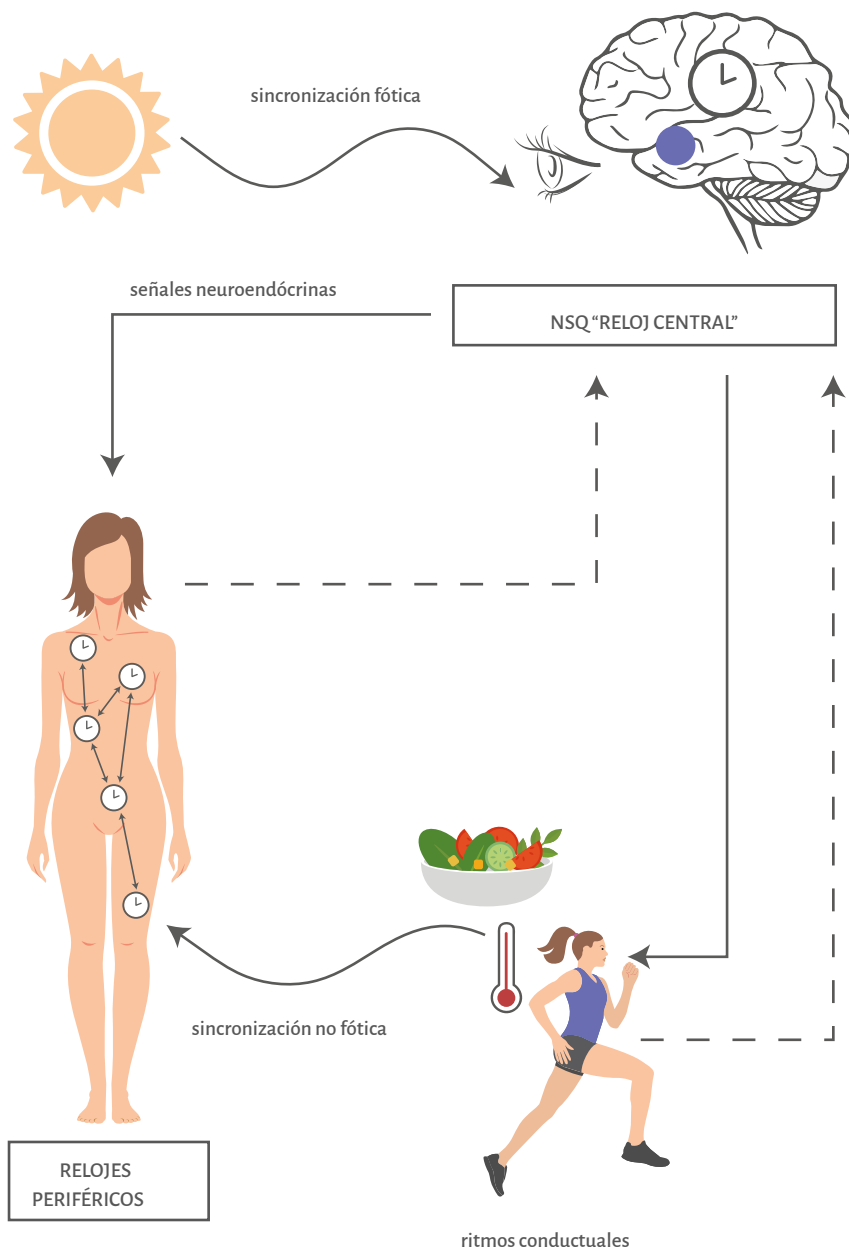


Figura 1. Ritmos circadianos en seres humanos. A) Bucle molecular de transcripción-traducción de los genes reloj y sus correspondientes proteínas. B) Esquema de un actograma, gráfica que indica la actividad locomotora (líneas oscuras) en condiciones de alternancia luz-oscuridad (arriba) y su persistencia en condiciones de oscuridad constante (abajo). C) Organización del sistema circadiano en seres humanos.

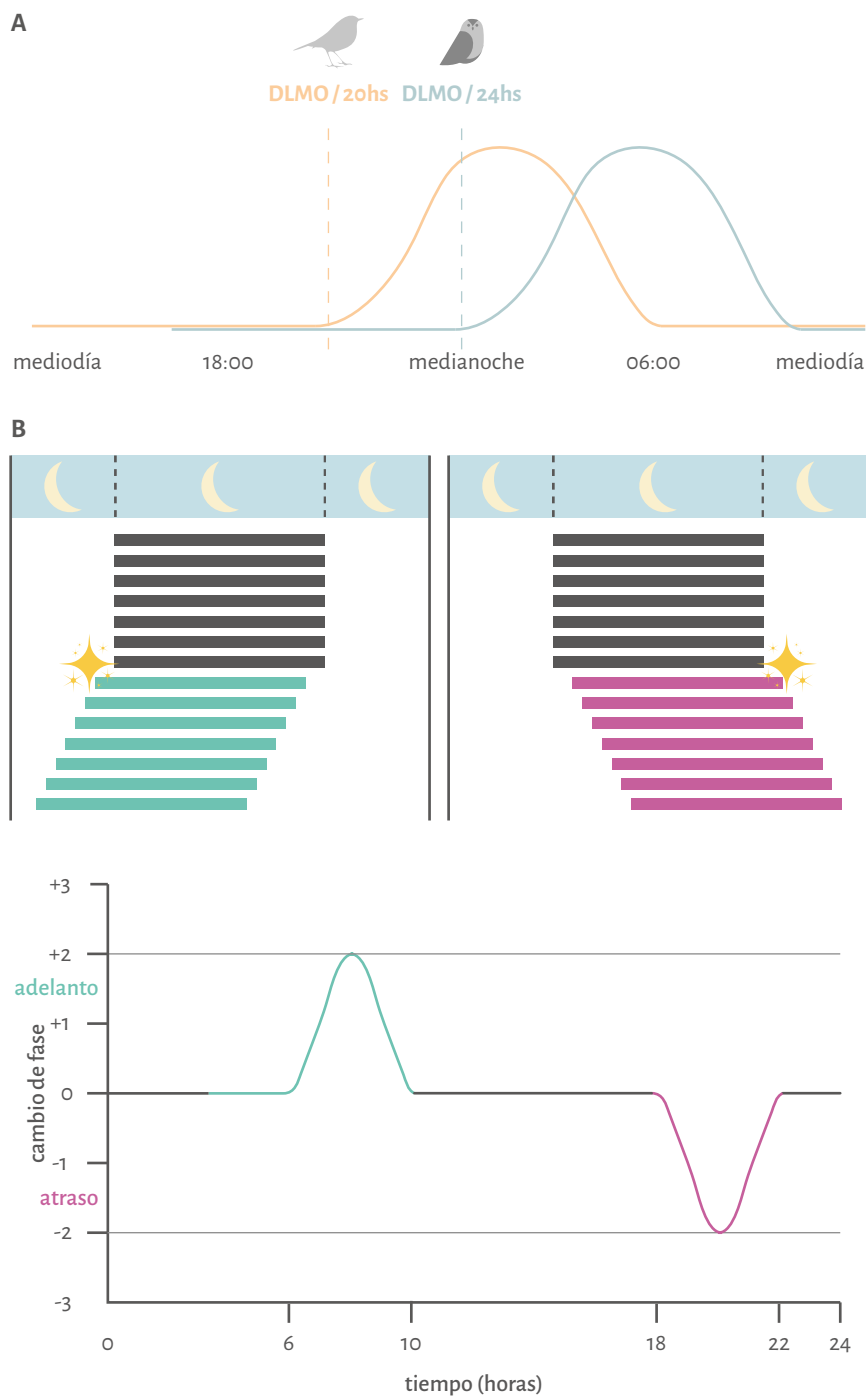


Figura 2. Fase circadiana en seres humanos. A) Ritmo de secreción de la melatonina y su correspondiente DLMO. B) Curva de respuesta de fase frente a un estímulo lumínico.

La expresión de los ritmos circadianos en los seres humanos varía entre individuos. Estas diferencias resultan de la interacción compleja entre la predisposición genética, la edad, las hormonas sexuales y la exposición a la luz (en términos de intensidad, duración y momento), lo que determina el **cronotipo**. Los individuos con cronotipo matutino, conocidos coloquialmente como *alondras*, tienden a presentar procesos fisiológicos y conductuales más tempranos en relación con las señales ambientales, mientras que aquellos con cronotipo vespertino, o *búhos*, los experimentan más tarde. El cronotipo varía a lo largo de la vida. En la infancia, predominan los cronotipos tempranos, que se retrasan durante la pubertad y vuelven a adelantarse en la edad adulta. Además, existe una considerable variabilidad individual incluso entre personas de la misma edad, ya que el cronotipo, al ser un rasgo poligénico, sigue una distribución normal. Para medir el cronotipo, se utilizan cuestionarios validados que evalúan la preferencia horaria para distintas actividades, como el Morningness-Eveningness Questionnaire, o los patrones de sueño, como el Munich Chronotype Questionnaire. Dado que el cronotipo refleja la fase circadiana, muestra una fuerte correlación con la estimación del DLMO. Como se observa en la figura 2A, las personas con cronotipo matutino presentan un DLMO más temprano (amarillo) que aquellas con cronotipo vespertino (gris).

Las marcadas diferencias individuales en los distintos indicadores de la fase circadiana sugieren que las personas, incluso aquellas que conviven y comparten actividades en los mismos horarios convencionales, lo hacen en momentos muy diferentes según su reloj circadiano individual. En particular, las ventanas sensibles a los *Zeitgeber* coinciden entre individuos cuando se mide en relación con el DLMO, pero ocurren en distintos momentos del día al considerar la hora convencional (figura 2B).

El sistema circadiano está estrechamente relacionado con el **sueño**, ya que el **ciclo sueño-vigilia** es el ritmo circadiano comportamental más evidente de los seres humanos. Se acepta que el sueño es promovido por un proceso homeostático, que controla la presión del sueño en función del tiempo de vigilia, y que es antagonizado por el proceso circadiano, que regula la vigilia según el momento del día en relación con la fase circadiana individual. En humanos, el proceso circadiano alcanza su punto máximo por la tarde y disminuye por la noche, habilitando el sueño en el momento que coincide con una vigilia prolongada y, por lo tanto, con una alta presión homeostática del sueño. Los centros neurales reguladores del sueño presentan fuertes conexiones con los núcleos supraquiasmáticos y su actividad es modulada por los mensajeros hormonales circadianos, lo que

explica por qué el funcionamiento distorsionado del sistema circadiano siempre se acompaña de alteraciones del sueño, y viceversa.

LOS DESAFÍOS HUMANOS AL RELOJ CIRCADIANO ANCESTRAL

Los humanos somos una especie rítmica. Desde la perspectiva cronobiológica, la complejidad de nuestro organismo es posible gracias a la coordinación temporal de una serie de actividades cíclicas a nivel molecular, fisiológico, comportamental y cognitivo. Esta coordinación no implica que todos los procesos ocurran en simultáneo, sino que optimiza su distribución temporal para garantizar un funcionamiento eficiente. Podemos imaginar que cada ritmo circadiano tiene un momento preferente del día en el que se expresa de manera óptima, y que esta compleja agenda está regulada por el reloj maestro hipotalámico. Este reloj sincroniza su actividad cada día con el ciclo luz-oscuridad del ambiente, asegurando así la armonización de los ritmos internos con las condiciones externas.

Desde hace más de un siglo, con la llegada de la iluminación artificial, las señales lumínicas naturales han dejado de ser *Zeitgeber* confiables para los ritmos circadianos de quienes habitan en entornos urbanos. El marcado contraste del ciclo luz-oscuridad se ha atenuado, dando lugar a días menos luminosos y noches menos oscuras, lo que ha provocado que los ritmos circadianos humanos sean menos robustos, más variables entre individuos y más desincronizados. La disminución en la eficacia de la luz como sincronizador universal ha puesto de manifiesto la sensibilidad del sistema circadiano a otros *Zeitgeber* que antes se consideraban secundarios, como el ejercicio, el estrés, los patrones de alimentación y los ciclos lunares. A ello se suman las demandas impuestas por los horarios escolares, laborales y sociales, que añaden complejidad y diversidad interindividual. Vivimos en un mundo que fuerza el desacople de los ritmos circadianos respecto al ciclo ambiental de veinticuatro horas, al horario del reloj solar e incluso entre los ritmos centrales y periféricos. Cabe destacar que estos cambios no son necesariamente negativos, ya que el sistema circadiano es inherentemente plástico y posee una gran capacidad para ajustarse tanto a alteraciones transitorias como a desafíos más permanentes, sin manifestar signos de desequilibrio. De hecho, evidencias provenientes de modelos experimentales indican que las modificaciones temporales en la fase circadiana pueden resultar beneficiosas, permitiendo que el ritmo se restablezca con mayor rapidez y **sincronización**. No obstante, es innegable

que las condiciones de la vida cotidiana de la mayoría de las personas suponen un reto considerable para la capacidad del sistema de mantener la integridad y coordinación de cada ritmo circadiano individual.

EL RELOJ CIRCADIANO EN LA SALUD Y ENFERMEDAD

La definición actual de *salud* de la Organización Mundial de la Salud la describe como «un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades». Está bien documentado y aceptado que un reloj circadiano funcional y alineado promueve la salud, mientras que su desajuste aumenta el riesgo de desarrollar varias enfermedades como alteraciones endocrinas, trastornos mentales, metabólicos, neuropsiquiátricos y déficits cardiovasculares. En este contexto, la **salud circadiana** se define como el estado en el que los ritmos circadianos se sincronizan de manera estable con los *Zeitgeber* ambientales, estableciendo relaciones de fase consistentes con el entorno cíclico.

Los desafíos transitorios al sistema circadiano, como el cruce de zonas horarias, suelen conducir a una eventual resincronización con los nuevos *Zeitgeber* ambientales locales, aunque este proceso suele ir acompañado de efectos adversos a corto plazo. Sin embargo, cuando estos desafíos se vuelven crónicos, la resincronización puede ser incompleta o ineficaz, dando lugar a una **disrupción circadiana**.

La *disrupción circadiana* es un término amplio que abarca muchas entidades. Se define como una alteración del tiempo biológico, que puede ocurrir en diferentes niveles organizacionales (molecular, celular, sistémico u orgánico) o entre ellos. Es un trastorno multicausal, cuyo origen puede ser intrínseco al sistema circadiano (como un tumor o una lesión de los núcleos supraquiasmáticos, o mutaciones deletéreas de los genes reloj), interno (como la ceguera) o externo (como el trabajo en turnos o el **jet lag**). La disrupción circadiana ambiental ocurre cuando la fase endógena central se desacopla de los ciclos ambientales, sobre todo del ciclo luz-oscuridad. La disrupción circadiana comportamental se produce cuando los ciclos conductuales, como el ciclo de alimentación-ayuno, o el sueño y la vigilia, se desacoplan de la fase endógena central. A nivel del organismo, la disrupción circadiana se describe como una desalineación interna entre el ritmo central y otros ritmos periféricos que pierden su relación de fase estable al adoptar diferentes períodos. Todos los casos de disrupción circadiana tienen en común que indican un trastorno del sistema circadiano.

El sistema circadiano también puede desempeñar un papel clave en el equilibrio entre salud y enfermedad en una amplia variedad de patologías no circadianas, incluso cuando no esté directamente involucrado en su causa o recuperación. Su influencia se manifiesta en distintos niveles: puede prevenir o reducir la aparición de ciertas enfermedades, atenuar su gravedad, coordinando temporalmente los mecanismos de defensa; y facilitar la recuperación, modulando la eficacia de las terapias y la intensidad de sus efectos secundarios. Además, está bien documentado que un sistema circadiano saludable es más efectivo para mantener un equilibrio entre salud y enfermedad que uno perturbado. Entender la relación entre alteraciones, adaptación, plasticidad, flexibilidad y disrupción, y construir relaciones dosis-respuesta predictivas de la adaptación frente a la disrupción son pasos críticos en la agenda de investigación para avanzar en la cronobiología traslacional.

LOS ALCANCES DE LA MEDICINA CIRCADIANA

30

La disciplina emergente de la medicina circadiana propone aprovechar el conocimiento de la cronobiología básica para facilitar el diagnóstico, tratamiento y prevención de diversas enfermedades. Le ha llegado el momento a la cronobiología básica de integrarse a la investigación traslacional a través de la construcción de un marco conceptual y directrices formales para la medicina circadiana. En este camino, emergen dos dimensiones basadas en las complejas interacciones entre el sistema circadiano, el sueño y el balance salud-enfermedad, que permiten delinear dos capítulos relevantes para la consolidación de la medicina circadiana como especialidad médica transversal, pero distintiva, en un futuro próximo.

EL SISTEMA CIRCADIANO Y EL BALANCE SALUD-ENFERMEDAD

El sistema circadiano coadyuva al balance salud-enfermedad de patologías no circadianas a través de las interacciones de tres componentes clave: etiología, estrategia terapéutica y recuperación.

La disrupción circadiana se asocia a enfermedades no circadianas

Estudios en modelos de roedores han demostrado que la disrupción experimental del reloj conduce a diversas patologías. Por ejemplo, la eliminación del gen reloj *BMAL1* en ratones provoca dislipidemia, trastornos de la glucemia, aumento de la inflamación, envejecimiento prematuro, ineficiencia metabólica y obesidad. Asimismo, la ablación anatómica de los núcleos supraquiasmáticos se asocia con cambios en las células inmunes intestinales y la microbiota, mayor adiposidad y aceleración del crecimiento tumoral. Además, exponer ratones a un entorno cronodisruptivo, como cambios repetidos entre luz y oscuridad (simulando trabajo por turnos o desfase horario), aumenta la mortalidad en animales de edad avanzada, promueve el crecimiento tumoral, procesos autoinmunes y trastornos en la respuesta inflamatoria.

La alteración circadiana debida a la luz artificial, el trabajo por turnos, los viajes a través de zonas horarias y el **jet lag social** (la desalineación del tiempo biológico y social) se ha relacionado con una variedad de enfermedades humanas, como trastornos del sueño, enfermedades psiquiátricas y cardiovasculares, inflamación crónica, respuestas inmunes alteradas y mayor riesgo de desarrollar tumores. En particular, se ha demostrado que el trabajo en turnos aumenta el riesgo de desarrollar cáncer, dislipidemia, hipertensión, diabetes, ataques cardíacos, enfermedad inflamatoria intestinal y esclerosis múltiple. Por su parte, el *jet lag* social se vincula con un mayor consumo de alcohol y tabaco y con una mayor prevalencia de obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Finalmente, los estudios genéticos indican un papel de los genes reloj en los trastornos inmunológicos, metabólicos y psiquiátricos. Por ejemplo, variantes en varios genes reloj (incluidos *BMAL1* y *PER2*), así como en el receptor de melatonina 1B (*MTNR1B*), se asocian con un mayor riesgo de trastornos metabólicos específicos.

La agenda terapéutica se debe acoplar a la temporalidad de la enfermedad

El reloj circadiano controla una amplia gama de procesos fisiológicos, lo que explica por qué la manifestación de los síntomas de una enfermedad varía según la hora del día. Por ejemplo, estudios epidemiológicos muestran un marcado aumento en la incidencia de ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares en las horas de la mañana. En cambio, las enfermedades como el asma y la rinitis alérgica, los procesos inflamatorios

y sus síntomas, son mayores durante la segunda mitad de la noche. En las enfermedades neurodegenerativas, se observan ritmos en el estado de ánimo y volatilidad emocional, siendo el *síndrome del ocaso* en pacientes con enfermedad de Alzheimer un ejemplo del aumento de la agitación e inestabilidad emocional al final de la tarde. Por otro lado, el *fenómeno del amanecer* en pacientes diabéticos ilustra cómo los síntomas de ciertas patologías se agravan en las primeras horas de la mañana.

En la mayoría de los estudios farmacológicos en los que el tiempo de administración se consigna explícitamente para evaluar el resultado clínico, existe una clara variación dependiente de la hora del día en la eficacia o toxicidad del fármaco, que se explica por los ritmos diarios en la farmacocinética. Se han hecho avances concretos en este sentido. Por ejemplo, con base en las evidencias experimentales de la expresión rítmica de la HMG-CoA reductasa, una enzima limitante de la síntesis de colesterol, se aprobó el tratamiento farmacológico con la simvastatina, su inhibidor, para el tratamiento de la hiperlipidemia con una recomendación explícita sobre el momento del día para tomarlo (*de noche*).

La recuperación de enfermedades no circadianas se beneficia de la higiene circadiana

32

Teniendo en cuenta la definición de *salud circadiana*, es razonable suponer que un sistema circadiano alineado (sano) facilitará la recuperación de cualquier patología. Sin embargo, la hospitalización tiende a debilitar los ritmos circadianos debido a la distorsión de los patrones de luz-oscuridad, alimentación y actividad física. Esta alteración del sistema circadiano provocada por las condiciones hospitalarias puede afectar el pronóstico y prolongar el tiempo de internación. Numerosos estudios han mostrado que proteger o restaurar el ritmo circadiano puede acelerar la recuperación de pacientes en unidades de cuidados intensivos e intermedios. Las intervenciones incluyen la modificación del entorno hospitalario para ajustarse a los ciclos naturales de luz-oscuridad, así como la regulación de los horarios de alimentación, ejercicio y administración de medicamentos. En los pacientes que reciben estas intervenciones y en aquellos internados en contacto con la luz natural se observa un aumento de la robustez de los ritmos circadianos que se acompaña de una recuperación significativamente más rápida de la patología de base no circadiana.

Por último, varias patologías no circadianas se asocian a disrupción circadiana; es decir, la disrupción circadiana puede ser secundaria a

patologías de base no circadianas. El número de reportes que evidencian esta asociación es crecientemente abrumador. Por ejemplo,

- a. en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, el sueño-vigilia, la secreción de melatonina y los ritmos de expresión del gen reloj se ven alterados;
- b. en pacientes con enfermedades autoinmunes, el ritmo diario de actividad-reposo, los niveles de hormonas y citoquinas, así como los ritmos del reloj molecular, se ven alterados;
- c. en la diabetes tipo 2, la regulación circadiana de la secreción de insulina y los patrones de alimentación están alterados, y
- d. la **hipoxia** conduce a una disrupción circadiana, lo que a su vez contribuye a la fisiopatología de las diversas enfermedades de base que ocasionan la hipoxia.

LOS TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO SUEÑO-VIGILIA

Los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia (CRSWD, por sus siglas en inglés para *circadian rhythm sleep-wake disorders*) son patrones crónicos (por al menos un mes) de alteraciones del ritmo sueño-vigilia debidos a alteraciones del sistema de sincronización circadiano o a una desalineación entre la fase circadiana y el momento en que se ubica el sueño. Como resultado, los pacientes presentan alteraciones del ciclo sueño-vigilia que han sido caracterizadas por la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, por sus siglas en inglés para American Academy of Sleep Medicine). El diagnóstico de todos los CRSWD se basa en una cuidadosa historia clínica del sueño que consigna su ubicación y duración a través de diarios de sueño y **actigrafía** durante diez a catorce días. Los tipos más frecuentes de CRSWD se ilustran en la figura 3 con actogramas esquemáticos que muestran el atraso o adelanto de los patrones de sueño acompañados con el retraso y adelanto del DLMO, respectivamente.

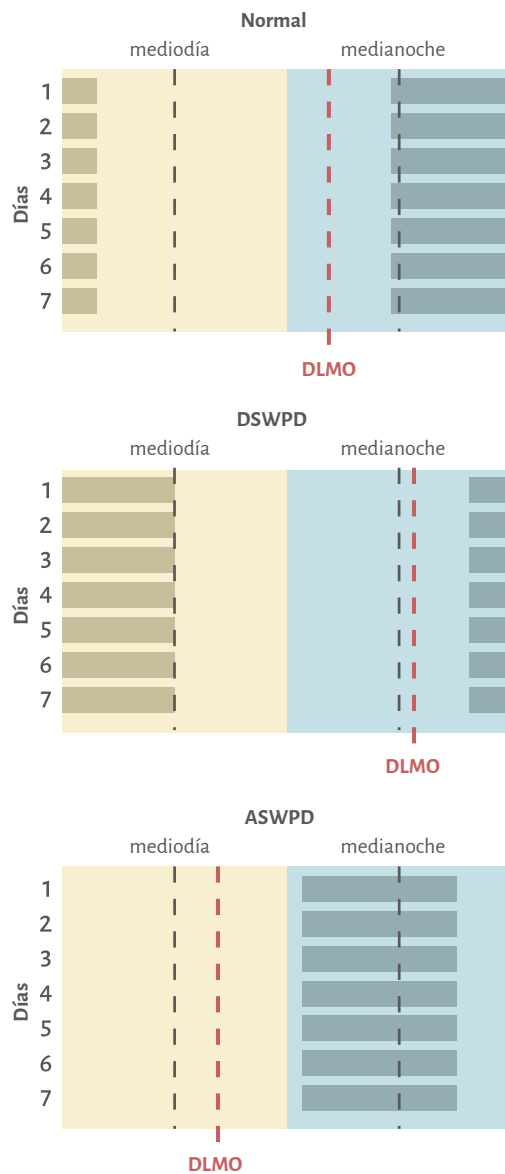


Figura 3. Trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia

Fuente: elaboración propia.

Trastorno de retraso de fase sueño-vigilia

El trastorno de retraso de fase sueño-vigilia (DSWPD, por sus siglas en inglés para *delayed sleep-wake phase disorder*) se caracteriza por una incapacidad crónica o recurrente para conciliar el sueño y despertarse en momentos socialmente aceptables, lo que resulta en síntomas de dificultad para conciliar el sueño, dificultad para despertarse y somnolencia diurna excesiva, en particular durante la mañana. Por definición, hay un retraso de más de dos horas del principal episodio de sueño diario respecto a los tiempos socialmente aceptables. Cuando a los pacientes se les permite dormir en su hora preferida y despertarse de manera espontánea, el sueño y el desempeño diurno se normalizan. Los pacientes con DSWPD presentan cronotipos tardíos y un retraso del DLMO como indicador fisiológico objetivo de la fase circadiana. Este es el trastorno circadiano más común que afecta del 0,2 al 10 % de la población según la severidad y el grupo poblacional considerado. El tratamiento consiste en la combinación de **fototerapia** y administración de melatonina. Se ha demostrado que la exposición a luz brillante durante dos horas en la mañana (poco después del mínimo diario de la temperatura corporal) adelanta exitosamente los ritmos circadianos en pacientes con DSWPD.

35

Trastorno de avance de fase sueño-vigilia

El trastorno de avance de fase sueño-vigilia (ASWPD, por sus siglas en inglés para *advanced sleep-wake phase disorder*) se caracteriza por un avance en la fase del episodio principal del sueño en relación con el sueño deseado o requerido y horas de despertar. Los pacientes tienen dificultad crónica o recurrente para permanecer despiertos hasta lo deseado o la hora de acostarse socialmente aceptable, junto con una anticipación de la hora deseada para despertarse. Cuando los pacientes pueden elegir su horario preferido de sueño, la calidad y la duración del sueño son normales para la edad. Los pacientes con ASWPD presentan cronotipos tempranos y un adelanto del DLMO como indicador fisiológico objetivo de la fase circadiana. El tratamiento incluye la exposición a la luz brillante durante el atardecer y evitar la luz en horas tempranas de la mañana. La administración de melatonina o hipnóticos puede ser beneficiosa para el mantenimiento del sueño y evitar el **insomnio**.

Trastorno de ritmo irregular sueño-vigilia

El trastorno de ritmo irregular sueño-vigilia (ISWRD, por sus siglas en inglés para *irregular sleep-wake rhythm disorder*) se caracteriza por un patrón temporalmente desorganizado del ciclo sueño-vigilia, por lo que ocurren múltiples episodios de sueño durante un período de veinticuatro horas. Este trastorno es más frecuente en adultos mayores institucionalizados o con demencia y en pacientes con trastornos del desarrollo. Presentan un sueño fragmentado en varias siestas diurnas y un episodio principal de sueño nocturno de menos de cuatro horas, aunque la duración del sueño diario total es normal para la edad. El ISWRD suele mejorar simplemente creando un ambiente enriquecido cognitivamente y promoviendo la actividad social y física durante el día, en especial si se combina con una dieta saludable y rutinas de horarios de sueño fijos en un ambiente nocturno propicio para dormir. La exposición a la luz brillante durante dos horas cada mañana sigue siendo la intervención terapéutica más eficaz.

Trastorno de sueño-vigilia de no veinticuatro horas

36

Antes conocido como trastorno del ciclo sueño-vigilia en curso libre, el trastorno de sueño-vigilia de no veinticuatro horas (N24SWD, por sus siglas en inglés para *non-24-hour sleep-wake disorder*) se caracteriza por un patrón crónico o recurrente de ciclos sueño-vigilia no sincronizados a los ciclos ambientales de veinticuatro horas. Se produce una deriva diaria constante (por lo general hacia más tarde) del inicio del sueño y la hora de despertarse. Es frecuente en pacientes ciegos. El DLMO, como indicador fisiológico objetivo de la fase circadiana, exhibe la misma arritmicidad que el comportamiento de sueño. Este trastorno suele confundirse con el DSPWD, por lo que su evaluación se debe hacer con especial cuidado. En pacientes ciegos, la melatonina es la terapia de elección junto con rutinas conductuales y sociales determinadas, como horarios de comidas, actividades planificadas y ejercicio físico regular. Se recomienda el mismo enfoque para personas videntes, con la adicional opción de exponer a los pacientes a luz brillante en la mañana poco después de despertar.

Jet lag

El trastorno *jet lag* resulta del desfase horario de viajar a través de varias zonas horarias con la subsecuente desalineación del reloj circadiano interno con la hora local del destino. Los síntomas de este trastorno suelen surgir

en un plazo de uno a dos días después del viaje. Se caracteriza por un malestar generalizado, falta de sueño, perturbaciones, alerta diurna alterada, falta de apetito, disminución del desempeño cognitivo, estado de ánimo deprimido, irritabilidad y ansiedad. La severidad y el tipo de síntomas del *jet lag* dependen de distintas variables, incluido el número de husos horarios atravesados y la dirección del viaje. Viajar hacia el este puede ser más difícil para adaptarse que hacia el oeste. Las personas que viajan hacia el este desarrollan dificultades para conciliar el sueño y para despertarse al día siguiente. Los viajeros en dirección oeste experimentan somnolencia intensa a primera hora de la tarde, y se despiertan temprano en la mañana. El objetivo principal del tratamiento del *jet lag* es contrarrestar el desfase horario y mejorar el sueño mediante realineación del ritmo circadiano endógeno con el sueño requerido o deseado. Sin embargo, cuando la permanencia en el destino es breve (dos días o menos), la adaptación circadiana puede ser contraproducente y el tratamiento debe estar dirigido a aliviar los síntomas del desfase horario.

Trastorno del sueño del trabajo por turnos

El trastorno del sueño del trabajo por turnos (SWSD, por sus siglas en inglés para *shift work sleep disorder*) se caracteriza por una historia crónica (al menos un mes) de somnolencia excesiva durante el horario de trabajo o síntomas de insomnio durante el horario de sueño impuesto por el trabajo en turnos. La prevalencia de este trastorno puede llegar hasta el 40 % en personal de la salud. Los trabajadores nocturnos suelen acusar los síntomas más graves, pero estos pueden aparecer en trabajadores de cualquier otro turno, siempre y cuando impliquen un horario circadiano adverso. El objetivo principal del tratamiento es mejorar el estado de alerta durante el tiempo de vigilia requerido y la **calidad del sueño** durante el horario de sueño programado. Se debe aconsejar a los pacientes con SWSD seleccionar medidas terapéuticas no farmacológicas tales como optimizar el entorno del sueño, establecer rutinas regulares de sueño y siestas programadas cuando sea posible. La fototerapia en el momento adecuado se ha demostrado que acelera la adaptación circadiana al trabajo en turnos nocturnos. Por ejemplo, la exposición a luz brillante a trabajadores nocturnos hasta dos horas antes del final del turno se ha demostrado que mejora tanto el estado de alerta como el desempeño, aunque debe complementarse con evitar la exposición a luces brillantes durante el traslado de la mañana posterior al trabajo usando gafas apropiadas. La administración de melatonina a trabajadores nocturnos no ha arrojado resultados

concluyentes, aunque tomada antes de acostarse parece mejorar modestamente el sueño diurno sin ningún impacto significativo en el estado de alerta o rendimiento nocturnos.

LOS ABORDAJES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICINA CIRCADIANA

La medicina circadiana busca incorporar la dimensión temporal de manera integral en la práctica médica. Aunque su enfoque es bien recibido y comprendido en términos generales, enfrenta desafíos significativos para su implementación debido a su carácter transversal, que obstaculiza concebirla como una especialidad médica tradicional. Sin embargo, a diferencia de otras recientes incorporaciones en la prestación de salud, no requiere de largos ensayos clínicos ni de costosas inversiones de equipamiento. Su implementación se basa en la integración de herramientas anamnésticas y diagnósticas, el seguimiento epidemiológico y un sólido programa de educación. La vasta evidencia acumulada en cronobiología básica y la más reciente cronobiología traslacional apoya y justifica el abordaje en al menos estos tres ejes operativos.

38

APROVECHAR EL CONOCIMIENTO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS FISIOLÓGICOS PARA PAUTAR LOS HORARIOS DE LA PRÁCTICA MÉDICA

Conocer la ciclicidad circadiana de cada patología es fundamental para pautar la agenda de la estrategia terapéutica. Estudios recientes en **cronofarmacología** han demostrado que la administración de fármacos en el momento adecuado del ciclo circadiano no solo maximiza su eficacia, sino que también reduce la incidencia de efectos adversos. En forma aún más general, intervenciones médicas, quirúrgicas, y la paraclínica pueden beneficiarse de la optimización cronobiológica. Por ejemplo, se ha observado que las cirugías de reemplazo de la válvula aórtica practicadas durante la tarde presentan una menor incidencia de complicaciones posoperatorias en comparación con las efectuadas durante la mañana, quizás debido a una mayor tolerancia miocárdica a la isquemia-reperfusión en ese horario.

Los efectos circadianos también son importantes en el diagnóstico diferencial entre enfermedades. Por ejemplo, para el diagnóstico del

síndrome de Cushing, que se caracteriza por hipercortisolemia, los niveles de **cortisol** deben determinarse por la noche, cuando la producción endógena de cortisol está en su punto más bajo, mientras que para el diagnóstico de la insuficiencia suprarrenal se deben determinar por la mañana, cuando el cortisol suele alcanzar su punto máximo.

RESINCRONIZAR LOS RITMOS DISRUPTIVOS MEDIANTE INTERVENCIONES SOBRE EL RELOJ

La disrupción circadiana no es solo un síntoma de un trastorno circadiano, sino también un factor de riesgo de muchas otras enfermedades no circadianas. En consecuencia, los enfoques terapéuticos destinados a fortalecer los ritmos circadianos pueden afectar la progresión de una enfermedad o incluso prevenir su inicio. La terapia circadiana manipula los *Zeitgeber* que se sabe que influyen en el sistema circadiano, como la luz, la comida, la melatonina y el ejercicio. La fototerapia es una terapia complementaria ampliamente utilizada para el ajuste del ritmo de sueño-vigilia, pero también en trastornos psiquiátricos (depresión y el trastorno bipolar) y neurodegenerativos (enfermedades de Alzheimer y Parkinson). El **ayuno intermitente**, que limita el consumo de alimentos a un período de ocho a doce horas por día (sin restricción de calorías), mejora la regulación de la glucosa, los niveles de triglicéridos, la presión arterial y diversas medidas de calidad de vida. El ejercicio puede cambiar de fase el reloj humano de manera similar a la luz y mejorar la **amplitud circadiana** de los ciclos de actividad y descanso, la temperatura corporal y la actividad muscular. Además, aunque todavía en fase experimental, se han desarrollado recientemente varios moduladores destinados a impactar los bucles moleculares del reloj que han reportado efectos sobre el período y amplitud de ritmos circadianos específicos.

DESARROLLAR HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PERSONALIZADAS QUE PERMITAN INTERVENCIONES INDIVIDUALIZADAS ACORDES AL CRONOTIPO INDIVIDUAL

Dado que el resultado de muchas intervenciones terapéuticas depende de la fase circadiana interna, que puede ser muy variable entre individuos, las intervenciones deben adaptarse al cronotipo individual. Tradicionalmente, el cronotipo se determina mediante cuestionarios, actigrafía o la estimación del DLMO en sangre o saliva.

La aplicación generalizada de la determinación del cronotipo en la práctica médica cotidiana es factible gracias a la validación sólida de estos instrumentos y a su costo razonable. Además, se está avanzando en el desarrollo de biomarcadores más prácticos que utilizan una sola muestra de sangre o tejido, en lugar de análisis de series temporales, lo que permitirá la determinación del cronotipo en cohortes más grandes. El desarrollo de métodos de diagnóstico más simples para la caracterización circadiana podría representar un cambio significativo en la práctica médica tradicional, al integrar la dimensión circadiana en una medicina de precisión verdaderamente individualizada.

MIRAR AL FUTURO

Nuestra visión para el futuro de la medicina circadiana es integrarla de manera firme en las directrices médicas para garantizar que la dimensión circadiana sea siempre considerada e incorporada en el plan de tratamiento de cada paciente. La medicina circadiana abarca múltiples facetas y, para sostener su desarrollo, es esencial avanzar en todas ellas. Esto incluye el tratamiento y diagnóstico en el momento adecuado del día (explotación), la realineación y fortalecimiento del sistema circadiano (focalización) y el diagnóstico de las características circadianas del paciente para desarrollar planes de tratamiento personalizados (detección). Para alcanzar estos objetivos es necesario reunir más evidencia, en particular sobre los principios generales de la medicina circadiana. Esto requiere un enfoque transdisciplinario en la investigación, así como la formación de una nueva generación de médicos y una comunicación más efectiva de nuestros hallazgos tanto al público como a los tomadores de decisiones.

LECTURAS RECOMENDADAS

- AUGER, R., BURGESS, H., EMENS, J., DERIY, L., THOMAS, S., y SHARKEY, K. (2015). Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(10), 1199-1236. Recuperado de <https://aasm.org/resources/clinicalguidelines/crswd-intrinsic.pdf>
- KRAMER, A., LANGE, T., SPIES, C., FINGER, A.-M., BERG, D., y OSTER, H. (2022). Foundations of circadian medicine. *PLOS Biology*, 20(3), e3001567. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001567>
- MERROW, M. (2023). Circadian clocks: it's time for chronobiology. *PLOS Biology*, 21(11), e3002426. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3002426>
- ROENNEBERG, T., FOSTER, R., y KLERMAN, E. B. (2022). The circadian system, sleep, and the health/disease balance: a conceptual review. *Journal of Sleep Research*, 31(4), e13621.
- VETTER, C. (2020). Circadian disruption: What do we actually mean? *European Journal of Neuroscience*, 51(1), 531-550.

LUZ Y RITMOS CIRCADIANOS: INFLUENCIAS BIOLÓGICAS Y APLICACIONES EN EL DISEÑO DE ESPACIOS INTERIORES

ANDRÉS OLIVERA¹
JUAN CARLOS FABRA²

La luz es una de las señales ambientales más importantes para la **sincronización** de los **ritmos circadianos** en los seres humanos. Estos ritmos, que tienen una duración cercana a las veinticuatro horas, regulan múltiples funciones biológicas, desde el **ciclo sueño-vigilia** hasta la secreción hormonal y la temperatura corporal. La exposición a la luz, tanto natural como artificial, juega un papel central en la sincronización del reloj biológico central, ubicado en los **núcleos supraquiasmáticos** del hipotálamo. Debido al aumento del tiempo que pasamos en espacios interiores y a la menor exposición a la luz natural, es crucial entender cómo la luz influye en nuestro **sistema circadiano**. Esto nos permite ajustar nuestros hábitos y crear espacios diseñados para promover la salud y el bienestar en la vida diaria.

43

LA LUZ ES TIEMPO PARA EL RELOJ BIOLÓGICO

La vida en la Tierra se ha adaptado a un ciclo de luz-oscuridad con un período de veinticuatro horas, que conocemos como el día y la noche. Frente a este ciclo periódico y predecible, los seres vivos han desarrollado un reloj interno que marca el paso de las funciones fisiológicas, bioquímicas y comportamentales que presentan ritmos circadianos (ver capítulo 1). La clave ambiental o **Zeitgeber** por excelencia que sincroniza el sistema circadiano

- 1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica, Universidad de la República (Udelar).
- 2 Profesor de Acondicionamiento Lumínico, Facultad de Arquitectura, Diseño y Urbanismo, Udelar.

con el ciclo de veinticuatro horas es la luz percibida en la retina del ojo por células ganglionares fotosensibles (ipRGC, por sus siglas en inglés para *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) que contienen el fotopigmento **melanopsina**. Un pequeño grupo de neuronas marcapasos de los núcleos supraquiasmáticos recibe señales directas de las ipRGC de la retina, lo que permite que la luz ambiental ajuste el reloj interno. En la mañana, la luz captada por las ipRGC informa a los núcleos supraquiasmáticos que es de día, lo que suprime la producción de **melatonina** por la glándula pineal. Al mismo tiempo, se activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que promueve la producción de **cortisol**, una hormona que aumenta el estado de alerta, eleva el ritmo cardíaco y la temperatura corporal, y prepara el cuerpo para las demandas del día. A medida que avanzamos hacia la tarde, la intensidad y composición de la luz solar cambian y las señales a los núcleos supraquiasmáticos también. La reducción de la intensidad lumínica, en especial de la luz azul, señala al cerebro la proximidad del final del día, lo que estimula la producción de melatonina y favorece la preparación del cuerpo para el **sueño**.

Con la invención de la luz artificial, se introdujo una fuente lumínica que permitió la independencia de la luz natural para el desarrollo de las actividades humanas. Este cambio ha promovido que las horas de luz se extiendan más allá del atardecer y, de esta manera, el **reloj biológico** se *confunde* respecto a la información lumínica ancestral. La exposición a la luz por la noche es interpretada por el cerebro como si fuera de día y, en consecuencia, ajusta el reloj circadiano a esta nueva situación. Esto retrasa el sueño, reduce el sueño profundo de buena calidad y causa una desincronización del reloj biológico o **disrupción circadiana**. La exposición excesiva a la luz artificial, en especial a la luz azul emitida por pantallas y dispositivos electrónicos durante la noche, ha sido vinculada con problemas de salud a largo plazo, incluyendo trastornos del sueño, depresión, obesidad, diabetes tipo 2 y un mayor riesgo de enfermedades crónicas, como enfermedades cardíacas y cáncer. Por otro lado, la vida urbana moderna transcurre sobre todo en espacios interiores, lo que reduce la exposición a la luz natural durante el día y atenúa el contraste entre el día y la noche. En tanto la alternancia entre luz y oscuridad es imprescindible para mantener el reloj biológico en equilibrio, las variaciones en la intensidad y la irregularidad de la exposición a la luz alteran el sistema circadiano, afectando la sincronización del reloj biológico. Comprender estos mecanismos ha sido clave para desarrollar estrategias que mitiguen los efectos del **jet lag**, el trabajo por turnos y otros trastornos del ritmo circadiano.

CARACTERÍSTICAS DE LA LUZ RELEVANTES PARA LA SALUD CIRCADIANA

Conociendo los mecanismos de acción de la luz sobre la fisiología humana, es evidente que esta actúa como señal visual y temporizadora. Los efectos visuales de la luz se han estudiado durante más de quinientos años, desde el Renacimiento, cuando Leonardo da Vinci sugirió que la visión es el resultado de procesos combinados que tienen lugar en el ojo y el cerebro (figura 1A). No obstante, investigaciones más recientes han profundizado en sus efectos biológicos y en su influencia sobre la salud, el bienestar y el confort. En la actualidad, se sabe que la retina presenta zonas diferenciadas en cuanto a la sensibilidad a los estímulos relevantes para el sistema circadiano, ya que ciertas áreas responden con mayor intensidad a la luz de longitudes de onda ricas en azul, lo que produce un impacto significativo en la regulación del **ritmo biológico** (figura 1B). Este conocimiento es clave para evaluar el impacto de fuentes de luz artificial, como luminarias y pantallas, considerando la dirección de la emisión lumínica (vertical u horizontal) con el fin de minimizar sus efectos adversos.

A



B

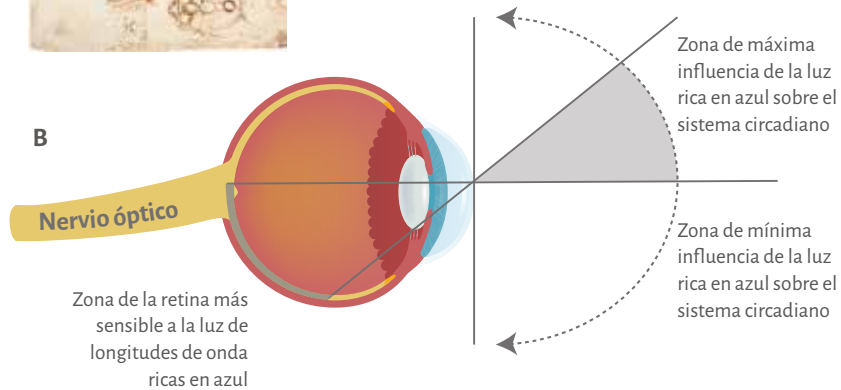


Figura 1. Efecto de la luz sobre la retina humana. A) Estudio anatómico de Leonardo da Vinci (c. 1490). Fuente: tomada de *Leonardo da Vinci. Anatomical drawings from the Royal Library, Windsor Castle* (1983), de Kenneth D. Keele y Jane Roberts. B) Zona de máxima influencia de la luz rica en azul sobre la retina. Fuente: tomada y modificada de Zielinska-Dabkowska (2018).

Fuente: tomada y modificada de Zielinska-Dabkowska (2018).

Como se ha mencionado, el ojo humano no solo capta la luz como señal visual, sino que también transmite información lumínica al cerebro a través de proyecciones neuronales que conectan la retina con los núcleos supraquiasmáticos. La retina es sensible a la porción del espectro electromagnético comprendida entre las longitudes de onda azul (380 nm) y roja (780 nm). Dentro de este rango, las ipRGC, fundamentales para la regulación circadiana, presentan un pico de sensibilidad en torno a los 480 nm (azul), mientras que la máxima sensibilidad fotópica, relacionada con la percepción visual diurna, se encuentra en la parte verde del espectro visible (555 nm). Siguiendo esta lógica, los efectos no visuales de la luz sobre el sistema circadiano, en particular la inhibición de la melatonina, son más pronunciados cuando la luz contiene una mayor proporción de longitudes de onda azul. Dentro del espectro visible, el impacto circadiano de la luz no depende de si la fuente es natural o artificial, ya que cualquier exposición lumínica actúa como una señal para el cerebro. Lo que varía entre diferentes fuentes de luz es la distribución de la energía radiada en cada longitud de onda, la presencia o ausencia de emisiones en los rangos infrarrojo y ultravioleta, la cantidad de luz percibida (iluminancia) y la dirección en la que se emite la energía en relación con los ojos del observador.

La cantidad de luz (iluminancia), su espectro, el momento y la duración de la exposición son en particular importantes para el reloj biológico. A igualdad de iluminancia, una fuente con una mayor proporción de luz azul (longitudes de onda cortas) tendrá más impacto en el sistema circadiano. Por ejemplo, la luz natural diurna presenta una alta intensidad lumínica y un espectro relativamente enriquecido en azul, en especial al mediodía (tabla 1). En contraste, una fuente de luz fluorescente típica de interiores emite menos luz azul, lo que implica un efecto distinto sobre la fisiología circadiana y el sueño en comparación con la luz natural. En este contexto, la exposición a luz de mayor intensidad y rica en longitudes de onda cortas durante el día proporciona una señal más potente al sistema circadiano y favorece el estado de alerta. Por otra parte, el efecto de la luz artificial en la noche ha sido muy investigado, y una de las evidencias más notables han sido los estudios en comunidades sin electricidad, y por ende, sin iluminación artificial. Los resultados de estas investigaciones han mostrado que las comunidades sin acceso a la electricidad duermen más temprano e incluso más horas que las que están conectadas a una red eléctrica. Estos hallazgos subrayan el impacto de la iluminación artificial en la regulación de los ritmos circadianos y en la duración del sueño.

CONTEXTO	LUGAR	ILUMINANCIA (lux)
Iluminación natural	Día de verano con cielo despejado	60.000 - 100.000
	Día de verano con cielo cubierto	20.000
	Día de invierno con cielo cubierto	3.000
	Noche de luna llena	0,25
	Noche estrellada sin luna	0,01
Iluminación según la norma Europea para los espacios interiores de trabajo	Escritorio de oficina	500
	Tabla de dibujo	750
	Aula escolar	300
	Área de lectura en biblioteca	500
	Corredores y áreas de circulación	100
	Escaleras y ascensores	150

Tabla 1. Valores típicos de iluminancia producidos por la luz natural y artificial.

Fuente: tomada de Rossi (2019) y traducida.

La exposición a la luz natural no solo regula los ritmos circadianos, sino que también desempeña un papel clave en otros procesos biológicos como la síntesis de vitamina D. La radiación ultravioleta, presente en la luz solar, estimula la producción de esta vitamina, cuya deficiencia se ha asociado con un mayor riesgo de diversas enfermedades, incluyendo el cáncer de mama y de próstata. Sin embargo, los reportes de deficiencia de vitamina D han ido en aumento en el mundo, con estimaciones que indican que alrededor de mil millones de personas presentan niveles insuficientes. Otro ejemplo claro de la influencia de la luz en la salud es el trastorno afectivo estacional, una forma de depresión vinculada a la reducción de la luz solar en invierno, en especial en países nórdicos. En contraste, la luz artificial difiere de forma significativa de la luz natural en términos de intensidad y espectro. Mientras que la luz solar varía a lo largo del día y proporciona una señal crucial para la sincronización circadiana, la luz artificial suele mantener una intensidad constante y un espectro más

limitado, lo que puede llevar a una desincronización del ritmo biológico si no se maneja adecuadamente. La falta de exposición a la luz natural y la exposición inadecuada a la luz artificial pueden contribuir a alteraciones en el sueño, disrupción circadiana y mayor predisposición a problemas de salud. Por ello, es fundamental considerar estrategias de iluminación que respeten la variabilidad natural de la luz para mitigar estos efectos adversos y favorecer una adecuada regulación circadiana.

TENDENCIAS EN ILUMINACIÓN PARA EL DISEÑO DE LOS ESPACIOS ARQUITECTÓNICOS

Durante más de un siglo, las fuentes de luz incandescente fueron la principal tecnología de iluminación. Su espectro es continuo e incluye la mayoría de los colores del rango visible, asemejándose a la luz natural del atardecer. Sin embargo, su deficiencia energética y su contribución al calentamiento global llevaron a un cambio de tecnología. En 2005, se estimó que la iluminación representaba casi una quinta parte del consumo energético mundial, lo que impulsó la búsqueda de alternativas más eficientes. En 2009, los diodos emisores de luz (LED, por sus siglas en inglés para *light-emitting diode*) comenzaron a reemplazar progresivamente a las lámparas incandescentes, ya que fueron promovidos como la opción ideal por su eficiencia energética y su tecnología libre de mercurio. La industria de la iluminación experimentó un crecimiento acelerado, impulsado por la transición a esta nueva tecnología. Sin embargo, aunque los LED han reducido el consumo energético, también han intensificado un problema que no fue considerado al inicio: el aumento de la contaminación lumínica. La introducción de luz artificial en el entorno nocturno no solo afecta la observación del cielo estrellado, sino que también altera los ecosistemas urbanos y la conservación de los espacios naturales. Además, preocupa cada vez más su impacto en la salud humana, ya que la exposición nocturna a fuentes de luz artificial puede interferir con los ritmos circadianos y los procesos fisiológicos regulados por la luz.

En la vida urbana moderna, la exposición a la luz ha cambiado drásticamente en comparación con la de nuestros antepasados. La reducción en la variabilidad de la luz a lo largo del día, consecuencia del uso extendido de iluminación artificial y del tiempo que pasamos en interiores, tiene un impacto directo en el reloj biológico. Esto explica en parte que, en el mundo occidental, la población duerma en promedio dos horas menos por día que

hace un siglo. En este contexto, el diseño de la iluminación en los espacios de trabajo adquiere un papel central. Los avances en la tecnología LED, junto con sistemas de control inteligentes y programables, han permitido el desarrollo de sistemas de iluminación dinámicos. Estos sistemas no solo optimizan el consumo energético, sino que también pueden modular la luz y crear ambientes con atmósferas distintas que mejoran el bienestar y el confort de las personas.

ESPACIOS DE TRABAJO

Estudios recientes indican que el 70 % de los empleadores han adoptado un modelo de trabajo híbrido, mientras que una encuesta hecha por el proveedor de oficinas WeWork reveló que solo el 10 % de las empresas exige asistencia presencial a tiempo completo. En este contexto, los espacios de trabajo deben ser altamente flexibles y permitir a los empleados desempeñarse en distintos entornos, que incluyen oficinas corporativas, espacios de *coworking*, áreas públicas y el hogar. En la actualidad, los sistemas de iluminación pueden ser controlados de manera manual o automatizada, con interfaces intuitivas y amigables con el entorno. El desarrollo de productos tecnodecorativos, donde la tecnología se combina con la forma y el diseño, permite crear soluciones versátiles que se integran a distintos tipos de actividades laborales, mejorando el confort y el bienestar en los espacios arquitectónicos (figura 2). Como se ha mencionado, la luz azulada de la mañana tiene un efecto activador y promueve la alerta, mientras que la luz rojiza del atardecer favorece la relajación. En un entorno laboral es esencial equilibrar estos momentos de activación y descanso. Tanto el color como la intensidad de la luz artificial pueden modular estos estados e influir en la productividad y el bienestar. Más allá de su impacto estético y emocional, ahora comprendemos que el espectro de la luz y, por ende, su color tienen un efecto sobre la regulación de los ritmos biológicos que debe ser considerado en el diseño de iluminación para los espacios de trabajo.



Durante un día soleado

Temperatura de color: 4000 k

E_h (luz natural + luz artificial) > 1000 lux



Durante un día de cielo nublado

Temperatura de color: 6500 k

E_h (luz natural + luz artificial) > 800 lux



Durante el atardecer

Temperatura de color: 2700 k

E_h (luz natural + luz artificial) > 500 lux

Figura 2. Diseño de iluminación versátil para oficinas. Espacios confortables y adaptables a los ciclos biológicos de los usuarios, mediante la variación de la temperatura de color entre 2700 K y 6500 K, con regulación del flujo luminoso y un índice de reproducción cromática (CRI) constante.

Fuente: oficinas centrales del Banco Santander, Montevideo, Uruguay (2022).

Fotos: María José Fabra.

En los entornos hospitalarios, la luz juega un papel fundamental en la recuperación y el bienestar de los pacientes. La exposición adecuada a la luz natural puede acelerar la recuperación posoperatoria, mejorar el estado de ánimo y reducir la duración de la estancia hospitalaria. Además, la luz natural ayuda a mantener los ritmos circadianos de los pacientes, lo que es en particular importante en unidades de cuidados intensivos, donde la disrupción del sueño es un factor recurrente. El diseño hospitalario debe priorizar el acceso a la luz natural mediante la ubicación estratégica de ventanas y la incorporación de patios o jardines interiores. En áreas con iluminación natural limitada, la luz artificial debe imitar el espectro y la variabilidad de la luz diurna para favorecer la sincronización circadiana. Las habitaciones de los pacientes deberían contar con sistemas de iluminación regulable que permitan ajustar la intensidad y el espectro de la luz según la hora del día y las necesidades individuales. Esto es sobre todo relevante en espacios pediátricos, ya que el sistema circadiano de los niños es mucho más sensible a la luz que el de los adultos.

La luz también tiene un impacto significativo en el rendimiento académico y el bienestar de los estudiantes. Diversos estudios han demostrado que una iluminación adecuada mejora la concentración, reduce la fatiga visual y aumenta la motivación. Siempre que sea posible la luz natural debería ser la fuente principal de iluminación en las aulas, ya que no solo favorece la **salud circadiana**, sino que también crea un ambiente más estimulante y agradable para el aprendizaje. La influencia de la luz en el rendimiento y la percepción de los estudiantes ha sido objeto de investigación desde finales del siglo pasado. Los primeros estudios se centraron en el impacto de la luz natural, comparando aulas con y sin ventanas, y evidenciaron su importancia para el bienestar psicofisiológico y el desempeño académico. En la última década, las investigaciones han incorporado el análisis de distintos tipos de iluminación artificial en entornos educativos. Existe un consenso en que los ambientes con niveles de iluminación elevados y luz fría favorecen los procesos cognitivos y el rendimiento de los estudiantes.


RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

La dimensión de las implicancias que la luz tiene sobre diversos aspectos fisiológicos relacionados con la **cronobiología** ha captado la atención de las empresas tecnológicas más influyentes. En los últimos años se ha desarrollado una línea de luminarias que ajustan automáticamente su composición espectral a lo largo del día mediante aplicaciones, una tecnología que también ha sido incorporada en los sistemas operativos de computadoras, *tablets* y celulares. Estas innovaciones buscan minimizar los efectos negativos de la exposición a la luz artificial y optimizar el cuidado de la salud. Es fundamental que este conocimiento trascienda el ámbito tecnológico y se integre en la formulación de políticas públicas, y se promuevan estrategias de iluminación que favorezcan el bienestar de la población.

- Priorizar días brillantes y noches oscuras. Mantener una clara diferenciación entre el día y la noche favorece la regulación del ritmo circadiano.
- Buscar luz natural o iluminación blanca rica en longitudes de onda cortas durante el día mediante una breve *ducha de luz* al aire libre, como almorzar fuera o dar un paseo en la mañana.
- Reducir la exposición a luz brillante y pantallas al menos dos horas antes de dormir, sobre todo en niños, ya que la luz artificial en la noche puede alterar el sueño.
- Si es necesario usar pantallas por la noche, activar modos nocturnos y reducir el brillo para disminuir el impacto en la producción de melatonina.
- Fomentar el uso de luminarias que ajusten intensidad y espectro a lo largo del día. Esto es clave en espacios interiores como oficinas, hospitales y centros educativos, donde las personas pasan muchas horas sin acceso a luz natural.
- Promover la educación sobre hábitos saludables de exposición a la luz. Informar sobre los efectos de la luz artificial, en especial de los dispositivos electrónicos, y fomentar estrategias para una exposición más saludable en la rutina diaria.

CONCLUSIONES

La luz y los ritmos circadianos son factores fundamentales que deben ser considerados en el diseño de espacios interiores. La exposición adecuada a la luz natural, combinada con el uso inteligente de la iluminación artificial, puede mejorar de manera significativa la salud, el rendimiento y la calidad de vida de las personas. Las implicaciones para la salud pública son de vital importancia, dado que una considerable proporción de la población pasa la mayor parte de su tiempo en espacios interiores. Una perspectiva de diseño y planificación urbana que incorpore estos principios tiene el potencial de mejorar la calidad de vida a nivel comunitario, con beneficios sostenibles para la salud pública. Un enfoque basado en la evidencia científica no solo responde a necesidades individuales, sino que también permite crear entornos que favorezcan el bienestar colectivo. Esto es en particular relevante en la creación de normativas y recomendaciones para edificios públicos, hospitales y espacios de trabajo, donde una iluminación saludable puede marcar una diferencia en la calidad de vida y productividad.



El diseño de estos nuevos conceptos de iluminación se implementó en las oficinas de BASF en Montevideo, con el objetivo de crear un ambiente armonioso donde pudieran convivir personas y vegetación. Para ello, se propusieron espacios confortables y adaptables, tanto a los ritmos biológicos de los usuarios como a las condiciones geográficas del entorno. Como parte de esta estrategia, se incorporó un sistema autónomo de control inteligente de luminarias, que ajusta la luz de manera dinámica según las necesidades del momento.

La propuesta no solo busca optimizar el entorno laboral, sino también fomentar el bienestar y la productividad de los empleados, generando un ambiente más natural y confortable.

El proyecto contempla dos capas de iluminación. La primera está destinada a la vegetación, mediante luminarias con un espectro lumínico diseñado para favorecer la fotosíntesis. La segunda consiste en un sistema de rieles eléctricos con iluminación de blancos sintonizables, orientado al confort visual de los empleados. Este sistema permite ajustar la luz en función de la hora del día y las necesidades individuales, respetando el ritmo circadiano natural. Para ello, varía

la temperatura de color y el nivel de brillo a lo largo del día, simulando los cambios de la luz solar.

Durante la mañana, las luminarias emiten una luz más fría y brillante, estimulando el estado de alerta y mejorando el ánimo. A medida que avanza la jornada, la luz se vuelve progresivamente más cálida y tenue, promoviendo la relajación y preparando al cuerpo para el descanso.

Además de los beneficios para la salud y el bienestar de los trabajadores, una iluminación adecuada contribuye a mejorar el rendimiento, reducir errores, aumentar la seguridad y disminuir la incidencia de accidentes. Todo esto redundando en una mayor eficiencia en los procesos y en un entorno laboral más saludable y productivo.



En línea punteada se expresa esquemáticamente la variación de los niveles de iluminación natural sobre el plano de trabajo; en línea continua, la variación de la luz artificial, y en línea de trazo y punto, el nivel de referencia asegurado durante la jornada de trabajo en las oficinas de BASF Arena, Montevideo, Uruguay (2023).

Fuente: elaboración propia, dibujo sobre foto de Santiago Chaer.

LECTURAS RECOMENDADAS

- GOLOMBEK, D. A., y ROSENSTEIN, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews*, 90(3), 1063-1102. <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2009>
- ROENNEBERG, T., KANTERMANN, TH., JUDA, M., VETTER, C., y ALLEBRANDT, K. V. (2013). Light and the human circadian clock. En A. KRAMER y M. MERROW (Eds.), *Circadian clocks* (pp. 311-331). Handbook of Experimental Pharmacology, (217). Berlin: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0_13
- ROSSI, M. (2019). *Circadian lighting design in the LED era*. Cham: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-11087-1>
- VAN BOMMEL, W. (2004). *Interior lighting. Fundamentals, technology and application*. Cham: Springer.
- VETTER, C., PHILLIPS, A. J. K., SILVA, A., LOCKLEY, S. W., y GLICKMAN, G. (2019). Light me up? Why, when, and how much light we need. *Journal of Biological Rhythms*, 34(6), 573-575. <https://doi.org/10.1177/0748730419892111>
- ZIELINSKA-DABKOWSKA, K. M. (2018). Make lighting healthier. *Nature*, 553, 274-276. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-00568-7>

EL EJERCICIO FÍSICO COMO SEÑAL TEMPORIZADORA DEL RELOJ BIOLÓGICO

MARIANA MARCHESANO¹

NATALIA COIROLO²

Una delegación de atletas viaja a participar de los Juegos Olímpicos, ¿es lo mismo si la diferencia horaria con el país sede es de nueve horas hacia el este o hacia el oeste? Un equipo de básquetbol en el que hay alondras y búhos debe definir su horario de entrenamiento, ¿cuál es el mejor momento? Una compañía de danza se encuentra al inicio de una gira internacional con funciones en distintos horarios durante varios días, ¿cuál es el horario óptimo de descanso para tener una mejor recuperación y menor probabilidad de sufrir lesiones? Una persona que padece trastornos cardiovasculares quiere empezar a correr, ¿es mejor que lo haga antes o después del trabajo? A alguien que suele dormir hasta tarde empieza a trabajar muy temprano en la mañana, ¿ir en bicicleta lo ayudará a adaptarse o lo pondrá de mal humor?

Hoy sabemos que el ejercicio físico puede *encarrilar* el **sistema circadiano** y actuar como una alternativa no farmacológica para la prevención y tratamiento de diversos trastornos circadianos y no circadianos. Aunque existe gran consenso sobre el impacto del ejercicio sobre la salud en general, hace relativamente poco tiempo que se introdujo la dimensión temporal como un factor relevante. Los efectos del ejercicio varían a lo largo del día. Saber cuál es el momento óptimo para hacer una caminata por la rambla, ir a la milonga, coordinar un fútbol de salón o llevar a nuestra hija al baby fútbol podría potenciar los beneficios del ejercicio sin interferir con el descanso.

1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), Universidad de la República (Udelar).

2 Grupo de Investigación en Cronobiología, CSIC, Udelar.

A QUÉ LLAMAMOS EJERCICIO

Es común que se utilicen de manera indistinta los términos *actividad física*, *ejercicio* y *entrenamiento*; sin embargo, existen diferencias conceptuales entre ellos. La *actividad física* se define como todo movimiento corporal inducido por el músculo esquelético que aumenta el gasto de energía por encima de $\sim 1,0/1,5$ MET.³ En cambio, el término *ejercicio* refiere a actividades físicas específicas, planificadas y estructuradas. Podemos distinguir entre ejercicio físico agudo (una única sesión) y regular (episodios repetidos de ejercicios agudos). El ejercicio físico regular planificado, estructurado y con un objetivo (por ejemplo, trabajar la resistencia para correr una maratón) se denomina *entrenamiento*.

Una forma de clasificar el ejercicio es de acuerdo a umbrales de intensidad. Se considera ejercicio físico vigoroso aquel que supera los 6 MET. El ciclismo, el básquetbol, el patinaje, el boxeo y algunos tipos de danza entran en esta categoría. Entre 3 y 6 MET se considera ejercicio físico moderado. El yoga, las danzas de salón, las artes marciales y la gimnasia son buenos ejemplos. Entre 1 y 3 MET se considera ejercicio ligero, como una caminata o un estiramiento suave. Esta clasificación es importante porque la intensidad y frecuencia del ejercicio tendrá efectos distintos en la salud según el momento de vida. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que las personas adultas hagan de 150 a 300 min de ejercicio moderado o de 75 a 150 min de ejercicio intenso por semana, mientras que en la infancia lo recomendado son 60 min de ejercicio vigoroso o moderado al día.

Un abordaje circadiano del ejercicio, además de contemplar sus efectos beneficiosos para la salud, también puede tener impacto en el desempeño de profesionales del deporte y la danza. Aspectos claves del desempeño motor como la coordinación, la agilidad, la precisión, el equilibrio, la resistencia muscular y cardiovascular se asocian a procesos fisiológicos que muestran ritmicidad circadiana, como la variación en la temperatura corporal, la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y el metabolismo energético. El ejercicio físico implica, además, el desarrollo de habilidades perceptivas y cognitivas, como la atención, el aprendizaje y la memoria, que también muestran variación circadiana. Por lo tanto,

3 El MET (*metabolic equivalent of task*) es una unidad que se utiliza para estimar la cantidad de oxígeno consumido por una persona y, por tanto, mide el gasto energético. 1 MET corresponde al consumo de 3,5 ml de oxígeno por kilogramo de peso corporal por minuto en una persona adulta en reposo.

elegir el momento del día adecuado para entrenar puede ser determinante a la hora de enfrentarse al desafío de una competencia deportiva o una presentación de danza exigente.

BASES FISIOLÓGICAS DEL EJERCICIO

Si bien los mecanismos moleculares que subyacen a los efectos benéficos del ejercicio aún se encuentran en plena discusión, en los últimos años se ha profundizado el estudio de las denominadas *exerquinas*, moléculas de señalización de naturaleza variada (péptidos, ácidos nucleicos y lípidos) que se liberan en el torrente sanguíneo durante y después del ejercicio físico. La liberación de las exerquinas por distintos órganos, tejidos y células —incluidos el músculo esquelético, el corazón, el hígado, el tejido adiposo blanco y marrón, y las neuronas— se ha asociado a mejoras en la salud cardiovascular, metabólica, inmune y neurológica.

La temperatura corporal central tiende a alcanzar su punto máximo a última hora de la tarde. Una temperatura más alta acelera los procesos moleculares involucrados en el establecimiento del puente actina-miosina en el músculo esquelético, lo que mejora la respuesta al ejercicio, y favorece el uso de carbohidratos en lugar de grasas como sustrato energético, lo que requiere un menor consumo de oxígeno. La capacidad oxidativa mitocondrial, un determinante crítico del rendimiento del ejercicio, alcanza su punto más bajo a primera hora de la tarde y su punto máximo en la noche. El **ritmo circadiano** de hormonas como el **cortisol**, que tiene su pico en la mañana, también se ha asociado con el desempeño motor. Altos niveles de cortisol en sangre se relacionan con un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, lo que puede tener un efecto negativo en el rendimiento. La adecuación del ejercicio con respecto a estos ritmos fisiológicos puede optimizar el desempeño, minimizar el riesgo de lesiones y mejorar la recuperación física.

EL EJERCICIO COMO ZEITGEBER

Ante el debilitamiento del contraste del ciclo diario de luz-oscuridad, reconocido como la principal clave ambiental sincronizadora (**Zeitgeber**) del sistema circadiano, los factores no fóticos comenzaron a ganar

protagonismo como importantes moduladores del **reloj biológico**, en particular el ejercicio. Estudios recientes en humanos revelaron que al igual que sucede con la exposición a la luz el momento del día en que hacemos ejercicio afecta nuestra ritmicidad circadiana, inclusive en el mismo día. En 2019, Shawn Youngstedt, Jeffrey Elliott y Daniel Kripke midieron el ritmo de un metabolito de la **melatonina** en orina y lograron establecer la dinámica diaria de la acción temporizadora del ejercicio sobre el reloj circadiano. Los participantes de este estudio siguieron un **ciclo sueño-vigilia** ultracorto en laboratorio (60 min de vigilia/30 min de sueño) durante 5,5 días. A la misma hora reloj en tres días consecutivos, cada participante hizo 60 min de ejercicio moderado en una caminadora bajo condiciones de luz tenue (< 50 lux) en ocho momentos distintos del día/noche. Hallaron dos momentos de máximo avance de la **fase circadiana**: uno alrededor de las 07.00 y otro entre las 13.00 y las 16.00. Los retrasos máximos de la fase circadiana se ubicaron entre las 19.00 y las 22.00. Los efectos fueron mínimos a las 02.00 y a las 16.00. De este modo, concluyeron que hacer ejercicio en determinadas horas del día puede inducir un cambio en la fase circadiana. La fase se adelanta cuando ejercitamos en la mañana y se retrasa cuando lo hacemos en la noche, sin diferencias por edad o sexo y en forma independiente del efecto de la luz. Estudios previos del mismo grupo mostraron un efecto aditivo del ejercicio y la luz brillante sobre la fase circadiana. En nuestro país se observó un resultado similar en un estudio sobre una población de estudiantes de danza, que mostró el efecto de la luz y el ejercicio en forma desagregada sobre la fase circadiana (ver recuadro).

VARIACIONES CIRCADIANAS DEL DESEMPEÑO MOTOR EN ATLETAS

Los primeros estudios cronobiológicos que evaluaron la fluctuación diurna de componentes como la fuerza muscular, la resistencia y el tiempo de reacción mostraron mejores niveles de desempeño durante la tarde que por la noche o la mañana. Estudios posteriores revelaron algunas diferencias según el tipo de ejercicio y sus requerimientos específicos. Mientras que la fuerza muscular mostró su punto máximo al final de la tarde o al comienzo de la noche, la precisión, el control motor fino y la memoria a corto plazo mostraron mejores niveles por la mañana. Habilidades que involucran estrategias complejas y decisiones rápidas también mostraron un mejor desempeño en el horario matutino, mientras que la noche resultó

más adecuada para deportes que requieren mayor esfuerzo y resistencia física. Por ejemplo, el rendimiento máximo y la potencia media en ciclistas fueron más altos a última hora de la tarde o principios de la noche que por la mañana. Por otro lado, en natación el pico máximo se alcanzó a las 23.00 y el mínimo a las 05.00. Un estudio con gimnastas que analizó la fuerza reactiva también mostró un mejor rendimiento por la noche. Sin embargo, el rendimiento en las pruebas de coordinación se mantuvo igual, con independencia de la hora del día.

INCIDENCIA DEL CRONOTIPO EN EL DESEMPEÑO MOTOR SEGÚN EL MOMENTO DEL DÍA

Además de las variaciones asociadas a distintos componentes del desempeño motor, el momento óptimo también varía de acuerdo a la tipología circadiana. Por ejemplo, en un estudio con nadadores, los **cronotipos** tardíos nadaron hasta un 6 % más lento por la mañana, mientras que los cronotipos tempranos requirieron de cinco a siete veces más esfuerzo por la noche para lograr el mismo resultado que en la mañana. Se observaron resultados similares para atletas de remo, *sprint* y salto largo. En un estudio con jugadores de *hockey*, el cronotipo y el tiempo transcurrido desde el momento del despertar (tiempo en vigilia) fueron los mayores predictores del pico de rendimiento. Los cronotipos tempranos mostraron su pico de desempeño 5,5 h luego del despertar, mientras que los tardíos lo hicieron 11 h luego del despertar. Estos estudios muestran la importancia de considerar las variaciones circadianas individuales a la hora de planificar entrenamientos y enfrentar altas demandas en el desempeño.

61

SUEÑO Y DISRUPCIÓN CIRCADIANA EN ATLETAS Y BAILARINAS Y BAILARINES

El descanso adecuado es fundamental para las distintas fases de la regeneración y reparación del músculo. Un **sueño** insuficiente o de mala calidad puede afectar diversas funciones cognitivas, metabólicas y fisiológicas, además de comprometer el sistema inmune y la salud cardiovascular. La falta de sueño también se ha asociado con una mayor susceptibilidad a sufrir lesiones musculoesqueléticas, fatiga y tiempos de reacción más

lentos; factores que pueden aumentar el riesgo de accidentes durante un evento deportivo.

Quienes se dedican profesionalmente al deporte o a la danza se exponen a diversas presiones que pueden perturbar sus hábitos de sueño; por ejemplo, altas demandas físicas en horarios en los que no suelen entrenar. Pensemos en una compañía de danza que entrena durante el día, pero tiene sus presentaciones de noche. El ejercicio y la luz intensa durante la noche podrán retrasar la **fase circadiana**. Si al día siguiente no logran dormir hasta más tarde que lo habitual, el proceso de recuperación se verá afectado. Las giras y las competencias deportivas también implican dormir en ambientes distintos, experimentar situaciones de estrés y exponerse a estímulos desconocidos que pueden afectar tanto el inicio como el final del sueño. Estos aspectos pueden contribuir al desarrollo de trastornos del ritmo circadiano. El **insomnio** moderado o severo y la somnolencia diurna excesiva aumentan el riesgo de conmoción cerebral en deportes de impacto. La falta de sueño también se ha asociado a una mayor probabilidad de sufrir **hipoxia** durante la práctica deportiva. Si bien los mecanismos biológicos que sustentan la relación entre desempeño y sueño aún no están del todo claros, la evidencia acumulada justifica la inclusión de información sobre ritmos circadianos y hábitos de sueño en los programas de entrenamiento.

EL DESAFÍO DE LOS VIAJES

Durante los vuelos transmeridianos se atraviesan rápidamente varias zonas horarias; sin embargo, al menos durante un tiempo, el reloj biológico interno se mantiene ajustado a la zona horaria del lugar de origen. Esta desincronización se asocia con distintos síntomas como irritabilidad, irregularidad en el sueño, falta de concentración, falta de coordinación muscular, depresión, fatiga, pérdida de apetito y alteraciones gastrointestinales; algo no muy deseable para quienes viven de sus destrezas físicas.

Imaginemos un partido de fútbol en el marco de un campeonato entre el equipo Del Oeste FC, que debe viajar 3 h hacia el este, y Del Este FC, que debe viajar 3 h hacia el oeste, como se muestra en la figura 1. Si el partido se juega a las 21.00 local, Del Oeste FC jugará a las 18.00 de su lugar de origen, mientras que Del Este FC lo hará a las 00.00 de su lugar de origen. El equipo que viene desde el oeste se verá favorecido, mientras que el que viene desde el este deberá jugar a un horario que corresponde a su *noche*

biológica. Imaginemos ahora una competencia de gimnasia artística en París pautada para las 09.00. Será muy distinto para una hipotética delegación canadiense (- 9 h al oeste) y otra australiana (+ 9 h al este). En este caso, las australianas podrían verse favorecidas (serían las 18.00 de origen) y, en cambio, las canadienses podrían verse perjudicadas (¡la competencia sería a las 00.00 de origen!). Sin embargo, las cosas no son tan lineales. El desplazamiento hacia el oeste es aún más desafiante que hacia el este, porque implica que el reloj se adelante. Se ha observado un aumento en la presión arterial después de los viajes hacia el oeste y una disminución al viajar hacia el este. Algunas estrategias potenciales para aliviar los síntomas de este desajuste circadiano son el tratamiento con melatonina, el sueño estratégico, las siestas, la exposición cronometrada a la luz brillante y el ejercicio en un momento particular según la dirección del viaje transmeridiano.

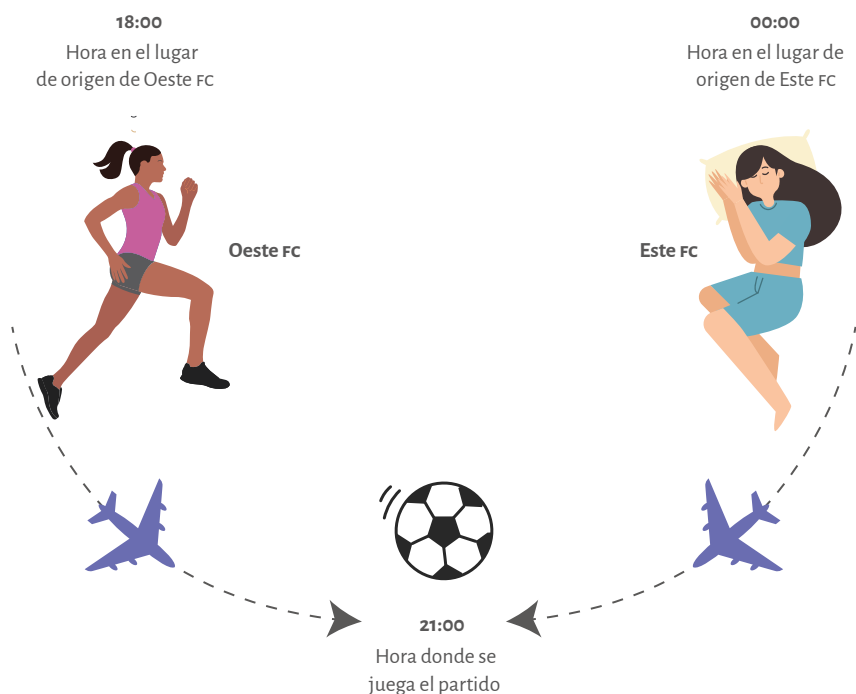


Figura 1. Impacto del desajuste circadiano. El horario de inicio de un partido de fútbol afectará en forma distinta a dos equipos que deben atravesar 3 h desde el este o el oeste.

Fuente: elaboración propia.

Pero no todo tiene que ver con atletas y bailarinas y bailarines profesionales. Como *Zeitgeber* del sistema circadiano, el ejercicio en momentos clave del día puede facilitar la adaptación a situaciones desafiantes en todas las etapas de la vida. Por ejemplo, puede ayudar a minimizar el desajuste del reloj biológico causado por la presión de los turnos matutinos durante la adolescencia. Una investigación reciente observó cambios en la fase circadiana asociados a la práctica de ejercicio matutino en adolescentes de cronotipo tardío. El protocolo aplicado consistió en adelantar 30 min cada día, durante una semana, una sesión de 45 min de ejercicio o de lectura (grupo control). El grupo que hizo ejercicio mostró un adelanto en su fase circadiana, mientras que el grupo control mostró un retraso en la fase. Estudios con adultos mayores han revelado asociaciones entre niveles más altos de actividad física y mejoras en la ritmicidad biológica, lo que contribuye a un proceso de envejecimiento más saludable. En infantes con trastornos del espectro autista, intervenciones con ejercicio revelaron mejoras significativas en varios parámetros, como la duración y la **eficiencia del sueño**. El ejercicio, además, puede facilitar la adaptación al trabajo en turnos rotativos, aunque es necesario tener en cuenta el cronotipo. En un estudio con adultos jóvenes sedentarios, el ejercicio matutino generó avances de fase tanto en los cronotipos tardíos como tempranos, mientras que el ejercicio nocturno provocó un avance de fase en los cronotipos tardíos y un retraso en los tempranos.

La prevalencia de muchas enfermedades crónicas se vincula con factores que incluyen la reducción de la actividad física, una menor exposición a la luz natural en el día y una mayor exposición a la luz artificial en la noche, patrones alimentarios irregulares, interrupciones en el sueño por estrés y desajustes del reloj por presiones sociales. En este sentido, la implementación de programas de actividad física con perspectiva circadiana puede colaborar en la regulación de varios parámetros de la salud en general. Al modular los ritmos circadianos, el ejercicio promueve mejoras en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, aumentos en la sensibilidad a la insulina y la prevención de la hiperglucemia, la hiperlipidemia y la hipercolesterolemia. El ejercicio vigoroso por la tarde se asocia con una presión arterial más baja, mientras que caminar muy temprano por la mañana se asocia a una presión arterial significativamente más alta. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los efectos del ejercicio varían según el sexo. Por ejemplo, en mujeres el entrenamiento matutino se asoció a una

reducción de la presión arterial, mientras que en hombres el entrenamiento nocturno fue más efectivo para reducir la presión arterial.

Como en cualquier tratamiento, es importante establecer la dosis adecuada. Durante el ejercicio el cuerpo enfrenta diversas perturbaciones homeostáticas, incluyendo estrés térmico, metabólico, hipóxico, oxidativo y mecánico. El estrés oxidativo es una consecuencia conocida del ejercicio físico, que ocurre incluso después de una sola sesión. El ejercicio aumenta la demanda de oxígeno, sobre todo en el músculo esquelético, lo que altera la distribución sanguínea hacia diferentes órganos. Las especies reactivas de oxígeno pueden producir tanto resultados beneficiosos como perjudiciales para la salud, según la naturaleza, la intensidad y la duración del programa de ejercicio. Se trata de una relación bidireccional: la perturbación de los ritmos circadianos puede influir en la biología redox, mientras que las alteraciones en la homeostasis redox pueden afectar la regulación de los procesos circadianos. Abordar esta reciprocidad constituye uno de los actuales desafíos de la comunidad cronobiológica.

EPPUR SI MUOVE

65

El ejercicio físico es beneficioso para la salud sin lugar a dudas. Sin embargo, es importante considerar la variación de sus efectos a lo largo del día en las distintas etapas de la vida. Incorporar los aspectos circadianos en la práctica de cualquier deporte o actividad artística que implique movimiento, ya sea a nivel profesional o *amateur*, puede mejorar el desempeño, reducir el riesgo de lesiones y optimizar el proceso de recuperación ante una demanda exigente.

En el marco de la medicina circadiana, la dosis adecuada de ejercicio puede incidir de manera positiva en el balance salud/enfermedad, tanto como estrategia terapéutica para enfermedades circadianas y no circadianas como en la adaptación a las exigencias de la vida cotidiana que pujan en sentido contrario a las pautas biológicas ancestrales. Cuánto y cómo será la decisión a tomar, como en cualquier tratamiento. Ante la duda, siempre es preferible moverse, aunque seamos alondras bailando de noche o búhos corriendo temprano en la mañana.



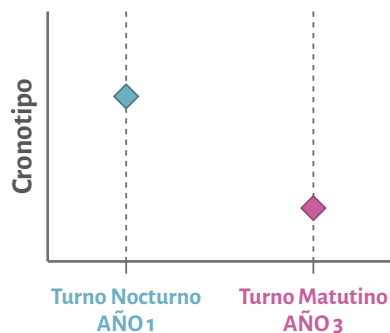
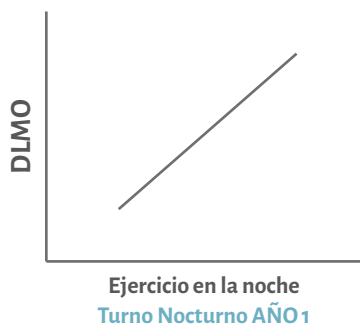
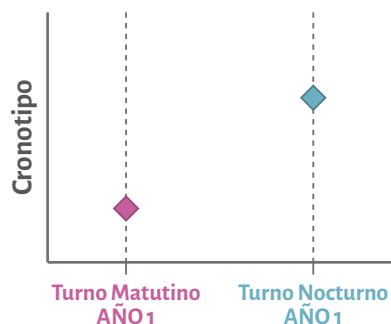
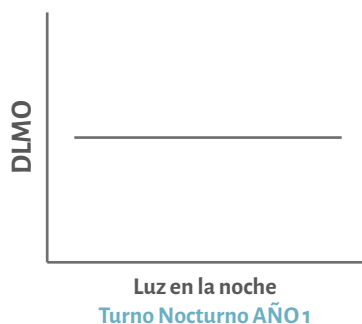
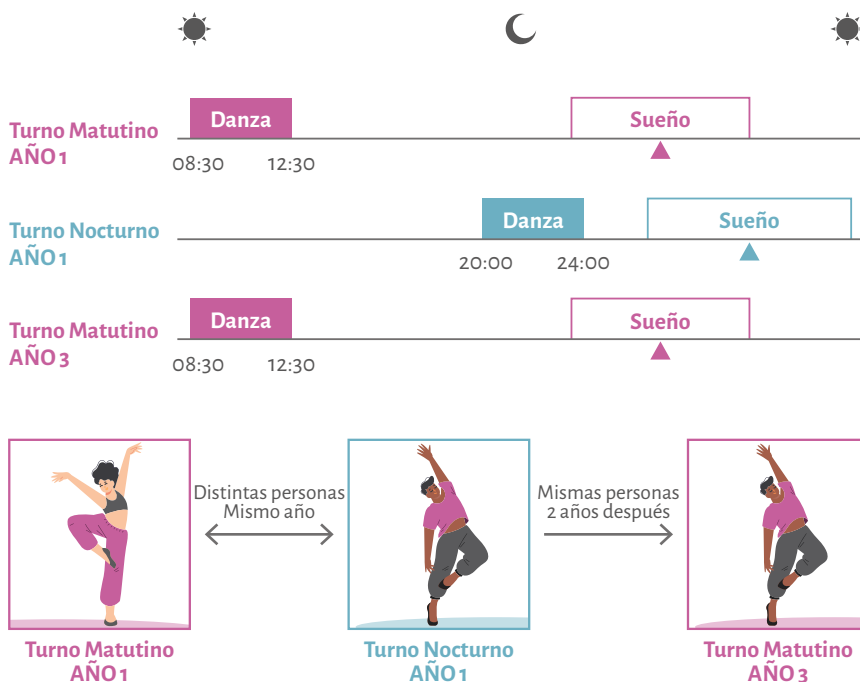
EL TURNO DE ENTRENAMIENTO EN DANZA COMO MODULADOR DEL RITMO CIRCADIANO

Las escuelas de danza del SODRE constituyen un modelo ecológico único para estudiar la modulación de los ritmos circadianos por el ejercicio, incluso en forma independiente de la luz. La organización escolar en dos turnos extremos, uno matutino y otro nocturno, permitió discernir entre el efecto de la luz y de la actividad física sobre la fase circadiana. Un primer estudio mostró la incidencia del turno sobre el cronotipo, con mayor proporción de cronotipos tempranos en el turno matutino y de cronotipos tardíos en el turno nocturno. Quienes pertenecían a este último turno, además de presentar una fase circadiana tardía, mostraron una mayor disrupción circadiana.

Sorprendentemente, en quienes entrenaban en la noche en condiciones de iluminación tenue (luz artificial < 300 lux), pero con una actividad física de intensa a moderada, el ejercicio físico, y no la luz, se asoció a un atraso de la fase circadiana. Este hallazgo particular confirmó cómo el ejercicio es capaz de *mover* el reloj. La presión social provocada por los turnos de entrenamiento bien diferenciados impactó de manera significativa en el sistema circadiano, lo que confirma al ejercicio como un *Zeitgeber* robusto del reloj biológico.

La carrera de formación en danza se estructura de forma que los dos primeros años se cursan en el turno nocturno, mientras que los dos últimos se cursan en el turno matutino. Esta particularidad permite evaluar el impacto del turno de entrenamiento a nivel individual si las y los participantes que asisten al turno nocturno (año 1) son revaluados dos años después cuando asisten al turno matutino (año 3). Este análisis longitudinal mostró un desplazamiento del cronotipo hacia valores más tempranos, así como altos valores de disrupción circadiana. Los resultados corroboraron el efecto del cambio de turno de entrenamiento, de nocturno a matutino, en la fase circadiana individual.

Otro aspecto estudiado fue la variación en el desempeño cognitivo y motor antes y después del turno matutino. Se estimó el tiempo de reacción en pruebas atencionales, la frecuencia cardíaca de recuperación y la fuerza de agarre. En todas las variables analizadas se observó un mejor desempeño luego del entrenamiento (a las 12.30), comparado con el desempeño registrado al inicio del turno (a las 08.30). Estos resultados aportan información sobre las exigencias de los turnos matutinos y cómo el ejercicio regular puede cooperar en el ajuste del sistema circadiano a las presiones sociales.



Comparaciones transversales de la fase circadiana (DLMO) y del cronotipo (MSFsc) y comparaciones longitudinales pareadas del cronotipo entre bailarinas y bailarines del turno matutino (naranja, 08.30-12.30) y del turno nocturno (azul, 20.00-00.00)

Fuente: modificado de Tassinio y Silva (2024).

LECTURAS RECOMENDADAS

- DRĂGOI, C. M., NICOLAE, A. C., UNGURIANU, A., MARGINĂ, D. M., GRĂDINARU, D., y DUMITRESCU, I.-B. (2024). Circadian rhythms, chrononutrition, physical training, and redox homeostasis —molecular mechanisms in human health. *Cells*, 13(2), 138. 10.3390/cells13020138
- GABRIEL, B. M., y ZIERATH, J. R. (2022). Zeitgebers of skeletal muscle and implications for metabolic health. *The Journal of Physiology*, 600(5), 1027-1036. <https://doi.org/10.1113/JP280884>
- PRADHAN, S., PARGANIHA, A., AGASHE, C. D., y PATI, A. K. (2024). Circadian rhythm in sportspersons and athletic performance: a mini review. *Chronobiology International*, 41(2), 137-181.
- TASSINO, B., y SILVA, A. (2024). Environmental, social, and behavioral challenges of the human circadian clock in real-life conditions. *Frontiers in Physiology*, 15, 1-8. 10.3389/fphys.2024.1347377
- YOUNGSTEDT, S. D., ELLIOTT, J. A., y KRIPKE, D. F. (2019). Human circadian phase-response curves for exercise. *The Journal of Physiology*, 597(8), 2253-2268. 10.1113/JP276943

CRONONUTRICIÓN: UNA NUEVA DIMENSIÓN DE LA NUTRICIÓN HUMANA

ADRIÁN AICARDO¹
FLORENCIA SÁNCHEZ²
MARINA MOIRANO³

La alimentación es uno de los elementos sincronizadores de los mecanismos del reloj y funciona como anclaje del **ritmo circadiano**. La desalineación crónica de los ritmos circadianos o la **disrupción circadiana** se vincula con el estilo de vida moderno. Desde lo nutricional, se caracteriza por dietas no saludables y se ha asociado con un aumento del riesgo de enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. En este capítulo se revisan algunos aspectos relacionados con la mirada circadiana de la alimentación, incluyendo definiciones y examinando la evidencia sobre esta nueva perspectiva.

69

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y ALIMENTARIO-NUTRICIONAL DE LA POBLACIÓN URUGUAYA

Las enfermedades no transmisibles (ENT) contribuyen en la actualidad a la mayor carga de morbilidad a nivel nacional y mundial. Estas están fuertemente relacionadas con el estilo de vida y el medio ambiente, y comparten diferentes factores de riesgo para su desarrollo: el régimen

- 1 Unidad Académica Departamento de Nutrición Clínica, Escuela de Nutrición, Universidad de la República (Udelar) y Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Udelar.
- 2 Unidad Académica Departamento de Nutrición Clínica, Escuela de Nutrición, Udelar.
- 3 Unidad Académica Departamento de Nutrición Clínica, Escuela de Nutrición, Udelar.

alimentario, la inactividad física, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol.

Los principales pilares para una vida más saludable implican una alimentación adecuada y hacer actividad física. Estos aspectos son claves para la prevención y control de diferentes enfermedades que hoy afectan a la población uruguaya, tales como la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. En el país, cuatro de cada diez adultos entre 25 y 64 años presentan sobrepeso, y tres de cada diez, obesidad. A su vez, dos de cada tres uruguayos están en riesgo de sufrir graves consecuencias debido a su sobrepeso u obesidad, hipertensión y complicaciones derivadas de una inadecuada alimentación. Esta situación también se observa en la población infantil y adolescente. La prevalencia de la obesidad entre los lactantes, los niños y los adolescentes va en aumento en todo el mundo. Con respecto a nuestro país, la prevalencia de sobrepeso y obesidad infantil ha aumentado de forma sostenida en los últimos años en todos los rangos de edad. Entre los niños de 0 a 4 años, cuatro de cada diez presentan un peso excesivo para su edad. A su vez, el 36 % de los niños en edad escolar presentan un peso superior al esperado. Esto representa más del doble de lo considerado según los estándares internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) validados por Uruguay. Entre los adolescentes de 13 a 15 años, tres de cada diez presentan sobrepeso u obesidad, al igual que cuatro de cada diez jóvenes entre 15 y 24 años.

Con respecto a la alimentación de la población uruguaya, las diferentes encuestas reportan un bajo consumo de alimentos naturales como frutas, tubérculos y verduras, carnes, lácteos y huevos, los cuales son desplazados por la inclusión de productos ultraprocesados. De acuerdo a la clasificación NOVA, los alimentos ultraprocesados son formulaciones de ingredientes típicamente creados mediante técnicas y procesos industriales. A su vez, se caracterizan por contener una elevada densidad energética, excesiva cantidad de grasas no saludables, azúcares refinados y sodio, además de ser bajos en fibra, todos factores de riesgo nutricional para el desarrollo de obesidad, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares.

Considerando la prevalencia de las ENT y los factores de riesgo para su desarrollo en la población uruguaya, se han elaborado guías para abordar la actual situación epidemiológica y alimentario-nutricional. Las pautas nacionales dirigidas a la prevención —por ejemplo, la *Guía alimentaria para la población uruguaya* (2016)— transmiten mensajes claves para llevar una alimentación saludable, placentera, basada en la comida casera, elaborada con alimentos naturales y mínimamente procesados. Por otra parte, expresan la importancia de desayunar y de no omitir las comidas

principales. Destacan la relevancia de la comensalidad, ya que el acto de comer contribuye a las relaciones personales, familiares, a expresar la individualidad, el amor y el sentido de pertenencia. A su vez, qué se come, cómo, dónde, con quién y lo que sentimos cuando comemos son componentes esenciales de nuestra identidad cultural.

Según Laural English *et al.* (2024), los patrones alimentarios se definen como las cantidades, proporciones, variedad o combinación de diferentes alimentos, bebidas y nutrientes en las dietas, y la frecuencia con la que ellos suelen ser consumidos. No hay una única forma de alimentarse, ya que diversos patrones alimentarios han sido vinculados con el mantenimiento de la salud o con la prevención y tratamiento de diversas patologías.

CRONONUTRICIÓN: DEFINICIÓN, BASES BIOLÓGICAS Y CRONOTIPOS

La **crononutrición** estudia el impacto en la salud de implementar un régimen nutricional que siga el **reloj biológico**, el que determina que existan ritmos diarios en los procesos metabólicos. El concepto fue desarrollado en 1986 por el doctor Alain Delabos y hace referencia al campo de la nutrición que investiga el impacto de tres dimensiones diferentes del comportamiento alimentario en la salud: regularidad, frecuencia y momento de las comidas.

Desde la mirada de la genómica nutricional, las variantes genéticas que regulan el reloj biológico pueden influenciar la salud y modificar la respuesta individual a un determinado tipo de dieta. A su vez, se ha demostrado un vínculo entre el ritmo circadiano, el microbioma intestinal y el epigenoma, cuya interacción puede ser modulada por la dieta, la cual une elementos de la investigación nutricional con la **cronobiología** y da sustento al concepto de *nutrición personalizada*.

Numerosos procesos metabólicos presentan oscilaciones circadianas, producto del ajuste de los organismos a los cambios del entorno. Cada día en las células ocurren ciclos de expresión y represión de los **genes reloj** mediante mecanismos de autorregulación transcripcional que sincronizan los procesos metabólicos con el ciclo luz-oscuridad (figura 1, capítulo 1). Esto genera ciclos de síntesis y degradación de esas proteínas provenientes de los genes reloj que las células interpretan como señales que identifican el día y la noche. De forma recíproca, diversos metabolitos pueden afectar indirectamente la actividad de estas proteínas, ajustando los componentes

del reloj biológico a las demandas metabólicas celulares. Estos mecanismos moleculares a nivel celular se coordinan entre diferentes tejidos y órganos a través del **sistema circadiano** liderado por los **núcleos supraquiasmáticos** del hipotálamo. Por ejemplo, la luz, que llega a los núcleos supraquiasmáticos, suprime la liberación de **melatonina** por parte de la glándula pineal y promueve la liberación de adrenocorticotrofina por parte de la hipófisis. A su vez, los núcleos supraquiasmáticos coordinan los ritmos circadianos que ocurren en tejidos periféricos (figura 1, capítulo 1).

Señales provenientes de los núcleos supraquiasmáticos estimulan la expresión de transportadores de glucosa en el intestino (por ejemplo, el cotransportador de sodio-glucosa 1, SGLT1) en momentos en los que se anticipa la ingesta de alimentos. La absorción de glucosa en el intestino promueve la liberación de incretinas (por ejemplo, el péptido similar al glucagón 1, GLP-1) que estimulan la liberación de insulina e inhiben la de glucagón a nivel pancreático. A su vez, la expresión hepática de numerosos genes vinculados a la regulación de vías metabólicas también presenta ritmos circadianos. Por ejemplo, la proteína CRY1 regula negativamente la actividad de proteínas vinculadas a la señalización del glucagón, inhibiendo su acción. Sin embargo, en períodos de ayuno prolongado, la acumulación de adenosina monofosfato (AMP) estimula la actividad de la quinasa dependiente de AMP, enzima capaz de fosforilar CRY1 y promover su degradación. De esta manera, en períodos de ayuno prolongado, este mecanismo puede liberar la señalización por parte del glucagón y estimular la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, aumentando la producción hepática de glucosa.

Por otro lado, el hígado también cumple un papel central en el metabolismo de lípidos, ya que puede producir y degradar ácidos grasos. Entonces, estas dos vías antagónicas deben estar finamente reguladas para evitar ciclos fútiles. En este sentido, existen varios pasos en estas vías que son limitantes para el flujo de metabolitos, entre ellos, el transporte de acetil-CoA desde la matriz mitocondrial hacia el citosol, para el cual es central la actividad de la enzima ATP-citrato liasa. Esta enzima produce acetil-CoA en el citosol, el cual luego es utilizado para la síntesis de ácidos grasos. A su vez, el primer paso limitante para la síntesis de ácidos grasos es la formación de malonil-CoA, a partir de acetil-CoA y bicarbonato, en una reacción catalizada por la enzima acetil-CoA carboxilasa. Intuitivamente, este proceso debería estar activo en momentos de aporte de nutrientes tales como los períodos de ingesta. Por el contrario, los procesos de oxidación de ácidos grasos deben maximizarse en períodos de ayuno, entonces la actividad de enzimas críticas para estos procesos, tales

como las carnitina-palmitoil transferasas 1 y 2, debe ser óptima. A su vez, cuando el ayuno es prolongado la movilización de ácidos grasos aporta sustratos para la síntesis hepática de cuerpos cetónicos, fuente alternativa de energía para células dependientes de glucosa (por ejemplo, las neuronas). En este sentido, diferentes genes relacionados con el metabolismo de lípidos en el hígado presentan ritmos circadianos en su expresión que determinan, por ejemplo, que la expresión de ATP-citrato liasa aumente en períodos de ingesta y de carnitina-palmitoil transferasas en ayuno.

El otro grupo de macronutrientes principales de nuestra dieta son las proteínas. De forma similar, las proteínas dependen de la fina regulación de sus mecanismos de síntesis y degradación para mantener la homeostasis celular. Además, la disponibilidad de aminoácidos producto de la digestoabsorción de las proteínas ingeridas, así como de la movilización de depósitos a nivel muscular, requiere de la coordinación de diferentes vías metabólicas localizadas en órganos y tejidos distantes. En este sentido, el **ciclo sueño-vigilia** y el ciclo alimentación-ayuno juegan un papel central en el control del metabolismo de proteínas. En períodos de alimentación, la insulina liberada estimula vías de síntesis de proteínas con el objetivo de utilizar los aminoácidos obtenidos de la dieta. En concordancia, la biogénesis de ribosomas presenta ritmos circadianos al mismo tiempo que ocurre la expresión preferencial de cierto ARNm. Por el contrario, en períodos de ayuno nocturno el factor de transcripción KLF15, cuya expresión también se modula de forma circadiana, activa vías de degradación de proteínas en el músculo esquelético, lo que aumenta la liberación a la circulación de aminoácidos libres. A la vez, este factor de transcripción activa la expresión de genes relacionados con la gluconeogénesis y ureagénesis en el hígado, con el objetivo de utilizar los aminoácidos movilizados para la síntesis de glucosa.

En los seres humanos existe variabilidad con relación a los horarios de preferencia para las actividades (**cronotipos**, ver capítulo 1). Los cronotipos tempranos o alondras tienen un día interno ligeramente más corto, presentan picos de temperatura corporal, alerta y rendimiento más temprano en el día. En cambio, los cronotipos tardíos o búhos tienen un día interno mayor de veinticuatro horas, evidencian un retraso en estos picos con respecto a los tempranos, y este comportamiento ha sido asociado a cambios en el patrón alimentario: alimentación irregular, atracones, omisión de tiempos de comida (en particular del desayuno), menor ingesta de frutas y verduras y un mayor consumo de bebidas energizantes. Por lo tanto, el cronotipo tardío ha sido relacionado con diversas situaciones patológicas, tales como alteraciones metabólicas (hiperglucemia,

sobrepeso/obesidad, entre otras), trastornos gastrointestinales, síntomas psiquiátricos y hábitos como el tabaquismo.

NUEVOS CONCEPTOS QUE INCORPORA LA CRONONUTRICIÓN

Distintas estrategias dietéticas reducen indirectamente la duración diaria del consumo alimentario (por ejemplo, número de horas entre el primer y el último alimento consumido, que aporte calorías, durante las veinticuatro horas del día). Se han utilizado diferentes términos en la literatura para definir ciertos patrones de alimentación diseñados para controlar aspectos temporales y de aporte de calorías en relación con la ingesta de alimentos. Sin embargo, los criterios utilizados para el uso de estos términos no han sido universales, lo que ha llevado a dificultades en la comparación de la evidencia acumulada. Recientemente, Daniela Koppold *et al.* (2024) han propuesto un consenso con el objetivo de generalizar las definiciones. Definen los términos abarcados bajo el concepto de *restricción calórica y dietética*, los regímenes de ayuno continuo, los de ayuno especial y los de **ayuno intermitente**. A continuación, se desarrollan las definiciones de algunas de estas entidades.

El ayuno intermitente (*intermittent fasting*), según Koppold *et al.* (2024), se refiere a períodos repetitivos de ayuno de hasta 48 h de duración cada uno. Incluye regímenes de ayuno de un día a la semana, dos días de ayuno separados o consecutivos por semana, ayuno en días alternos y alimentación con restricción de tiempo. La investigación con relación a este punto ha aumentado en los últimos tiempos, y también su difusión por distintos medios con propuestas que llegan a la población general, donde no se comunican los riesgos y las limitaciones en la aplicación de esta estrategia en distintas situaciones clínicas o diversos grupos etarios. Técnicamente, el término incluye distintas modalidades, dentro de las que se mencionan:

- Ayuno en días alternos: consiste en alternar un día de alimentación *ad libitum* y un día de ayuno en el que solo se ingiere agua.
- Ayuno modificado en días alternos: consiste en alternar un día de alimentación *ad libitum* y un día de ayuno modificado. Según algunos autores (Manoogian, Chaix y Panda, 2019; Mentzelou *et al.*, 2024; entre otros), este último se basa en una comida (por ejemplo, almuerzo, con mayor frecuencia) que no supere el 25 % del requerimiento calórico diario.

- Alimentación restringida en el tiempo (*time-restricted eating* [TRE] o *time-restricted feeding* [TRF] en animales): es un régimen dietético en el cual la ingesta de alimentos y bebidas calóricas se restringe a un período específico del día. Por lo general, esto resulta en una ventana de ayuno diaria de 12 a 18 h por día, sin limitación explícita del aporte energético durante las horas de alimentación. La evidencia (que surge en su mayoría de estudios en roedores y mosca de la fruta) sugiere que esta modificación puede mejorar el metabolismo y la salud cardiovascular a través de la optimización del reloj circadiano. Esta estrategia ha sido testada en estudios en humanos con muestras pequeñas, donde se observan beneficios como disminución de la presión arterial, mejora de la glucemia, colaboración en el descenso de peso, niveles de energía, sueño y apetito. En algunos de estos trabajos, ciertos beneficios ocurren incluso sin descenso de peso, lo que sugiere que un intervalo acotado de alimentación puede mejorar la salud en forma independiente.

La **restricción calórica** (*caloric restriction*), según Koppold *et al.* (2024), se describe como una reducción de la ingesta energética por debajo de la cantidad total de calorías que serían necesarias para mantener el peso corporal actual de una persona, sin causar desnutrición. Si la restricción calórica se cumple a diario, también puede denominarse restricción energética continua o restricción energética diaria. El grado de restricción calórica debe decidirse de manera individual en función de la edad, el sexo, la composición corporal, el nivel de actividad, la ocupación, el objetivo y la duración prevista. Existen diversos estudios en roedores que aplican esta estrategia. En humanos, se suele implementar reduciendo las calorías hasta en un 25 % sin ajustar el horario de alimentación. Existe importante evidencia acumulada sobre los beneficios en la salud que tienen los patrones de alimentación que conducen a una reducción calórica. Sin embargo, la disminución en la ingesta de calorías no solo ocurre en los patrones de restricción energética continua o de restricción energética diaria. En el caso de las estrategias de alimentación restringida en el tiempo que no controlan la ingesta de calorías, la aplicación de un período de alimentación corto también puede conducir a una restricción calórica. En esos casos, por lo tanto, existe superposición en los efectos de la restricción temporal y calórica.

Con respecto a la fase de alimentación diaria, es importante consignar la etapa o momento del día en el que se ingieren alimentos. Diversos estudios muestran que la ingesta calórica durante la fase de **sueño** o

descanso se vincula con enfermedades metabólicas y, por lo tanto, hay evidencia que sugiere que existen beneficios de restringir el consumo a la fase activa del día. Como fue presentado antes, el sistema circadiano promueve la actividad de vías metabólicas que preparan al cuerpo para una mejor digestión, absorción y metabolismo de los alimentos en la primera mitad del día. Por ejemplo, la sensibilidad a la acción de la insulina, una de las principales hormonas anabólicas endógenas, es mayor durante la mañana. En cambio, la actividad de la insulina disminuye en las primeras horas de la noche, acompañando el comienzo de la secreción de melatonina, por lo que se ha propuesto que esta es capaz de disminuir la secreción de insulina. En este sentido, diferentes estudios han mostrado que tanto la respuesta glicémica como los depósitos de grasa a nivel del tejido adiposo aumentan frente a ingestas tarde en la noche. A su vez, otras investigaciones observan mayores efectos en el descenso de peso de mujeres obesas cuando presentan ingestas temprano en la mañana. De todas formas, los grupos etarios analizados y el número de trabajos son acotados para hacer recomendaciones universales.

HACIA UNA NUTRICIÓN PERSONALIZADA QUE INCORPORE ELEMENTOS DE LA CRONONUTRICIÓN

Hasta el momento, las recomendaciones nutricionales a nivel poblacional basadas en la situación epidemiológica y alimentario-nutricional se centran en la calidad y proporción de los distintos grupos de alimentos y enfatizan el fraccionamiento de las comidas, en particular el desayuno. En este sentido, promueven intervenciones generales que no tienen por objetivo abordar aspectos individuales de la nutrición humana (por ejemplo, determinantes genómicos del metabolismo energético y de nutrientes). En consecuencia, en las últimas décadas el área de la nutrición personalizada ha profundizado en diferentes aspectos que impactan en los efectos de la alimentación sobre la salud. Además, los estudios en el área de la crononutrición buscan aportar datos que sustenten la incorporación de una nueva dimensión en la personalización de las recomendaciones nutricionales: el momento del día en que se consumen los alimentos. A nivel individual, el conocimiento de los cronotipos agrega una nueva mirada a la valoración del comportamiento alimentario que permite individualizar las recomendaciones y optimizar los resultados del tratamiento nutricional en situaciones patológicas. Por otro lado, es

necesario mantener una visión integral de lo que implica el acto de comer en la vida diaria, conjugando estos nuevos conceptos con aspectos culturales y hábitos alimentarios.

En resumen, la valoración por un profesional capacitado para la individualización de las intervenciones nutricionales será necesaria para la implementación de cualquiera de las estrategias dietéticas presentadas en este capítulo. Además, a pesar del gran conocimiento acumulado hasta el momento, todavía es necesaria una mayor investigación para poder evaluar la eficacia de estas intervenciones en grandes poblaciones y a mayores plazos. En este sentido, consideramos necesario comunicar que la aplicación de este tipo de cambios en la alimentación deberá ser evaluada y acompañada por equipos interdisciplinarios de profesionales de la salud, de modo de aumentar la probabilidad de éxito y reducir potenciales efectos colaterales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ADAFER, R., MESSAADI, W., MEDDAHI, M., PATEY, A., HADERBACHE, A., BAYEN, S., y MESSAADI, N. (2020). Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: a systematic review of time-restricted eating's effects on human health. *Nutrients*, 12(12), 3770. <https://doi.org/10.3390/nu12123770>
- CHAWLA, S., BERETOULIS, S., DEERE, A., y RADENKOVIC, D. (2021). The window matters: a systematic review of time restricted eating strategies in relation to cortisol and melatonin secretion. *Nutrients*, 13(8), 2525. <https://doi.org/10.3390/nu13082525>
- ENGLISH, L. K., RAGHAVAN, R., OBBAGY, J. E., CALLAHAN, E. H., FULTZ, A. K., NEVINS, J. E. H.,... STOODY, E. E. (2024). Dietary patterns and health: insights from NESR systematic reviews to inform the *Dietary guidelines for americans*. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, 56(1), 75-87. <https://doi.org/10.1016/j.jneb.2023.10.001>
- FRANZAGO, M., ALESSANDRELLI, E., NOTARANGELO, S., STUPPIA, L., y VITACOLONNA, E. (2023). Chrono-nutrition: circadian rhythm and personalized nutrition. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2571. <https://doi.org/10.3390/ijms24032571>
- KOPPOLD, D. A., BREINLINGER, C., HANSLIAN, E., KESSLER, CH., CRAMER, H., KHOKHAR, A. R.,... MICHALSEN, A. (2024). International consensus on fasting terminology. *Cell Metabolism*, 36(8), 1779-1794. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.06.013>
- MANOOGIAN, E. N. C., CHAIX, A., y PANDA, S. (2019). When to eat: the importance of eating patterns in health and disease. *Journal of Biological Rhythms*, 34(6), 579-581. <https://doi.org/10.1177/0748730419892105>
- MENTZELOU, M., PAPADOPOULOU, S. K., PSARA, E., VOULGARIDOU, G., PAVLIDOU, E., ANDROUTSOS, O., y GIAGINIS, C. (2024). Chrononutrition in the prevention and management of metabolic disorders: a literature review. *Nutrients*, 16(5), 722. <https://doi.org/10.3390/nu16050722>
- MINISTERIO DE SALUD (2016). *Guía alimentaria para la población uruguaya*. Recuperado de https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/campanas/MSP_GUIA_ALIMENTARIA_POBLACION.pdf
- PANDA, S. (2016). Circadian physiology of metabolism. *Science*, 354(6315), 1008-1015. <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>

EL SUEÑO ES ESENCIAL PARA LA SALUD

PABLO TORTEROLO¹

ALICIA COSTA²

Y así, del poco dormir y del mucho leer,
se le secó el cerebro.

Don Quijote de la Mancha

El **sueño** ocupa alrededor de un tercio de nuestras vidas. Aunque su función exacta todavía no es clara, hoy sabemos que junto con una dieta balanceada y ejercicio moderado son los pilares fundamentales para el bienestar físico, mental y emocional. La Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM, por sus siglas en inglés para American Academy of Sleep Medicine) ha declarado que un sueño adecuado es esencial para el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo, la salud mental, cardiovascular, cerebrovascular y metabólica. Se desprende, entonces, que la falta o mala **calidad de sueño** impacta profundamente en la salud, afectando nuestra vida cotidiana. En 2016, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés para Centers for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos declararon que el sueño insuficiente es una epidemia de salud pública. Este problema no nos es ajeno. En un trabajo reciente se exploró la calidad de sueño en Uruguay mediante el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP).³ Los resultados mostraron que el ICSP promedio fue de $7,4 \pm 4,0$, del cual un 63 % de los

- 1 Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar).
- 2 Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar.
- 3 El ICSP explora 7 dimensiones de sueño (calidad subjetiva, latencia, duración, eficiencia, perturbaciones, medicación y disfunción diurna), con un rango de puntaje de 0 a 21 (mayor puntuación, menor calidad de sueño), donde un ICSP > 5 se considera una mala calidad de sueño (Tortero, Benedetto, Copiz y Peyrou, 2023).

adultos encuestados presentaron un ICSP > 5, es decir, un sueño de mala calidad. Aunque este trabajo se desarrolló durante la pandemia, resultados preliminares pospandemia indican que estos números se mantienen. Este capítulo pretende abordar en forma sintética la importancia del sueño para una vida saludable y cómo su ausencia la afecta negativamente.

EL SUEÑO

El **ciclo sueño-vigilia** es uno de los **ritmos circadianos** más reconocibles en la biología de los seres vivos. El sueño y la vigilia son modulados por un reloj endógeno maestro ubicado en el hipotálamo.

Durante la vigilia existe una interacción óptima con el ambiente que nos permite desarrollar diversos comportamientos necesarios para la supervivencia. La vigilia se acompaña de consciencia del medio que nos rodea y de ciertas sensaciones generadas internamente (hambre, sed, etc.). El sueño se define como un estado comportamental en que existe una marcada disminución de la comunicación con el ambiente, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos, una disminución de la actividad muscular, así como la adopción de una posición adecuada para conservar el calor. El sueño es ubicuo en la naturaleza; se ha comprobado la presencia de elementos del sueño en especies de animales muy diferentes, desde medusas hasta mamíferos.

Inspirado en experimentos en animales, en 1929 Berger⁴ registró por primera vez la actividad eléctrica del cerebro humano con una técnica que denominó electroencefalograma (EEG). En 1953, utilizando el EEG asociado al registro de los movimientos oculares y otras señales bioeléctricas (técnica luego llamada polisomnografía), Aserinsky y Kleitman⁵ descubrieron que el sueño no es homogéneo, sino que está compuesto por dos estados comportamentales diferentes: el sueño REM (por sus siglas en inglés para *rapid eye movement*) y el sueño no REM (NREM).⁶ Al conciliar el sueño nocturno,

4 Hans Berger (1873-1941), médico psiquiatra alemán creador del electroencefalograma.

5 Eugene Aserinsky (1921-1998) y Nathaniel Kleitman (1895-1999) descubrieron la presencia de períodos de sueño REM que se repiten durante la noche. Los primeros registros se hicieron con la hija de Aserinsky (Aserinsky y Kleitman, 1953).

6 El sueño REM también se denomina sueño paradójico, activo o fase R. Al sueño NREM también se le llama sueño lento o de ondas lentas.

desde la vigilia ingresamos al sueño NREM, al que se le reconocen tres fases de profundidad (de N1 a N3). La fase N1 es la transición desde la vigilia al sueño y dura unos pocos minutos, entrando con rapidez en fases más profundas del sueño NREM (primero N2, para llegar luego a N3). Casi a los noventa minutos de conciliar el sueño comienza el sueño REM, que dura unas decenas de minutos. Este ciclo de sueño NREM-REM se repite entre cuatro y cinco veces en la noche.⁷ Es durante el sueño REM cuando ocurren los sueños (actividad onírica).

Cabe destacar que las características del sueño varían con la edad, y es en especial distinto en el recién nacido (en particular si este es prematuro). El recién nacido duerme más y con un mayor porcentaje de sueño REM; este tipo de sueño parece ser óptimo para potenciar el desarrollo cerebral.

Otro punto a destacar es que siempre después de una privación de sueño hay un intento de recuperar el sueño perdido. Es decir, luego de una noche sin dormir, la noche siguiente se duerme más y más profundo (fenómeno denominado rebote de sueño). Sin embargo, nunca se recupera la totalidad del sueño perdido.

SUEÑO SALUDABLE

81

Un sueño saludable tiene que estar adaptado a los requerimientos individuales, sociales y ambientales. A su vez, debe tener una duración, *eficiencia* y relación con el ciclo externo luz-oscuridad adecuadas. Por último, debe promover un correcto estado de alerta (agudeza mental) durante las horas de vigilia. Por lo tanto, un sueño con duración y calidad adecuadas es

7 La polisomnografía es la herramienta básica para la identificación y análisis del sueño. Esta consiste en el registro simultáneo del EEG (o actividad eléctrica del cerebro), el electromiograma (actividad muscular) y los movimientos oculares. La vigilia se reconoce por un EEG con ondas de alta frecuencia (> 15 ciclos por segundo) y baja amplitud; este tipo de actividad eléctrica se asocia con una activación cerebral. El sueño NREM presenta en forma característica un EEG con ondas de baja frecuencia (0,5 a 4 ciclos por segundo) y alta amplitud, así como eventos conocidos como husos de sueño; el cerebro está menos activo durante este estado. El EEG durante el sueño REM muestra una actividad similar a la vigilia (por eso también se denomina sueño paradójico). Este estado comportamental se acompaña de una pérdida de la actividad muscular (parálisis). En promedio, una noche de sueño transcurre 5 % en fase N1, 55 % en N2, 20 % en N3 y 20 % en sueño REM. Mientras que al principio de la noche predomina el sueño NREM profundo (fase N3), al final de la noche predomina el sueño REM.

necesario para mantener la salud. Una disminución tanto de la cantidad como de la calidad de este durante un tiempo prolongado afecta todos los sistemas fisiológicos.

La duración del sueño es uno de los parámetros más importantes para objetivar si el sueño es adecuado. La duración del sueño depende de la edad. Se recomienda una duración del sueño de 7 a 9 h para los adultos hasta los 65 años. Para mayores de 65 años, la recomendación es de 7 a 8 h de sueño por día. En nuestro país se ha reportado que un 42 % de adultos encuestados duerme menos de 6 h por día, lo que constituye una clara restricción del sueño.

La poca cantidad o mala calidad de sueño se debe a la importante prevalencia de patologías del sueño como el **insomnio**, la **apnea obstructiva del sueño**, el trabajo nocturno o el síndrome de sueño insuficiente. Este último refiere a que la persona por diversos motivos no dedica un tiempo adecuado para dormir, pero de dedicarle, tendría un sueño normal. Trabajo, estudio, estrés, dinámica familiar o social, así como el uso excesivo de pantallas, estarían detrás de este trastorno. Muchas personas también consideran que su sueño es adecuado siempre que se pueda mantener un nivel mínimo de funcionamiento conductual, sacrificando parte de su sueño por trabajo o placer. Un concepto emergente es el comportamiento de procrastinar o retrasar el sueño en forma voluntaria como respuesta a la falta de tiempo libre durante el día (lo que se conoce en inglés como *revenge bedtime procrastination*); este mecanismo de recompensa inmediata también lleva a la privación de sueño. El consumo de bebidas promotoras de vigilia, como el café, puede dificultar la conciliación del sueño y disminuir su calidad. En nuestro país es importante destacar que el mate (*Ilex paraguariensis*) tiene altos niveles de cafeína. Reproduciendo la infusión de mate característica, 50 g de yerba (más o menos una cebadura) *cebada* con 1 l de agua a 80 °C, se determinó que el total de cafeína extraída de yerbas de consumo común varía entre 350 y 520 mg. Cuando se cuantifica la cafeína en las distintas etapas de la cebadura de 1 l de mate, efectuando extracciones seriadas, esta va decreciendo a medida que se va consumiendo (*lavando*) el mate; alrededor de un 70 % de la cafeína se consume con los primeros 400 ml de mateada (la cafeína de una taza de café varía entre 60 y 150 mg). Dado que la vida media de la cafeína es de casi 6 h, si el mate se consume en la tarde, es esperable que la cafeína se mantenga en el sistema a la hora de intentar conciliar el sueño.

Es importante destacar que, aunque el alcohol puede ayudar a conciliar el sueño, este va a ser fragmentado y de muy baja calidad.

BENEFICIOS DEL SUEÑO Y EFECTOS DE SU PRIVACIÓN

El sueño es crítico para el funcionamiento adecuado de todos los sistemas corporales. Por lo tanto, aquí solo se mencionarán los aspectos más significativos.

MORTALIDAD

La esencialidad del sueño se visualizó con claridad con los famosos trabajos del grupo de Rechtschaffen⁸ que privaron de sueño a ratas de laboratorio. La supervivencia de estos animales fue de 11 a 32 días para la privación total de sueño y de 16 a 54 días para la privación exclusiva de sueño REM. En el ser humano, una patología denominada insomnio familiar fatal, una rara enfermedad priónica,⁹ da cuenta de los efectos devastadores de la falta de sueño. Cuando estos pacientes desarrollan la enfermedad, van perdiendo la capacidad de conciliar el sueño, lo que lleva indefectiblemente a la muerte pocos meses después. Tanto en la privación de sueño patológica como en la experimental, los individuos muestran una falta de regulación de todos los sistemas corporales. Es interesante destacar que estudios epidemiológicos a gran escala han mostrado que la mortalidad aumenta a medida que disminuyen las horas de sueño.

83

DESEMPEÑO COGNITIVO Y RIESGO DE ACCIDENTES

Tanto la privación aguda como crónica de sueño deterioran las funciones cognitivas, lo que aumenta radicalmente el riesgo de accidentes. Además de la sensación de fatiga por la falta de sueño, un grave problema en la privación es la aparición de *microsueños*, visualizables con facilidad en el EEG. Esto determina desde el punto de vista conductual los llamados *lapses de atención*, en los que la persona queda *en blanco* por unos segundos, aunque sigue con la tarea que estaba haciendo, pero en forma inconsciente (por

8 Allan Rechtschaffen (1927-2021), reconocido investigador que demostró que el sueño es esencial para la supervivencia de los individuos.

9 Un *prion* es una proteína con un plegamiento inadecuado que es capaz de transmitir su forma mal plegada a otras variedades de la misma proteína. Los priones son considerados agentes infecciosos, y son causantes de varias enfermedades neurológicas.

ejemplo, conducir un automóvil). La ocurrencia de estos lapsus está muy correlacionada con la probabilidad de tener un accidente.

A su vez, una de las áreas más afectadas por la privación es la corteza prefrontal. Esta es una región crítica en la toma de decisiones, control emocional y memoria de trabajo (de corto plazo). El mal funcionamiento de esta corteza debido a la privación de sueño determina que se afecte la atención, la capacidad de anticipación, el juicio, y aumente la impulsividad. En relación con esto, es común que los individuos privados de sueño tomen decisiones arriesgadas, que no tomarían de haber tenido un sueño adecuado.

Es interesante destacar que por medio de pruebas psicomotoras se ha visto que la disminución del desempeño producido por una noche de falta de sueño equivale a tener 1 g / 100 ml de etanol en sangre (por encima de lo permitido en Estados Unidos).

De acuerdo con lo mencionado no es de extrañar que los accidentes tanto laborales como automovilísticos aumentan sustancialmente en sujetos con sueño insuficiente. A modo de ejemplo, se ha registrado un incremento de accidentes en el personal sanitario que trabaja en turnos nocturnos. También es interesante destacar que accidentes trágicos como el nuclear de Chernóbil, el petrolero de Exxon Valdez y el del transbordador Challenger tuvieron como factor común la privación de sueño de sus operadores.

SALUD MENTAL

Un sueño adecuado es importante para la salud mental. Mientras dormimos, el cerebro se dedica a procesar las experiencias y emociones del día. El cerebro organiza y almacena la información durante el sueño, lo que facilita el aprendizaje y la memoria a largo plazo, tanto declarativa como de procedimiento (aprendizaje motor). La falta de sueño hace claudicar tanto el aprendizaje como la memoria.

La privación total y parcial de sueño tiene efectos devastadores en lo emocional. La falta de un sueño adecuado afecta la capacidad del cerebro para regular las emociones, hace que las personas se sientan más irritables, ansiosas o deprimidas, y las vuelve más sensibles al estrés. Cuando se duerme lo suficiente, el cerebro puede procesar experiencias traumáticas o estresantes de manera más eficaz, lo que permite mantener un equilibrio emocional saludable. Dicho de otra forma, el sueño de buena calidad actúa como un estabilizador emocional.

Dada la enorme prevalencia de suicidios en Uruguay, es importante mencionar que tanto la depresión como la ideación suicida se han asociado

con la privación de sueño (ver capítulo 10). Es más, las alteraciones cognitivas durante la privación de sueño tarde en la noche llevarían a pensamientos y comportamientos maladaptativos e impulsivos, que incluyen tanto la ideación como el acto de suicidio (*it is a bad thing to be awake when reason sleeps*).¹⁰

En términos de salud cognitiva, la privación del sueño está relacionada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer. El sueño es crucial para la depuración del cerebro de sustancias tóxicas que se acumulan durante la vigilia, incluidas las proteínas beta-amiloides, causantes de la enfermedad de Alzheimer. La falta de sueño aumenta el riesgo de desarrollar esta enfermedad.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

La salud cardiovascular también está intrínsecamente relacionada con el sueño. Mientras dormimos, se reduce la presión arterial y el ritmo cardíaco, lo que implica una especie de descanso del sistema. El sueño también regula el metabolismo, y para el sistema cardiovascular la regulación de los niveles de colesterol son de capital importancia. Por otra parte, el sueño es un importante regulador de la inflamación. La inflamación crónica que es potenciada por la falta de sueño es otro factor clave en las enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la falta de sueño puede causar inflamación crónica, hipertensión, y aumentar los niveles de colesterol, que en conjunto contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, una condición en la que las arterias se endurecen y estrechan, lo que acrecienta el riesgo de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares.

85

OBESIDAD

El sueño también desempeña un papel clave en la regulación del peso corporal (ver capítulo 4). Durante el sueño, se regulan las hormonas que controlan la ingesta. Una de ellas es la leptina, sintetizada por el tejido adiposo, que transmite al cerebro una señal de abundancia energética y determina la saciedad y una disminución de la ingesta. Otra hormona importante es la grelina, sintetizada por el estómago, que transmite una señal de déficit energético y estimula el hambre.

10 Es malo estar despierto cuando la razón duerme.

Cuando el sueño es insuficiente, los niveles de grelina aumentan y los de leptina disminuyen, lo que provoca una mayor sensación de hambre y una menor saciedad después de comer. Esto puede llevar a un consumo excesivo de alimentos, en especial aquellos altos en calorías. Se ha demostrado que las personas que no duermen lo suficiente tienden a ganar peso con mayor facilidad y tienen más dificultades para perderlo. Esto se debe no solo a un aumento de la ingesta, sino también a una disminución en la energía y motivación para participar en actividades físicas. De esta manera, el sueño adecuado es fundamental para prevenir la obesidad y sus complicaciones.

La falta de sueño también afecta el metabolismo de la glucosa y de la eficiencia de la insulina, por lo que incrementa el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Ante la falta de sueño, la capacidad de las células para procesar la glucosa se ve comprometida, lo que lleva a una elevación de los niveles de azúcar en la sangre.

DOLOR

Estudios preclínicos han demostrado que la privación de sueño acrecienta la percepción del dolor; resultados similares se han obtenido en estudios clínicos.

ADICCIONES

Estudios en modelos animales y clínicos han demostrado que tanto la restricción como la privación del sueño aumentan la preferencia por el alcohol, anfetaminas y la cocaína. Por ejemplo, pacientes insomnes muestran un mayor riesgo de desarrollar abuso de alcohol. A su vez se ha visto que el insomnio es un predictor sólido de recaída en pacientes alcohólicos tratados por su dependencia al alcohol.

REGENERACIÓN, CICATRIZACIÓN E INMUNIDAD

Uno de los papeles más significativos del sueño es su capacidad para facilitar la regeneración de distintos tejidos, incluso de músculos y huesos. Durante el sueño NREM se libera la hormona de crecimiento que es importante para la reparación celular y la cicatrización de heridas. A su vez,

durante el sueño el sistema inmunológico produce sustancias necesarias para combatir infecciones y diversas enfermedades (por ejemplo, anticuerpos). Se ha demostrado que la falta de sueño aumenta la incidencia de enfermedades infecciosas, así como la inmunidad generada por las vacunas.

CÁNCER

Existe una relación clara entre la privación de sueño y distintos tipos de cáncer, entre ellos el de mama, el colorrectal y el de próstata. Aunque no es claro qué lo determina, tanto el déficit inmunitario como el estado inflamatorio crónico generados por la falta de sueño podrían estar en la base de esta relación.

SOCIALIZACIÓN, BIENESTAR SEXUAL Y REPRODUCTIVO

En 2017, Tina Sundelin, Mats Lekander, Kimmo Sorjonen y John Axelsson pusieron en evidencia que las personas tienden a socializar menos con sujetos privados de sueño. Para ello fotografiaron el rostro de hombres y mujeres después de dos días de restricción del sueño y después de un sueño normal. Las fotografías fueron calificadas por evaluadores de ambos sexos según cuánto les gustaría socializar con los participantes. Los resultados mostraron que los evaluadores estaban menos inclinados a socializar con personas que no habían dormido lo suficiente. Además, cuando se restringía el sueño, los participantes eran percibidos como menos atractivos, menos saludables y más somnolientos.

La privación de sueño también genera trastornos en la salud sexual y reproductiva como la disfunción eréctil, así como una disminución de la motivación y actividad sexual. Un sueño insuficiente también altera el ciclo menstrual, los parámetros espermáticos y la fertilidad tanto natural como *in vitro*. En estudios clínicos y en modelos animales se ha observado que la restricción crónica de sueño altera la secreción de hormonas reproductivas en ambos sexos.

A su vez, las mujeres con un sueño inadecuado durante el embarazo presentan un mayor riesgo de sufrir abortos en el primer trimestre, tasas más altas de parto prematuro, partos más prolongados y dolorosos (ver capítulo 9). También se ha observado un aumento de las cesáreas y del riesgo de **depresión perinatal**.

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA CALIDAD DEL SUEÑO

Los siguientes son consejos prácticos que se encuentran en la base de la denominada **higiene del sueño**:

- Establecer una rutina regular. Irse a la cama y levantarse a la misma hora todos los días ayuda a regular los ritmos circadianos y mejora la calidad del sueño.
- Crear un ambiente adecuado para dormir. Mantener la habitación oscura, fresca y silenciosa facilita la conciliación y el mantenimiento del sueño.
- Evitar el uso de dispositivos electrónicos antes de dormir. La luz azul emitida por las pantallas es de por sí activadora e interfiere con la producción de **melatonina**, hormona que facilita el sueño.
- Limitar el consumo de cafeína y alcohol. La cafeína y el alcohol disminuyen la calidad de sueño, por lo que es aconsejable evitarlos, sobre todo en las horas previas a acostarse. Dado que el mate tiene niveles altos de cafeína, se aconseja suprimirlo en la tarde.
- Ejercicios de relajación. Técnicas como la meditación, la respiración profunda o los estiramientos suaves pueden ayudar a reducir el estrés y preparar el cuerpo para el descanso.
- Mantener una dieta equilibrada y ejercicio regular. Sin embargo, se aconseja no hacer ejercicio intenso antes de dormir.

CONCLUSIONES


Un sueño saludable es importante para el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo, la salud mental y física. Una cantidad y calidad adecuadas de sueño reducen el riesgo de accidentes laborales y automovilísticos. La privación de sueño a corto plazo, la restricción del sueño a largo plazo, la **disrupción circadiana** y patologías del sueño no tratadas tienen un impacto profundo no solo en la salud, sino en la seguridad pública. Lamentablemente, la necesidad de abordar el problema generalizado de la falta de sueño y sus efectos perjudiciales sobre la salud ha sido descuidada tanto a nivel de las políticas públicas como de las recomendaciones médicas. Por esta razón se ha sugerido instalar una suerte de *diplomacia del sueño*, que se encargue de transmitir a la población la importancia de tener un sueño saludable y cómo lograrlo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ASERINSKY, E., y KLEITMAN, N. (1953). Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118(3062), 273-274.
- GOLOMBEK, D., BOOI, L., CAMPBELL, D., DAWSON, W. D., EYRE, H., LAWLOR, B., e IBAÑEZ, A. (2023). Sleep diplomacy: an approach to boosting global brain health. *The Lancet Healthy Longevity*, 4(8), e368-e370. Recuperado de [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(23\)00109-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(23)00109-5/fulltext)
- RAMAR, K., MALHOTRA, R. K., CARDEN, K. A., MARTIN, J. L., ABBASI-FEINBERG, F., AURORA, R. N.,... TROTTI, L. M. (2021). Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 17(10), 2115-2119. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9476>
- SUNDELIN, T., LEKANDER, M., SORJONEN, K., y AXELSSON, J. (2017). Negative effects of restricted sleep on facial appearance and social appeal. *Royal Society Open Science*, 4(5), 1-9. <https://doi.org/10.1098/rsos.160918>
- TORTEROLO, P. (2020). Sobre los sueños. *Anales de la Facultad de Medicina*, 7(1). <https://doi.org/10.25184/anfamed2020v7n1a4>
- TORTEROLO, P., FALCONI, A., BENEDETTO, L., RODRÍGUEZ-HARALAMBIDES, A., RUFO, C., y BRACESCO, N. (2014). Yerba mate: efectos sobre la vigilia y el sueño. *Anales de la Facultad de Medicina*, 1(1), 29-40. Recuperado de <https://revistas.udelar.edu.uy/ojs/index.php/anfamed/article/view/158>
- TORTEROLO, P., GONZÁLEZ, J., CASTRO-ZABALLA, S., CAVELLI, M., MONDINO, A., PASCOVICH, C.,... VANINI, G. (2022). Polysomnography in humans and animal models: basic procedures and analysis. En E. MURILLO-RODRÍGUEZ (Ed.), *Methodological approaches for sleep and vigilance research* (pp. 17-32). Ciudad de México: Elsevier.
- TORTEROLO, P., BENEDETTO, L., COPIZ, N., y PEYROU, S. (2023). Calidad de sueño en Uruguay al inicio de la pandemia. *Anales de la Facultad de Medicina*, 10(2), e201. <https://doi.org/10.25184/anfamed2023v10n2a1>

SECCIÓN II

Los ritmos circadianos y el sueño a lo largo de las diferentes etapas de la vida



6. Luz, ritmos circadianos y sueño en el recién nacido

Andrea Devera, Valentina Silveira,
Fernanda Blasina

7. Patrones de sueño y cronotipos en la infancia

Dimara Curbelo, Bettina Tassino

8. Salud circadiana y del sueño en adolescentes rioplatenses

Ignacio Estevan,
Guadalupe Rodríguez Ferrante

9. Ritmos circadianos y sueño materno: desde la gestación hasta el posparto

Antonella Arrieta-Laurent, Mayda Rivas,
Luciana Benedetto, Ana Silva

LUZ, RITMOS CIRCADIANOS Y SUEÑO EN EL RECIÉN NACIDO

ANDREA DEVERA¹
VALENTINA SILVEIRA²
FERNANDA BLASINA³

El embarazo tiene una duración aproximada de 40 semanas en la especie humana. La etapa del desarrollo en la que se encuentra cada feto y neonato depende de la edad gestacional o posconcepcional y se cuantifica en semanas y días. Se considera recién nacido de término aquel que alcanza las 37 semanas de gestación, mientras que la prematuridad se define cuando el nacimiento ocurre antes de las 36 semanas y 6 días de edad gestacional. La etapa neonatal es el período en que el recién nacido hace los ajustes fisiológicos necesarios para adaptarse a la vida extrauterina. Su duración no es uniforme, ya que depende del grado de desarrollo al momento del nacimiento y de las circunstancias del embarazo y el parto, que pueden retrasar o impulsar la transición a la vida extrauterina. En este proceso de adaptación es clave el pasaje de la dependencia del feto con la placenta en el intercambio de nutrientes y respiración y depuración de metabolitos a la independencia cardiorrespiratoria y digestiva una vez que es recién nacido. En este contexto se desarrollan procesos adaptativos indispensables para la supervivencia del neonato, como la capacidad de regular su temperatura corporal y mantener niveles adecuados de metabolitos energéticos, como la glucosa, en un rango similar al que tenía en el útero bajo la regulación materna. También debe tener la posibilidad de enfrentarse

- 1 Unidad Académica de Neonatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar).
- 2 Unidad Académica de Neonatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar.
- 3 Unidad Académica de Neonatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar.

y ajustarse a variaciones cíclicas ambientales, como son los cambios de temperatura y los ciclos luz-oscuridad.

Uno de los **ritmos biológicos** más relevantes en esta etapa es el **ciclo sueño-vigilia**, cuyo desarrollo comienza en la etapa fetal y continúa a lo largo de la vida. Durante la etapa neonatal, este ciclo experimenta grandes cambios en su estructura, que se correlacionan con el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). La interacción del recién nacido con los estímulos externos desempeña un papel clave en la consolidación de este proceso y existen estrategias que pueden favorecer el desarrollo del ciclo sueño-vigilia en esta etapa.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y SU PROCESO DE ADAPTACIÓN EXTRAUTERINO

La complejidad del desarrollo del SNC, con nueva evidencia en las últimas décadas, señala la progresiva maduración neuroanatómica y funcional en la vida fetal. Los cambios en la conducta y la actividad eléctrica cerebral del feto reflejan esta complejidad. Desde el punto de vista neuroanatómico, durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se producen grandes cambios en el desarrollo del SNC que incluyen los procesos de **neurogénesis**, migración y diferenciación neuronal, sinaptogénesis, mielinización y reorganización neuronal (apoptosis y poda sináptica). Sin embargo, los estudios neuroconductuales y embriológicos en el último siglo han demostrado que el desarrollo del SNC no solo implica cambios estructurales, sino también funcionales, tanto en la especie humana como en otros vertebrados. Los sistemas motores y sensoriales en desarrollo comienzan a funcionar mucho antes de alcanzar su maduración completa. Además, la experiencia puede contribuir al desarrollo conductual tanto en la vida intrauterina como después del nacimiento, influenciado por factores genéticos y epigenéticos, la actividad neural endógena o espontánea, y la estimulación sensorial y motora generada por los estímulos físicos y químicos que llegan al feto.

La estructura básica del cerebro y las funciones principales de los sistemas de comunicación entre neuronas (los neurotransmisores) se forman desde etapas muy tempranas de la gestación. Sin embargo, todavía se sabe poco sobre cómo funcionan estos sistemas en el desarrollo temprano del cerebro humano. Su expresión funcional se manifiesta en una variedad de patrones de comportamiento desde la vida fetal hasta la neonatal, a

medida que el sistema nervioso madura. En la actualidad, el momento en que el feto humano es capaz de responder a un estímulo, no solo como un reflejo, es objeto de debate. Algunos autores sostienen que la maduración del aparato neuroanatómico es necesaria para permitir la percepción a nivel cortical. Investigaciones recientes destacan que en el tercer trimestre el desarrollo de la conectividad neuronal permite una mayor elaboración de los estímulos, lo que ha sido ampliamente demostrado en estudios sobre las capacidades de aprendizaje del feto humano. Por lo tanto, es importante que la maduración y el desarrollo del SNC ocurran en condiciones óptimas para establecer una conectividad funcional cerebral normal. En la figura 1 se observan los principales procesos del desarrollo feto-neonatal y su secuencia temporal.

DESARROLLO DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LA VIDA FETO-NEONATAL

Durante el embarazo la fisiología materna experimenta cambios adaptativos que satisfacen las necesidades del feto. Estos cambios incluyen modificaciones en la regulación circadiana de diversos procesos fisiológicos, como el control de la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca y los niveles plasmáticos de **melatonina** y **cortisol**, entre otros. Además, las embarazadas presentan cambios en su **cronotipo**, lo que influye en los horarios y la **arquitectura del sueño** (ver capítulo 9).

El desarrollo de la ritmicidad circadiana puede dividirse en dos grandes etapas. La primera, prenatal, en la que los ritmos del feto dependen principalmente de señales maternas transmitidas a través de la circulación fetoplacentaria. La segunda, posnatal, en la que la generación de ritmos es endógena y responde a señales del medio interno, el entorno ambiental y la alimentación con leche materna. El **ritmo circadiano** fetal está regulado sobre todo por las señales maternas. La madre sintetiza de manera rítmica hormonas como la melatonina, los glucocorticoides y neurotransmisores que atraviesan la placenta, transfiriendo información circadiana al feto. Además de estas señales hormonales, factores como la ingesta de alimentos, el ejercicio y la temperatura corporal también pueden influir en la ritmicidad fetal.

Se ha propuesto que en la vida fetal el SNC materno regula los ritmos circadianos fetales, manteniendo una adecuada homeostasis con el ambiente y favoreciendo la sincronización materno-fetal y materno-neonatal

luego del nacimiento. El procesamiento de las señales maternas por el SNC fetal es fundamental para la generación del ritmo circadiano. Esta idea fue demostrada por Simone Lunshof *et al.* (1997), quienes registraron de forma continua la frecuencia cardíaca fetal en un embarazo gemelar con anencefalia discordante. En su estudio, observaron que tanto el feto sano como la madre mantenían un ritmo circadiano en la frecuencia cardíaca, mientras que el feto anencefálico carecía de dicho patrón. El desarrollo del ritmo circadiano depende de la madurez de los sistemas que lo llevan adelante. Si bien en etapas embrionarias ya se encuentran presentes los **genes reloj**, su funcionamiento efectivo requiere la maduración de las vías de señalización que conectan con los efectores oscilatorios.

Existe evidencia de que el ritmo materno de secreción de melatonina es una señal temporal clave para la ritmicidad circadiana fetal. Uno de los principales factores que regulan esta secreción es el ciclo luz-oscuridad. Durante el embarazo crecen los niveles plasmáticos de melatonina y se consolida la ritmicidad circadiana. Esto se debe, en parte, a la síntesis y secreción placentaria de melatonina, que comienza alrededor de la semana 24 de gestación y aumenta de manera progresiva hasta alcanzar su pico máximo en el momento del parto. Dado que el feto no sintetiza melatonina de manera autónoma, su producción depende solo de la madre. En consecuencia, el fotoperíodo fetal está determinado por la variación diaria de los niveles de melatonina materna.

En las primeras semanas de vida, el recién nacido presenta una alta susceptibilidad a la luz, lo que marca un período importante para la programación de los ciclos circadianos. Se ha demostrado que el **tracto retinohipotalámico** está presente a partir de las 36 semanas de edad gestacional, lo que indica la existencia de una vía funcional capaz de transmitir información lumínica al SNC. En los recién nacidos de término, esta vía ya está activa al momento del nacimiento. La prematuridad representa una situación particular en la que el feto se separa de forma temprana de las señales maternas y queda expuesto directamente a señales del ambiente. En muchos casos esta situación requiere internación prolongada, en donde se ha demostrado que la alternancia de ciclos luz-oscuridad durante la internación se asocia con mejores resultados al momento del alta.

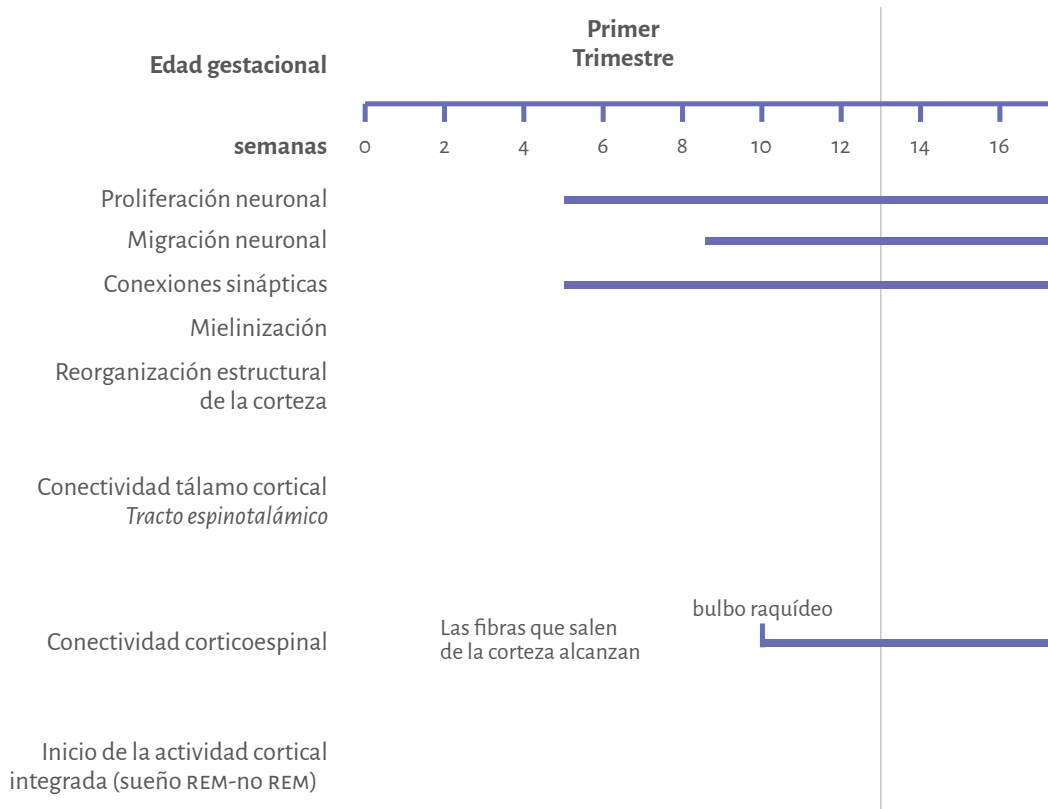
Los glucocorticoides son compuestos fundamentales para la adaptación a la vida extrauterina y actúan como principales mediadores de la transición. Sin embargo, existen datos limitados sobre la expresión rítmica de los glucocorticoides a lo largo del embarazo. La concentración de cortisol en sangre alcanza su punto máximo unas horas después de despertarse durante todo el embarazo. Este pico matutino aumenta progresivamente

entre las semanas 11 y 22 de gestación y se mantiene elevado hasta el inicio del trabajo de parto. La placenta tiene capacidad de regulación del nivel fetal de glucocorticoides a través de la enzima 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β -HSD2), que metaboliza la mayoría de los glucocorticoides maternos. Cuándo y cómo los glucocorticoides sincronizan los ritmos circadianos fetales se encuentra bajo investigación, pero hay evidencia que indica que pueden mediar la influencia cronobiológica de la madre sobre el feto. Estos compuestos atraviesan con facilidad la placenta para ingresar a la circulación fetal, donde se encuentran los receptores de glucocorticoides antes del nacimiento que, al incidir sobre el tejido fetal, pueden modular los ritmos circadianos.

DESARROLLO DEL SUEÑO EN LA VIDA FETO-NEONATAL

DESARROLLO DE LA RED NEURONAL

En los seres humanos, la *neurogénesis* comienza alrededor del día 42 del embrión y este proceso se completa hacia la mitad de la gestación. La migración neuronal se completa de manera efectiva entre las 26 y 29 semanas de edad gestacional. Los primeros progenitores de oligodendrocitos migran desde las zonas ventricular y subventricular alrededor de las 20 y 22 semanas de edad gestacional y la producción máxima de estas futuras células productoras de mielina se produce entre las 23 y 32 semanas. Por lo tanto, este período temprano de la vida es fundamental para el desarrollo de la sustancia blanca y el posterior desarrollo neuronal cortical. Este hecho es fundamental para establecer la conectividad funcional de la red neuronal, de gran importancia para la regulación del sueño.



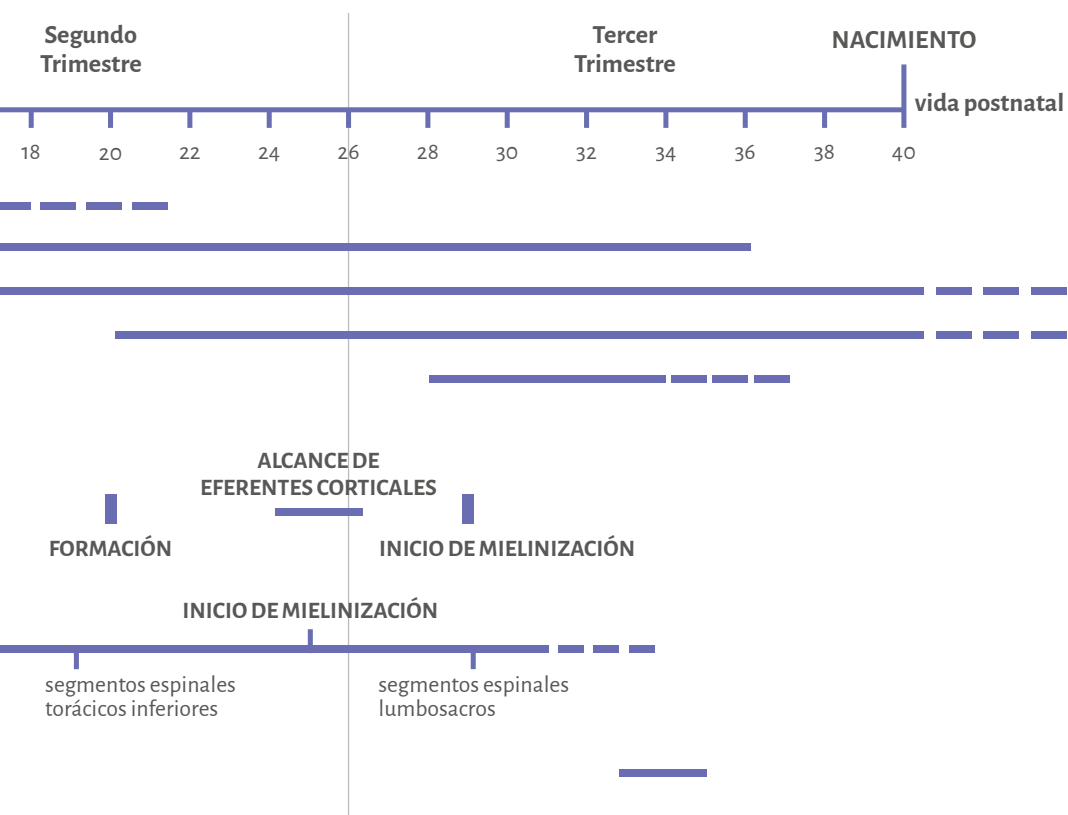


Figura 1. Principales procesos del desarrollo cerebral feto-neonatal. Línea de tiempo de los procesos neurobiológicos en el telencéfalo y la conectividad sensitivo-motora en la ontogenia humana.

Fuente: modificado de Borsani *et al.* (2019).

El sueño en la etapa fetal es difícil de determinar, ya que se puede objetivar por medidas indirectas como la ecografía, que nos permite evaluar el comportamiento (por ejemplo, movimientos oculares, corporales, respiratorios) y el registro de la frecuencia cardíaca fetal. Desde la mitad de la gestación (cerca de las 20 semanas de embarazo), comienzan los períodos definidos de descanso y actividad, con una prolongación creciente de los períodos de descanso (movimientos corporales reducidos) a medida que progresa la gestación. Estos patrones también se observan luego del nacimiento en bebés nacidos pretérmino y, por lo tanto, no son una consecuencia del reducido espacio intrauterino, sino que reflejan la maduración de procesos neuroinhibitorios básicos. A partir de las 32 semanas de edad gestacional, el comportamiento fetal se puede categorizar en cuatro estados según la frecuencia cardíaca fetal y los movimientos corporales y oculares (la letra *F* significa «feto»):

- 1F, sueño tranquilo (frecuencia cardíaca regular lenta, movimientos corporales poco frecuentes, principalmente sobresaltos, y ningún movimiento ocular);
- 2F, sueño activo (frecuencia cardíaca regular, movimientos oculares, movimientos corporales generales frecuentes y periódicos, sobre todo estiramientos);
- 3F, despierto tranquilo (frecuencia cardíaca regular rápida, movimientos oculares y ningún movimiento corporal), y
- 4F, despierto activo (frecuencia cardíaca irregular rápida con períodos prolongados de taquicardia, movimientos oculares y movimientos).

Se discute la presencia de vigilia en la vida fetal.

La estabilidad de estos comportamientos y las fases de transición cortas y organizadas entre estados se utilizan como medidas del desarrollo neurológico normal. Los patrones de comportamiento son influenciados por varios factores fisiológicos y patológicos, como el crecimiento fetal, la administración de glucocorticoides antenatales, el cronotipo materno, el consumo materno de alcohol/drogas y las condiciones médicas como la diabetes gestacional.

El sueño es una necesidad fisiológica humana básica, que ocupa casi un tercio de nuestras vidas y es esencial para la renovación celular y tisular, la inmunidad y la cognición (ver capítulo 5). El sueño en los lactantes (bebés de 0 a 12 meses) es un proceso fisiológico dinámico caracterizado por la evolución de su arquitectura, la consolidación del sueño y la actividad neuronal que da como resultado el desarrollo neurológico. El sueño en la infancia es vital para la salud física y psicológica. Los cambios en el sueño durante la infancia son complejos y están determinados por la edad y las características individuales, que contribuyen a las diferencias en las necesidades de sueño de cada individuo (ver capítulo 7). Los lactantes necesitan un buen descanso para el desarrollo del SNC, el crecimiento físico, la cognición y el desarrollo emocional.

Los profesionales de la salud a menudo se encuentran con padres que enfrentan problemas de sueño, como dificultad para conciliarlo, frecuentes despertares nocturnos o despertares tempranos por la mañana, a menudo con un componente conductual, lo que lleva al uso de técnicas de modificación de la conducta. Las revisiones sistemáticas muestran resultados variados respecto a la efectividad de las intervenciones cognitivo-conductuales para abordar los problemas de sueño en los lactantes, y los tratamientos farmacológicos rara vez son la primera opción y requieren supervisión médica. A su vez, cada familia puede tener sus propias preferencias y creencias, con independencia de su contexto cultural. Los profesionales de la salud deben considerar las circunstancias únicas de cada familia al proporcionar orientación y apoyo adecuados.

Como sociedad, debemos asumir la responsabilidad de ayudar a nuestros hijos a satisfacer sus necesidades individuales de sueño, estableciendo, por ejemplo, horarios de trabajo y familiares equilibrados que promuevan el desarrollo y las capacidades de aprendizaje de todos los niños, más allá de su edad.

Los recién nacidos pasan la mayor parte del tiempo durmiendo y destinan muy poco tiempo a la vigilia. La ontogénesis del sueño es un proceso específico y preprogramado del cerebro en maduración que comienza en el útero y continúa en el período neonatal y la primera infancia. En este período se producen grandes cambios en la estructura del sueño y a lo largo de la niñez estos cambios son más sutiles. Es un proceso complejo, altamente regulado, críticamente modulado por epigenética, que requiere la integración de diferentes redes neurales. La evaluación cualitativa del sueño neonatal es, por lo tanto, una medida esencial y valiosa de la

integridad cerebral funcional. Es posible distinguir diferentes etapas en el ciclo sueño-vigilia: vigilia; sueño tranquilo (ST), forma inmadura de sueño lento; sueño activo (SA), forma inmadura del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés para *rapid eye movements*), y sueño de transición o indeterminado (SI). El tiempo empleado en cada etapa del sueño difiere a lo largo del desarrollo.

El sueño es considerado fundamental para el desarrollo cognitivo, psicomotor y conductual, lo que ha sido demostrado en modelos animales y en estudios en seres humanos, y el sueño REM es clave para la maduración cerebral fetal y neonatal. Majid Mirmiran *et al.* en 1983 demostraron en modelos animales que la falta de sueño REM en las primeras etapas del desarrollo cerebral conduce a problemas de conducta, trastornos del sueño y una disminución del tamaño cortical cerebral. La maduración del ST coincide con la formación de las vías tálamo-corticales e intracorticales, así como con el desarrollo de la sinaptogénesis, y se ha asociado con procesos importantes vinculados a la formación y mantenimiento de redes neuronales.

Varios estudios sugieren que la información adquirida durante la vigilia se procesa aún más durante el SA y el ST. Existe evidencia de que la falta de cuidado parental estructurado y las condiciones ambientales sin ciclicidad pueden ser perjudiciales para el establecimiento de los ritmos biológicos. Como consecuencia, las alteraciones en los factores de sincronización parentales/ambientales pueden contribuir a perturbar el sueño y la alimentación que experimentan comúnmente los bebés prematuros.

CARACTERÍSTICAS DEL SUEÑO

La polisomnografía es el *estándar de oro* para el diagnóstico de los diferentes estados de sueño y vigilia (ver capítulo 5). Comprende el registro simultáneo del electroencefalograma, el electromiograma, el electrooculograma, el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardíaca, la saturometría de pulso, acompañado por el video. Clínicamente, es posible distinguir los diferentes estados mediante la observación del comportamiento del neonato. Sin embargo, cuanto más prematuro es el recién nacido, el análisis resulta más complejo.

En lo conductual, en vigilia se pueden observar tres estados en los recién nacidos de término: vigilia activa, vigilia tranquila y llanto. Los estados de sueño se pueden distinguir por las siguientes características:

1. SA: ojos cerrados con movimientos oculares rápidos, movimientos corporales y faciales reiterados, frecuencia cardíaca y respiratoria irregular. Los bebés pueden exhibir comportamientos como hipo, bostezos, nerviosismo, fruncir el ceño o hacer muecas, quejarse o llorar brevemente y sonreír, aunque son menos frecuentes que en los estados de vigilia.
2. ST: ojos cerrados sin movimientos oculares, no hay movimientos corporales, frecuencia cardíaca y respiratoria regulares. Podría presentar actividad motora, pero se limita a algún sobresalto, sollozo, suspiro breve.
3. SI: no se distingue en lo comportamental, presenta características del SA y el ST en lo electroencefalográfico, la frecuencia cardíaca y el patrón de respiración.

En el período neonatal, la organización temporal de cada etapa de sueño y vigilia va cambiando a medida que avanza la edad gestacional. Los recién nacidos más prematuros pasan el 90 % del tiempo durmiendo en veinticuatro horas y al término este tiempo se reduce a un 70 %. Los prematuros presentan una alta proporción de SA, y con el avance de la edad gestacional el ST y la vigilia van aumentando, mientras que el SI va disminuyendo hasta desaparecer cercano al término. Los recién nacidos comienzan el ciclo de sueño en SA durante los primeros 2 o 3 meses de vida y luego pasan a ST. A los 3 o 4 meses de vida el sueño se inicia en sueño lento o NO REM (NREM) y luego en sueño REM, adoptando una estructura más similar al sueño del adulto.

El ciclo sueño-vigilia en la etapa neonatal presenta un ritmo ultradiano, compuesto por períodos de sueño de 3 a 4 h en alternancia con períodos de vigilia. Este ciclo se da tanto en el día como en la noche. Cada ciclo de sueño tiene una duración aproximada de 40 a 45 min en el pretérmino y de 50 a 60 min cercano al término. Entre los 4 y los 6 meses de vida, el sueño se concentra más en la noche y se mantienen dos siestas en el día. En esta etapa es cuando comienza el ritmo endógeno de melatonina y comienza a consolidarse el sueño en la noche. El ritmo circadiano no es maduro hasta los tres años. Es importante observar las preferencias de cada recién nacido, ya que hay evidencia de que el cronotipo se manifiesta desde etapas tempranas. Sin embargo, al establecer hábitos de sueño, es fundamental considerar que estos están fuertemente influenciados por las conductas de los padres y la familia.

Los padres de bebés prematuros pueden sentirse estresados por los numerosos problemas de salud que enfrentan sus hijos y, a menudo, ellos mismos sufren privación del sueño. Un entrenamiento inadecuado

del sueño en la infancia y la niñez puede aumentar la latencia del sueño y el despertar nocturno prolongado (trastorno de asociación del inicio del sueño) en niños y adolescentes. El trastorno de asociación del inicio del sueño puede desarrollarse, por ejemplo, si los padres no son constantes con los horarios de dormir y si los niños dependen de la atención de los padres para dormirse, lo que lleva a un fracaso en aprender a *calmarse por sí mismos* y a la necesidad de la atención de los padres para volver a dormirse. Además, el deterioro del sueño también está asociado con los vínculos entre padres e hijos, el lugar de sueño, el nivel socioeconómico y los factores culturales (colecho o posición para dormir).

Para muchos bebés nacer pretérmino tiene efectos significativos en el desarrollo cerebral, lo que se refleja en el desarrollo del sueño y, a su vez, se asocia con dificultades neurocognitivas y conductuales. Estas diferencias persisten durante toda la infancia y hay algunas pruebas de que siguen siendo evidentes en la edad adulta. Por el momento, no está claro por qué algunos niños prematuros experimentan un sueño relativamente normal, mientras que otros tienen un sueño deteriorado. Sin embargo, el desarrollo del sueño puede verse comprometido por muchas morbilidades que experimentan los bebés prematuros, que tienen cambios de fase en su sueño y se duermen y despiertan significativamente más temprano. Además, los datos sugieren que los bebés prematuros adoptan su ciclo circadiano de veinticuatro horas antes que sus contrapartes a término.

CARACTERÍSTICAS DE LA VIGILIA

Si bien la vigilia es breve en los neonatos, es muy relevante la interacción que se establece en esta etapa con los padres o cuidadores, ya que surgen una serie de manifestaciones emocionales que inciden en el desarrollo del SNC y moldean la conducta vincular entre los recién nacidos y los adultos a cargo de su cuidado.

En las primeras semanas, el recién nacido duerme de 16 a 17 h al día. Alrededor del primer mes y medio, comienza a dormir más por la noche, lo que se asocia con la incipiente secreción de melatonina endógena que se estabiliza hacia el final del primer semestre. El tiempo de vigilia aumenta y disminuyen los períodos de sueño. Durante la vigilia, el recién nacido pasa por diferentes estados (Lier, 1988), que generan bases sólidas para el desarrollo del vínculo padre-hijo:

1. *Etapa de despertar*: el bebé puede estar calmado o emocionado, y si es este último el caso, hace movimientos rápidos con los brazos y

las piernas, se tensa y puede llorar. Se calma y tranquiliza a través del contacto físico. Luego, la alimentación y la higiene son dos encuentros muy importantes que reúnen naturalmente los componentes esenciales de la interacción madre-bebé.

2. *Etapas de observación:* la mirada es al principio la forma privilegiada de comunicación; luego se agrega la sonrisa. El niño mira con atención la cara de la madre (rostro, expresión facial, boca, ojos) y escucha su voz. Mientras, está atento y tranquilo. El bebé espera que las personas le hablen y le sonrían. Esto ocurre alrededor de las primeras cuatro semanas.
3. *Etapas de expresión:* se observa la mirada del recién nacido que es la respuesta a la sonrisa, llamada *comunicación preverbal*. Cuando la madre comienza a hablarle con suavidad o a sonreírle, el niño responde con movimientos de la boca, la lengua y los brazos, abre y cierra las manos. El niño sonríe cuando detecta una sonrisa (la verdadera sonrisa en general aparece después del primer mes, antes parece reír, pero son contracciones de los labios que no tienen el componente de una sonrisa con ruido oral y movimientos). El bebé es sensible a la voz de la madre, a su intensidad, a los cambios en su entonación y ritmo. A medida que pasa el tiempo, el bebé puede integrar sensaciones, como las características de la voz de quien habla con la cara que está viendo, por ejemplo, de la madre que le habla repetidamente, que llama su atención y es más reconocida por el niño.
4. *Etapas de pausa:* en ocasiones, durante los juegos cara a cara, el bebé comienza a bostezar, gira la cabeza o cierra los ojos. Es importante reconocer esta actitud para promover el descanso del bebé.

Cada bebé muestra un comportamiento similar al descrito antes, pero con características únicas. La observación atenta de la madre le permitirá comprender mejor las particularidades de su bebé e identificar los rasgos específicos de su comportamiento.

A medida que el niño crece, la vigilia se prolonga, lo que le permitirá tener mayor tiempo compartido con su madre u otras personas, y comienza con el manejo de objetos (alrededor del tercer mes de vida en los recién nacidos de término). Se trata de un proceso que constituye un largo camino de aprendizaje para el niño, para alcanzar los logros que lo llevarán a convertirse en un adolescente-adulto, y para los padres (y toda la familia), que necesitan ayudar a este niño que se encuentra en pleno aprendizaje. Las etapas secuenciales conducen al desarrollo completo del niño, pero la actitud de ambas partes (padres e hijo) tendrá diferentes demandas, el

bebé buscará formas de llamar la atención para cautivar a los adultos y los adultos disfrutarán del regalo del niño que es la sonrisa y las señales de satisfacción (recompensa). A lo largo de este camino de adaptación mutua, se construyen el conocimiento entre los padres y el niño y la fuerza del vínculo que los une, con cambios en el cerebro de los padres y, por supuesto, del lactante.

LA LACTANCIA NATURAL Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

La leche materna proporciona numerosos beneficios para el bebé y para la madre, por ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef) recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida como estrategia para reducir la mortalidad y morbilidad en los lactantes. La instauración del ritmo circadiano, progresiva desde la etapa intrauterina, continúa después del nacimiento del bebé. La leche materna tiene una relación estrecha con este proceso, ya que regula el ritmo circadiano del bebé a través de las hormonas, factores inmunológicos básicos y sus componentes bioactivos, así como por el hecho de satisfacer nutricionalmente a los neonatos/lactantes. En la medida en que se desarrolla el control neural en el recién nacido, la leche materna ayuda a los ritmos biológicos en la regulación de los ciclos sueño-vigilia del lactante, gracias al ritmo circadiano de algunos compuestos que la integran. En este sentido son relevantes los elevados niveles de cortisol y aminoácidos que promueven la actividad durante el día, y los altos niveles de melatonina y triptófano durante la noche. Un mejor entendimiento del ritmo circadiano mostrado por los componentes de la leche materna es importante para mejorar la salud materna e infantil. Dado que hay muchos factores que afectan la composición de la leche materna, se recomienda que sus estudios se efectúen a nivel de país o regional, y que las políticas de lactancia materna se desarrollen como resultado del conocimiento original que se obtenga.

CUIDADOS DE SUEÑO NEONATAL EN DOMICILIO

Es posible que el desarrollo de la ritmicidad circadiana refleje no solo las características endógenas del recién nacido, sino también las características de los cuidadores y los cuidados empleados. El establecimiento de estrategias que mejoren la calidad del sueño en el recién nacido debe comenzar durante el embarazo, ya que, como se mencionó, la sincronía madre-hijo comienza en la gestación. El recién nacido presenta niveles bajos de melatonina y una baja amplitud en la ritmicidad de su secreción, por lo tanto, para lograr el desarrollo de una arquitectura de sueño saludable, es relevante establecer conductas apropiadas que logren una adecuada sincronización entre los ritmos endógenos y el ciclo luz-oscuridad. Esta etapa inicial de sincronización es fundamental para el desarrollo futuro de ritmos saludables.

A continuación, se detallan algunas estrategias de cuidado que impactan positivamente en el cuidado del sueño seguro y saludable de los recién nacidos:

1. Durante las horas diurnas es importante que el sueño se produzca bajo la influencia de la luz natural. Durante la noche, en los momentos en que el recién nacido está despierto, se alimenta y recibe cuidados de higiene, se recomienda mantener una luz artificial de baja intensidad. Es recomendable que la estimulación por parte de los cuidadores y el ambiente sea mínima durante las horas nocturnas.
2. Establecer rutinas de sueño a la hora de dormir implica un conjunto de acciones que se repiten en la misma hora y secuencia previo al inicio del sueño. Estas conductas pueden ser el baño, colocar al recién nacido en su cama, disminuir los estímulos, reproducir música suave, leer cuentos, entre otras.
3. Favorecer la lactancia natural, ya que se ha demostrado su impacto positivo sobre la maduración del ciclo sueño-vigilia.

Los recién nacidos y lactantes (en especial menores de 6 meses) presentan riesgo de sufrir síndrome de muerte súbita del lactante. Este síndrome es más frecuente durante la etapa del sueño y por eso existen estrategias de sueño seguro:

1. El lugar más seguro para que descanse un recién nacido es una cuna individual en la misma habitación que sus padres. Se recomienda que el descanso sea boca arriba sobre un colchón firme y sin almohadas.

2. Es fundamental evitar el sobreabrigo durante el descanso y los cobertores no deben sobrepasar las axilas del bebé.
3. El uso del chupete en la inducción del sueño ha demostrado un efecto protector.
4. Es importante evitar tóxicos próximos al recién nacido como el humo de cigarrillo y otros irritantes de la vía aérea, así como un ambiente de consumo abusivo de drogas ilícitas o sedantes.

CUIDADOS DE SUEÑO Y RITMOS DURANTE LA INTERNACIÓN

Durante la internación en la unidad de cuidados intensivos, los recién nacidos están expuestos a estímulos nocivos que interfieren con el desarrollo del ciclo sueño-vigilia. Se han desarrollado varias estrategias neuroprotectoras en el cuidado de los recién nacidos pretérmino, y el cuidado del sueño ha sido una de ellas. Se ha descrito una asociación positiva entre la mayor duración del SA y una maduración adecuada de la sustancia blanca, lo que indicaría que la protección del sueño de los bebés prematuros debería ser prioritaria. En este sentido, recomiendan adaptar la atención en la unidad neonatal de acuerdo al estado de sueño de cada bebé.

CUIDADO CENTRADO EN LA FAMILIA

El reciente y gran avance en el cuidado neonatal especializado ha sido la integración de la familia del recién nacido internado como parte de la asistencia en un nivel intermedio o intensivo. El cuidado centrado en la familia puede tener un impacto positivo en la maduración de los ritmos circadianos en los bebés. Varios mecanismos han sido evaluados y propuestos como base de este beneficio, como la reducción del estrés, ya que una mayor participación de los padres en el cuidado de su bebé puede ayudar a disminuir los niveles de estrés de ambos. El estrés puede interrumpir los ritmos circadianos, por lo que reducirlo puede promover patrones de sueño más saludables para el recién nacido y su familia.

Por otro lado, la atención centrada en la familia a menudo implica que menos cuidadores profesionales interactúen con el bebé, lo cual puede ayudar a regular el reloj interno del bebé, promover un ritmo circadiano más estable y fortalecer el vínculo padre-hijo. Por otra parte, el cuidado centrado en la familia con frecuencia implica crear un entorno más similar

al hogar en el área de internación, con atenuación de las luces por la noche y reducción del ruido ambiente. Aunque estos factores sugieren una correlación positiva entre la atención centrada en la familia y la maduración del ritmo circadiano, se necesita más investigación para establecer un vínculo causal definitivo. Sin embargo, la evidencia disponible respalda la idea de que la atención centrada en la familia puede crear un entorno más enriquecedor para los bebés, lo que indirectamente puede contribuir a mejores patrones de sueño y al desarrollo del ritmo circadiano.

El Hospital de Clínicas Doctor Manuel Quintela de la Universidad de la República, en Montevideo, fue pionero en toda Latinoamérica en desarrollar esta propuesta. En 1972, se abrió la primera sala de alojamiento conjunto madre-hijo en este hospital universitario, en el cual los recién nacidos quedan internados junto a su madre hasta el momento del alta de ambos. Progresivamente se desarrolló el cuidado centrado en la familia para los recién nacidos que requerían ingreso a la unidad de cuidados intensivos, con puertas abiertas para la familia, sin horarios restringidos de acceso, lo que favorece el entrenamiento de los padres en la participación de la asistencia de sus hijos, los cuales se integran como un pilar más del equipo asistencial.

CONDUCTAS DE CUIDADO NEONATAL QUE PODRÍAN MEJORAR EL SUEÑO Y LOS RITMOS

Se han desarrollado estrategias para mejorar el cuidado y evitar conductas que alteren el normal funcionamiento del ciclo sueño-vigilia en los niños internados:

1. *Participación de la madre o el padre en el cuidado del sueño.* Incluir a la madre o al padre en los cuidados del sueño forma parte fundamental de la atención integral al recién nacido. Se recomienda fomentar el contacto estrecho y la estimulación táctil a través de prácticas como sostener al bebé en brazos, hamacarlo suavemente, alimentarlo, higienizarlo y cambiarle la ropa y los pañales. Estas interacciones no solo fortalecen el vínculo afectivo, sino que también han demostrado favorecer la organización del sueño, reduciendo los períodos de llanto y de vigilia activa.
2. *Reducción del ruido y ajustes de la luz en el ambiente del recién nacido.* Es fundamental implementar medidas destinadas a minimizar la exposición del recién nacido a estímulos ambientales que puedan interferir con su descanso y bienestar. Para ello, se



Figura 2. Principales etapas del ciclo sueño-vigilia y los principales cuidados que favorecen su adecuado desarrollo. Sueño tranquilo (ST), sueño activo (SA), sueño indeterminado (SI) y vigilia (V).

recomienda reducir el volumen de las alarmas en la unidad neonatal y promover un tono de voz bajo tanto en el equipo de salud como en los familiares. El nivel de ruido ambiental no debe superar los 45 dB en general ni los 35 dB dentro de las incubadoras. Para atenuar la exposición continua a la luz y el ruido, es útil colocar cobertores sobre las incubadoras, instalar decibelímetros en la unidad y utilizar señalización visual que recuerde la necesidad de mantener el silencio. En cuanto a la iluminación, se debe ajustar la luz ambiental dentro del rango recomendado (de 10 a 600 lux), evitando en especial las luces brillantes o directas sobre el bebé. En recién nacidos de 32 semanas de edad gestacional o más, se sugiere instaurar progresivamente ciclos de luz y oscuridad hasta alcanzar un esquema de 12 h de luz y 12 h de oscuridad, con el objetivo de favorecer el desarrollo del ritmo circadiano.

3. *Terapia de masajes.* La aplicación de masajes en los recién nacidos ha mostrado aumentar el tiempo de sueño y disminuir el tiempo de vigilia.
4. *Cuidados individualizados según la necesidad del recién nacido.* Las enfermeras y *nurses* neonatales son fundamentales en el cuidado del sueño de los recién nacidos y es importante que reconozcan los estados de sueño y vigilia para adecuar los cuidados al estado comportamental de cada paciente.

El desarrollo de cada cronotipo inicia muy precozmente en la vida, en un continuo que se origina en la etapa fetal y continúa en los recién nacidos como un proceso dinámico y fundamental para su desarrollo humano, siendo el pilar neurológico clave en este aspecto. A diferencia de los adultos, los recién nacidos presentan un patrón de sueño caracterizado por ciclos de sueño cortos y frecuentes, que alternan con períodos de vigilia que pueden durar desde unos pocos minutos hasta una hora.

La luz, el ruido, el contacto físico y la alimentación influyen significativamente en el ciclo sueño-vigilia de los recién nacidos. Cada bebé presenta un patrón de sueño único, influenciado por factores genéticos y ambientales. Durante el sueño se libera la hormona que favorece el desarrollo físico, ayuda a regular el sistema inmunológico, el metabolismo y el sistema endocrino.

Las enfermedades, el dolor, los ambientes estimulantes en exceso o poco acogedores y los trastornos de alimentación, como el reflujo gastroesofágico, pueden causar despertares frecuentes, todas condiciones con potencial de alterar el desarrollo cronobiológico.

Comprender las características del ciclo sueño-vigilia de los recién nacidos y promover un ambiente propicio para el sueño son aspectos clave para garantizar su bienestar. La figura 2 resume las principales etapas y características del ciclo sueño-vigilia, así como los cuidados fundamentales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- BATES, K., y HERZOG, E. D. (2020). Maternal-fetal circadian communication during pregnancy. *Frontiers in Endocrinology*, 11. Recuperado de <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00198/full>
- BENNET, L., WALKER, D. W., y HORNE, R. S. C. (2018). Waking up too early—the consequences of preterm birth on sleep development. *The Journal of Physiology*, 596(23), 5687-5708.
- BORSANI, E., DELLA VEDOVA, A. M., REZZANI, R., RODELLA, L. F., y CRISTINI, C. (2019). Correlation between human nervous system development and acquisition of fetal skills: an overview. *Brain and Development*, 41(3), 225-233.
- GRAVEN, S. (2006). Sleep and brain development. *Clinics in Perinatology*, 33(3), 693-706.
- LIER, L. (1988). Mother-infant relationship in the first year of life. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 77(344), 31-42.
- LIU, J., SUN, Y., FAN, X., ZANG, T., HAN, L., SLACK, J. E.,... LIU, Y. (2023). Effects of psychosocial sleep interventions on improving infant sleep and maternal sleep and mood: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Health*, 9(5), 662-671.
- LUNSHOF, S., BOER, K., VAN HOFFEN, G., WOLF, H., y MIRMIRAN, M. (1997). The diurnal rhythm in fetal heart rate in a twin pregnancy with discordant anencephaly: comparison with three normal twin pregnancies. *Early Human Development*, 48(1-2), 47-57.
- MCCARTHY, R., JUNGHEIM, E. S., FAY, J. C., BATES, K., HERZOG, E. D., y ENGLAND, S. K. (2019). Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>
- MIRMIRAN, M., SCHOLTENS, J., VAN DE POLL, N. E., UYLINGS, H. B., VAN DER GUGTEN, J., y BOER, G. J. (1983). Effects of experimental suppression of active (REM) sleep during early development upon adult brain and behavior in the rat. *Developmental Brain Research*, 7(2-3), 277-286.
- MIRMIRAN, M., MAAS, Y. G., y ARIAGNO, R. L. (2003). Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms. *Sleep Medicine Reviews*, 7(4), 321-334.
- PEIRANO, P., ALGARÍN, C., y UAUY, R. (2003). Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *The Journal of Pediatrics*, 143(4), 70-79.
- TREVARTHEN, C. (1998). The concept and foundations of infant intersubjectivity. En S. BRÅTEN (Ed.), *Intersubjective communication and emotion in early ontogeny* (pp. 15-46). Cambridge: Cambridge University Press.

PATRONES DE SUEÑO Y CRONOTIPOS EN LA INFANCIA

DIMARA CURBELO¹

BETTINA TASSINO²

Aunque el **reloj biológico** de cada persona se sustenta en una particular y única combinación de **genes reloj**, los patrones de sueño muestran cambios a lo largo de la ontogenia. Durante la infancia, el **sueño** es fundamental para el crecimiento y la maduración del cerebro, lo que impacta en el aprendizaje, la memoria y la regulación emocional. Los patrones de sueño durante la edad pediátrica (entre 0 y 18 años) experimentan cambios muy marcados tanto en la duración del sueño como en su ubicación, que no se observan en ninguna otra etapa de la vida y que están directamente relacionados con la maduración del **sistema circadiano** y los procesos homeostáticos que regulan el sueño. Es evidente, entonces, que la reducción en la duración o los cambios en la ubicación del sueño en esta etapa tienen impacto en diversos aspectos de la salud, el bienestar y el desarrollo, como el crecimiento somático, la cognición, la atención, la regulación emocional y conductual o el rendimiento escolar.

115

CRONOTIPOS Y PATRONES DE SUEÑO DURANTE LA INFANCIA

La salud del sueño puede definirse como un patrón multidimensional del **ciclo sueño-vigilia**, que se ajusta a las demandas individuales, sociales y ambientales, y promueve al mismo tiempo el bienestar físico y mental. Una buena salud del sueño se caracteriza por la satisfacción subjetiva, el

1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC), Universidad de la República (Udelar).

2 Grupo de Investigación en Cronobiología, CSIC; Sección Etología, Facultad de Ciencias, Udelar.

momento y la duración adecuados, y la alerta sostenida durante las horas de vigilia. No obstante, las demandas relacionadas con la duración y la ubicación del sueño cambian a lo largo de la vida debido a la maduración del sistema circadiano, así como a los cambios en el sistema nervioso central y en las estructuras cerebrales responsables del sueño.

En los primeros meses de vida, los recién nacidos muestran patrones de sueño fragmentados a lo largo del día y la noche. En las primeras semanas posnatales, duermen entre 16 y 18 h por día, con episodios de sueño distribuidos equitativamente a lo largo de las veinticuatro horas sin un **ritmo circadiano** consolidado. A las 2 semanas de edad, los bebés duermen en intervalos de alrededor de 4 h y comienzan a mostrar los primeros indicios de diferenciación entre el día y la noche en sus patrones de actividad y reposo. Alrededor de las 15 semanas, se consolidan los episodios de sueño y vigilia, y entre los 6 y 9 meses, la mayoría de los bebés son capaces de dormir durante toda la noche, con episodios de sueño de al menos 6 h. Durante el primer año, la duración total promedio de sueño es de 14 h por día, y se observa que los episodios de sueño y vigilia se alargan y se sincronizan con el ciclo luz-oscuridad, con aumento de la duración del sueño durante la noche y de la vigilia durante el día. Este cambio muestra una importante variabilidad individual y diferencias en el desarrollo de la sincronía del ritmo sueño-vigilia con el ciclo luz-oscuridad, debido a la influencia tanto de factores biológicos como del entorno social y las rutinas familiares (ver capítulo 6).

A lo largo de la infancia, los patrones de sueño se vuelven más regulares y ordenados, con una clara distinción entre el día y la noche, en tanto el horario escolar y las actividades diarias son estructuradores de la agenda diaria y, en consecuencia, afectan la organización temporal. En general, los niños presentan **cronotipos** matutinos con inicio del sueño temprano en la noche y despertar temprano en la mañana. En edad escolar, la duración recomendada es entre 9 y 12 h de sueño por noche para garantizar un desarrollo saludable y un buen rendimiento durante el día. Sin embargo, la duración y ubicación del sueño pueden verse afectadas por diversos factores, como el entorno familiar, las actividades extracurriculares, el uso de dispositivos electrónicos y las condiciones de iluminación en el hogar. A través de cuestionarios en que los padres reportan el horario de inicio y final de sueño de los niños, es posible estimar el cronotipo mediante el cálculo del momento de la noche en que el sueño se encuentra en su punto medio los días libres. Por ejemplo, en Suiza el cronotipo promedio de los niños entre 4 y 11 años es 02.26 y la duración de sueño alrededor de 10,5 h, mientras que en Portugal el cronotipo promedio es 03.30 y la duración de

sueño de 9,5 h. De esta manera, los niños portugueses son 1 h más tardíos, a la vez que duermen en promedio 1 h menos que sus pares suizos.

En consonancia con el crecimiento y la proximidad de la adolescencia, los cambios en los ritmos circadianos y los patrones de sueño son muy pronunciados. En esta etapa se observa un retraso en la ubicación del sueño, lo que significa que los adolescentes tienden a quedarse despiertos hasta más tarde y a despertar más tarde por la mañana. Este fenómeno, asociado al desarrollo puberal, está también influenciado por los hábitos sociales, las demandas escolares y el uso de tecnología. Aunque este cambio en los ritmos circadianos es normal, puede generar conflictos con los horarios escolares muy tempranos en la mañana, lo que lleva a una reducción en la duración del sueño (ver capítulo 8).

LOS DETERMINANTES DE LOS PATRONES DE SUEÑO EN LA INFANCIA

En comparación con los adultos, la duración y la ubicación del sueño en la infancia están altamente integrados en el contexto familiar, social y ecológico, en tanto los niños tienen poco dominio sobre su entorno para dormir y dependen casi por completo de sus cuidadores para establecer sus patrones de sueño. Incluso los adolescentes, quienes adquieren cierta autonomía sobre cuánto y cuándo dormir, están limitados por factores sobre los cuales esencialmente no tienen control, como los horarios de inicio temprano en las escuelas.

El modelo ecológico-social ha sido adaptado por las investigadoras estadounidenses Judith Owens y Monica Ordway para comprender cómo diversos factores individuales, interpersonales y ambientales interactúan para influir en el comportamiento que determina los patrones de sueño en la infancia. Este marco teórico es por lo general utilizado en investigaciones sobre los determinantes sociales de la salud y reconoce que el comportamiento está afectado no solo por características individuales, sino también por una red de influencias sociales y contextuales (figura 1).

1. El nivel individual se refiere a las características biológicas, cognitivas y comportamentales que influyen en los patrones de sueño de niños y niñas. Además de las variantes genéticas que determinan los ritmos circadianos, las necesidades individuales de sueño o la edad, los patrones de sueño en la infancia pueden estar afectados por diversas condiciones de salud. En este nivel

es importante considerar las habilidades de autorregulación del niño, como la capacidad de calmarse antes de dormir o resistir la tentación de actividades estimulantes antes de la hora de acostarse. También las actividades diarias, como la exposición a pantallas antes de dormir o la cantidad de actividad física, pueden impactar en la duración y la ubicación del sueño.

2. El nivel interpersonal se define básicamente por las interacciones de los niños con sus padres o cuidadores en torno a la hora de dormir, los sentimientos de apego y seguridad. En tanto el sueño en niños y niñas es una experiencia diádica, la dinámica familiar, incluyendo la disponibilidad emocional y la capacidad de los padres para establecer rutinas de sueño coherentes, juega un papel crucial en la formación de hábitos de sueño saludables. Los estilos de crianza y la forma en que los padres gestionan la rutina de sus hijos pueden tener un impacto significativo en la calidad, cantidad y ubicación del sueño de los niños. Los padres capaces de crear un ambiente estructurado, que establecen rutinas y proporcionan apoyo emocional, tienden a fomentar patrones de sueño saludables en sus hijos e hijas.
3. El nivel organizacional incluye el entorno y la cultura, así como las organizaciones como escuelas, guarderías o clubes deportivos que establecen normativas, políticas y prácticas que imponen horarios que pueden competir con las necesidades de un sueño adecuado. Un claro ejemplo son los horarios escolares: el inicio de clases muy temprano en la mañana o las exigencias de actividades extracurriculares pueden limitar el tiempo disponible de sueño en los niños y afectar su ubicación. En este sentido, el nivel organizacional actúa como un mediador entre el entorno más amplio (como la cultura y la comunidad) y el comportamiento individual del sueño.
4. El nivel comunitario identifica factores como las condiciones socioeconómicas y de vivienda, los entornos vecinales o el acceso a recursos y servicios recreativos de la familia. En este contexto, las condiciones económicas adversas o una vivienda precaria, hacinada o transitoria limitan el acceso a entornos seguros y cómodos para dormir, además de generar estrés en las familias. El miedo o la ansiedad que sienten niños y niñas cuando perciben entornos comunitarios inseguros pueden afectar su capacidad de conciliar y mantener el sueño. La disponibilidad de servicios comunitarios como parques, espacios de convivencia o instalaciones deportivas

puede influir en el tiempo que niñas y niños destinan al ejercicio físico, con el consecuente impacto en los patrones de sueño.

5. El nivel social implica el conjunto de políticas públicas y normas sociales que impactan el sueño y los ritmos circadianos de los niños. Un claro ejemplo es el inicio temprano de clases, que contradice las necesidades biológicas de sueño en la adolescencia y exacerba las consecuencias negativas del sueño deficitario. Además, las desigualdades socioeconómicas pueden afectar el acceso a condiciones propicias para el sueño saludable a sectores desfavorecidos en lo que refiere tanto al entorno del hogar como a la exposición a violencia o falta de seguridad. Las demandas de tiempo de los padres, como jornadas laborales extendidas, afectan la promoción de buenos hábitos de sueño en los niños. A este nivel, juega un importante papel el grado de concientización sobre la importancia del sueño en la infancia y la adolescencia. Las campañas de salud pública son capaces de influir en las políticas educativas, el acceso a recursos para un sueño saludable y la sensibilización de las familias sobre el papel fundamental del sueño en el desarrollo infantil.

Comprender los determinantes de los patrones de sueño infantil es esencial para abordar los problemas de **déficit de sueño** que se reportan en la infancia y adolescencia.

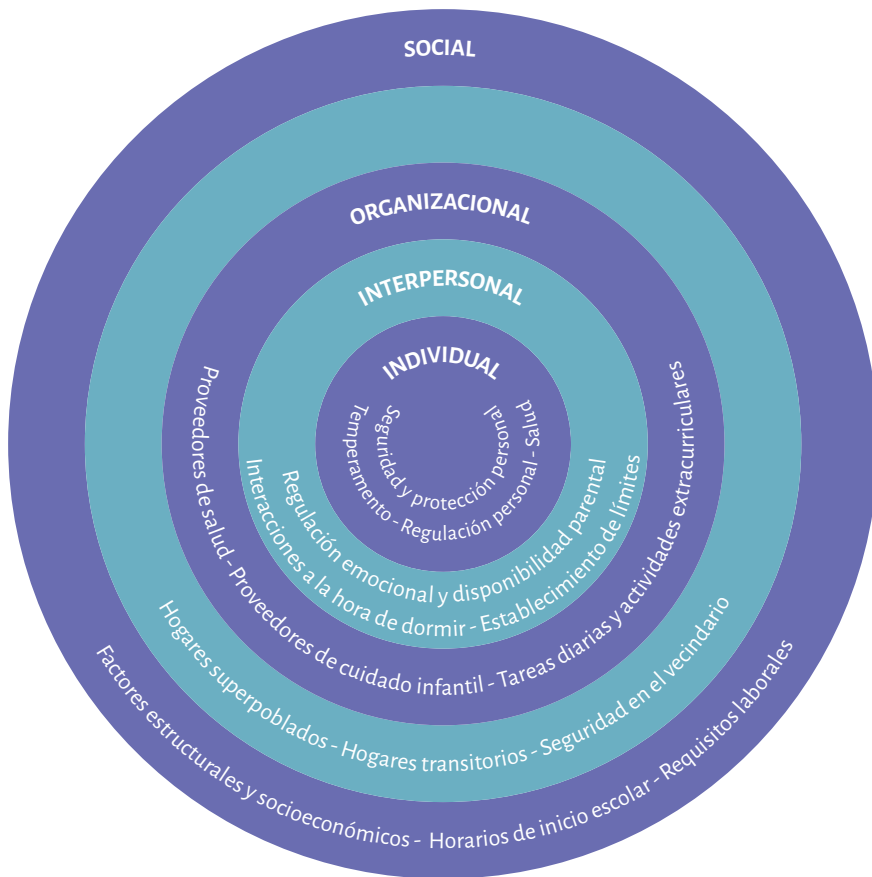


Figura 1. Modelo ecológico-social del sueño en la infancia

Fuente: modificado de Owens y Ordway (2019).

POSIBLES CAUSAS Y CONSECUENCIAS DEL SUEÑO DEFICIENTE EN LA INFANCIA

El sueño deficiente, en oposición al sueño saludable, implica la combinación de corta duración en relación con las necesidades de sueño, inadecuada calidad y **disrupción circadiana**, evaluada como el desajuste entre los ritmos biológicos y las demandas ambientales.

En las últimas décadas, se ha documentado una disminución de la duración del sueño en la infancia en diversos países, y se atribuye al estilo de vida urbana con la universalización de la iluminación artificial y el aumento del uso de la tecnología. Una revisión clínica de Lisa Matricciani, Timothy Olds y John Petkov (2012) que recoge información de más de veinte países identificó una disminución de más de una hora en la duración del sueño en los últimos cien años, con una reducción más marcada en los niños de mayor edad, en los varones y durante los días escolares. Una de las posibles causas refiere al cambio en la ubicación del sueño: mientras la hora de levantarse no ha experimentado cambios, el horario de inicio de sueño se ha retrasado.

El **jet lag social** es la discrepancia entre los horarios biológicos de sueño y los horarios impuestos por demandas sociales, como la escuela o actividades laborales, y revela la desalineación crónica entre el reloj biológico y el reloj social. En la infancia, el *jet lag* social suele ser causado por la combinación de horarios escolares tempranos, exposición a la luz irregular y patrones de sueño que varían entre los días de semana y los fines de semana. A pesar de que durante la infancia los cronotipos son más matutinos que en la adolescencia, el ingreso escolar muy temprano en la mañana se reconoce como un factor determinante de la disrupción circadiana. Un valor de *jet lag* social de 20 min se ha establecido como un desajuste tolerable, mientras que un valor mayor a 2 h se considera una fuerte desalineación. Las consecuencias de la marcada disrupción en niños y niñas incluyen somnolencia diurna, menor rendimiento académico, problemas de atención y alteraciones en el estado de ánimo y la regulación emocional. La acentuada disrupción circadiana resulta, además, en una reducción crónica de la duración del sueño, y afecta el desarrollo cognitivo y emocional a largo plazo, aumentando el riesgo de consolidar hábitos de sueño poco saludables que pueden perdurar en la adolescencia y la adultez.

El impacto negativo del aumento del uso de la tecnología en los patrones de sueño en la infancia y adolescencia se asocia sobre todo a la exposición a la luz brillante durante la noche, considerando que la

luz es la principal clave ambiental que pone en hora al reloj biológico. Recientemente, la Academia Americana de Pediatría estableció recomendaciones para evitar el uso de dispositivos digitales en niños menores de 18 meses y limitarlo a 1 h diaria hasta los 6 años. A partir de esa edad se recomienda un uso limitado con especial énfasis en su supresión al menos 1 h antes de dormir. Se ha sugerido que el uso de dispositivos digitales puede desplazar la actividad física durante el día, así como generar excitación fisiológica y consecuente dificultad para relajarse y conciliar el sueño. Por otro lado, el uso de dispositivos durante la noche, con su emisión de luz brillante con un alto componente de luz azul, inhibe la secreción de **melatonina**, retrasando la fase endógena del ritmo sueño-vigilia. En este sentido, se ha documentado que la exposición a la luz brillante en la noche en niños y niñas en edad preescolar produce una respuesta robusta y sostenida hacia un retraso de la **fase circadiana**, así como una inhibición de la secreción de melatonina más acentuada que la que presentan los adultos frente a igual intensidad de iluminación (ver recuadro).

La disrupción circadiana y el déficit de sueño se han asociado a diversas disfunciones tanto físicas como psicosociales, como dificultades para concentrarse y retener información, trastornos del estado de ánimo como ansiedad, depresión o hiperactividad, así como el deterioro en las habilidades motoras, una peor salud general y una función inmunológica disminuida. Además, el sueño deficiente se ha relacionado con peor rendimiento académico y aumento del riesgo de obesidad.

LOS PATRONES DE SUEÑO DE LA INFANCIA EN URUGUAY

La Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud (ENDIS)³ es una investigación pionera en el país a través de la cual por primera vez se accedió sistemáticamente a datos representativos acerca de la situación de la primera infancia en Uruguay, con el objetivo de generar conocimiento para orientar las políticas públicas. En este contexto, en 2024, Andrés Olivera, Ignacio Estevan, Bettina Tassino, Cecilia Rossel y Ana Silva presentaron la primera caracterización de los patrones de sueño en la infancia con datos representativos a nivel nacional en América Latina, a partir del relevamiento de los hábitos de sueños de casi 2500 niños y niñas de zonas urbanas de todo el país (de más de 5000 habitantes). Aunque la mayoría

3 En <https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/endis>

de las investigaciones cronobiológicas en la infancia y la adolescencia han sido hechas en países donde las clases se inician en la mañana, los turnos escolares en Uruguay y otros países de América Latina ofrecen un escenario ecológico para poner a prueba el efecto de las presiones sociales sobre los cronotipos y los patrones de sueño en la infancia.

La investigación hecha a partir de datos de la ENDIS es la primera aproximación epidemiológica sobre los cronotipos y patrones de sueño en la infancia en América Latina. Asimismo, la particularidad del sistema educativo en turnos permitió evaluar la influencia del horario de ingreso escolar sobre diversos aspectos cronobiológicos relevantes para la salud y bienestar general de los niños. En este sentido, el estudio reveló que, en promedio, los niños urbanos en Uruguay tienen un cronotipo bastante tardío (evaluado como el punto medio de sueño en días libres, alrededor de las 04.00), una desalineación circadiana moderada (*jet lag* social de aproximadamente 1 h) y una duración de sueño adecuada (duración de sueño promedio semanal de alrededor de 10 h). Sin embargo, el 16 % de las y los niños no alcanza las 9 h de sueño recomendadas en los días de semana, a la vez que el 17 % presenta *jet lag* social mayor a las 2 h, lo que se considera una disrupción circadiana severa. Estos parámetros difieren en función del turno al que los niños asisten a la escuela. Los niños que asisten al turno matutino exhiben cronotipos 1 h más tempranos, 40 min más de desalineación circadiana y duermen 1 h menos que aquellos que asisten al turno de la tarde. Es de destacar que el mayor porcentaje de niños con sueño deficitario y disrupción circadiana no saludable (*jet lag* social mayor a 2 h) se presenta entre quienes asisten a la escuela en la mañana. Por otro lado, también en estos niños el cronotipo tardío resulta ser un factor de riesgo para padecer tanto déficit crónico de sueño como disrupción circadiana no saludable.

Aunque la asistencia a la escuela temprano en la mañana es lo que predomina en la mayoría de los países del mundo, para los niños con orientación vespertina este horario representa un potencial factor de riesgo para la salud. En este sentido, se considera prioritario generar políticas públicas de salud que destaquen la importancia del sueño en la infancia y promuevan intervenciones que se ajusten a los diversos determinantes sociodemográficos y culturales que pueden intervenir en la salud del sueño. A su vez, en este contexto de marcada nocturnidad de la infancia en Uruguay es momento de evaluar la posibilidad de retrasar el horario de ingreso escolar, así como repensar la organización temporal del conjunto de las actividades que los niños llevan a cabo a lo largo del día. Si consideramos que durante las etapas de desarrollo temprano el sueño constituye

una de las principales actividades del cerebro, la duración insuficiente de sueño y su ubicación irregular impactan en múltiples aspectos como la cognición, la atención, la regulación emocional y conductual o el crecimiento físico, el rendimiento y el bienestar general. Los problemas de sueño pediátricos suelen estar subreconocidos en la atención primaria de salud, debido en parte a la falta de formación específica en estos temas en los programas de educación médica pediátrica. Si bien la mayoría de los pediatras creen que tienen la responsabilidad de educar sobre los hábitos de sueño saludables, son muy pocos quienes han recibido capacitación formal en estos temas.



EL USO DE PANTALLAS EN LA INFANCIA EN URUGUAY

En las últimas décadas, la exposición de niños y niñas a las pantallas ha aumentado significativamente, lo que ha motivado investigaciones orientadas a entender los factores que la determinan, en especial en contextos de países en desarrollo como Uruguay, donde el acceso a tecnología es elevado. Las economistas uruguayas Noemí Katzkowicz y Elisa Failache, del Instituto de Economía de la Universidad de la República, lideraron una investigación a partir de los datos de la ENDIS para identificar las variables que influyen en la exposición a pantallas en la primera infancia.

Uno de los principales hallazgos es el incremento del uso de pantallas a medida que aumenta la edad del niño: el porcentaje de niños y niñas expuestos al menos una hora diaria aumenta drásticamente desde menos del 10 % en menores de un año hasta el 80 % en niños y niñas de tres y cuatro años. Estos niveles de exposición, aunque homogéneos entre distintas regiones del país y niveles socioeconómicos, muestran un aumento entre los niños del interior del país y aquellos pertenecientes a quintiles de ingresos bajos y medios. Asimismo, la estructura del hogar y los arreglos de cuidado también son relevantes. La asistencia a centros de educación inicial y la convivencia con otros niños en el hogar se relacionan con un menor uso de pantallas, quizás por la existencia de más oportunidades de juego y una menor cantidad de dispositivos disponibles por niño. En contraste, la convivencia con ambos padres se asocia con un mayor uso de pantallas y su uso durante las comidas, así como con una mayor aprobación de su uso por parte de los cuidadores, lo que apunta a la necesidad de ofrecer alternativas para el entretenimiento infantil y reforzar prácticas saludables. El papel de otros adultos cuidadores, como los abuelos, también muestra una influencia relevante, lo que indica la necesidad de ampliar las recomendaciones más allá de los padres. Por último, el entorno emocional del hogar y la salud mental del cuidador se revelan como factores predictivos del uso de pantallas. En particular, se observa que a menor bienestar emocional del cuidador, mayor es la probabilidad de que el niño esté expuesto a pantallas. Esto evidencia la importancia de atender integralmente a los hogares con múltiples vulnerabilidades, considerando tanto las condiciones materiales como los aspectos emocionales de la crianza.



LECTURAS RECOMENDADAS

- CAZULO, P., COLOMBO, K., FAILACHE, E., y KATZKOWICZ, N. (2022). *Determinantes de la exposición a pantallas en la primera infancia: evidencia para Uruguay*. Documento de Trabajo, (20/22). Montevideo: Iecon, FCEA, Universidad de la República. Recuperado de <https://iecon.fcea.udelar.edu.uy/es/publicaciones/produccion-del-iecon/documentos-de-trabajo/item/determinantes-de-la-exposicion-a-pantallas-en-la-primera-infancia-evidencia-para-uruguay.html>
- GONZÁLEZ RABELINO, G., y SCAVONE MAURO, C. (2017). *Sueño en pediatría*. Buenos Aires: Ediciones Journal.
- MATRICCIANI, L., OLDS, T., y PETKOV, J. (2012). In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Medicine Reviews*, 16(3), 203-211.
- MINDELL, J. A., LEICHMAN, E. S., DUMOND, C., y SADEH, A. (2016). Sleep and social-emotional development in infants and toddlers. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 46(2), 236-246.
- OLIVERA, A., ESTEVAN, I., TASSINO, B., ROSSEL, C., y SILVA, A. (2024). Epidemiology of sleep patterns and circadian typology in uruguayan children: the contribution of school shifts. *Sleep Medicine X*, 7, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100099>
- OWENS, J., y ORDWAY, M. (2019). Sleep among children. En D. T. DUNCAN, I. KAWACHI y S. REDLINE (Eds.), *The social epidemiology of sleep* (pp. 93-118). Nueva York: Oxford University Press.
- TASSINO, B., y LEONE, M. J. (2025). Night owls of Rio de la Plata region: real-life scenarios to understand the biological clock. *Neuroscience*, 571, 89-95.

SALUD CIRCADIANA Y DEL SUEÑO EN ADOLESCENTES RIOPLATENSES

IGNACIO ESTEVAN¹

GUADALUPE RODRÍGUEZ FERRANTE²

Una buena alimentación, suficiente actividad física y **sueño** en cantidad, calidad y regularidad adecuadas son pilares para la salud y el buen desarrollo en la niñez y la adolescencia. En particular, la **salud circadiana** y la del sueño son fundamentales para lograr un buen desempeño en las actividades diarias, tener un estado de ánimo positivo, y para el bienestar general. En este sentido, la falta de sueño se asocia con déficits en distintas funciones cognitivas, como la atención y la memoria, por lo que puede afectar el rendimiento académico. Además, la falta de sueño junto con la **disrupción circadiana** se vinculan con alteraciones en la salud mental —por ejemplo, el abuso de sustancias, la ansiedad, la depresión y la obesidad— y en la salud física —como diabetes y trastornos cardiovasculares—. Conocer los cambios de los adolescentes en relación con el **sistema circadiano** y el sueño es fundamental para colaborar con su buen funcionamiento y adaptación. En este capítulo presentamos una mirada de los cambios en esta etapa centrada en los jóvenes rioplatenses, a los que hace ya casi una década investigadores de ambas orillas venimos estudiando.

127

1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica; Facultad de Psicología, Universidad de la República.

2 Department of Biology, University of Washington.

EL SISTEMA CIRCADIANO Y EL SUEÑO EN LOS JÓVENES

La adolescencia es un período del desarrollo en el que ocurren importantes cambios físicos, fisiológicos y comportamentales. Uno de estos cambios es el retraso progresivo del **cronotipo**, es decir, los adolescentes se vuelven más nocturnos. Este cambio está, a su vez, acompañado por un retraso de los horarios de dormir. De hecho, un estudio liderado por los investigadores alemanes Martha Merrow y Till Roenneberg postula que el momento en el que el cronotipo deja de retrasarse es el momento en el que termina la adolescencia (a los 19,5 años en mujeres y a los 20,9 en hombres).

El retraso del horario de dormir durante la adolescencia es multifactorial. Por un lado, sabemos que es biológico (retraso del cronotipo) y, por el otro, se postula que diferentes factores psicosociales (mayor autonomía, vínculos sociales, etc.) también presentan un papel relevante. Si bien los horarios de dormir de los jóvenes se retrasan a lo largo de la adolescencia, sus horarios de despertar no lo hacen, ya que, en la mayoría de los casos, los horarios escolares se mantienen iguales o inclusive se adelantan cuando pasan de la escuela primaria a la secundaria. Esto genera un choque entre su **reloj biológico** y el reloj social, de modo que los adolescentes presentan una reducción en la duración del sueño en días de semana (figura 1) y una gran discrepancia entre los horarios de dormir en días de semana y días libres, ya que se duermen y se despiertan más tarde durante los fines de semana. Esta discrepancia es conocida como **jet lag social** y es una medida del grado de disrupción circadiana.

La desalineación entre el reloj biológico y el social puede también afectar la **calidad de sueño** de los adolescentes (qué tan bien duermen). La prevalencia de una baja calidad de sueño es considerablemente alta en la población adolescente, aunque es muy variable según el método que se usa para evaluarla y la población bajo estudio. Por ejemplo, se reportó que alrededor de un 7 % de los adolescentes presentan una baja calidad de sueño en Japón, mientras que en Irán este problema alcanza a un 75 % de los adolescentes.

En resumen, los adolescentes son una población altamente propensa a experimentar una desalineación entre su reloj biológico y el reloj social y, de manera consistente, una privación crónica de sueño, sobre todo teniendo en cuenta que necesitan dormir entre 8 y 10 h diarias.

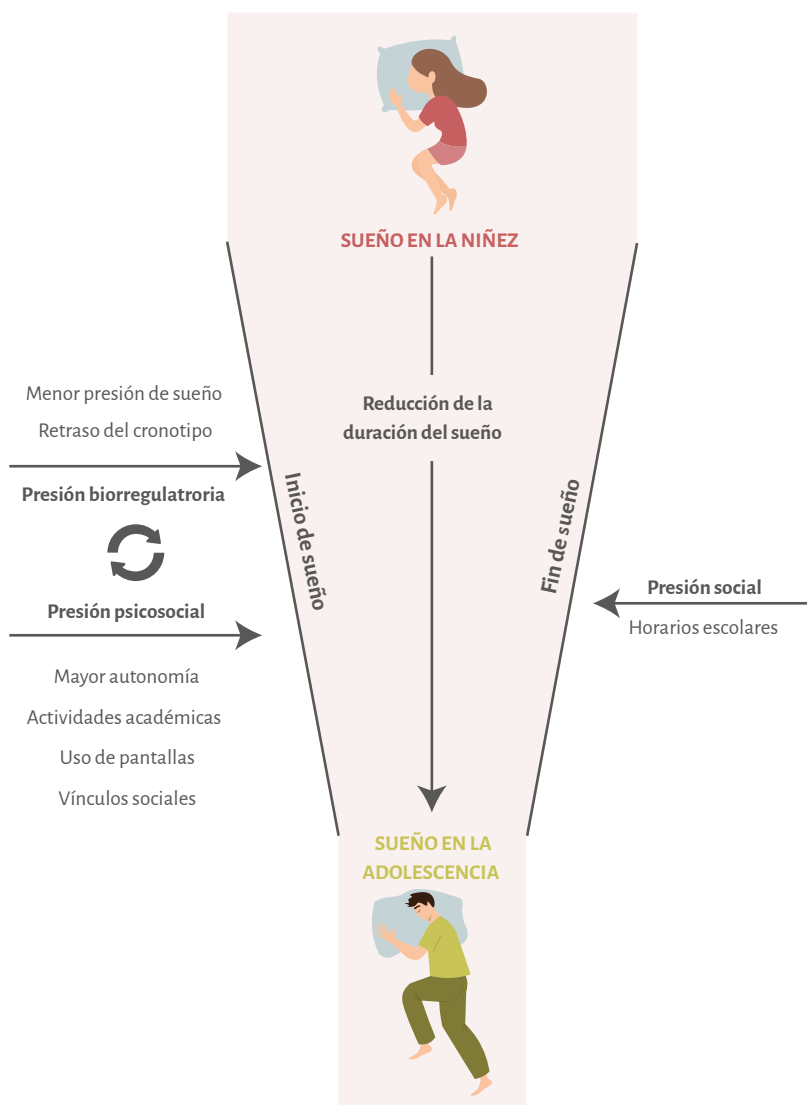


Figura 1. La tormenta perfecta en el sueño de los adolescentes. En el esquema se representan algunos factores asociados con el retraso en el inicio del sueño durante la adolescencia, a la izquierda, y su conflicto con los horarios escolares que adelantan el despertar, a la derecha, lo que provoca un sueño más corto de lo que necesitan.

Fuente: modificada a partir de Crowley, Wolfson, Tarokh y Carskadon (2018).

LOS JÓVENES RIOPLATENSES

Aunque los adolescentes de todo el mundo tienden a presentar una privación crónica del sueño, esto se exagera en la región del Río de la Plata. Varios estudios desarrollados en las ciudades de Montevideo y Buenos Aires han mostrado que los adolescentes rioplatenses presentan cronotipos (evaluados como el punto medio de sueño en días libres) de 1,5 a 2,75 h más tardíos que sus pares de Europa y Estados Unidos. Sin embargo, los adolescentes rioplatenses que van por la mañana al liceo tienen que despertarse a la misma hora o inclusive más temprano que sus pares del resto del mundo. Consistentemente, cuando asisten al liceo por la mañana, las y los estudiantes rioplatenses pueden llegar a dormir menos de 6 h diarias en promedio y presentar más de 3,5 h de discrepancia en los horarios de dormir entre días hábiles y libres. Todo esto implica, entonces, que los y las jóvenes rioplatenses se ven aún más afectados que las y los adolescentes del resto del mundo por el choque producido entre, por un lado, su biología y sus hábitos sociales y, por otro, el horario de inicio escolar matutino (figura 1).

Interesantemente, el sistema educativo de América Latina tiene dos, tres y hasta cuatro turnos escolares. Esto ha permitido a los investigadores evaluar cuál es el efecto de distintos horarios escolares en el cronotipo y los hábitos de sueño de los adolescentes latinoamericanos y, en particular, los rioplatenses. Estudios efectuados en Buenos Aires y Montevideo mostraron, de manera independiente, que el turno al que asisten las y los adolescentes modula sus cronotipos. Los y las adolescentes que asisten al turno mañana presentan cronotipos más matutinos que aquellos que asisten a los turnos tarde y noche. Esto último es consistente con el hecho de que los adolescentes que asisten al turno mañana se van a dormir y se despiertan más temprano, inclusive durante los fines de semana. Este efecto es modulado también por la edad: los estudiantes más jóvenes presentan cronotipos más matutinos y, además, la diferencia entre turnos es más grande cuanto mayores son los estudiantes. Sin embargo, esta modulación del cronotipo por la edad y el turno escolar no es suficiente para que los estudiantes que asisten al turno mañana duerman lo suficiente durante la semana. Por ejemplo, los estudiantes de primer año de secundaria en Buenos Aires duermen 6,7 h, mientras que en su último año duermen 5,8 h. Los resultados en Montevideo fueron similares y mostraron que estudiantes de escuelas secundarias duermen en promedio 6,5 h. Por otro lado, los estudiantes que asisten al turno tarde duermen entre 7,5 (estudiantes mayores en Buenos Aires) y alrededor de 8,2 h (Montevideo y estudiantes

más jóvenes en Buenos Aires), y los que asisten al turno noche duermen más de 8 h diarias en todos los casos. Por su parte, los y las jóvenes que asisten al turno mañana tienden a dormir más siesta que los estudiantes que asisten a los turnos tarde o noche, y estas también suelen durar más. Sin embargo, ni siquiera al considerar las siestas los estudiantes del turno mañana duermen más de 8 h diarias.

Por otro lado, recientemente se observó que el turno escolar también modula la calidad de sueño de los jóvenes de Buenos Aires. Los estudiantes del turno mañana presentan una peor calidad de sueño que los de los turnos tarde y vespertino en días de semana, pero la calidad de sueño es la misma en los fines de semana, sin distinción del turno al que asistan. Además, se observó que el cronotipo de los estudiantes está asociado a la calidad del sueño en el turno mañana y en el turno tarde, cuando adolescentes con cronotipos más tardíos presentan una menor calidad de sueño. Esta asociación no se encontró en estudiantes que asisten al turno vespertino.

La mayoría de los datos disponibles y presentados aquí provienen de las grandes ciudades de la región (Montevideo y Buenos Aires). Estos resultados podrían ser diferentes en regiones rurales donde los hábitos (por ejemplo, horarios de comida) y la exposición a la luz son muy distintos a los urbanos. En la próxima sección ahondamos en la relevancia de la exposición a la luz para entender los hábitos de sueño de los adolescentes.

ALGUNOS FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SALUD CIRCADIANA Y DEL SUEÑO EN ADOLESCENTES

Una perspectiva socioecológica reconoce que la salud circadiana y del sueño es influida por múltiples factores que interaccionan, incluyendo la biología (por ejemplo, la edad), el estilo de vida (compuesto por decisiones individuales, pero altamente influido por la cultura, donde podemos encontrar la actividad física o el uso de tecnología) y factores sociales (por ejemplo, los horarios escolares o de cena).

LUZ: HUSO HORARIO, LUZ NATURAL Y PANTALLAS

Si bien el reloj social (horario escolar) es en extremo importante para entender los patrones de sueño de los adolescentes, no hay que olvidar que es la luz la que —sobre todo— sincroniza a nuestro reloj interno con el mundo

exterior, es decir, lo pone en hora. Por lo tanto, cuándo y a qué intensidad de luz se exponen los adolescentes también es relevante para entender sus horarios de dormir.

Antes de la existencia de la luz eléctrica, el reloj solar (horas de luz natural) y el social (el horario de actividades sociales como el trabajo) se encontraban fuertemente alineados. En consecuencia, los horarios de dormir de las personas también estaban anclados con fuerza a la luz solar. Sin embargo, con la aparición de la luz eléctrica esto cambió por completo, ya que en la actualidad los humanos podemos extender nuestra actividad por la noche con fuentes de luz artificial. Además, tendemos a estar apartados de la luz solar durante el día, lo que implica que estamos expuestos a intensidades de luz más bajas durante el día y más altas durante la noche que nuestros antepasados. Estos cambios en nuestros hábitos como especie tienen como consecuencia que la señal lumínica que utiliza nuestro reloj interno para sincronizarse con el exterior sea más débil y menos consistente que en el pasado, desacoplando, en parte, nuestros horarios de sueño de la luz natural.

Las discrepancias entre la luz natural y los hábitos de sueño no dependen solo de decisiones individuales; también están influenciadas por la existencia de los husos horarios. El reloj solar y social deberían coincidir en el centro de cada huso horario, pero discrepar en 30 min en los extremos este y oeste del huso horario. De hecho, al comparar ambos extremos vemos que mientras que la hora que marca el reloj va a ser la misma en ambos bordes, el sol va a salir y se va a poner una hora antes en el extremo este del huso horario que en el extremo oeste. La discrepancia entre la luz natural y la hora que marca el reloj puede ser aún mayor que 30 min cuando el huso horario adoptado no coincide con la posición geográfica, lo que a su vez genera una discrepancia entre la luz natural y las actividades sociales (horarios laborales y escolares). En América del Sur algunos países adoptan un huso horario no coincidente con su extensión geográfica, entre ellos Chile, Argentina y Uruguay. En específico, según la posición geográfica, Uruguay debería adoptar el huso horario UTC-4 y Argentina el UTC-4 en el este y el UTC-5 en el oeste, y, sin embargo, ambos adoptan el huso horario UTC-3. Por lo tanto, las discrepancias entre el reloj solar y el social van desde poco más de 30 min en la parte más oriental de Uruguay hasta casi 2 h en la parte más occidental de Argentina. Montevideo y Buenos Aires muestran una discrepancia entre ambos relojes de 44 y 52 min, respectivamente. Esto podría explicar, en parte, las diferencias observadas entre el cronotipo y el sueño de los adolescentes rioplatenses respecto a sus pares de otros países.

Por otro lado, tanto las decisiones individuales como los horarios sociales que modulan las actividades diarias pueden modificar los patrones de exposición a la luz. Un estudio reciente en la ciudad de Montevideo confirmó que esto también ocurre en la población adolescente, al evidenciar una relación bidireccional entre los hábitos de sueño y la exposición a la luz. En particular, se observó que cuando aumenta la intensidad de luz a la que se exponen los adolescentes, ese día se acuestan más temprano y duermen más, mientras que cuando duermen hasta más tarde la intensidad de luz a la que se exponen disminuye significativamente. Ambos efectos están modulados por el tipo de día (hábil o libre, ya sean vacaciones o fines de semana), donde tanto la intensidad de luz a la que se exponen como la duración de sueño aumentan en días libres. Por otro lado, un metaanálisis publicado hace poco tiempo mostró que al evaluar el efecto del horario de inicio escolar no solo la hora que marca el reloj es relevante, sino también cuál es la relación entre el horario de inicio escolar y el reloj solar. En particular, evidenció que el impacto de comenzar las clases más tarde es mayor (aumenta en mayor medida la duración de sueño y se retrasa el horario de despertar) cuanto más discrepantes sean el reloj social y el solar.

Por último, la exposición a la luz durante la noche, particularmente cerca del momento en que empieza el aumento nocturno de la **melatonina**, retrasa el cronotipo y los horarios de dormir. Aunque esto ocurre tanto en adultos como en adolescentes, se plantea la hipótesis de que los adolescentes son más sensibles a la luz nocturna que los adultos. Esta mayor sensibilidad, sumada al aumento del uso de pantallas antes de dormir, en especial por el uso de redes sociales, podría contribuir al retraso del cronotipo y la hora de acostarse durante la adolescencia. El sueño no es lo único que se ve afectado por el uso de pantallas en adolescentes, numerosos estudios encuentran una asociación entre el uso de pantallas (celulares, televisión o videojuegos, entre otros) y una peor calidad de sueño, menor rendimiento cognitivo, una menor calidad de vida y problemas de salud mental. Un interesante metaanálisis mostró que el uso moderado de pantallas no es intrínsecamente problemático y hasta puede ser beneficioso para el bienestar de los adolescentes, ya que es parte de su vida social. Sin embargo, cuando el uso se vuelve excesivo es que comienza a tener efectos perjudiciales para los y las jóvenes.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física regular es muy importante para el bienestar físico y mental de los jóvenes. Los datos de prevalencia de actividad física para adolescentes uruguayos muestran que el 85,8 % de los jóvenes entre 13 y 15 años no hace suficiente actividad física por día, con un menor valor en varones que en mujeres, y que el 51,5 % no cumple con los requisitos de menos de tres horas de comportamiento sedentario, excluyendo las actividades escolares.³

Hacer actividad física de manera regular y evitar el sedentarismo mejoran la salud del sueño en los jóvenes, con efectos tanto en su duración como en su calidad. Además, la actividad física sincroniza al sistema circadiano (es decir, adelanta o retrasa la fase del sistema circadiano según el momento del día en que se lleva a cabo) (ver capítulo 3). Por lo tanto, la hora en que se desarrolla la actividad física puede ayudar a los adolescentes a alinear su reloj interno con su reloj social o todo lo contrario. Por ejemplo, si se practica muy cerca del horario de dormir, en general retrasa el comienzo del sueño y también la fase del sistema circadiano.

ALIMENTACIÓN Y LAS BEBIDAS ENERGÉTICAS

La alimentación es uno de los comportamientos que tiene un **ritmo circadiano** (ver capítulo 4), por lo que existe una asociación entre el cronotipo de un individuo, sus horarios de dormir y el horario de sus comidas. En específico, las personas con cronotipos y horarios de dormir más tardíos suelen comer más tarde. A diferencia del cronotipo, la alimentación es una actividad social en la que, muchas veces, los adultos y jóvenes de un hogar suelen reunirse, en especial para el momento de la cena. En el Río de la Plata el horario de la cena es particularmente tardío: los adolescentes uruguayos reportaron cenar alrededor de las 22.00 en días de semana y casi a las 23.00 en días libres, lo que constituye valores muy extremos a nivel mundial. Como era de esperar, al estudiar su relación con los cronotipos y el sueño de los adolescentes uruguayos, se halló que tiene una relación positiva con ambos: cuanto más tardío el horario de la cena, más tardío el cronotipo, menor la duración de sueño y mayor la prevalencia de insuficiencia de sueño.

3 En <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-actividad-fisica-para-poblacion-uruguaya>

Las xantinas son un grupo de sustancias alcaloides presentes en numerosos alimentos y bebidas y que tienen efectos estimulantes sobre el sistema nervioso. La cafeína es una xantina muy consumida y estudiada, y se sabe que reduce la presión homeostática del sueño, hace que este sea más difícil de conciliar y disminuye su calidad. Las bebidas estimulantes (mal llamadas *energizantes*), populares en la actualidad, tienen un alto contenido de azúcar y de cafeína, que se asocian con alteraciones en la salud. Según un reporte elaborado a partir de los datos de la encuesta Aristas Media 2022 aplicada a más de 10.000 estudiantes de tercer grado de educación media (actual noveno grado), casi el 70 % de los adolescentes uruguayos consumió este tipo de bebidas en 2022,⁴ muchas veces en conjunto con alcohol, lo que disparó distintas alarmas expresadas en notas de prensa y en al menos un proyecto de ley que prohíbe su consumo en menores de edad. Sin embargo, recién están comenzando los estudios sobre su impacto en la salud circadiana y del sueño.

ESTRATEGIAS PARA PROMOVER UNA MEJOR SALUD

A la hora de concretar intervenciones para mejorar la salud circadiana y del sueño de los adolescentes, las modificaciones en el estilo de vida pueden parecer más fáciles de conseguir (a veces) que los cambios sociales, pero hay comportamientos fuertemente arraigados en la cultura. Por otro lado, los factores socioculturales muchas veces tienen mayor importancia y sus modificaciones pueden tener mayor impacto, ya sea por la cantidad de personas que pueden ser alcanzadas o porque son factores que no pueden modificarse a partir de decisiones individuales, pero demandan mayor esfuerzo de coordinación y son más difíciles de llevar adelante.

La **higiene del sueño** hace referencia a la educación sobre los comportamientos de sueño saludables y las condiciones ambientales que promueven un mejor sueño. En el recuadro 1, se resumen algunas estrategias para mejorar el sueño. Existen muchos estudios que han implementado a nivel escolar intervenciones educativas para promover la salud del sueño. Para esto emplean volantes, carteles y diversos recursos digitales, aunque las intervenciones directas parecen ser más exitosas. A veces son ejecutadas por técnicos externos con formación específica, pero también hay

4 <https://www.ineed.edu.uy/images/Aristas/Publicaciones/Reportes/Reporte-14-Incidencia-clima-escolar-sobre-seguridad-estudiantes-y-desempenos.pdf>

experiencias exitosas de capacitación de los propios educadores que, al incorporar estos conocimientos y estrategias en la currícula, cumplen además un papel multiplicador. En general, los adolescentes incrementan su conocimiento sobre el tema, pero pocas veces consiguen modificaciones en su comportamiento, por lo que se ha visto que tienen poco impacto en la salud circadiana y del sueño.



CONSEJOS PARA UNA MEJOR SALUD CIRCADIANA Y DEL SUEÑO A NIVEL INDIVIDUAL

Las recomendaciones para mejorar la salud del sueño no parecen tener edad y pueden resumirse en los siguientes puntos:

- Mantener un horario regular de descanso.
- Tener días luminosos y noches oscuras, y evitar las pantallas y la luz intensa unas horas antes de dormir. Muchos dispositivos vienen con filtros de luz azul con horarios programables, aunque la evidencia no es concluyente.
- Evitar el consumo de cafeína y estimulantes después del anochecer, así como la estimulación física, cognitiva y social antes de dormir.
- A la hora de dormir, es importante contar con condiciones adecuadas de oscuridad, tranquilidad (un par de tapones y un antifaz pueden ser útiles) y temperatura.

Además, aumentar la luz y la actividad física en la mañana puede ayudar a contrarrestar la orientación naturalmente vespertina de los jóvenes y adelantar sus ganas de dormir. Regular el uso de tecnología y el consumo de energizantes también es muy relevante.



Por otro lado, otros estudios suman a la higiene del sueño estrategias comportamentales o cognitivo comportamentales que apuntan en particular a modificar el comportamiento o los hábitos. Como planteamos antes (figura 1), en parte el retraso en el inicio del sueño se debe a que con la mayor autonomía emplean ese tiempo para otras actividades, como vincularse con pares o jugar videojuegos, las que constituyen recompensas

más inmediatas y relevantes que estar descansados o descansadas para ir a clase o tener una buena salud. Estas estrategias más integrales, al abordar también las actitudes, la motivación y la disposición al cambio de los jóvenes, se han mostrado más exitosas. Además, también se ha observado que constituyen estrategias útiles para el tratamiento de distintos trastornos del sueño presentes en los jóvenes, como el **insomnio**.

Un cambio en el estilo de vida que puede tener varios efectos sinérgicos positivos es la actividad física al aire libre durante las mañanas: además de los beneficios para la salud y el bienestar ampliamente reconocidos del ejercicio y el contacto con la naturaleza, se sabe que también disminuyen la ansiedad y el estrés y mejoran la duración y calidad del sueño. Asimismo, la exposición a luz natural junto con la actividad física en las mañanas adelantan la fase del reloj circadiano, lo que impacta tanto en la salud circadiana como en la del sueño, por lo que estudios recientes las emplean para mejorarlas.

También hay acciones para colaborar desde los hogares. Por un lado, existe una asociación entre la salud del sueño de los padres y la de sus hijos e hijas. Además, cuando los padres están más involucrados en la planificación y administración del uso del tiempo de sus hijos, su salud circadiana y de sueño es mejor. Los padres también pueden ejercer una influencia positiva al cuidar las condiciones para el descanso de sus hijos e hijas. Pero hay otras maneras en que los padres pueden colaborar si tenemos en cuenta características muy particulares de la región, como adelantar el horario de la cena, lo cual puede ayudar a que los jóvenes puedan acostarse más temprano, ya que amplía la ventana de oportunidad para dormir. Por último, las intervenciones orientadas a modificar el uso de pantallas han sido efectivas también, por ejemplo, una intervención que requería que las y los adolescentes no usaran pantallas después de las 21.00 lograba que estos se durmieran antes y por más tiempo.

Como vimos, las actividades que comienzan temprano entran en conflicto contra una presión de sueño que se acumula más tardíamente en los adolescentes. Existe mucha evidencia transversal, correlacional y con autorreportes sobre los beneficios de este cambio en la organización institucional. Además, están comenzando a aparecer estudios de mayor calidad en los que se evalúa a los estudiantes de manera longitudinal, antes y después de un cambio de horario, o con métodos más objetivos (como dispositivos para medir actividad en la muñeca como la **actimetría**). Un ejemplo de esto último es el trabajo desarrollado por el grupo de Horacio de la Iglesia en Seattle, Estados Unidos (recuadro 2). Ese trabajo replicó un resultado que distintos estudios han hallado: retrasar el horario escolar

para ajustarlo a los cronotipos de los adolescentes es efectivo para mejorar su salud del sueño, su salud circadiana, su desempeño académico y también su estado de ánimo. Basados en la evidencia acumulada, en varios países existen organizaciones que reúnen académicos, autoridades educativas y actores de la sociedad civil que buscan adaptar los horarios educativos a las necesidades de los adolescentes.⁵



UNA EXPERIENCIA PARA MEJORAR EL SUEÑO EN UNA CIUDAD

En 2018, el grupo del investigador argentino Horacio de la Iglesia publicó un trabajo muy interesante que aborda los beneficios de retrasar los horarios escolares en la ciudad de Seattle en Estados Unidos. Para esto, basados en la evidencia acumulada, convencieron a dos instituciones educativas para retrasar en 55 min el comienzo de sus clases, y compararon el sueño y el desempeño de una muestra de jóvenes de cada año: un grupo de unos ochenta jóvenes que en 2016 comenzaba sus clases a las 7.50 contra otro similar, pero que ingresaba a las 8.45 en 2017. Fue el primer estudio que empleó actimetría para seguir el patrón de sueño de cada joven durante dos semanas, incluyendo los días libres. El estudio contó, además, con la colaboración de las instituciones y profesores, que brindaron las calificaciones y la asistencia de los jóvenes.

Al comparar ambos grupos, encontraron que con el horario retrasado los jóvenes extendieron la duración de su sueño en más de 30 min, pues se levantaban casi 45 min más tarde en los días de clase, pero no variaban su horario para dormirse. También encontraron que disminuyó su somnolencia y su *jet lag* social. La intervención tuvo beneficios adicionales: los estudiantes en 2017 obtuvieron mejores calificaciones, y los de menor nivel socioeconómico también mejoraron su asistencia y tuvieron menos llegadas tarde.



5 Un ejemplo es la coalición norteamericana Start School Later. En <https://www.startschoollater.net/>

Además de retrasar el horario de funcionamiento de las instituciones educativas, la asignación de los estudiantes a los distintos turnos escolares podría efectuarse teniendo en cuenta sus cronotipos para permitirles mejorar su sueño, pero también disminuir su desalineación circadiana. Varios trabajos han mostrado que las notas que obtienen los jóvenes en el liceo dependen de su cronotipo en función del turno al que asisten. En el turno mañana los y las jóvenes con cronotipos más tardíos, y por ende cuyo reloj biológico está más desalineado respecto al reloj social, tienen más inasistencias, peores notas y repiten más, mientras que en la tarde y la noche este patrón no se ha observado o se ha observado el patrón inverso: no hay diferencias entre cronotipos o quienes tienen peor desempeño son los de cronotipos más tempranos.

A MODO DE CIERRE

Los importantes cambios biológicos y psicosociales que ocurren en la adolescencia aumentan el desajuste entre su reloj biológico y el reloj social, lo que tiene un gran impacto en su salud circadiana y del sueño. Varias características de su biología, de su estilo de vida y de su entorno social modulan este desajuste y han sido empleadas con éxito en la promoción de salud. Para esto, es importante tener en cuenta el conocimiento y la evidencia acumulada a nivel internacional, pero adaptándola a las características ambientales y sociales. Por esto es fundamental entonces continuar y promover la investigación básica a nivel local, incorporando nuevas miradas e instrumentos. Además, es imprescindible complementar la investigación básica con la evaluación de intervenciones a nivel educativo y a nivel familiar que promuevan la salud circadiana y del sueño. A mediano plazo, será importante incorporar estos temas en la agenda pública y en el diseño de distintas políticas, asegurando la participación de los distintos actores involucrados, incluida la academia. Lograr que los jóvenes tengan un buen descanso y una mayor alineación circadiana traerá beneficios en su rendimiento académico, en su bienestar, y a largo plazo contribuirá a la mejora de su salud física y mental.

LECTURAS RECOMENDADAS

- CROWLEY, S. J., WOLFSON, A. R., TAROKH, L., y CARSKADON, M. A. (2018). An update on adolescent sleep: new evidence informing the perfect storm model. *Journal of Adolescence*, 67(1), 55-65.
- RICKETTS, E. J., JOYCE, D. S., RISSMAN, A. J., BURGESS, H. J., COLWELL, CH. S., LACK, L. C., y GRADISAR, M. (2022). Electric lighting, adolescent sleep and circadian outcomes, and recommendations for improving light health. *Sleep Medicine Reviews*, 64.
- RODRÍGUEZ FERRANTE, G., GOLDIN, A. P., y LEONE, M. J. (2022). The perfect hurricane in Latin America: school start time, chronotype, sleep, and academic performance during adolescence. En M. V. ALVES, R. EKUNI, M. J. HERMIDA y J. VALLE LISBOA (Eds.), *Cognitive sciences and education in non-WEIRD populations. A Latin American perspective* (pp. 207-226). Springer International Publishing.
- RODRÍGUEZ FERRANTE, G., LEE, F., y LEONE, M. J. (2024). Effects of school start time and its interaction with the solar clock on adolescents' chronotype and sleep: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 78.
- ROENNEBERG, T., KUEHNLE, T., PRAMSTALLER, P. P., RICKEN, J., HAVEL, M., GUTH, A., y MERROW, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14(24), R1038-R1039. 10.1016/j.cub.2004.11.039
- SILVA, A., ESTEVAN, I., y TASSINO, B. (2020). Los ritmos circadianos y la desincronización del reloj biológico. En A. VÁSQUEZ-ECHEVERRÍA y V. ORTUÑO (Eds.), *Psicología del tiempo: una introducción a la temporalidad en las ciencias del comportamiento* (pp. 41-62). Montevideo: Universidad de la República.
- (2023). Reloj biológico, sueño y desempeño. En J. VALLE LISBOA y V. NIN (Coords.), *Aportes de las ciencias cognitivas a la educación* (pp. 347-369). Montevideo: Universidad de la República.

RITMOS CIRCADIANOS Y SUEÑO MATERNO: DESDE LA GESTACIÓN HASTA EL POSPARTO

ANTONELLA ARRIETA LAURENT¹

MAYDA RIVAS²

LUCIANA BENEDETTO³

ANA SILVA⁴

El embarazo y el posparto representan períodos de profundos cambios fisiológicos que impactan significativamente en los **ritmos circadianos** y el **ciclo sueño-vigilia** de las mujeres. Estos ritmos se ven alterados por las demandas tanto biológicas como sociales de la maternidad e influyen en la salud y el bienestar de la madre y del recién nacido. Este capítulo explora las modificaciones cronobiológicas durante el embarazo y las alteraciones en los patrones de sueño que emergen durante el posparto, así como los mecanismos naturales y sociales que las madres desarrollan en respuesta a estos efectos. Desde la sincronización materno-fetal hasta la **disrupción circadiana** posparto, se aborda cómo estos cambios pueden tener implicaciones a largo plazo para la diada, resaltando la importancia de cuidar los aspectos cronobiológicos y del **sueño** en esta etapa crucial de la vida.

141

1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC); Laboratorio de Neurociencias, Facultad de Ciencias (FCIEN), Universidad de la República (Udelar).

2 Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar

3 Unidad Académica de Fisiología, Facultad de Medicina, Udelar.

4 Grupo de Investigación en Cronobiología, CSIC; Laboratorio de Neurociencias, FCIEN, Udelar.

GENERALIDADES DE LOS RITMOS CIRCADIANOS Y EL CICLO SUEÑO-VIGILIA

Distintos procesos fisiológicos que oscilan con un período cercano a las veinticuatro horas se denominan ritmos circadianos (ver capítulo 1). Un claro ejemplo comportamental de la expresión de estos ritmos es el ciclo sueño-vigilia, observable en todos los mamíferos. Este ciclo regula cuándo nos sentimos somnolientos y cuándo estamos alertas, alineando estos estados con el día y la noche. Además del control que ejerce el **sistema circadiano** en la organización del ciclo sueño-vigilia, el estado de sueño presenta su propia organización en *ciclos ultradianos*, ciclos más cortos de alrededor de 90 min en seres humanos, durante los cuales alternamos entre diferentes etapas del sueño, incluyendo el sueño ligero, el sueño de ondas lentas (no REM) y el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés para *rapid eye movements*). Cada una de estas etapas tiene funciones específicas, y una de ellas es esencial para la restauración física y mental del cuerpo (ver capítulo 5).

Además de los bien documentados papeles de la presión al sueño (figura 1, capítulo 8) y del ritmo circadiano en el inicio del sueño, una variedad de necesidades externas e internas también pueden regular su inicio y continuidad. En particular, durante la gestación se producen profundos cambios fisiológicos que afectan el ciclo sueño-vigilia y los patrones de sueño de la madre. Asimismo, en el contexto de la maternidad, las necesidades de las crías que requieren cuidado materno activo también pueden influir en estos procesos.

EMBARAZO

ASPECTOS CRONBIOLÓGICOS DEL CICLO SUEÑO-VIGILIA

La temporalidad de los ritmos de actividad y reposo varía entre individuos, y el momento en que se ubica el sueño o el estado de reposo suele estar condicionado por las demandas sociales, como los horarios laborales o escolares. En consecuencia, dicho momento no siempre coincide con la preferencia individual ni con la tendencia biológica interna a estar más activos o en reposo en determinados momentos del día, conocida como **cronotipo**. Si bien se ha asociado el cronotipo vespertino con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y alteraciones del estado de

ánimo, investigaciones recientes sugieren que, en contextos dinámicos e irregulares, el cronotipo tardío podría ofrecer ciertas ventajas adaptativas. Por ejemplo, en situaciones como el trabajo por turnos, este cronotipo podría conferir una mayor resiliencia frente a la disrupción circadiana (ver capítulo 12).

Durante la vida adulta, el cronotipo y las preferencias circadianas tienden a mantenerse estables a excepción de momentos de profundos cambios fisiológicos, por ejemplo, durante el embarazo. En esta etapa ocurren cambios fisiológicos necesarios para el desarrollo adecuado del feto y su supervivencia en la vida extrauterina que también incluyen aspectos del sistema circadiano. Por ejemplo, diversos estudios en roedores han mostrado que los **núcleos supraquiasmáticos** maternos experimentan una reorganización funcional durante las primeras etapas de gestación. Además, tanto en seres humanos como en roedores, las madres presentan un adelanto de fase en el ritmo actividad-reposo y cambios en el cronotipo.

El ritmo de secreción de ciertas hormonas como la **melatonina**, el **cortisol**, la prolactina y los estrógenos, también experimenta cambios durante el embarazo. Por ejemplo, la concentración de melatonina nocturna se incrementa respecto a los niveles basales (previos al embarazo) y aumenta conforme avanzan las semanas gestacionales hasta alcanzar su valor máximo en el último trimestre del embarazo, que luego decae en los primeros días posparto. De manera interesante, aunque la concentración de melatonina se incrementa hacia el último trimestre, el momento en el cual ocurre su pico (en la noche de cada día) se mantiene estable durante el embarazo.

IMPORTANCIA DE LA MELATONINA Y EL CORTISOL DURANTE LA GESTACIÓN

Durante la gestación, las señales maternas offician de **Zeitgeber** para el feto y facilitan la sincronización entre los ritmos circadianos maternos y fetales. Esto es especialmente importante debido a que el feto y los recién nacidos a término no presentan ritmos circadianos claros en la secreción de hormonas, la temperatura corporal y el ciclo sueño-vigilia hasta las 9-12 semanas posnatales (ver capítulo 6).

La melatonina es una de las hormonas más estudiadas en relación con la transmisión de información circadiana al feto. Durante el tercer trimestre del embarazo, esta hormona puede atravesar tanto la placenta como la barrera hematoencefálica, pasando de la circulación materna a la fetal, y ejercer su acción a través de receptores específicos ubicados en tejidos

centrales y periféricos del organismo fetal. Aunque la evidencia indica que la melatonina no es indispensable para la sincronización de los ritmos materno-fetales —dado que este acoplamiento ocurre incluso en ratas gestantes con niveles reducidos de melatonina—, su capacidad de señalar el ciclo luz-oscuridad contribuye al establecimiento de los ritmos circadianos en el feto. De hecho, estudios en modelos animales han demostrado que la melatonina es suficiente para inducir dicha sincronización. Por ejemplo, en una investigación de 1988, Fred Davis y Jane Mannion observaron que la administración exógena de melatonina a hámsteres preñadas con lesiones en los núcleos supraquiasmáticos permitió que sus crías presentaran ritmos conductuales sincronizados al nacer, dependiendo del momento del día en que se aplicaron las inyecciones intrauterinas.

Otra hormona comúnmente estudiada en **cronobiología** es el cortisol, glucocorticoide suprarrenal asociado al estrés. Durante el embarazo, el pico de cortisol se incrementa de manera progresiva entre las semanas 11 y 22, y se mantiene elevado, pero constante, entre las semanas 30 y 39 del embarazo. En el caso de los glucocorticoides, el pasaje de la circulación materna a la fetal se encuentra regulado por una enzima específica de la propia placenta, la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β -HSD). La expresión máxima de 11β -HSD, que ocurre durante la fase inactividad/reposo, inactiva a los glucocorticoides. Durante la vigilia, los glucocorticoides activos cruzan la placenta y generan una señal que contribuye a la sincronización materno-fetal. En este sentido, estudios *in vitro* demostraron que la exposición crónica a un agonista del receptor de glucocorticoides extiende el período circadiano, mientras que una exposición aguda cambia la hora en la cual ocurre el pico de expresión de uno de los **genes reloj** (PER2). En un estudio reciente de 2020, Keenan Bates y Erik Herzog mostraron que los ritmos circadianos fetales de ratones se sincronizan con el ritmo materno antes del nacimiento, dependiendo, en parte, de la señalización de glucocorticoides.

DISRUPCIONES CIRCADIANAS

Estudios recientes han proporcionado evidencia creciente sobre los efectos adversos de las alteraciones cronobiológicas en la salud. En el contexto del embarazo, las disrupciones circadianas se han vinculado con consecuencias negativas tanto para la madre como para el neurodesarrollo del feto, algunas de las cuales pueden extenderse hasta la vida adulta. Por ejemplo, se ha reportado que el momento del día en que la gestante

duerme durante el tercer trimestre se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar depresión posparto. Asimismo, alteraciones del ritmo circadiano durante el embarazo se han relacionado con una disminución del volumen cerebral y una reducción del área de la superficie cortical en los recién nacidos. También se han observado efectos en la actividad neural y en el temperamento infantil. Por ejemplo, en neonatos cuyas madres tuvieron alteraciones del ciclo actividad-reposo durante el embarazo, se registraron respuestas neurales alteradas ante estímulos auditivos con carga afectiva mediante electroencefalografía. Además, estos bebés muestran una mayor irritabilidad al mes de edad.

CAMBIOS EN LOS PATRONES DE SUEÑO DURANTE EL EMBARAZO

Debido a los cambios anatómicos y fisiológicos a lo largo del embarazo, durante esta etapa son comunes las alteraciones del sueño, que aumentan en frecuencia y duración a medida que el embarazo progresa. Estos cambios pueden causar trastornos en el sueño, o empeorar los trastornos del sueño ya existentes, y poner en peligro la salud materna, tanto mental como física, así como el bienestar fetal.

Las mujeres embarazadas presentan con frecuencia quejas subjetivas del sueño, como dificultad para conciliarlo, somnolencia diurna, **insomnio** y un sueño no reparador. Al estudiar las alteraciones del sueño en mayor profundidad, mediante registros polisomnográficos de mujeres embarazadas durante el primer y tercer trimestre, se observan cambios objetivos en la estructura del sueño, que se vuelven particularmente evidentes en el tercer trimestre, lo que indica que el sueño empeora a medida que avanza el embarazo. En específico, existe una reducción de la duración de las etapas de sueño de ondas lentas y sueño REM, así como una peor eficiencia (menor tiempo de sueño respecto a las horas en la cama) y mayor **fragmentación del sueño** debido a más despertares nocturnos.

Además, durante el embarazo se observa una mayor prevalencia de alteraciones del sueño, en gran parte atribuibles a los cambios anatómicos y fisiológicos propios de esta etapa. Por ejemplo, la **apnea obstructiva del sueño** (AOS) es más frecuente debido a la reducción de la capacidad residual funcional, así como a las restricciones en el flujo de aire y los movimientos respiratorios, asociadas tanto al aumento de peso como al agrandamiento del útero. Asimismo, el síndrome de piernas inquietas y los trastornos del movimiento periódico de las extremidades son más comunes, quizás relacionados con la hemodilución característica del embarazo. Si bien el

embarazo, por sí solo, no representa un factor de riesgo independiente para el desarrollo de trastornos del sueño evaluados mediante polisomnografía en mujeres previamente sanas, en aquellas con condiciones predisponentes —como obesidad o hipertensión— los cambios fisiológicos del embarazo pueden favorecer la aparición de patologías que requieren atención específica.

Diversos factores adicionales también se han asociado con una peor **calidad de sueño** a lo largo del embarazo, como bajo nivel socioeconómico, menor nivel educativo, sedentarismo, mayor ingesta calórica y, más recientemente, niveles reducidos de vitamina D en suero. La identificación temprana de estos factores predictivos podría permitir la implementación de intervenciones terapéuticas tanto antes de la concepción como durante el embarazo, lo que contribuiría a mejorar la salud materna y neonatal en relación con el sueño.

CONSECUENCIAS DE LAS ALTERACIONES DEL SUEÑO

Tanto la investigación clínica como la preclínica han demostrado que el estrés, con independencia de su origen, está vinculado con efectos negativos en la gestación, así como con consecuencias adversas a largo plazo para la progenie. Asimismo, cualquier alteración del sueño, sin importar su causa, constituye un obstáculo para el desarrollo adecuado y normal del embarazo. Aunque la evidencia sobre los efectos de la privación del sueño está en expansión, y en tanto la privación es una situación de estrés en sí misma, aún no se ha determinado si estas alteraciones actúan como un estrés general o si inducen mecanismos específicos diferentes.

El conocimiento actual sobre el impacto de los trastornos del sueño durante el embarazo proviene en gran medida de los resultados de encuestas de sueño desarrolladas en diversas poblaciones desde larga data. Sin embargo, el número de estudios que examinan los cambios en las variables objetivas del sueño durante el embarazo mediante polisomnografía ha aumentado progresivamente en los últimos años. Las cuatro alteraciones del sueño más estudiadas durante el embarazo han sido la AOS, los ronquidos, la duración extrema del sueño y la mala calidad de sueño. Estas se han asociado con efectos perinatales adversos, con un mayor riesgo de preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, parto por cesárea, depresión y parto prematuro.

Una mayor comprensión de las consecuencias de las alteraciones del sueño requerirá una extensa investigación, ya que muchos temas aún

necesitan mayor elucidación. En este sentido, la imposibilidad de controlar muchas de las variables en los estudios de sueño en mujeres embarazadas, sumado a la gran diversidad de técnicas utilizadas y al hecho de que el sueño también está determinado por factores socioculturales, genera una gran diversidad de resultados que dificulta extraer conclusiones que puedan ser llevadas a la práctica médica. De este modo, la investigación preclínica se vuelve altamente relevante desde una perspectiva traslacional para una visión más amplia y concisa de las consecuencias de las alteraciones del sueño.

POSPARTO

AJUSTES DEL SISTEMA CRONOBiolÓGICO ANTE LAS DEMANDAS DEL RECIÉN NACIDO

Con el parto se inicia un proceso de ajuste gradual de los **ritmos biológicos** de la madre que responde a la transición del embarazo al posparto y a las demandas del cuidado del recién nacido. Estos ajustes implican cambios fisiológicos y subjetivos de los ritmos circadianos de las madres. Por ejemplo, se han documentado cambios en los patrones de secreción de melatonina o de su principal metabolito, la 6-sulfatoximelatonina, en mujeres en el posparto, quienes presentan niveles promedio y máximos más bajos, así como un menor aumento porcentual en comparación con mujeres no gestantes. Además de los cambios hormonales, los ritmos circadianos medidos mediante **actigrafía** también muestran variaciones significativas. Algunos estudios han identificado que la actividad disminuye de inmediato después del parto y comienza a aumentar de nuevo alrededor de las 10 y 13 semanas. Un comportamiento similar se ha reportado para la consistencia del ritmo circadiano de actividad-reposo. En contraste, otros parámetros como el momento del día en que se alcanza el pico de actividad (acrofase) y el nivel promedio de actividad (mesor) tienden a mantenerse relativamente estables. También se ha observado un aumento en el índice de estabilidad, así como una reducción en el índice de variabilidad, lo que sugiere una paulatina estabilización de los ritmos circadianos a medida que la madre se adapta a la nueva rutina posparto. Esta transición no solo involucra la fisiología circadiana, sino también la percepción subjetiva del sueño y los ritmos diarios. Diversos estudios han reportado que las madres perciben mayores interrupciones de sus ritmos circadianos durante el posparto en comparación con el embarazo. En concordancia, la autoevaluación

del ritmo actividad-reposo de las propias madres revela una menor regularidad del reposo nocturno durante las primeras semanas, con una mayor recurrencia de siestas diurnas como estrategia compensatoria.

Estos antecedentes provienen, en su mayoría, de estudios efectuados en poblaciones de América del Norte y Europa, donde predominan los cronotipos matutinos, es decir, una tendencia general a preferir horarios tempranos para el sueño y las actividades cotidianas. Dado que el cronotipo influye de manera significativa en la organización temporal de los procesos fisiológicos y conductuales, resulta fundamental comprender cómo se manifiestan los cambios fisiológicos y subjetivos de los ritmos circadianos en poblaciones con cronotipos predominantemente tardíos. En este sentido, Uruguay ofrece un contexto en especial relevante, ya que diversos estudios del Grupo de Investigación en Cronobiología de la Universidad de la República (Udelar) han demostrado que la población uruguaya de adultos jóvenes presenta cronotipos marcadamente tardíos.

La evidencia emergente sugiere que los ritmos circadianos perinatales alterados se correlacionan con sintomatología depresiva elevada, un aumento de los niveles de cortisol y una sobreactivación de los principales sistemas neuroendocrinos del estrés, lo que repercute en la salud y bienestar tanto de la madre como de su hijo o hija. Por ejemplo, la sintomatología depresiva afecta las interacciones madre-hijo o hija y esto se ha vinculado con efectos negativos en el comportamiento y en el desarrollo del niño o niña. De manera similar, el estrés materno se ha asociado con varios resultados adversos como parto prematuro, bajo peso al nacer, diabetes gestacional, complicaciones durante el parto, hipertensión, preeclampsia y alteraciones en el desarrollo y en la maduración del niño o niña.

El momento en que las personas ubican su descanso también se ha asociado con alteraciones del estado de ánimo, por ejemplo, un estudio reciente reportó que las mujeres que manifiestan un inicio de sueño más tardío durante el embarazo, en particular durante la semana gestacional 33, presentan mayor sintomatología depresiva a las dos semanas posparto. En este sentido, el cronotipo y preferencia circadiana de las mujeres durante la gestación y el posparto temprano constituye un posible factor relevante para la salud tanto de la madre como del recién nacido.

Numerosos estudios han relacionado los cronotipos tardíos con un menor rendimiento en actividades y menor adaptación a la vida urbana occidental. Las personas con cronotipos tardíos suelen presentar una marcada deuda de sueño a lo largo de la semana, ya que deben ajustar de forma constante sus ritmos biológicos a demandas sociales fundamentalmente diurnas. Esta desalineación entre el **reloj biológico** y el horario social se

conoce como **jet lag social**. Sin embargo, en contextos dinámicos e irregulares, como el trabajo por turnos, los cronotipos tardíos podrían ofrecer una ventaja adaptativa frente a los matutinos. Considerando la marcada preferencia por la nocturnidad de la población uruguaya, una de las líneas actuales de trabajo del Grupo de Investigación en Cronobiología de la Udelar, a cargo de Antonella Arrieta Laurent y Ana Silva, se enfoca en la primera caracterización cronobiológica en mujeres gestantes y en posparto. Este proyecto explora el factor cronotipo tardío como posible amortiguador del impacto de las demandas de la maternidad en los ritmos circadianos maternos perinatales. El estudio, de diseño longitudinal, se lleva a cabo durante el tercer trimestre del embarazo y en el primer y segundo mes posparto e implica la obtención de medidas subjetivas —como preferencias circadianas, calidad del descanso, las horas de actividad-reposo y estados de ánimo— y objetivas —como actigrafía y medidas hormonales (melatonina y cortisol)—. Los resultados preliminares de este proyecto confirman que las madres posparto aumentan la irregularidad de sus ciclos actividad-reposo. Por otra parte, los datos preliminares de este estudio sugieren que aquellas mujeres con cronotipos tendientes a la nocturnidad presentan mayor resistencia a las distorsiones generadas por las demandas de la maternidad en sus parámetros circadianos.

CAMBIOS EN LOS PATRONES DE SUEÑO DURANTE EL POSPARTO

El sueño durante el período posparto presenta características únicas y alteraciones significativas, influenciadas por diversos factores biológicos y sociales. Uno de los aspectos más característicos es la fragmentación del sueño, es decir, el sueño de las madres sufre interrupciones. En relación con la duración del sueño, algunos estudios indican que las madres presentan privación parcial, con ciclos de sueño más breves, mientras que otros no encuentran esta diferencia. Aunque la duración total del sueño puede ser cercana a la normal, la calidad de sueño se ve comprometida por los despertares frecuentes. Se ha demostrado que la calidad de sueño de la madre es más baja sobre todo durante el primer mes posparto; aunque hay una recuperación gradual, el sueño permanece alterado durante al menos los primeros cuatro meses posparto, momento en que el niño tiene una consolidación importante en relación con la duración del sueño autorregulada. Sin embargo, existe evidencia reciente que muestra que las perturbaciones del sueño pueden continuar hasta los tres primeros años de vida del niño, o hasta que el niño logre dormir toda la noche (ver capítulo 6).

Hasta el momento, no hay estudios acerca de los patrones de sueño en madres uruguayas durante el posparto, ni durante la primera infancia, o sobre las características culturales asociadas al sueño de la madre y del bebé. Una de las líneas actuales de trabajo del Laboratorio de Neurobiología del Sueño de la Facultad de Medicina de la Udelar, a cargo de Luciana Benedetto y Mayda Rivas, se enfoca en identificar las características subjetivas del sueño que experimentan madres uruguayas, así como la dinámica familiar nocturna. Este estudio se plantea, en una etapa posterior, la evaluación de los distintos patrones de sueño materno y la sincronía cerebral materno-filial según la cercanía física entre ambos, mediante registros electroencefalográficos.

FACTORES DETERMINANTES DE LAS ALTERACIONES DEL SUEÑO

El sueño está influenciado por una interacción compleja entre factores psicosociales, fisiológicos y ambientales. Durante el período posparto, varios factores influyen en el sueño materno, incluyendo la edad de la madre, la paridad en los cuidados, la cultura y el entorno social. En cuanto al entorno social, diversos hallazgos muestran que las disposiciones para dormir en el contexto familiar modifican la calidad de sueño de las madres; por ejemplo, el lugar donde duerme el niño, así como la colaboración de otro adulto, determina el sueño de la madre. Sin embargo, las principales alteraciones del sueño durante las primeras etapas de la maternidad son causadas por la frecuencia de la alimentación nocturna del bebé y el patrón de sueño policíclico del recién nacido. Por lo tanto, para entender cuándo la madre vuelve a un patrón de sueño *saludable*, debemos reconocer el desarrollo del sueño durante la infancia.

La consolidación del sueño, es decir, dormir toda la noche, es el principal cambio en el sueño durante los primeros años de vida, que comienza a los dos o tres meses con una consolidación importante a los seis meses de edad. Aunque a los doce meses de vida la mayoría de los bebés tienen un sueño más consolidado y son capaces de volver a dormirse por sí mismos en alrededor de la mitad de sus despertares nocturnos, no todos los niños lo logran a esa edad. Es importante destacar que a pesar de que las principales alteraciones del sueño materno son la alimentación y las características del sueño nocturno del bebé (ver capítulo 6), las condiciones del entorno pueden modificar dichas alteraciones, reduciendo o incrementando la calidad de sueño materno.

Aunque las alteraciones del sueño son comunes y en muchos casos esperables durante el período posparto, este aspecto ha recibido escasa atención tanto en la investigación clínica como en la básica. Sin embargo, sus consecuencias pueden ser comparables a las de diversas patologías del sueño. En este sentido, las alteraciones del sueño se han relacionado con una disminución del bienestar de las nuevas madres, por lo que pueden influir en otros dominios clave de la recuperación, como la angustia psicosocial, el apoyo psicosocial y una mayor fatiga diurna. Asimismo, utilizando la prueba de vigilancia psicomotora, se ha mostrado que el rendimiento neuroconductual disminuye en las madres primerizas en comparación con sus parejas y con mujeres control. Además, estas alteraciones en el sueño materno afectan el vínculo materno-filial, ya que se han asociado a la irritabilidad de la madre, a una reducción en la comprensión de las señales emitidas por el bebé y a una disminución en la paciencia en relación con él, lo que puede llevar a un deterioro en los cuidados de los bebés, y así alterar su desarrollo adecuado.

Muchos estudios también informan de una asociación entre la depresión y la mala calidad de sueño durante la maternidad (ver capítulo 10). Sin embargo, dado que las alteraciones del sueño pueden ser causadas por la depresión misma, esta asociación ha sido debatida. Es interesante notar que las alteraciones del sueño durante el período posparto temprano pueden tener un impacto negativo en la producción de leche materna.

MECANISMOS NATURALES DE LAS MADRES PARA AFRONTAR LAS ALTERACIONES DEL SUEÑO Y CUIDAR ADECUADAMENTE AL RECIÉN NACIDO

Se ha sugerido que la principal adaptación natural para mejorar las características del sueño, a pesar de su fragmentación, es la lactancia materna. Sin embargo, hasta la fecha son pocos los estudios que han investigado cómo la lactancia materna puede influir en el sueño de las madres. Curiosamente, un estudio mostró que las madres que amamantan a sus bebés tienen no solo un aumento significativo en el sueño no REM, sino que este es más profundo, y su sueño ligero no REM se reduce en comparación con las mujeres control y con las madres que alimentan a sus bebés con biberón, a pesar de que ambas experimentan fragmentación del sueño. Una posible explicación para estos hallazgos podría ser los niveles circulantes altamente elevados

de prolactina en las mujeres lactantes, una hormona que no solo promueve la síntesis de leche, sino que también promueve el sueño. Todo esto podría sugerir que el sueño en las madres que amamantan es más eficiente o más reparador. De esta manera, la madre podría adaptar de forma parcial su fisiología del sueño a esta nueva etapa. Por lo tanto, la introducción de la alimentación con biberón en muchas culturas reduciría la capacidad de la madre para lidiar con sus alteraciones del sueño.

Por otro lado, dormir una siesta mientras el bebé descansa puede ser una ayuda para compensar la falta de sueño reparador durante la noche en las madres de recién nacidos. De hecho, las siestas, pero no el sueño nocturno, se han asociado con una mejor interacción madre-bebé. La oportunidad de dormir una siesta estará determinada por varios factores, como el regreso al trabajo y el cuidado de otros hijos en casa, etc. Sin embargo, los estudios muestran que menos del 50 % de las mujeres duermen siesta en la tercera semana posparto, y solo entre un 25 y 35 % de ellas lo hacen en la undécima semana. Además, el sueño es más reparador cuando la presión del sueño y el ritmo circadiano coinciden (figura 1, capítulo 8). Por lo tanto, las siestas maternas podrían ayudar, en cierta medida, a lidiar con las consecuencias perjudiciales de las alteraciones del sueño nocturno, pero pocas madres logran ponerlo en práctica.

CONCLUSIONES

Aunque los aspectos cronobiológicos del ciclo sueño-vigilia aún son explorados, una sólida base de evidencia confirma que las alteraciones en los patrones de sueño son frecuentes tanto durante el embarazo como en el período posparto. Dado los cambios fisiológicos que ocurren en la mujer embarazada, y considerando las demandas de cuidado del recién nacido, las alteraciones del sueño en estos períodos son prácticamente inevitables. Sin embargo, es importante contemplar las diferencias individuales en los cronotipos de las madres, ya que este factor podría influir en el efecto que las demandas de la maternidad ejercen sobre su sistema circadiano. No obstante, también se producen adaptaciones tanto naturales como sociales que ayudan a mitigar estos efectos y a garantizar el cuidado del recién nacido. Hipotetizamos que el principal mecanismo que permite a la madre afrontar la falta de un sueño del todo reparador y, aun así, cuidar de su descendencia radica en el valor muy gratificante que el recién nacido representa para la mayoría de las madres, un valor que trasciende su propia fisiología.

LECTURAS RECOMENDADAS

- BATES, K., y HERZOG, E. D. (2020). Maternal-fetal circadian communication during pregnancy. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 1-9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00198>
- BLYTON, D. M., SULLIVAN, C. E., y EDWARDS, N. (2002). Lactation is associated with an increase in slow-wave sleep in women. *Journal of Sleep Research*, 11(4), 297-303.
- DAVIS, F. C., y MANNION, J. (1988). Entrainment of hamster pup circadian rhythms by prenatal melatonin injections to the mother. *American Journal of Physiology*, 255(3), r439-r448. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1988.255.3.R439>
- HOYNIAK, C. P., WHALEN, D. J., LUBY, J. L., BARCH, D. M., MILLER, J. PH., ZHAO, P.,... ENGLAND, S. K. (2024). Sleep and circadian rhythms during pregnancy, social disadvantage, and alterations in brain development in neonates. *Developmental Science*, 27(3).
- HSU, C.-N., y TAIN, Y.-L. (2020). Light and circadian signaling pathway in pregnancy: programming of adult health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6). <https://doi.org/10.3390/ijms21062232>
- LEE, K. A. (1998). Alterations in sleep during pregnancy and postpartum: a review of 30 years of research. *Sleep Medicine Reviews*, 2(4), 231-242.
- SERÓN-FERRÉ, M., DUCSAY, C. A., y VALENZUELA, G. J. (1993). Circadian rhythms during pregnancy. *Endocrine Reviews*, 14(5), 594-609.
- STREMLER, R., SHARKEY, K. M., y WOLFSON, A. R. (2017). Postpartum period and early motherhood. En M. H. KRYGER, TH. ROTH y W. C. DEMENT (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 1547-1552). Filadelfia: Elsevier.

SECCIÓN III

La dimensión circadiana en la medicina

10. Ritmos circadianos, sueño y depresión

Valentina Paz, Victoria Garfield

11. La dimensión circadiana en la medicina y la salud respiratoria

Ana Musetti, Mariana Ksiazienicki

12. Aportes de la Salud Circadiana al mundo del trabajo

J. Mathias Cosentino, Nurit Stolovas,
Fernando Tomasina

13. Cronofarmacología: considerando los ritmos biológicos en la administración de medicamentos

Manuel Ibarra, Natalia Guevara,
Cecilia Maldonado.

14. La organización social del tiempo y el sueño: apuntes para entender el caso uruguayo

Cecilia Rossel



RITMOS CIRCADIANOS, SUEÑO Y DEPRESIÓN

VALENTINA PAZ¹
VICTORIA GARFIELD²

INTRODUCCIÓN

Cada año, cientos de millones de personas en todo el mundo son diagnosticadas con algún trastorno de salud mental, condiciones que afectan significativamente la calidad de vida. Estos trastornos repercuten en múltiples áreas de la vida del sujeto, como las actividades sociales y laborales. En la actualidad existen múltiples tratamientos para estos trastornos; sin embargo, muchos pacientes no responden de forma adecuada y presentan recaídas frecuentes o síntomas crónicos.

Desde hace varias décadas, la **cronobiología** investiga cómo los **ritmos circadianos** y el **sueño** afectan la salud mental, destacando su papel en el desarrollo y el mantenimiento de los trastornos mentales. En este sentido, múltiples terapias cronobiológicas han mostrado resultados sorprendentes en la disminución de la sintomatología de estos trastornos. Se han evidenciado **disrupciones circadianas** y de sueño en diversos trastornos mentales, incluidos los de ansiedad, los psicóticos, los relacionados con sustancias, los alimenticios, bipolares y depresivos.

Dentro de los trastornos depresivos, el *trastorno de depresión mayor* (de aquí en más *depresión*) es uno de los más prevalentes en el mundo. Este capítulo explora cómo los ritmos circadianos y el sueño influyen en la depresión, analizando la evidencia científica actual y destacando la importancia del desarrollo de políticas públicas que integren la evidencia cronobiológica en los programas de salud mental de nuestro país.

- 1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica; Instituto de Psicología Clínica, Facultad de Psicología, Universidad de la República.
- 2 Pharmacology and Therapeutics, Systems Molecular and Integrative Biology, Health & Life Sciences, University of Liverpool, Reino Unido.

DEPRESIÓN: DEFINICIÓN Y FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

La depresión se caracteriza por la presencia de un estado de ánimo deprimido o la disminución del interés o placer durante la mayor parte del día, casi todos los días. Además, las personas con depresión pueden experimentar sentimientos profundos de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o tomar decisiones, cambios en el peso, la actividad psicomotora y el sueño, fatiga o pérdida de energía, pensamientos de muerte, ideas suicidas recurrentes, intentos de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo. Según el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5*, por sus siglas en inglés), para diagnosticar la depresión al menos cinco de estos síntomas deben haber estado presentes durante un período de dos semanas y representar un cambio del funcionamiento previo del sujeto.

La depresión puede ser leve, moderada o severa, dependiendo del número e intensidad de los síntomas, así como del impacto en el funcionamiento de la persona. Esta puede causar dificultades en todas o casi todas las áreas de la vida, incluyendo la comunidad, el hogar, el trabajo y el estudio. Además, un episodio depresivo puede presentarse una sola vez o repetirse en múltiples ocasiones. Este trastorno es dos veces más frecuente en mujeres que en varones, y su inicio suele ocurrir en la adolescencia o en la adultez temprana.

En la actualidad, se estima que más de 100 millones de personas en el mundo sufren depresión. Aunque no hay registros epidemiológicos oficiales sobre la prevalencia de la depresión en nuestro país, datos de la Administración de los Servicios de Salud del Estado (ASSE) indican que, en 2018, los trastornos del estado de ánimo (entre los que se encuentra la depresión) fueron la principal causa de consulta en salud mental y la depresión la primera causa de internación. La depresión también se ha asociado con un elevado riesgo de suicidio, una problemática de gran relevancia en nuestro país, que registra una de las tasas más altas de suicidio en la región.

Aunque las causas exactas de la depresión aún no se conocen, una conjunción de factores genéticos y ambientales llevarían a las personas a presentar este trastorno. La heredabilidad de este trastorno, sobre la base de estudios de gemelos, se estima entre un 30 y un 50 %. Sin embargo, la heredabilidad estimada mediante estudios de asociación del genoma completo, los cuales utilizan métodos contemporáneos de genética molecular para estimar la heredabilidad, oscila entre un 1,5 y un 3,2 %. En relación con los factores ambientales, las personas que han vivido abusos,

pérdidas severas u otros eventos estresantes tienen más probabilidades de desarrollar depresión.

En cuanto a sus tratamientos, para la depresión leve se recomienda psicoterapia, intervenciones de apoyo y psicoeducación; para la moderada, una combinación de psicoterapia y tratamiento farmacológico, y en casos severos se añaden tratamientos como la terapia electroconvulsiva. Aunque existen múltiples tratamientos probados para la depresión, más del 75 % de las personas en países de ingresos bajos y medios no reciben tratamiento alguno. Las barreras para una atención efectiva incluyen la falta de inversión en salud mental, la escasez de proveedores de atención capacitados y el estigma social vinculado a los trastornos mentales.

DISRUPCIONES CIRCADIANAS Y DE SUEÑO EN PERSONAS CON DEPRESIÓN

La relación entre la depresión, los ritmos circadianos y el sueño es un área de creciente interés en la investigación en salud mental. Los estudios a la fecha demuestran que las disrupciones circadianas y de sueño son centrales en la patogénesis de este trastorno, influyendo tanto en la aparición como en la gravedad de los síntomas. A su vez, estas alteraciones tienden a persistir a lo largo de las distintas fases del trastorno y contribuyen a una mayor resistencia al tratamiento, con tasas de abandono más elevadas y una menor respuesta. Esta evidencia sugiere, entonces, que el estudio del **sistema circadiano** y los sistemas involucrados en la promoción del sueño podría ofrecer claves importantes sobre la etiología de la depresión (figura 1, para un modelo de la relación entre la depresión, los ritmos circadianos y el sueño).

Los estudios demuestran que hasta un 90 % de las personas con depresión reportan problemas de sueño. Sin embargo, las alteraciones del sueño que acompañan al trastorno pueden tomar formas heterogéneas, entre las que se incluyen el **insomnio**, la **hipersomnia**, las modificaciones en la duración del sueño y en su calidad, así como los cambios en su arquitectura. Estas alteraciones pueden predisponer, precipitar y perpetuar el trastorno, y están asociadas con peores resultados, incluyendo mayor severidad y riesgo de suicidio. Además, los problemas de sueño se reconocen como uno de los síntomas residuales más comunes en este trastorno y pueden persistir incluso después de la remisión de los síntomas emocionales.

Las disrupciones circadianas también están intrínsecamente vinculadas con la depresión. Factores ambientales que inducen la disrupción circadiana, como el trabajo rotativo y nocturno, el **jet lag** y la exposición a la luz artificial por la noche, se han relacionado con la aparición de sintomatología depresiva. Asimismo, se han reportado mayores alteraciones en los ritmos sociales y de actividad general (por ejemplo, ritmos de alimentación) en personas con síntomas depresivos en comparación con quienes no presentan estos síntomas. Las preferencias vespertinas, en particular, han demostrado estar relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar depresión a diferencia de las matutinas. Además, la disminución de la amplitud de los ritmos de secreción de **melatonina** y **cortisol**, así como de los ritmos de actividad-reposo, se asocia con la aparición de depresión y una mayor severidad del trastorno. Estudios clínicos también han señalado una **fase circadiana** retrasada en relación con el sueño. Por último, la variación diurna del estado de ánimo es una característica clásica de la depresión que parece estar influenciada por el sistema circadiano. Aunque el deterioro del estado de ánimo por la noche es típico en personas sin depresión, en el caso de los pacientes depresivos los síntomas tienden a ser más graves por la mañana. La estabilización de estos ritmos, mediante tratamientos cronobiológicos (desarrollados más adelante en este capítulo), se ha asociado con mejoras significativas en la sintomatología.

Los episodios depresivos pueden presentar características particulares que los diferencian de su presentación clásica (con características melancólicas, mixtas, de inicio en el periparto, con patrón estacional, entre otras). A los episodios depresivos que inician en el periparto se los suele denominar *depresión posparto* (ver capítulo 9). La depresión posparto es un trastorno frecuente que afecta a alrededor del 10 % de la población, pero puede afectar hasta el 30 % de las mujeres de países en desarrollo. Este trastorno se manifiesta con los síntomas clásicos de la depresión, acompañados de una intensa ansiedad y una preocupación excesiva por la salud del recién nacido. La madre suele sentir culpa o desesperanza y se percibe como incapaz de atender al bebé. Estos estados se acompañan de cansancio físico, irritabilidad, insomnio, y pérdida de interés y libido. Su inicio ocurre entre las cuatro y las seis primeras semanas después del parto y tiende a alcanzar su pico máximo durante el primer año posparto. Algunas estimaciones plantean que el 50 % de los episodios de depresión posparto comienzan en realidad antes del parto. Las madres en el posparto experimentan un sueño más fragmentado, menos eficiente y más corto en comparación con el período previo. El sueño materno perturbado, además, se ha asociado con percepciones más negativas de la relación madre-infante.

Asimismo, las alteraciones del sueño en el posparto se vinculan con deterioros en el bienestar emocional, físico y metabólico de la madre.

Por otra parte, un ejemplo paradigmático de la asociación entre la depresión y los **ritmos biológicos** se evidencia en la depresión con patrón estacional. La **depresión estacional** se caracteriza por la aparición y remisión de los episodios de depresión en determinados momentos del año. En la mayoría de los casos, los episodios comienzan en otoño o invierno y remiten en primavera. Los episodios de depresión que se producen según un patrón estacional con frecuencia se caracterizan por un aumento de la energía y el peso, sobrealimentación y anhelo de carbohidratos. Esta forma de depresión está asociada con alteraciones en el sistema circadiano debido a la reducción de la luz solar. La prevalencia aumenta con la latitud y las personas más jóvenes tienen mayor riesgo de presentar episodios depresivos en invierno. En relación con el sueño, las personas con depresión estacional suelen presentar hipersomnia, baja eficiencia, reducción en su duración y mayor inercia de sueño.

Basados en la extensa evidencia que relaciona la depresión con disrupciones circadianas y de sueño, Joanne Carpenter *et al.* proponen, en 2021, la existencia de un nuevo subtipo de depresión denominado **depresión circadiana**. Este subtipo se caracterizaría por perturbaciones en el **ciclo sueño-vigilia**, sensación persistente de cansancio, reducción de la movilidad, incremento del apetito o del peso corporal y la presencia de síntomas somáticos como cefaleas, problemas gastrointestinales y dolores musculares o articulares. Este trastorno tendría un inicio temprano, fenómenos sugestivos de bipolaridad, una respuesta deficiente a los medicamentos antidepresivos convencionales y trastornos cardiometabólicos e inflamatorios concurrentes. Según los autores, esta presentación incluiría a los pacientes cuya sintomatología surge como consecuencia de la desregulación circadiana, lo que los convertiría en un grupo objetivo para los tratamientos cronobiológicos.

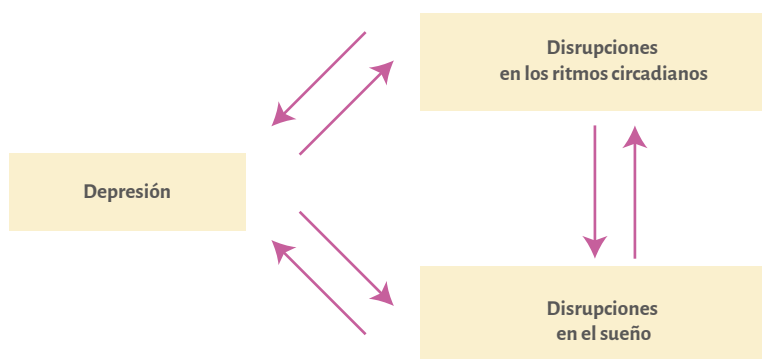


Figura 1. Modelo de la relación entre la depresión, los ritmos circadianos y el sueño

Fuente: elaboración propia.

ALEATORIZACIÓN MENDELIANA COMO HERRAMIENTA PARA COMPRENDER ESTAS ASOCIACIONES

La mayoría de las investigaciones en este campo ha empleado métodos epidemiológicos observacionales, analizando los fenómenos tal como ocurren de forma natural sin intervenir de forma directa en las variables estudiadas, por lo que aún se desconoce si estas asociaciones son causales. Estos estudios no pueden establecer conclusiones acerca de la causalidad sobre todo por dos motivos: la dificultad para descartar la influencia de factores no evaluados y la posibilidad de la existencia de causalidad inversa. Por ejemplo, diversos estudios han demostrado que las personas vespertinas reportan más síntomas depresivos que las personas matutinas. Sin embargo, esto podría explicarse por la presencia de factores de confusión (como los factores de riesgo comunes entre la vespertinidad y la depresión que no fueron analizados) o por la existencia de causalidad inversa (por ejemplo, la depresión modifica las **preferencias circadianas**). Estas limitaciones se pueden mitigar mediante el uso de herramientas de la epidemiología genética, como la aleatorización mendeliana.

La aleatorización mendeliana se basa en el uso de variantes genéticas comunes (presentes en por lo menos el 1 % de la población), usualmente polimorfismos de nucleótido simple (SNP, por sus siglas en inglés para *single nucleotide polymorphism*), como variables instrumentales para examinar la relación entre un factor de riesgo y un resultado (por ejemplo, la susceptibilidad a un trastorno como la depresión). Los SNP son cambios entre dos

bases en una secuencia de ADN, que, si difieren entre dos individuos, pueden conducir a una variación fenotípica. De esta manera, es posible usar SNP asociados con un fenotipo en particular (variable instrumental) mediante estudios de asociación del genoma completo, en lugar del factor de riesgo en sí mismo, para examinar su asociación con un resultado (figura 2, para un esquema de la aleatorización mendeliana).

Los estudios de aleatorización mendeliana han crecido de manera constante a medida que las variantes genéticas asociadas de manera confiable con diferentes fenotipos han aumentado en la última década, gracias a la proliferación de los estudios de asociación del genoma completo. Estos estudios prueban millones de variantes genéticas para su asociación con un rasgo determinado, lo que hace que encontrar polimorfismos genéticos para utilizar en estudios de aleatorización mendeliana sea posible.

Para poder desarrollar este tipo de investigaciones, la ciencia moderna ha entrado en una era de *big data* valiéndose de las innovaciones recientes en biotecnología que permiten caracterizar variantes genéticas y fenotípicas con enorme precisión. Así, bases de datos a gran escala hacen posible este tipo de análisis. El uso de este tipo de herramientas se presenta, entonces, como un método novedoso para solventar las dificultades que presenta la epidemiología observacional (por ejemplo, la imposibilidad de inferir causalidad). La aleatorización mendeliana permite no solo establecer si las asociaciones estudiadas son causales, sino también su magnitud y direccionalidad. Sin embargo, la aleatorización mendeliana no es el único método que permite establecer causalidad, por ello deben utilizarse otros métodos causales con fines de replicación y triangulación.

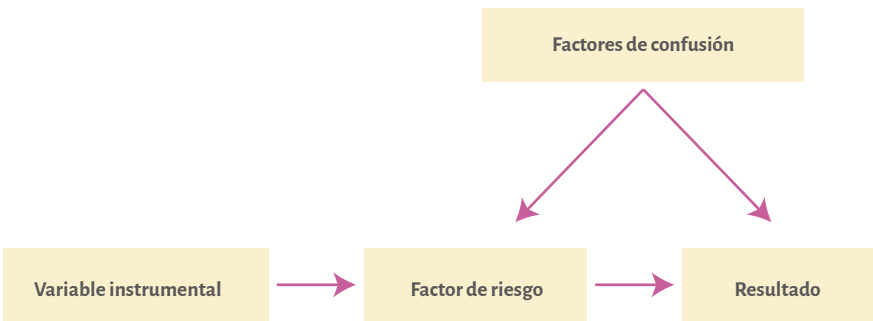


Figura 2. Esquema de la aleatorización mendeliana

Fuente: elaboración propia.

En los últimos años han aumentado significativamente los estudios que utilizan aleatorización mendeliana para analizar la asociación entre los ritmos circadianos, el sueño y la depresión. Sin embargo, este campo de estudio todavía es reciente y los resultados reportados hasta el momento son variados. A la fecha, algunos estudios han detectado asociaciones bidireccionales entre la depresión y el insomnio. En esta línea, un estudio reciente que surge de la colaboración entre investigadores de Uruguay y el Reino Unido confirmó una asociación bidireccional entre la depresión y los síntomas de insomnio. A su vez, se reveló una asociación bidireccional entre la duración del sueño y la depresión. En cuanto a la asociación entre preferencias circadianas y depresión, algunos estudios han encontrado que el riesgo de depresión es menor en personas con preferencias matutinas. También se ha reportado que la depresión aumenta el riesgo de siestas diurnas, apnea del sueño y otros trastornos del sueño. Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociaciones causales entre interrupciones circadianas y de sueño con la depresión.

Muy pocas investigaciones han indagado la asociación entre variables circadianas, de sueño y la depresión posparto utilizando aleatorización mendeliana. Los estudios publicados al momento han reportado que el insomnio y las duraciones de sueño cortas serían factores de riesgo de este trastorno. Sin embargo, otros estudios no encontraron asociaciones entre el insomnio y la depresión posparto.

Es relevante destacar que la mayoría de estos estudios evalúan las variables circadianas y del sueño a través de preguntas de autorreporte, por lo que es importante que futuras investigaciones repliquen estos resultados con métodos objetivos como la **actimetría**. A su vez, según nuestro conocimiento, la aleatorización mendeliana aún no se ha utilizado para investigar la relación entre la depresión estacional, los ritmos circadianos y el sueño. Los escasos estudios hechos hasta la fecha, junto con su gran potencial, destacan la necesidad de continuar investigando estas asociaciones mediante la aleatorización mendeliana.

MODELOS CRONOBIOLOGICOS DE LA DEPRESIÓN

Diversos modelos se han elaborado para explicar el vínculo entre la depresión y las interrupciones circadianas y de sueño. El modelo desarrollado por Thomas Wehr y Anna Wirz-Justice en 1981, denominado *modelo de coincidencia interna*, sostiene que la diferencia de fase entre el reloj circadiano y el

ciclo sueño-vigilia es depresogénica. Según los autores, la depresión ocurre entonces cuando los osciladores circadianos están desfasados en comparación con los **Zeitgeber** ambientales. Esto podría deberse a que las personas con depresión duermen en momentos inadecuados para su **reloj biológico**, similar a los trabajadores por turnos que duermen durante el día. Esta hipótesis se basa en evidencia que demuestra que adelantar el sueño puede mejorar el estado de ánimo. Además, según el modelo, la depresión puede ocurrir cuando otros ritmos circadianos (por ejemplo, la secreción de melatonina y la temperatura corporal) se desfasan entre ellos.

Por otra parte, un modelo propuesto por Alexander Borbély en 1987, quien desarrolló el modelo de los dos procesos de regulación del sueño, sugiere que en pacientes con depresión el nivel del proceso homeostático (proceso S), que se relaciona con el aumento de la presión de sueño, no alcanza el nivel normal durante la vigilia. Esto resulta en problemas de sueño, como un aumento de su latencia, una reducción de la latencia del inicio del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés para *rapid eye movements*) y deficiencias en el sueño de ondas lentas (no REM) (ver capítulo 5). El modelo se respalda en evidencia que demuestra que la privación del sueño puede tener efectos antidepresivos al aumentar el impulso homeostático para el sueño.

Por último, la hipótesis de los ritmos sociales en la depresión, propuesta por Cindy Ehlers, Ellen Frank y David Kupfer a finales de la década del ochenta, sugiere que las alteraciones en los ritmos sociales pueden contribuir a la depresión al desincronizar los ritmos circadianos. Las alteraciones en los ritmos sociales, como los horarios de ingesta o las actividades laborales en horarios inadecuados para el reloj, afectarían negativamente el estado de ánimo. La terapia de ritmos sociales e interpersonales (desarrollada más adelante en este capítulo) se basa en esta hipótesis y busca regular estos ritmos para mejorar los síntomas depresivos.

TERAPIAS CRONOBIOLOGICAS PARA LA DEPRESIÓN

Aunque es necesario determinar si las asociaciones entre los ritmos circadianos, el sueño y la depresión son causales, y entender los mecanismos subyacentes, no cabe duda de la existencia de un vínculo profundo entre ellos. A su vez, la evidencia es consistente en cuanto a la eficacia de diversas **cronoterapias** en el tratamiento de la depresión. El objetivo de la cronoterapia es optimizar los tratamientos teniendo en cuenta los ritmos

circadianos y el ciclo sueño-vigilia. Las terapias cronobiológicas pueden utilizarse combinadas, tanto entre sí como con antidepresivos u otras terapias para la depresión, con el fin de potenciar los efectos terapéuticos. A continuación, se mencionan algunas cronoterapias propuestas para el tratamiento de la depresión.

Una de las cronoterapias más estudiadas para el tratamiento de la depresión es la **fototerapia**, en un principio desarrollada para la depresión con patrón estacional. Sin embargo, la eficacia de la luz no se limita a este tipo de depresión, también ha demostrado ser un antidepresivo eficaz en la depresión no estacional. El dispositivo estándar en esta terapia son cajas de luz, las cuales suelen emitir una intensidad de 10.000 lux (lo que equivale a la intensidad de la luz diurna sin exposición directa al sol) a una distancia de alrededor de 30 cm. Estas cajas deben estar equipadas con una pantalla de difusión inclinada hacia abajo y un filtro UV. El momento óptimo para la exposición a la luz debe ser ajustado individualmente, ya que los ritmos circadianos y los ciclos sueño-vigilia pueden variar entre las personas. Se ha demostrado que cuando la fototerapia se utiliza como adyuvante a los antidepresivos puede acelerar y potenciar su respuesta antidepresiva. Asimismo, la fototerapia ofrece una alternativa valiosa para quienes rechazan, resisten o no pueden tolerar la medicación.

Por otra parte, la terapia interpersonal y de ritmos sociales se centra en abordar los problemas interpersonales y los ritmos sociales alterados con el objetivo de estabilizar los procesos biológicos subyacentes. Al comienzo se trabaja en la identificación de las fuentes de disrupción circadiana. Luego, la terapia se enfoca en que el paciente logre estabilizar las señales sociales, de modo que ejecute actividades diarias rutinarias a la misma hora cada día, manteniendo en particular un ciclo sueño-vigilia estable. Estas actividades, cuando se desarrollan de manera regular, tienen la capacidad de sincronizar los ritmos biológicos. La implementación de ritmos sociales estables ha demostrado ser un tratamiento profiláctico de los episodios depresivos, sobre todo durante las fases de remisión.

Por último, existe evidencia de que la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), tratamiento de primera línea para el trastorno de insomnio y el insomnio crónico, podría utilizarse para reducir los síntomas depresivos en personas con depresión. Esta terapia incluye en general tres técnicas principales (el control de estímulos, la restricción del sueño y la **higiene del sueño**) en conjunto con la terapia cognitiva. El control de estímulos incluye restringir los comportamientos en el dormitorio solo al sueño y las relaciones sexuales, limitar el tiempo que se pasa despierto en el dormitorio, asegurar que la cama y su entorno estén estrechamente

asociados con el sueño, y garantizar que el paciente se acueste y se levante a la misma hora cada día. La restricción del sueño requiere que el paciente limite el tiempo que pasa en la cama a su duración de sueño promedio, evaluado de manera prospectiva mediante diarios de sueño. La higiene del sueño implica que el paciente implemente un conjunto de instrucciones diseñadas para ayudarlo a mantener buenos hábitos de sueño. Por último, la terapia cognitiva ayuda a los pacientes a reevaluar y desafiar sus creencias relativas al dormir para reducir el esfuerzo relacionado con el sueño. También aborda problemas que contribuyen a la vigilia nocturna, como preocupaciones o pensamientos rumiativos, por lo general presentes en personas con depresión.

CONCLUSIONES

La depresión es un trastorno de salud mental complejo y multicausal que afecta a un porcentaje significativo de la población. A pesar de los avances en la investigación de este trastorno, aún no se comprenden a cabalidad sus causas, y los tratamientos existentes no siempre alcanzan a quienes los necesitan. En este contexto, el estudio de las disrupciones circadianas y de sueño en personas con depresión ha suscitado un creciente interés a nivel mundial. La evidencia disponible sugiere que estas alteraciones pueden predisponer, precipitar y perpetuar el trastorno. Sin embargo, aún no está claro si estas asociaciones son causales. La aleatorización mendeliana ofrece un potencial considerable para responder estas preguntas, pero su aplicación efectiva requiere contar con datos genéticos y de salud de un gran número de personas. En nuestro país, la obtención de estos datos es crucial para generar evidencia contextualizada. A su vez, es imperante integrar la evidencia acumulada desde la cronobiología para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión en la población uruguaya.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ASARNOW, L. D., SOEHNER, A. M., y HARVEY, A. G. (2014). Basic sleep and circadian science as building blocks for behavioral interventions: a translational approach for mood disorders. *Behavioral Neuroscience*, 128(3), 360-370.
- CARPENTER, J. S., CROUSE, J. J., SCOTT, E. M., NAISMITH, S. L., WILSON, CH., SCOTT, J.,... HICKIE, I. B. (2021). Circadian depression: a mood disorder phenotype. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 126, 79-101.
- DAVEY SMITH, G., y EBRAHIM, S. (2003). 'Mendelian randomization': can genetic epidemiology contribute to understanding environmental determinants of disease? *International Journal of Epidemiology*, 32(1), 1-22. <https://doi.org/10.1093/ije/dyg070>
- GERMAIN, A., y KUPFER, D. J. (2008). Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 23(7), 571-585.
- WIRZ-JUSTICE, A. (2011). The implications of chronobiology for psychiatry. *Psychiatric Times*, 28(10), 56-61. Recuperado de <https://www.psychiatrictimes.com/view/implications-chronobiology-psychiatry>
- WOOTTON, R. E., JONES, H. J., y SALLIS, H. M. (2022). Mendelian randomisation for psychiatry: how does it work, and what can it tell us? *Molecular Psychiatry*, 27(1), 53-57. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01173-3>
- ZAKI, N. F., SPENCE, D. W., BAHAMMAM, A. S., PANDI-PERUMAL, S. R., CARDINALI, D. P., y BROWN, G. M. (2018). Chronobiological theories of mood disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 268(2), 107-118.

LA DIMENSIÓN CIRCADIANA EN LA MEDICINA Y LA SALUD RESPIRATORIA

ANA MUSETTI¹

MARIANA KSIAZENICKI²

En las últimas décadas, la **salud circadiana** ha cobrado relevancia debido al papel de los **ritmos circadianos** en la regulación de múltiples funciones fisiológicas y en el mantenimiento de la homeostasis, tanto a nivel celular como sistémico. Estos ritmos están regulados por una compleja red de **relojes biológicos** que modulan procesos fundamentales (ver capítulo 1). A pesar del notable avance en la comprensión de estos ritmos, su aplicación en la práctica clínica sigue siendo limitada. El objetivo de este capítulo es resaltar la importancia del conocimiento científico actual y promover la adaptación de los tratamientos a los **ritmos biológicos** individuales a fin de mejorar la salud respiratoria y la eficacia terapéutica.

169

INTRODUCCIÓN

El sistema respiratorio está profundamente influenciado por los ritmos circadianos en una relación biunívoca y compleja que dificulta discernir si las alteraciones circadianas son causa o consecuencia de alguna de las patologías respiratorias. Por un lado, diversos estudios han demostrado que múltiples aspectos de la función respiratoria siguen patrones circadianos, con fluctuaciones significativas en la función pulmonar, la resistencia de las vías aéreas superiores e inferiores, y el intercambio gaseoso. Estas variaciones diarias contribuyen a que las manifestaciones clínicas

1 Laboratorio de Función Respiratoria, Unidad Académica de Neumología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar).

2 Laboratorio de Función Respiratoria, Unidad Académica de Neumología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar.

de las enfermedades respiratorias también cambien a lo largo del día. Por otro lado, existen los trastornos respiratorios específicamente relacionados con el **sueño**, la conducta con regulación circadiana más conspicua y estudiada en el ser humano.

INFLUENCIA DE LOS RITMOS CIRCADIANOS EN LA FUNCIÓN RESPIRATORIA

El tono de los músculos dilatadores de la faringe sigue un patrón diario y disminuye durante el sueño, lo que aumenta la susceptibilidad al colapso de la vía aérea en ese momento. Esta reducción del tono muscular es un factor clave en la patogénesis de la **apnea obstructiva del sueño** (AOS). Durante el sueño, el control neuromuscular de la vía aérea superior se debilita, lo que agrava los episodios de apnea y contribuye tanto a la **hipoxia** intermitente como a la **fragmentación del sueño**. Además, la resistencia al flujo aéreo aumenta durante la noche, lo que puede manifestarse clínicamente en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Factores como el pico nocturno de **melatonina**, la posición supina y el descenso de la temperatura ambiental también contribuyen a este fenómeno.

Múltiples procesos asociados a la función respiratoria ocurren con ritmicidad circadiana, como, por ejemplo, el aclaramiento mucociliar. Durante la noche, aumenta la producción de *mucus* y la actividad ciliar disminuye, lo que reduce la capacidad de eliminar secreciones de las vías respiratorias. En pacientes con enfermedades respiratorias, este fenómeno puede exacerbar los síntomas nocturnos, como la tos y la disnea. También los mediadores inflamatorios, como las citoquinas IL-6 y TNF- α , presentan oscilaciones circadianas, con niveles más altos durante la noche y las primeras horas de la mañana. Esta variabilidad contribuye a la exacerbación nocturna de enfermedades respiratorias inflamatorias, como el asma, donde se observa un aumento de la inflamación de la vía aérea y de la broncoconstricción durante la madrugada. Por otro lado, la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1s) alcanzan sus niveles más bajos durante la noche y las primeras horas de la mañana. Esta variación puede intensificar los síntomas respiratorios en pacientes con asma y EPOC en ese horario.

Con base en estos conocimientos, ajustar la administración de la medicación a la fase circadiana adecuada puede mejorar los resultados

terapéuticos. La administración de corticoides y broncodilatadores adaptada a la **cronobiología** se basa en sincronizar la terapia con los ritmos circadianos naturales del cuerpo de cada paciente, lo que optimiza el control de los síntomas respiratorios, reduce algunos efectos secundarios y mejora la eficacia del tratamiento.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

El sueño es cada vez más reconocido como un componente integral de la salud cardiorrespiratoria. Recientemente, se ha enfatizado la importancia de la duración del sueño como un comportamiento saludable para alcanzar una salud cardiovascular óptima, integrando los *life's essential 8* de la American Heart Association, que son ocho medidas clave para mejorar y mantener la salud cardiovascular. Las patologías del sueño están asociadas con la obesidad, así como con enfermedades cardiovasculares y metabólicas, en tanto la **disrupción circadiana** altera la armonía fisiológica y aumenta el riesgo de desarrollar diversas patologías. Existen múltiples aspectos que determinan y favorecen esta situación, como el **jet lag social**, la calidad y las horas de trabajo, y el trabajo por turnos. Sorprendentemente, el sueño es uno de los estados más desatendidos, incluso por el personal de salud. En entornos de enfermedad y hospitalización, el sueño rara vez se considera parte del cuidado integral. La fragmentación del sueño y su mala calidad, debido a ruidos, luces o interrupciones, es una práctica común que ignora los efectos negativos sobre la evolución del paciente, la efectividad de los tratamientos y la calidad de la recuperación. A la luz del conocimiento actual, resulta imperativo difundir con énfasis la importancia del sueño, así como generar prácticas eficaces y respetadas que favorezcan la mejora de los resultados clínicos.

Los trastornos del sueño son comunes y tienen repercusiones significativas en la salud y la calidad de vida. Según la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño 3 (ICSD, por sus siglas en inglés para *Classification of Sleep Disorders*), se distinguen varias categorías, entre ellas el **insomnio**, los **trastornos respiratorios del sueño**, la **hipersomnia** central, los trastornos del ritmo circadiano sueño-vigilia (ver capítulo 1), las parasomnias y los trastornos del movimiento relacionados con el sueño. En este capítulo, se hará especial énfasis en los trastornos respiratorios del sueño, de los que la AOS es el subtipo más común.

La AOS es el tipo más común de trastornos respiratorios del sueño. Se caracteriza por episodios repetidos de colapso (total o parcial) de la vía aérea orofaríngea, lo que determina un fraccionamiento del sueño asociado a microdespertares o episodios de desaturación de oxígeno y reoxigenación intermitentes. Estos eventos recurrentes durante todas las noches generan un sueño no reparador, que impacta negativamente en la salud, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida.

Desde el punto de vista clínico, los síntomas de la AOS se pueden agrupar en síntomas diurnos, nocturnos y del despertar. Los síntomas diurnos más frecuentes son la somnolencia diurna excesiva, la fatiga crónica, el deterioro cognitivo y los trastornos del estado de ánimo. Los síntomas nocturnos más frecuentes son el ronquido patológico, las apneas presenciadas y la nicturia. Al momento del despertar, los síntomas más característicos son la sensación de sueño no reparador, cefaleas matinales y, a veces, confusión.

La AOS tiene amplias consecuencias sobre los ritmos circadianos, el sueño, la función cardiovascular y el metabolismo, que se resumen a continuación.

Disrupción circadiana

Se ha demostrado que la expresión de los **genes reloj** está alterada en los pacientes con AOS, con patrones diarios *arrítmicos* en algunos de ellos (BMAL1, CLOCK, CRY1, PER3). Estos genes interactúan en forma bidireccional con el factor inducible por hipoxia (HIF1 α), que es clave en la respuesta del organismo a la hipoxia.

Los episodios de hipoxia y reoxigenación alteran o interrumpen procesos regulados por la expresión de estos genes. A su vez, están influenciados por características individuales como la edad, la condición física y la respuesta individual de activación simpática frente a la hipoxia, lo que explicaría la variabilidad de respuesta individual (desarrollar enfermedades cardiovasculares o no desarrollarlas) ante la misma noxa. Algunos estudios sugieren que la expresión de genes circadianos como PER3 y CRY1 (disminución significativa en los niveles de expresión a medianoche en pacientes con AOS severa) podría considerarse una herramienta para predecir la severidad de la AOS. La respuesta al tratamiento con CPAP también es variable en la expresión de los genes (CRY1 y PER3). De todas maneras,

se requieren más estudios para relacionar, comprender y personalizar el tratamiento de acuerdo con estas variables.

Alteración del ciclo sueño-vigilia

La AOS produce fragmentación del sueño vinculada a los microdespertares (*arousals*), que interfiere con la arquitectura normal del sueño y provoca una reducción porcentual del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, por sus siglas en inglés para *rapid eye movements*) y del sueño lento o no REM (NREM) profundo (ver capítulo 5). Se ha demostrado que el nivel del esfuerzo inspiratorio es un determinante crucial para inducir microdespertares durante el sueño. Este estímulo detectado por los mecanorreceptores de la vía aérea es el principal determinante de los microdespertares y es aún más influyente que la hipoxia o la hipercapnia. Sin embargo, la hipoxia intermitente adquiere jerarquía sobre todo en las consecuencias metabólicas y cardiovasculares a largo plazo.

Episodios de hipoxia y reoxigenación recurrentes

La AOS conlleva episodios repetidos de hipoxia y reoxigenación que favorecen un estado de estrés oxidativo, que contribuye a las repercusiones cardíacas y cerebrovasculares características de la enfermedad. Los episodios de hipoxia intermitente actúan como un potente factor de estrés para el organismo que deviene en aumento de la inflamación sistémica (liberación de citoquinas proinflamatorias) y deterioro de la función endotelial. Todos estos factores reafirman el potencial factor de riesgo cardiovascular de la AOS. La hipoxia activa los quimiorreceptores periféricos y se desencadena la respuesta simpática que genera aumento de la frecuencia cardíaca, vasoconstricción y aumento de la presión arterial. La hipertensión nocturna puede persistir durante el día, por lo que se reconoce a la AOS como un factor etiológico de la hipertensión arterial.

Alteración de la secreción hormonal

La AOS se acompaña de distorsiones de los patrones de secreción de diversas hormonas directa o indirectamente relacionadas con los ritmos circadianos. Los microdespertares y la activación simpática de la AOS alteran la secreción de melatonina, hormona clave como mensajera temporal circadiana en la regulación del sueño. Esta alteración de los patrones de secreción de melatonina puede indicar alteraciones del **sistema circadiano**,

que a su vez perpetúan la fragmentación del sueño y la somnolencia diurna propios de la AOS. La AOS también se asocia con un aumento de los niveles nocturnos de **cortisol** (hormona relacionada con el estrés). Los ascensos de cortisol en la noche desorganizan el sistema circadiano y distorsionan el sueño. Se ha demostrado su asociación con un mayor riesgo de hipertensión arterial, resistencia a la insulina, diabetes y obesidad. Por otra parte, el decrecimiento de los episodios de sueño lento profundo observada en pacientes con AOS determina una disminución en la secreción de la hormona de crecimiento (que se produce especialmente en esta etapa del sueño), con la subsecuente alteración del metabolismo y la regeneración tisular. El sueño fraccionado también desorganiza el balance hormonal del control del hambre y la saciedad. La leptina, que inhibe el apetito, se encuentra disminuida en pacientes con AOS, mientras que la grelina, que acrecienta el apetito, se encuentra aumentada, lo que favorece la tendencia a la obesidad. Por último, la AOS se asocia a un mayor riesgo de resistencia a la insulina y al desarrollo de diabetes tipo 2, relacionado con los niveles de cortisol elevados y con la activación intermitente del tono simpático.

ALTERACIONES DEL RITMO CIRCADIANO VINCULADAS A LA HIPOXIA

Las enfermedades respiratorias, con independencia de su etiología, pueden determinar insuficiencia respiratoria (IR), caracterizada por un descenso de los niveles de oxígeno (hipoxia) con dióxido de carbono normal (IR tipo 1) o aumentado (IR tipo 2). De acuerdo con el tiempo en que se desarrolla, la IR puede dividirse en aguda o crónica. La hipoxia, tanto intermitente como mantenida, interfiere en las oscilaciones de la temperatura corporal y en la liberación de cortisol y melatonina. La repercusión en los diferentes órganos y sistemas es variable, de acuerdo con la severidad y las características endógenas de cada persona.

La hipoxia estimula la actividad del $HIF1\alpha$, que es un factor clave en la regulación del reloj circadiano y en la adaptación fisiológica a la hipoxia sostenida, como la que se experimenta en estadias prolongadas en la altura, o en la adaptación a patologías generadoras de hipoxia. El factor $HIF1\alpha$ activa genes involucrados en una variedad de respuestas celulares a la hipoxia, incluyendo la angiogénesis, la supervivencia celular, cambios en el metabolismo, vías de reparación celular y disfunción mitocondrial. De esta manera, se genera una compleja red de interacciones entre la hipoxia,

los ritmos celulares, el envejecimiento y la enfermedad. Existen estudios dirigidos a descifrar estas interacciones para retrasar o prevenir la aparición de enfermedades.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS Y FUTURAS INVESTIGACIONES

La incorporación sistemática de la cronobiología en la práctica clínica puede transformar el manejo de diversas patologías. Es crucial valorar la importancia de mantener la sincronía de los ritmos biológicos como un componente esencial en la prevención y tratamiento de enfermedades. La desincronización de estos ritmos, ya sea por factores ambientales, trastornos del sueño u otras enfermedades, puede favorecer el desarrollo de enfermedades crónicas o disminuir la efectividad de los tratamientos (ver capítulo 1). Fomentar la estabilidad y el fortalecimiento de los ritmos biológicos es un recurso terapéutico actualmente subestimado en el manejo de las enfermedades respiratorias y sistémicas.

Investigaciones futuras deben centrarse en comprender mejor cómo la alineación circadiana puede mejorar los resultados clínicos, explorando no solo la **cronoterapia**, sino también la influencia de intervenciones no farmacológicas, como la exposición a la luz natural, la modulación del sueño y la sincronización de los horarios de alimentación y ejercicio físico con el reloj biológico del paciente. Este enfoque integrativo ofrece una herramienta poderosa orientada a optimizar la recuperación, reducir la incidencia de complicaciones prevenibles y mejorar la calidad de vida de los pacientes, redefiniendo así los objetivos del cuidado en la medicina.

El estudio y tratamiento de los trastornos del sueño requiere la participación de centros de tercer nivel de salud que cuenten con equipamiento, tecnología y recursos humanos capaces de brindar un diagnóstico y tratamiento adecuados. En el Hospital de Clínicas de la Universidad de la República, los estudios del sueño se iniciaron en 1990 en el Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria en pacientes con obesidad mórbida, y este comienzo dio lugar al desarrollo de lo que luego se denominaría Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño. Desde el inicio se concibió de forma multidisciplinaria con la participación activa de las cátedras de Fisiopatología, el Departamento de Neurofisiología, la Facultad de Odontología, las licenciaturas en Neumocardiología y Neurofisiología, así como de diferentes especialidades médicas. En la actualidad, la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño asiste a un importante número de

pacientes en forma interdisciplinaria, lo que permite adaptar los tratamientos a la patología de cada uno. El enfoque interdisciplinario y la integración de la medicina circadiana a nuestra unidad implicarían un enorme aporte en el conocimiento, estudio y tratamiento de los pacientes.

CONCLUSIONES

Los ritmos circadianos ejercen una influencia profunda sobre el organismo, modulando tanto su estructura como su función. La integración del conocimiento circadiano en la práctica clínica tiene el potencial de mejorar significativamente el manejo de las enfermedades respiratorias y permite una personalización de los tratamientos que podría reducir las complicaciones asociadas a la desincronización circadiana. La medicina circadiana ofrece una plataforma innovadora para la mejora del cuidado respiratorio y subraya la necesidad de adaptar las intervenciones terapéuticas a los ciclos biológicos inherentes del organismo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- BELLOIR, J., MAKAREM, N., y SHECHTER, A. (2022). Sleep and circadian disturbance in cardiovascular risk. *Current Cardiology Reports*, 24(12), 2097-2107.
- CASTILLEJOS-LÓPEZ, M., ROMERO, Y., VARELA-ORDOÑEZ, A., FLORES-SOTO, E., ROMERO-MARTINEZ, B. S., VELÁZQUEZ-CRUZ, R.,... AQUINO-GÁLVEZ, A. (2023). Hypoxia induces alterations in the circadian rhythm in patients with chronic respiratory diseases. *Cells*, 12(23), 1-21. 10.3390/cells12232724
- LIM, D. C., NAJAFI, A., AFIFI, L., BASSETTI, C., BUYSSE, D. J., HAN, F.,... WORLD SLEEP SOCIETY GLOBAL SLEEP HEALTH TASKFORCE (2023). The need to promote sleep health in public health agendas across the globe. *The Lancet. Public Health*, 8(10), e820-e826. 10.1016/S2468-2667(23)00182-2
- ŠMON, J., KOČAR, E., PINTAR, T., DOLENC-GROŠELJ, L., y ROZMAN, D. (2023). Is obstructive sleep apnea a circadian rhythm disorder? *Journal of Sleep Research*, 32(4), 1-20. 10.1111/jsr.13875
- YANG, M.-Y., LIN, P.-W., LIN, H.-C., LIN, P.-M., CHEN, I.-Y., FRIEDMAN, M.,... LIN, S.-F. (2019). Alternations of circadian clock genes expression and oscillation in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1-11. 10.3390/jcm8101634
- ZHANG, L., LI, G., BAO, Y., y LIU, M. (2024). Role of sleep disorders in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*, 21, 200257.

APORTES DE LA SALUD CIRCADIANA AL MUNDO DEL TRABAJO

J. MATHIAS COSENTINO¹

NURIT STOLOVAS²

FERNANDO TOMASINA³

Las condiciones y medioambiente de trabajo (CYMAT) constituyen el nexo que vincula los procesos de trabajo y los procesos de salud-enfermedad. Entre las exigencias derivadas de las CYMAT, cobran relevancia aquellas relacionadas con la organización del trabajo y en particular las referidas a los tiempos de trabajo, la duración y ubicación de la jornada, los horarios nocturnos, los turnos, las pausas, así como el tiempo de descanso. En las sociedades modernas, los imperativos económicos, de consumo, culturales, y otros, presionan para brindar servicios a disposición en cualquier momento del día, que tienden a incrementar la población trabajadora que cumple turnos nocturnos, o trabajo nocturno en forma exclusiva. Entre ellos se encuentran los servicios de salud y diferentes servicios esenciales como la seguridad, además de otros ámbitos laborales como la gastronomía, la hotelería, la industria manufacturera, los medios de comunicación, o los servicios de transporte y almacenamiento, que presentan trabajo nocturno o en turnos rotativos.

1 Grupo de Investigación en Cronobiología, Comisión Sectorial de Investigación Científica, Universidad de la República (Udelar).

2 Unidad Académica de Salud Ocupacional, Facultad de Medicina, Udelar.

3 Unidad Académica de Salud Ocupacional, Facultad de Medicina, Udelar.

LOS TIEMPOS EN EL MUNDO DEL TRABAJO

El trabajo, en particular en su forma de empleo, organiza la vida de las personas que lo llevan a cabo, ya que los tiempos asignados al trabajo condicionan los tiempos destinados para las actividades sociales. Investigaciones recientes señalan que muchas de las desigualdades en salud entre las personas que trabajan en distintas ramas de actividad se asocian con diferencias en las estrategias de organización temporal del trabajo a las que están expuestas. Se estima que entre el 10 y el 20 % de las personas que trabajan en el mundo desarrollan sus tareas en horarios no convencionales, aunque estas proporciones varían según países y ramas de actividad.

Las estrategias no convencionales de organización temporal del trabajo que se implementan con mayor frecuencia, y que peor repercuten en la seguridad y salud en el trabajo (SST), son el trabajo en turnos rotativos, nocturno, en horarios extendidos y en horarios irregulares. Se utilizan tres parámetros fundamentales para determinar si un trabajo se organiza en horarios no convencionales:

- *La regularidad en los horarios:* es muy importante que tanto los días de trabajo como los horarios de entrada y salida del empleo estén establecidos de antemano, sean respetados, y que los cambios sean informados con la antelación suficiente para no generar consecuencias negativas en sus actividades extralaborales.
- *La ubicación de la jornada laboral:* los seres humanos somos una especie diurna y, como tales, estamos predispuestos a estar activos durante el día y dormir durante la noche. Por lo tanto, trabajar en el momento del día en el que estamos predispuestos a descansar y dormir, ya sea de forma permanente o en turnos que rotan con cierta frecuencia, tiene consecuencias negativas para la seguridad y la salud de las personas que trabajan.
- *La duración de la jornada laboral:* las jornadas de trabajo extendidas son definidas por el Comité Mixto Organización Internacional del Trabajo (OIT) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como aquellas que tienen una duración semanal igual o superior a las 55 h y se consideran uno de los factores de riesgo laborales más relevantes para la SST. Según datos del propio comité, durante 2016 las jornadas de trabajo extendidas fueron el factor de riesgo laboral con mayor cantidad de muertes atribuibles en la población trabajadora del mundo, vinculándose con unas 750.000 muertes anuales. Las muertes entre 2000 y 2016 por cardiopatías y accidentes

cerebrovasculares asociados a la exposición a jornadas de trabajo extendidas aumentaron un 41 y un 19 % respectivamente. En la tabla 1 se presentan las estimaciones para nuestro país.

EXPOSICIÓN A JORNADAS DE TRABAJO EXTENDIDAS	TASA DE MUERTE	AVAD
Cardiopatía isquémica	4.3	123.7
Accidentes cerebrovasculares	4.4	129.7

Tabla 1. Estimaciones para Uruguay de la tasa de mortalidad y años de vida ajustados por discapacidad por enfermedad isquémica y accidentes cerebrovasculares, atribuibles a la exposición a jornadas de trabajo extendidas (por 100.000 habitantes) (OIT/OMS)

Fuente: elaboración propia.

Desde el punto de vista legal, en nuestro país es el empleador quien define las estrategias para organizar el trabajo a lo largo del tiempo, determinando la ubicación y la duración tanto de los días de trabajo como de los descansos. En algunos sectores, como el rural o el del comercio y la industria, existe una doble limitación de la jornada laboral: se restringe la jornada de trabajo a no más de 8 h diarias y 44 o 48 h semanales. Otra actividad con límites horarios definidos incluye al personal de los edificios en régimen de propiedad horizontal. En este caso, se define la jornada de trabajo con un máximo de 44 h semanales y 36 h consecutivas de descanso que incluyen una jornada completa de 24 h. Por otro lado, en Uruguay también existen actividades laborales con modelos de organización flexible de los tiempos de trabajo, como ocurre con los tripulantes pesqueros, quienes son remunerados por sistemas llamados *a la parte*⁴ o *mixtos*.

4 La remuneración se considera *a la parte* cuando se determina exclusiva o preponderantemente en proporción de la captura. La remuneración retribuye tanto el trabajo efectivo como los períodos a la orden, así como el trabajo diurno y el nocturno. En <https://www.impo.com.uy/bases/otras-normas-originales/SN20190813002-2019>

TRABAJO EN TURNOS Y TRABAJO NOCTURNO

Uno de los problemas vinculados a los tiempos de trabajo son los turnos, en particular, cuando el trabajo se organiza en turnos rotativos o durante el turno nocturno fijo. Con respecto al trabajo en turnos rotativos, si bien no existe una definición exacta, hay consenso de que implica arreglos en los horarios de trabajo fuera de los convencionales (entre las 06.00 y 18.00), donde las personas que trabajan suelen alternar con determinada frecuencia su horario de trabajo en turnos de mañana, de tarde y de noche. En 2015, en Uruguay fue presentado un proyecto de ley con el objetivo de regular los tiempos máximos de trabajo semanales (36 h), los descansos y ciertos servicios que se consideran afectados por este régimen de trabajo, como la alimentación y la posibilidad de hacer ejercicio físico. En la actualidad, este proyecto de ley se encuentra en la Comisión de Legislación del Trabajo y Seguridad Social de la Cámara de Representantes.

En cuanto al trabajo nocturno, en 2015, la Ley n.º 19.313 y el Decreto n.º 234/015 contemplan el trabajo nocturno en forma completa y con alcance general. En esta ley se expresa la repercusión en la salud del trabajo nocturno en su artículo 1: «Declárese que el trabajo nocturno supone un factor negativo para la salud de los trabajadores, el cual debe estar especialmente tutelado por las normas de seguridad y salud en el trabajo». La misma ley define en forma operativa al trabajo nocturno como el efectuado durante un período de más de cinco horas consecutivas, entre las 22.00 y las 06.00 del día siguiente. El trabajo nocturno recibe compensación salarial.

En relación con la organización y distribución de los turnos, en particular al sentido y a su duración, no hay suficiente acuerdo científico sobre el impacto en las personas que trabajan. Mientras algunas investigaciones han registrado mayores duraciones de sueño en sistemas de rotación lenta con respecto al sistema de rotación rápida, otras han reportado resultados opuestos. En cuanto al sentido de rotación, una ventaja de los sistemas de rotación en sentido horario es que facilitan el **sueño**, ya que promueven un atraso en su hora de comienzo, a diferencia de los antihorarios que requieren que las personas adelanten la hora en que comienza su sueño cuando cambian de turnos. Una de las desventajas de la rotación en sentido horario es que promueve el pasaje del turno de la noche (con menor carga de trabajo) al de la mañana (con mayor carga de trabajo) con consecuencias negativas para la seguridad laboral. Estudios observacionales sugieren que el sueño se prolonga durante más de 8 h en los días libres, en especial luego de los turnos más desafiantes (mañana y noche).

REPERCUSIÓN DE LA ORGANIZACIÓN TEMPORAL DEL TRABAJO EN LA SALUD Y EN LA VIDA SOCIAL DE LAS PERSONAS QUE TRABAJAN

Las estrategias de organización temporal del trabajo no convencionales inciden en la **oportunidad de sueño** de las personas que trabajan, determinada por la cantidad de tiempo y el momento (la ubicación) del día que, una vez finalizada la jornada laboral, las personas disponen para dormir. De esta manera, las personas que trabajan en horarios no convencionales, además de tener que lidiar con las dificultades propias del trabajo, deben enfrentarse a dificultades para iniciar y mantener su sueño, y reportan menores duraciones de sueño y mayores niveles de somnolencia durante sus jornadas laborales que personas que trabajan en turnos diurnos fijos. En particular, en las personas que trabajan de noche, hay cambios del ciclo circadiano y una de las alteraciones más importantes se refiere a la disminución del sueño, tanto en calidad como en cantidad. Se producen alteraciones de la fase de sueño REM (por sus siglas en inglés para *rapid eye movement*) y de la fase de sueño lento o no REM (NREM) (ver capítulo 5). Por otra parte, trabajar en el turno nocturno ocasiona un desfase en la vida social y familiar: la persona trabaja mientras el resto del grupo familiar y social descansa y, a su vez, descansa cuando el resto está en actividad.

Estas contradicciones biológicas y sociales que conlleva el trabajo nocturno desembocan con frecuencia en estrés crónico y repercuten en el bienestar con aumento de fatiga, trastornos gastrointestinales, riesgo cardiovascular y neurodegenerativo. También se generan alteraciones con la alimentación y es frecuente que se consuman comidas altas en calorías y contenido graso, así como bebidas estimulantes, lo que es un factor de riesgo adicional para alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Cabe consignar que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés para International Agency for Research on Cancer) ha señalado que la circunstancia de trabajo nocturno es un probable cancerígeno asociado al cáncer de mama en la mujer, próstata en varones, colon y recto. En la esfera de la salud mental, los trastornos del sueño y los trastornos depresivos son comunes. En cuanto al impacto en el trabajo, ocasiona un déficit cognitivo que compromete el estado de alerta, lo que conlleva un aumento en la accidentabilidad en comparación con quienes trabajan en un horario fijo diurno. Existe bibliografía que señala que las personas mayores de cincuenta años son más vulnerables a los trastornos antes mencionados, y menciona incluso el peligro de envejecimiento prematuro y el aumento de la morbilidad. Es de suma relevancia destacar que

las repercusiones al bienestar laboral provocadas por el trabajo en horarios no convencionales exponen a situaciones de riesgo tanto a la persona que trabaja como a terceras personas. Esta situación ocurre en empleos como en el sector de la salud, el transporte y la construcción, algunos de los cuales serán desarrollados en este capítulo.

Cuando los problemas del **ciclo sueño-vigilia** relacionados con los horarios de trabajo se vuelven crónicos (duran un mínimo de tres meses), la persona que trabaja cumple con los criterios para el trastorno del sueño del trabajo por turnos (SWSD, por sus siglas en inglés para *shift work sleep disorder*) (ver capítulo 1), que es un trastorno del **ritmo circadiano** sueño-vigilia, según la clasificación internacional de los trastornos del sueño. En la *CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad* de la OMS (2024)—última edición de la clasificación internacional de enfermedades—, se integra un nuevo capítulo que contiene los trastornos del sueño y de la vigilia que antes se ubicaban en los capítulos respiratorio, de neurología o salud mental. El SWSD se caracteriza por **insomnio** o somnolencia excesiva que se producen como resultado de los turnos de trabajo que se superponen con todos o una parte de los períodos de sueño nocturno convencionales. El trastorno también se asocia con una reducción del tiempo total de sueño. Los síntomas deberían persistir durante al menos varios meses y provocar una angustia significativa o un impedimento mental, físico, social, ocupacional o académico. Desde el enfoque de género, hay que destacar el impacto en la salud sexual y reproductiva de la mujer, debido a que las alteraciones en el ritmo circadiano han sido relacionadas con desórdenes menstruales, abortos espontáneos y parto prematuro.

EL CRONOTIPO COMO MODULADOR DEL IMPACTO DE LOS TURNOS DE TRABAJO SOBRE LA SEGURIDAD Y LA SALUD

El impacto de los horarios de trabajo sobre la SST, en especial el trabajo en turnos rotativos, está modulado por factores biológicos, sociales y comportamentales que inciden sobre la respuesta de las personas que trabajan a la privación de sueño y a tener que dormir en momentos en los cuales se promueve la vigilia. Entre estos se destaca el **cronotipo**, reconocido por su capacidad de influir en la adaptabilidad individual al trabajo nocturno y en turnos rotativos. Durante el trabajo en el turno de la noche los trabajadores con cronotipos vespertinos tienden a dormir más tiempo, experimentan menos desajustes circadianos, cometen menor cantidad

de errores y obtienen un mejor desempeño que aquellos con cronotipo matutino. Por otro lado, los resultados son opuestos cuando se analizan las actividades durante el turno de la mañana, donde los trabajadores con cronotipo vespertino duermen menos, experimentan más desajustes circadianos, cometen mayor cantidad de errores y se desempeñan peor que los trabajadores con cronotipo matutino.

Para alcanzar duraciones de sueño adecuadas en turnos de trabajo que comienzan muy temprano en la mañana (por ejemplo, a las 06.00) es imprescindible poder adelantar el comienzo del sueño la noche previa a la jornada laboral. Esto es sumamente desafiante para las personas con cronotipo vespertino, ya que, por más que se acuesten temprano, fracasan en su intento de dormirse debido a que su ritmo circadiano aún promueve la vigilia. Por otro lado, se espera que, al finalizar la jornada de trabajo en el turno nocturno (entre las 06.00 y las 08.00), las personas duerman al llegar a sus hogares. Esto implica un gran desafío para trabajadores y trabajadoras con cronotipos matutinos, cuyo ritmo circadiano, a esa hora del día, ya está promoviendo la vigilia. Por esta razón, luego de haber trabajado en la noche, demoran mucho tiempo en dormirse, más allá de estar acostados y de sentirse somnolientos.

Atendiendo a estas características, una planta siderúrgica alemana que organiza su trabajo con turnos alternados diseñó un sistema de rotación basado en el cronotipo de su plantilla de trabajadores. A grandes rasgos, este sistema evita que las personas que trabajan con cronotipos extremos (muy matutinos o muy vespertinos) desarrollen sus tareas en el turno que les resulta más desafiante (trabajadores muy matutinos evitan trabajar en el turno nocturno, y viceversa). Una vez implantado este nuevo sistema, se obtuvieron muy buenos resultados: una reducción generalizada del **jet lag social** de una hora, aumento de la satisfacción y el tiempo libre de las y los trabajadores con cronotipo matutino sin alterar los niveles de estrés en ningún integrante de la plantilla. En líneas generales, la habilidad de las personas con cronotipo vespertino para fraccionar las horas de sueño en distintos momentos y para dormir durante el día luego del trabajo nocturno o siestas hace que sean más tolerantes al trabajo nocturno y en turnos rotativos.

LA DIMENSIÓN CIRCADIANA EN EL TRABAJO EN EL SECTOR DEL TRANSPORTE CARRETERO

El transporte terrestre por carretera es uno de los sectores donde la SST se ve más afectada por las estrategias de organización del trabajo. En este rubro son frecuentes las jornadas de trabajo en horarios no convencionales, tales como jornadas de trabajo extendidas, contrataciones de tipo tiempo completo con horarios irregulares, trabajo nocturno o en turnos rotativos, por lo que las personas que trabajan están expuestas a padecer **disrupción circadiana** y **déficit de sueño** crónico. Distintas investigaciones señalan que, dada la combinación de riesgos laborales a los que están expuestos, el puesto de trabajo de conductor del transporte terrestre es uno de los más inseguros del mercado laboral, asociado con múltiples consecuencias negativas sobre la salud. Algunas de las más documentadas son elevados índices de obesidad, enfermedades cardíacas y metabólicas, trastornos musculoesqueléticos, mentales y del sueño. Además, en este grupo se reporta una menor esperanza de vida. En Estados Unidos, mientras la esperanza de vida para los varones adultos es de 75,1 años, para los conductores del transporte terrestre es de entre 56 y 63 años. Incluso la tasa de mortalidad de estos trabajadores es once veces superior a la de los trabajadores en general.

Los horarios de trabajo no convencionales de los conductores del transporte por carretera pueden exponerlos a alteraciones del sueño, lo que constituye un problema de suma relevancia para la SST. El sueño de corta duración y de mala calidad provoca una serie de consecuencias negativas para la salud ampliamente documentadas, pero además promueve situaciones de mayor fatiga y somnolencia. Conducir un vehículo en estas condiciones disminuye la velocidad de reacción, la capacidad de atención y concentración en el trabajo, y dificulta los procesos de toma de decisiones, lo que en conjunto aumenta la probabilidad de errores y, por ende, de accidentes. Lamentablemente, estas condiciones de trabajo se materializan en los indicadores de accidentabilidad. Según los datos del Monitor de Accidentes de Trabajo del Banco de Seguros del Estado (BSE), en Uruguay este grupo de trabajadores —Grupo 13, según la clasificación de grupos de trabajo del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS)— fue el que registró la mayor cantidad de fallecidos en accidentes laborales por año (excepto en 2019), lo que representa en promedio un poco más del 24 % del total de fallecidos en accidentes laborales (período 2017-2022).

Los trabajadores del transporte terrestre representan una población muy particular, ya que, además de que sus condiciones de trabajo

repercuten en ellos mismos, lo hacen sobre la sociedad entera. Hay quienes plantean que la seguridad de los y las conductoras del transporte terrestre no solo debería ser una prioridad nacional en materia de SST, sino también una preocupación de salud pública debido al elevado número de muertes causadas por accidentes entre camiones u ómnibus contra otros vehículos. Estimaciones indican que, en accidentes de tránsito que involucran a vehículos del transporte terrestre, por cada conductor de camión u ómnibus fallecido en un accidente de tránsito, mueren otras seis personas (individuos en otros vehículos, ciclistas, peatones, etcétera).

Por otro lado, las formas de contratación utilizadas en Uruguay tienden a potenciar los riesgos laborales asociados al puesto de trabajo en el transporte terrestre por carretera, ya que colocan en contradicción la seguridad con la productividad. En este giro de actividad es frecuente encontrar formas de contratación que priorizan el pago por entregas, por kilómetros recorridos o por ahorro de combustible, y, en muchos casos, no se establecen límites para la cantidad de horas de trabajo diarias, semanales o mensuales. Si bien nuestro país ratificó el Convenio Internacional del Trabajo (CIT) n.º 153 sobre la duración del trabajo y los períodos de descanso en el transporte por carretera en 1989 a través de la Ley n.º 16.039, hasta la fecha este convenio no ha sido reglamentado en Uruguay. En este sentido, resulta impostergable aunar esfuerzos entre todos los actores involucrados, tanto políticos como académicos y sociales, con el objetivo de evaluar cómo las estrategias de organización temporal del trabajo en el transporte terrestre están impactando en la seguridad y salud de nuestra sociedad, poniendo a disposición de los tomadores de decisiones argumentos objetivos para regular las condiciones de trabajo en este sector tan influyente en la sociedad.

LA DIMENSIÓN CIRCADIANA EN EL TRABAJO EN EL SECTOR DE LA SALUD

La actividad laboral en el sector de la salud es considerada altamente desgastante para el bienestar de las personas que trabajan allí. Contribuyen a este desgaste la carga o las exigencias propias del proceso laboral del área. Dentro de estas exigencias impuestas por la actividad se identifican las derivadas del contenido del trabajo, en específico la labor con personas en situación vulnerable. A lo anterior se suma una organización de los tiempos de trabajo de forma continua, en particular en los niveles de atención

referidos a los sectores de emergencia e internación. Además, el sector de la salud se caracteriza por el multiempleo, sobre todo entre las y los profesionales. Por tanto, los horarios extensos, los turnos rotativos y nocturnos, así como las exigencias emocionales y cognitivas de asistir a personas enfermas, explican las altas tasas de cansancio emocional y físico que se evidencian en diferentes estudios epidemiológicos en dicha población. Estas condiciones descritas pueden ser condicionantes de la presencia del síndrome de *burnout* o de desgaste profesional. Desde otra perspectiva, esta situación es también un riesgo para la seguridad del paciente y, por tanto, para la calidad de la asistencia. En tal sentido algunos estudios han mostrado relaciones entre el error médico en el área quirúrgica y las horas consecutivas de trabajo, en particular en relación con situaciones de vigilia continua de 24 h.

INSTRUMENTOS DE ACTUACIÓN EN SALUD EN LOS ESPACIOS DE TRABAJO

188

En todo espacio laboral existen dos instrumentos importantes para promover la salud, el control y la prevención de riesgos en el trabajo. Uno de ellos son los espacios de cooperación entre trabajadores y empleadores y el otro instrumento son los Servicios de Prevención y Salud en el Trabajo (SPST). El primero se encuentra amparado por el Decreto n.º 291/007, que reglamenta el CIT n.º 155 sobre seguridad y salud de los trabajadores y medioambiente de trabajo y establece las disposiciones mínimas para la gestión de la prevención y protección contra riesgos derivados en cualquier actividad, tanto en el ámbito público como privado. Se implementa a través de instancias de cooperación entre empleadores y quienes trabajan, por medio de reuniones cuya frecuencia y duración se determinará de común acuerdo entre las partes.

Los SPST aparecen en el Decreto n.º 127/014, que reglamenta el CIT n.º 161, y en el que se describe que quienes brinden asesoramiento técnico deberán gozar de plena independencia, tanto respecto a quien emplea como a las personas que trabajan o representantes. La participación de las personas que trabajan es esencial y necesaria si se pretende una prevención eficaz. Por tal motivo, se promueve desde la salud ocupacional la participación de todas las personas que trabajan en lo referente a la defensa de su salud. Este proceso de empoderamiento se ve favorecido a través de la capacitación y educación en el desarrollo de la tarea, en las

medidas de prevención y control de los riesgos, y en los cuidados de su salud en el trabajo.

La vigilancia de la salud clásicamente consiste en conocer el estado de salud para verificar que no se están produciendo daños o, si se están produciendo, poner en marcha medidas tanto para la recuperación como para prevenir que no vuelvan a ocurrir. Está establecida la obligatoriedad de exámenes preventivos para cada riesgo laboral en la normativa nacional (en la Ley n.º 16.074 y en los decretos n.ºs 406/988, 307/009, 321/009, entre otros). Los debe efectuar, de preferencia, un profesional de la medicina con orientación en salud ocupacional, como lo plantea la norma del Ministerio de Salud Pública (MSP). La vigilancia supone un acto médico ocupacional periódico y sistemático, pues implica la evaluación clínica y paraclínica de acuerdo a los riesgos derivados del proceso laboral. Las acciones derivadas de la vigilancia, cuando hay elementos de exposición o alteraciones iniciales a la salud (metabólicas o fisiopatológicas), suponen modificar las CYMAT, con la finalidad de prevenir daños y mayores repercusiones en la salud de las personas que trabajan. Esta actividad debe ser parte de la gestión de los SPST, concebida como un programa de vigilancia en una lógica de mejora continua.

ESTRATEGIAS Y RECOMENDACIONES PARA EL TRABAJO EN HORARIOS NO CONVENCIONALES PARA TRABAJADORES Y EMPRESAS

En líneas generales, para el control de los riesgos para la SST asociados con el trabajo en turnos rotativos o nocturnos, se recomienda lo siguiente.

A nivel organizacional:

- Evitar períodos de recuperación cortos entre turnos de trabajo. Es aconsejable que exista un mínimo de 11 h libres entre turnos sucesivos.
- Impedir jornadas de trabajo extendidas tanto semanales (menos de 55 h) como diarias (menos de 10 h).
- Evitar, en lo posible, que el turno matutino comience antes de las 07.00.
- Ofrecerles a las personas que trabajan el mayor control individual posible sobre el uso de su tiempo. Los días y horarios de trabajo deben conocerse con suficiente anticipación y el sistema de rotación debe ser negociado y acordado en los ámbitos bipartitos.

- Tener en cuenta el cronotipo de las personas que trabajan a la hora de diseñar los grupos de trabajo, las guardias o los sistemas de rotación.
- Identificar en forma anticipada el impacto de las estrategias de organización temporal del trabajo no convencionales. Esto permite disminuir la morbilidad de las personas que trabajan. En este sentido, la vigilancia de la salud en el trabajo diseñada y llevada adelante por el SPST debe contemplar el examen regular de posibles trastornos clínicos del sueño en los trabajadores.
- Promover el ejercicio físico y las pausas activas. Estas últimas mejoran de manera transitoria durante la jornada laboral algunas capacidades cognitivas, mientras que el ejercicio físico durante la noche facilita el ajuste del reloj biológico al trabajo en el turno nocturno. En todos los casos, hay que tener presente que hacer ejercicio físico una hora antes de acostarse provoque probablemente un retraso en la hora de comienzo del sueño (ver capítulo 3).
- Capacitar a las personas que trabajan para que puedan tomar decisiones que protejan su salud a largo plazo, adoptando estrategias que eliminen o reduzcan los problemas asociados con el sueño y la fatiga (por ejemplo, a través de higiene del sueño, siestas, inercia del sueño, consumo de xantinas y exposición a la luz en distintos momentos del día).

A nivel individual:

- Para la adaptación al trabajo en turnos rotativos resulta fundamental el buen uso de las estrategias compensatorias del sueño (aumentar la duración del sueño en días libres y dormir siestas en días de trabajo).
- Las pequeñas siestas (de 30 min) son muy positivas y se pueden utilizar tanto antes de un evento que provoque la pérdida de sueño (por ejemplo, antes de trabajar en el turno nocturno) como después de haber estado expuesto a una situación de pérdida de sueño (luego de trabajar en el turno nocturno o un turno matutino que comienza muy temprano).
- Para favorecer el sueño durante el día es recomendable exponerse a la luz durante la noche y evitar la exposición durante la mañana, sobre todo en el trayecto del trabajo a su casa (con el uso de lentes de sol), por lo que se recomienda regular la exposición a la luz durante el trabajo en el turno nocturno.

- La adopción de buenos hábitos alimenticios que incluyan evitar, en la medida de lo posible, la ingesta de alimentos pesados durante la noche.

REFLEXIONES FINALES

El tiempo no trabajado y la recuperación de las personas que trabajan no tienen una asociación lineal. Además de establecer límites horarios en las jornadas laborales (y garantizar tiempos de descanso), se deberían conocer, evaluar y proponer medidas de intervención sobre la fatiga de las personas que trabajan, en especial aquellas que se desempeñan en horarios no convencionales. De las recomendaciones sugeridas, se destacan algunas acciones prioritarias para implementar en el corto plazo:

- Los turnos nocturnos deberían restringirse a los trabajos estrictamente necesarios, como parte del trabajo policial, de bomberos, vigilancia nocturna, sector de la salud en hospitales y sanatorios, servicios de emergencia, así como a procesos de trabajo que por sus características necesariamente tienen que ser continuos.
- Para el trabajo en turnos rotativos, si bien todas las configuraciones tienen consecuencias negativas sobre la SST, la rotación en sentido horario (mañana-tarde-noche) es la más favorable desde el punto de vista fisiológico, ya que impone una menor tensión adaptativa.
- A la hora de diseñar guardias, sistemas de rotación o grupos de trabajo, es importante tener en cuenta el cronotipo de las personas que trabajan.
- Los descansos oportunos generan un impacto saludable para la fatiga y el estado de alerta.

LECTURAS RECOMENDADAS

- COSENTINO, J. M., TASSINO, B., y ESTEVAN, I. (2021). Cronobiología y salud laboral. ¿Una sociedad prometedora? *Proceedings: XXVIII Jornada de Jóvenes Investigadores*, 2058-2077.
- CRUZ ROBAZZI, M. L., CHAVES MAURO, M. Y., BARCELLOS DALRI, R. DE C., ALMEIDA DA SILVA, L., DE OLIVEIRA SECCO, I. A., y PEDRÃO, L. J. (2010). Exceso de trabajo y agravios mentales a los trabajadores de la salud. *Revista Cubana de Enfermería*, 26(1), 52-64. Recuperado de <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=63416>
- DRISCOLL, T. R., GRUNSTEIN, R. R., y ROGERS, N. L. (2007). A systematic review of the neurobehavioural and physiological effects of shiftwork systems. *Sleep Medicine Reviews*, 11(3), 179-194.
- GURUBHAGAVATULA, I., BARGER, L. K., BARNES, CH. M., BASNER, M., BOIVIN, D. B., DAWSON, D.,... VAN DONGEN, H. P. A. (2021). Guiding principles for determining work shift duration and addressing the effects of work shift duration on performance, safety, and health: guidance from the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 17(11), 2283-2306. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9512>
- HULSEGGE, G., COENEN, P., GASCON, G. M., PAHWA, M., GREINER, B., BOHANE, C.,... PACHITO, D. V. (2023). Adapting shift work schedules for sleep quality, sleep duration, and sleepiness in shift workers. *Cochrane Library*, (9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010639.pub2>
- KECKLUND, G., y AXELSSON, J. (2016). Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*, i5210.
- LOPEZ, S., LOSNO, C., MACHADO, W., MARTINEZ, E., y SAENZ DE TEJADA, P. (2015). *Repercusión de la nocturnidad en los trabajadores de la salud* (Monografía de pregrado, Universidad de la República, Montevideo). <https://hdl.handle.net/20.500.12008/19391>
- LOZADA, M. (2016). Condiciones de trabajo de trabajadores de la salud y seguridad del paciente: una revisión sistemática exploratoria. *Tempus. Actas de Saúde Coletiva*, 10(3), 163-175. <https://doi.org/10.18569/tempus.v10i3.1893>
- MOORE, R., GUPTA, P., y NETO, G. (2013). Fatiga ocupacional: impacto en la salud de los anestesiólogos y en la seguridad quirúrgica de los pacientes. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 63(2), 167-169. <https://doi.org/10.1016/j.bjanes.2013.04.001>
- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH (NIOSH) (2024, agosto 16). Acerca de los horarios de trabajo y la salud reproductiva. *Reproductive Health and The Workplace*. Recuperado de <https://www.cdc.gov/niosh/reproductive-health/es/prevention/acerca-de-los-horarios-de-trabajo-y-la-salud-reproductiva.html>
- NOGAREDA CUIXART, C., y NOGAREDA CUIXART, S. (1999). *NTP 455: trabajo a turnos y nocturno: aspectos organizativos*. Recuperado de https://www.insst.es/documents/94886/326962/ntp_455.pdf/90704425-21f3-419a-b356-1f2ddb9e2766

- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) (2024). *CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad*. Recuperado de <https://icd.who.int/es/>
- PEGA, F., NÁFRÁDI, B., MOMEN, N. C., UJITA, Y., STREICHER, K. N., PRÜSS-ÜSTÜN, A. M.,... WOODRUFF, T. J. (2021). Global, regional, and national burdens of ischemic heart disease and stroke attributable to exposure to long working hours for 194 countries, 2000-2016: a systematic analysis from the WHO/ILO joint estimates of the work-related burden of disease and injury. *Environment International*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106595>
- RUDIN-BROWN, C. M., y FILTNESS, A. J. (Eds.) (2023). *The handbook of fatigue management in transportation. Waking up to the challenge*. Boca Ratón: CRC Press.
- SEGUEL, F., y VALENZUELA, S. (2014). Relación entre la fatiga laboral y el síndrome burnout en personal de enfermería de centros hospitalarios. *Enfermería Universitaria*, 11(4), 119-127. [https://doi.org/10.1016/S1665-7063\(14\)70923-6](https://doi.org/10.1016/S1665-7063(14)70923-6)
- URUGUAY (1915, noviembre 19). Ley n.º 5350. Ley de las Ocho Horas. Recuperado de <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/5350-1915>
- (2007, agosto 20). Decreto n.º 291/007. Reglamentación del Convenio Internacional del Trabajo n.º 155. Recuperado de <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/291-2007>
- (2014, mayo 19). Decreto n.º 127/014. Reglamentación del Convenio Internacional del Trabajo n.º 161. Recuperado de <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/127-2014>
- (2015, febrero 25). Ley n.º 19.313. Ley de Nocturnidad. Recuperado de <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19313-2015>
- VETTER, C., FISCHER, D., MATERA, J. L., y ROENNEBERG, T. (2015). Aligning work and circadian time in shift workers improves sleep and reduces circadian disruption. *Current Biology*, 25(7), 907-911. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.064>
- WARD, E. M., GERMOLEC, D., KOGEVINAS, M., MCCORMICK, D., VERMEULEN, R., ANISIMOV, V. N.,... SCHUBAUER-BERIGAN, M. K. (2019). Carcinogenicity of night shift work. *The Lancet Oncology*, 20(8), 1058-1059. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30455-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30455-3)

CRONOFARMACOLOGÍA: RITMOS BIOLÓGICOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS

MANUEL IBARRA¹
NATALIA GUEVARA²
CECILIA MALDONADO³

INTRODUCCIÓN

La **cronofarmacología** apunta a optimizar los tratamientos con medicamentos estudiando cómo los **ritmos biológicos** afectan su acción en el organismo. Este análisis permite optimizar la temporalidad en la administración de medicamentos y así maximizar la probabilidad de lograr los objetivos terapéuticos de efectividad y seguridad en el individuo.

La pregunta que surge en primera instancia es qué se busca con la administración de un medicamento. En primer lugar, que el tratamiento sea efectivo, es decir, que los efectos buscados se produzcan con una adecuada intensidad a lo largo de un período suficiente para revertir una enfermedad, o para provocar el cambio deseado en beneficio del paciente. La efectividad justificará el tratamiento. Sin embargo, al mismo tiempo y con igual importancia, debemos lograr que el tratamiento sea seguro. La gran mayoría de los principios activos tiene la capacidad de provocar múltiples efectos en el organismo, muchos de los cuales no son deseables y pueden causar reacciones adversas. A la vez, una intensidad demasiado alta del mismo efecto buscado puede ser perjudicial para la salud del paciente y ocasionar también una reacción adversa. Lograr un tratamiento farmacológico seguro implica, entonces, minimizar la probabilidad de que

195

- 1 Área de Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de la República (Udelar).
- 2 Área de Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Udelar.
- 3 Área de Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Udelar.

las reacciones adversas se den con una intensidad significativa. El gran obstáculo a superar para lograr los objetivos de efectividad y seguridad es la variabilidad biológica. Debido a su natural existencia, puede resultar muy complejo optimizar los distintos factores de un tratamiento medicamentoso como la dosis, la forma farmacéutica, la vía de administración y el intervalo interdosis para obtener un tratamiento exitoso. Sin embargo, existen diversas herramientas para lograr comprender la variabilidad biológica al menos en una magnitud significativa, de modo de contar con herramientas que puedan beneficiar al paciente y al sistema de salud. Este capítulo se enfoca en el impacto de la variabilidad intraindividual en la respuesta a medicamentos vinculada con los ritmos biológicos, y en cómo es posible aumentar la probabilidad de éxito terapéutico según la hora del día en que se administre un medicamento.

Los medicamentos juegan un papel fundamental en la atención sanitaria moderna. Desde el tratamiento de enfermedades agudas hasta el manejo de condiciones crónicas, pasando por la prevención de enfermedades y la modificación de características fisiológicas, la terapéutica farmacológica es una herramienta esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Debido a la relevancia que tienen en el sistema de salud, el uso racional de medicamentos beneficia tanto a pacientes como a prestadores de salud, al reducir consultas, días de internación, cambios innecesarios en la terapia, entre otras variables que impactan en la eficiencia del sistema. Sin embargo, los tratamientos con medicamentos no siempre se llevan a cabo en forma óptima, considerando el conocimiento y las herramientas tecnológicas disponibles.

Por diversas razones, a lo largo de las últimas décadas ha resultado complejo trasladar la evidencia científica relativa al uso de medicamentos a la práctica clínica. El conocimiento adquirido durante el desarrollo de un medicamento es el que se establece con más firmeza y se afianza en el tiempo. No obstante, los ensayos clínicos efectuados en este contexto se implementan siguiendo protocolos muy controlados, con criterios de inclusión y exclusión que derivan en el estudio del comportamiento del medicamento innovador en una población relativamente homogénea de pacientes. Toda la investigación durante la fase de desarrollo recoge la evidencia necesaria para respaldar la eficacia y la seguridad de un medicamento para su registro, pero suele no ser abarcativa sobre diferentes factores que pueden tener un importante impacto en su funcionamiento. Por esto, la investigación clínica en farmacología sobre poblaciones más amplias y diversas que evalúa la incidencia de diferentes variables en su efectividad y seguridad es crítica en la búsqueda de una terapéutica más eficiente. El aspecto en el

que se ahonda en este capítulo no escapa a esta lógica. La importancia de la cronofarmacología se hace evidente cuando consideramos que muchos procesos fisiológicos y patológicos siguen **ritmos circadianos**, y la evidencia que respalda el impacto de optimizar el momento de la administración para diferentes tipos de medicamentos existe desde hace décadas. Sin embargo, la consideración de estos criterios como un enfoque habitual que tiene el potencial de generar beneficios sanitarios aún no se ha logrado establecer en la práctica clínica.

El objetivo de este capítulo es introducir el impacto de los ritmos biológicos en los tratamientos farmacológicos, así como dar un marco para la consideración de la hora del día de la administración de medicamentos como herramienta de mejora de la probabilidad de éxito terapéutico. Se presenta una visión general de las aplicaciones actuales y futuras de la cronofarmacología en diferentes áreas terapéuticas, y se discute brevemente el potencial de dicho enfoque en la innovación farmacéutica.

INCIDENCIA DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS EN LA RESPUESTA CLÍNICA EN EL MARCO DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

197

FARMACOLOGÍA Y VARIABILIDAD

El resultado clínico de la terapéutica farmacológica en un paciente es producto de una interacción compleja entre la acción de los fármacos, las características del paciente y el contexto de administración. Para analizar la incidencia de los ritmos biológicos en distintos aspectos de dicha interacción, es necesario comprender los procesos que tienen lugar luego de administrado un medicamento.

El conjunto de efectos bioquímicos-fisiológicos que puede producir un fármaco en un organismo vivo como resultado de su interacción con dianas moleculares constituyen la **respuesta farmacodinámica**. La farmacodinamia (PD) describe los efectos que provoca un fármaco en el organismo y, en términos cuantitativos, se define como la relación entre la intensidad de dichos efectos y la concentración de fármaco en determinado tejido o fluido biológico. Como características generales, es relevante destacar que:

1. un principio activo puede provocar numerosos efectos en el organismo según las características y la ubicación de los receptores con los que interactúa;

2. la intensidad del efecto no es directamente proporcional a las concentraciones de principio activo en el sitio de acción, sino que cambia de forma no lineal, tendiendo asintóticamente a una intensidad máxima correspondiente a la ocupación total de los receptores disponibles, y que
3. el estado basal del organismo puede afectar la intensidad del efecto provocado por un principio activo.

Por ejemplo, en el caso de fármacos antihipertensivos interesa evaluar el descenso provocado en la presión arterial basal del paciente. Dado que la presión arterial basal varía con la hora del día, la magnitud de la reducción puede diferir de acuerdo con el momento del día en el que se ejecute la administración.

La definición de la PD trae consigo un importante principio básico de la farmacología clínica: la fuerza promotora de los efectos farmacológicos no está definida por la cantidad de fármaco administrada (dosis), sino por las concentraciones de fármaco que se generen en el *sitio de acción* a partir de dicha administración. Este principio básico explica por qué con frecuencia no observamos los mismos efectos farmacológicos en dos sujetos diferentes a pesar de administrarles la misma dosis de un fármaco. Aplicando este principio a la temática central de este capítulo, es igualmente posible provocar un perfil de efectos diferente en un mismo sujeto luego de administrarle la misma dosis en momentos del día diferentes, si el perfil de concentraciones en el sitio de acción a lo largo del tiempo difiere entre dichas administraciones. Este componente de la interacción fármaco-organismo se conoce como **respuesta farmacocinética**, y refiere a las concentraciones de fármaco generadas en distintos fluidos y tejidos a lo largo del tiempo luego de administrada una dosis.

La farmacocinética (PK) abarca el estudio y la cuantificación de los procesos que el organismo ejerce sobre un medicamento tras su administración, por lo que explica los perfiles de concentraciones producidos en el cuerpo a lo largo del tiempo posdosis. De acuerdo con su influencia en la respuesta PK, estos procesos se categorizan en aquellos que afectan el ingreso y aquellos que afectan la disposición de fármacos en el organismo. La fase de disposición abarca dos fenómenos independientes que experimenta un compuesto simultáneamente al alcanzar la circulación sistémica:

1. la distribución desde la sangre hacia espacios extravasculares, y
2. la eliminación irreversible por metabolización enzimática (lo cual implica transformación de la estructura molecular,

por ejemplo, por metabolismo hepático) o por excreción (remoción del compuesto sin modificaciones estructurales, por ejemplo, por excreción renal).

En términos cualitativos, una mayor distribución implica menor exposición sanguínea con mayor acumulación del fármaco en tejidos periféricos y menor velocidad de salida de fármaco del organismo; mientras que una mayor eliminación conduce a una salida más rápida del fármaco del organismo y, por lo tanto, a una menor exposición total. Compuestos administrados por vía intravenosa están sujetos solo a estos procesos, que dependen de las características fisicoquímicas y biológicas del principio activo (como, por ejemplo, el porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y la afinidad por determinadas enzimas metabolizadoras), así como de las características fisiológicas y fisiopatológicas del individuo y del contexto del tratamiento (interacciones farmacológicas, influencia de hábitos como el tabaquismo, la actividad física, etc.). Considerando estas características y estimando de manera cuantitativa la distribución y la eliminación, es posible modular la exposición resultante de una administración intravenosa, ya sea modificando la dosis total administrada o el intervalo interdosis, o ajustando la velocidad de ingreso en el caso de una perfusión intravenosa.

Cuando la administración de un medicamento se da en forma extravascular, los fármacos deben alcanzar la circulación sistémica mediante procesos que conforman la fase biofarmacéutica. Todos los fenómenos que ocurran sobre un fármaco a partir de la administración hasta alcanzar la circulación sistémica quedan incorporados en esa fase, cuya complejidad depende del medicamento (fármaco, forma farmacéutica y tecnología de liberación) y de la vía de administración, además de las características del paciente y del contexto de la administración. Esta fase se caracteriza cuantitativamente mediante la **biodisponibilidad**, un concepto que refleja la cantidad de principio activo que alcanza la circulación sistémica y la velocidad en la que lo hace. La vía oral, el tipo de administración más frecuente, es una de las vías más complejas debido a la fisiología del tracto gastrointestinal y su variabilidad inter- e intraindividual, así como a la compleja interacción que ocurre con los medicamentos. Un fármaco administrado en un comprimido debe disolverse en los fluidos intraluminales para luego permear a través de la pared intestinal y ser transportado a través de la circulación portal al hígado, pasar por el corazón, los pulmones, y otra vez por el corazón para al final alcanzar la arteria aorta, desde donde será distribuido hacia todo el organismo. Es la cantidad de fármaco que completa este proceso la que consideraremos biodisponible y la que, por lo tanto,

contribuirá a la exposición del organismo al fármaco e impactará entonces en el efecto farmacológico generado.

Variados factores pueden modificar la biodisponibilidad y la velocidad con la que el fármaco alcanza la circulación sistémica, incluyendo el metabolismo enzimático en el tracto gastrointestinal, en el hígado o en los pulmones; la degradación en el lumen intestinal, y la disolución incompleta o tardía. Bajos porcentajes de biodisponibilidad reducen la exposición del organismo al fármaco y pueden limitar, por lo tanto, la efectividad de un fármaco. Sin embargo, en muchas indicaciones se busca un ingreso lento y controlado para reducir la exposición máxima y, así, la probabilidad de provocar efectos tóxicos. Para la optimización de un tratamiento con administración extravascular, se deben considerar entonces las características de ingreso y de disposición del principio activo de un fármaco para modular la exposición de acuerdo con el perfil farmacodinámico. En cuanto al ingreso, existen variables de ajuste adicionales a la dosis y a la posología, como la forma farmacéutica, la vía de administración y la administración con o sin comidas.

Es importante notar que si bien tanto la respuesta PK como la PD son aspectos claves de la interacción medicamento-organismo, los objetivos terapéuticos se vinculan con la respuesta que surge de combinar PK y PD, la respuesta PK-PD. Como se muestra en la figura 1, la respuesta PK-PD describe la variación de los distintos efectos provocados por un principio activo a lo largo del tiempo, y es sobre su base que los tratamientos medicamentosos deberían ser optimizados. Debido a que las concentraciones de fármaco se miden por lo general en sangre y no en los sitios de acción, y a que la unión de un fármaco con un receptor puede desencadenar un proceso que es finalmente cuantificado como un efecto luego de que tengan lugar un conjunto de reacciones que pueden llevar un tiempo significativo, suele existir un retraso entre la exposición y el efecto. Este retraso es descrito y cuantificado en la relación PK-PD, y resulta clave para visualizar y entender la relación dosis-exposición-efecto, ya que de otra manera es posible interpretar de forma errada que dicha relación no existe. Comprender esta relación y describir su variabilidad en función del tiempo en términos cuantitativos aporta herramientas muy potentes para determinar la dosis óptima y el intervalo de administración de un medicamento.

Entender la variabilidad y sus distintos niveles es uno de los desafíos más importantes en farmacología clínica, esencial para poder implementar una terapia individualizada que atienda las características del paciente y que logre los objetivos de efectividad y seguridad. Para la mayoría de los medicamentos no se lograrán estos objetivos si se establece

un tratamiento estándar, de *talla única*. Las claves de la dosificación de precisión son cinco: paciente correcto, medicamento correcto, momento correcto, dosis correcta y vía de administración correcta. Cada una de las respuestas que hemos descrito se ven afectadas a su vez por otros dos niveles de variabilidad: la *interindividual* y la *interocasional*. La primera refiere a las diferencias en la respuesta observada entre distintos individuos y sin duda es la variabilidad más estudiada, en tanto es fundamental entender cómo las características individuales como el tamaño corporal, la edad, el sexo, la genética, el estado clínico, los hábitos y la comedicación, entre otros aspectos, afectan la PK, la PD y la respuesta PK-PD. La variabilidad interocasional refiere a las diferencias en la respuesta farmacológica observada en un mismo individuo en distintas ocasiones de administración, y, dentro de este nivel, el componente clave es la variabilidad intraindividual, que refleja cómo las características de un paciente pueden cambiar con el tiempo. Estos cambios no son del todo aleatorios, sino que pueden seguir patrones predecibles relacionados con los ritmos biológicos del organismo. Los ritmos circadianos, en particular, juegan un papel fundamental en la modulación de la respuesta farmacológica a lo largo del día.

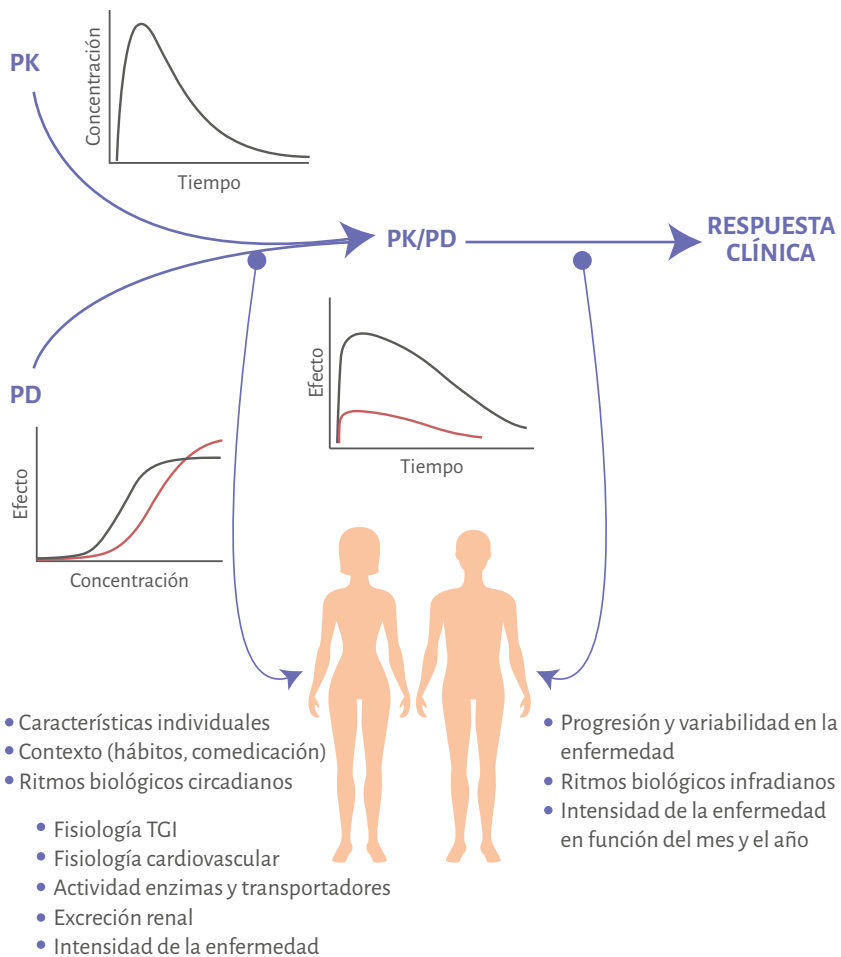


Figura 1. Contexto para el impacto de los ritmos biológicos en farmacología. En el contexto del tratamiento de enfermedades, la respuesta clínica es el resultado de la combinación entre la progresión y variabilidad en la enfermedad, la cual es afectada por ritmos biológicos, y los efectos producidos por el tratamiento farmacológico a lo largo del tiempo (respuesta PK-PD). Esta última respuesta se da a partir de la integración de la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD), variables que también pueden ser afectadas por los ritmos biológicos, principalmente circadianos.

Fuente: elaboración propia.

«No todos los medicamentos, por cierto, están igualmente bien indicados a cualquier hora», escribía el antropólogo francés Julien-Joseph Virey en 1814 en su tesis doctoral. Virey, quien podría ser considerado el primer cronofarmacólogo, describió observaciones rítmicas para los efectos de medicinas como el opio, considerando sus mecanismos subyacentes. En los inicios de la década del setenta del siglo XX, mediante experimentos preclínicos distintos investigadores comenzaron a demostrar cómo un fármaco administrado en la misma dosis podía ser letal o provocar efectos adversos menores según la hora del día en la que era administrado. En la actualidad, se reconoce que parte de la variabilidad intraindividual en la efectividad y la toxicidad de los medicamentos puede ser el reflejo de la variabilidad predecible provocada por los ritmos circadianos en los procesos PK y en la sensibilidad a la acción farmacológica.

En cuanto a la respuesta PK, los ritmos circadianos pueden influir en diversos procesos. Su impacto dependerá de las características del principio activo, la vía de administración, la forma farmacéutica y las características individuales del paciente. A nivel general, se deben destacar los ritmos que tienen lugar en la fisiología del tracto gastrointestinal, en la fisiología cardiovascular, en la actividad de enzimas y transportadores de influjo y eflujo, y en la excreción renal.

La biodisponibilidad oral puede mostrar variabilidad circadiana debido más que nada a cambios en el tiempo de vaciado gástrico, el pH intraluminal, la motilidad intestinal y la expresión de enzimas y transportadores de eflujo a nivel intestinal y hepático. La mayoría de los fármacos, sobre todo los lipofílicos, muestran una absorción más rápida tras ser administrados en la mañana respecto a la administración en la tarde y la noche, lo que se traduce en una mayor y más temprana exposición máxima en sangre. Sucede que en la mañana el tiempo de residencia de sólidos en el estómago es significativamente menor y la motilidad gastrointestinal mayor, lo cual genera que los principios activos administrados en formas farmacéuticas sólidas lleguen con mayor rapidez al intestino delgado, zona de absorción de compuestos por excelencia. Distintos antiinflamatorios no esteroideos han mostrado una concentración máxima en sangre mucho mayor tras la administración matinal de formulaciones de liberación inmediata en voluntarios sanos en comparación con la administración nocturna: 32 % para diclofenaco, 52 % para indometacina y 50 % para ketoprofeno. Comportamientos similares han sido reportados para fármacos como teofilina, diazepam, nifedipina, propranolol, mononitrato de

isosorbida y verapamilo, entre otros. Para fármacos como el antirretroviral efavirenz, se ha recomendado una administración nocturna con el objetivo de obtener una absorción oral lenta que redunde en menores exposiciones máximas para reducir la incidencia de efectos adversos asociados a altas concentraciones en sangre. A nivel estomacal, existe también variabilidad circadiana en la secreción de ácido clorhídrico con un pico de intensidad entre las 20.00 y las 00.00, lo que otorga mayor acidez al fluido gástrico en la noche y en las primeras horas de la mañana. Esto puede afectar la disolución de compuestos, sobre todo de ácidos débiles, y alterar la biodisponibilidad oral. Si bien no existen resultados clínicos definitivos, se plantea también que la absorción de principios activos puede ser afectada por patrones circadianos en la expresión de transportadores de influjo como PEPT1 y OCTN1, y de eflujo como P-gp, BCRP y MRP2, a nivel de la pared intestinal. Ambos tipos de transportadores juegan un papel importante que favorece o limita la permeabilidad intestinal de compuestos, respectivamente. Por ejemplo, en modelos animales se ha observado que la absorción de gabapentina es en gran parte mayor durante la fase oscura, en línea con la oscilación en la expresión del transportador de cationes OCTN1.

La fisiología cardiovascular tiene un importante impacto en la distribución y eliminación de fármacos, al afectar la transferencia de compuestos desde la sangre hacia espacios y tejidos extravasculares, desde donde los fármacos se eliminan y donde en general están los sitios de acción. El flujo sanguíneo que recibe cada órgano es determinado por el gasto cardíaco y por cómo este se distribuye en el cuerpo. El gasto cardíaco es mayor durante las primeras horas del día, acompañando la actividad simpática. Esto afecta la velocidad de transferencia de compuestos desde un sitio hacia otro en el sistema circulatorio, o sea, la velocidad de llegada a determinado tejido u órgano, pero también la difusión de compuestos desde la sangre hacia los espacios extravasculares. Por otro lado, la forma en la que se reparte el gasto cardíaco entre los órganos del cuerpo varía con la actividad física y con la hora del día. Por la noche y en situación de reposo, la distribución del gasto cardíaco es mayor hacia la zona esplácnica (estómago, intestino, páncreas, bazo e hígado), en detrimento de la distribución hacia el músculo esquelético y cardíaco, con posibles impactos en la exposición a nivel de distintos tejidos. Haciendo foco en la eliminación, fármacos que son eliminados con gran eficiencia por el hígado (alta extracción hepática) suelen mostrar una mayor eliminación durante la mañana, debido al mayor gasto cardíaco destinado a este órgano. Por ejemplo, la eliminación de nicotina es 17 % mayor durante la mañana. Para fármacos de baja extracción hepática, la variabilidad circadiana en la fisiología cardiovascular puede tener un bajo impacto en la

eliminación, y otros factores, como la variabilidad en la actividad enzimática, pueden ganar en relevancia. El 5-fluorouracilo, por ejemplo, muestra variabilidad circadiana en su tasa de eliminación con base en el ritmo biológico observado en la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa, principal enzima encargada de su metabolismo. Esta enzima muestra mayor actividad durante el día. Si bien existen reportes de una expresión circadiana en otras enzimas, no se ha observado impacto a nivel clínico.

Los transportadores de influjo y eflujo pueden afectar también la distribución. Un ejemplo bien documentado es la mayor actividad de P-gp, en línea con los mayores niveles de magnesio (Mg^{2+}) durante el día. La P-gp limita la transferencia de solutos hacia zonas relevantes del organismo como el sistema nervioso central. Por lo tanto, fármacos sustratos de P-gp podrían alcanzar mayor exposición en este sistema luego de una administración nocturna.

En lo relativo a la excreción renal, se deben considerar principalmente la tasa de filtrado glomerular (mayor durante el día) y el pH de la orina, que puede afectar la excreción de compuestos ionizables a pH fisiológico (picos de alcalinidad sobre el mediodía y la medianoche). Se ha observado que este segundo factor afecta la velocidad de excreción de anfetaminas, la cual es superior con un mayor pH urinario. Por otro lado, para la amikacina y la gentamicina, se ha observado una más alta excreción durante el día, producto de un mayor filtrado glomerular.

La significancia clínica de los cambios aquí comentados va a depender siempre de las características fisicoquímicas y farmacocinéticas del principio activo en cuestión. En un escenario caracterizado por la variabilidad, los cambios que aquí se mencionan pueden ser utilizados en forma de guía, pero es necesario hacer evaluaciones caso a caso previo a tomar decisiones con impacto en la indicación al paciente.

En cuanto a la PD, es necesario destacar que el estado basal del organismo en cuanto a la expresión de receptores y al funcionamiento del sistema endógeno que se busca alterar puede presentar a menudo variabilidad en la ritmicidad circadiana. En este sentido, es importante considerar el funcionamiento del organismo en ausencia de tratamiento para elegir el momento de la administración que provoque una exposición más eficiente.

En suma, comprender estas relaciones proporciona herramientas no solo para definir la dosis y el intervalo de administración, sino también para determinar el momento óptimo del día para administrar un tratamiento. Este es el fundamento de la cronofarmacología, que busca sincronizar la administración de medicamentos con los ritmos biológicos del paciente para maximizar la eficacia y minimizar los efectos adversos.

APLICACIÓN CLÍNICA DE ESTRATEGIAS CRONOFARMACOLÓGICAS

Considerando lo comentado hasta este punto, el desafío pasa entonces por lograr integrar estos conocimientos en la práctica terapéutica habitual a través del diseño, la aplicación y evaluación de estrategias cronofarmacológicas. En este marco, podría definirse la hora de administración de un medicamento para lograr uno o varios de los siguientes objetivos:

- Temporalizar la exposición máxima en función de la variabilidad circadiana en el objetivo farmacológico para aumentar la efectividad o la seguridad. Implica conocer el comportamiento circadiano de los blancos terapéuticos, así como las características PK del medicamento.
- Modular la exposición para aumentar la probabilidad de seguridad y efectividad en un escenario de variabilidad en la ritmicidad circadiana de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del principio activo. Implica conocer dicha variabilidad, así como las características PD y PK-PD del principio activo.

La figura 2 ilustra ejemplos representativos de estas estrategias, mostrando cómo diferentes medicamentos se administran en momentos específicos del día para optimizar su efectividad en función de los ritmos circadianos de los procesos fisiológicos que buscan modular

TRATAMIENTO DE HIPERCOLESTEROLEMIAS CON ESTATINAS

Las estatinas son fármacos hipolipemiantes que actúan sobre todo inhibiendo la biosíntesis del colesterol. Su efecto principal es la reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), consideradas aterogénicas. También pueden incrementar moderadamente los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reducir los triglicéridos, contribuyendo a la disminución del riesgo cardiovascular. Dado que la biosíntesis de colesterol presenta un ritmo circadiano con su punto máximo durante la noche, el momento de administración de las estatinas puede influir en su eficacia. La importancia de este momento depende del tiempo de residencia del fármaco en el organismo, lo que se puede cuantificar mediante la semivida de eliminación. Las estatinas con semivida corta, como la simvastatina (2 a 3 h), se eliminan rápidamente y deben administrarse por la noche para coincidir con el pico de síntesis de colesterol. En cambio, las estatinas con semivida prolongada, como la atorvastatina (14 h) o la rosuvastatina (30 h), tendrán niveles de concentración en sangre efectivos durante más tiempo y pueden administrarse

en cualquier momento del día sin comprometer su efectividad. Estos resultados fueron observados en un metaanálisis que abarcó once estudios para comparar el impacto de la hora de administración para estatinas según su semivida de eliminación. El estudio concluyó que la reducción del colesterol LDL fue significativamente mayor tras la administración nocturna para todo el grupo farmacológico, notando que los cambios observados para estatinas de larga semivida no alcanzaron la magnitud para ser clínicamente relevantes. Además, la administración nocturna de estatinas con semivida de eliminación corta resultó en una reducción mucho mayor de los niveles de colesterol total. En cuanto al efecto sobre el colesterol HDL y los triglicéridos, la administración matutina y nocturna mostró efectividad equivalente. Por tanto, para las estatinas con semivida prolongada (las más utilizadas hoy), la recomendación es administrarlas en el momento más conveniente para el paciente, lo cual favorece la adherencia al tratamiento.

TRATAMIENTO DE PATOLOGÍAS VINCULADAS CON LA SECRECIÓN ÁCIDA

La secreción de ácido clorhídrico a nivel estomacal es otro proceso que, como se mencionó antes, presenta un ritmo circadiano, aumentando por la noche y disminuyendo por la mañana. En condiciones fisiológicas, la ritmicidad en la secreción ácida es fuertemente influenciada por la ingesta de alimentos. Sin embargo, durante los períodos entre comida, en especial durante la noche, los niveles de pH intragástrico se mantienen bajos y, por lo tanto, la mucosa gástrica es más vulnerable al daño.

Los antagonistas de los receptores de histamina H₂ (anti-H₂), como la ranitidina y la famotidina, utilizados para suprimir la producción de ácido estomacal, se benefician de una administración cronometrada. Dado que estos fármacos presentan una semivida de eliminación corta (entre 2 y 4 h), se ha sugerido que la administración en la noche resulta más efectiva en el control de la acidez nocturna, así como durante las veinticuatro horas del día. Algunos estudios han comparado la administración a las 18.00 con la de las 22.00 y han demostrado una mayor efectividad cuando estos medicamentos se administran alrededor de las 18.00. Se ha planteado que con esta administración se obtiene una mayor exposición total al fármaco, que a la vez se solapa con el momento en el que ocurre la estimulación de la secreción ácida tras la cena.

Otro grupo de fármacos utilizados para reducir la acidez estomacal son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol o lansoprazol. Sin embargo, el momento óptimo de administración de estos

fármacos difiere del de los anti-H₂. Los IBP son más efectivos cuando se administran unos 30 min antes del desayuno. La razón de esto es que después de un período de ayuno, como el que ocurre durante la noche, hay una mayor cantidad de bombas de protones activas (encargadas de la secreción de ácido) en el estómago. Al tomar el medicamento justo antes de la primera comida del día, se maximiza su efecto inhibidor sobre estas bombas.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Otra patología que también se ha vinculado con los ritmos circadianos es la artritis reumatoide. Los síntomas de esta enfermedad, como dolor, rigidez, inflamación y discapacidad funcional, suelen ser más intensos en las primeras horas de la mañana, lo cual está relacionado con el aumento en la liberación de mediadores proinflamatorios. La **melatonina** parece desempeñar un papel en la inducción de una respuesta inflamatoria más activa durante la noche, al menos en pacientes con artritis reumatoide. Los niveles de citocinas proinflamatorias alcanzan su máximo poco después del pico de melatonina, el cual en pacientes con artritis reumatoide se alcanza alrededor de dos horas antes que en personas sanas, debido a una alteración en el ritmo circadiano de síntesis y liberación de esta hormona. En ese momento, los niveles de **cortisol**, el principal antiinflamatorio endógeno, son bajos y, por lo tanto, insuficientes para contrarrestar con eficacia los efectos proinflamatorios. Este desequilibrio en los ritmos circadianos de la melatonina y el cortisol podría ser responsable de la sobreexpresión de citocinas en la artritis reumatoide y, en consecuencia, del ritmo circadiano observado en los síntomas clínicos.

Tradicionalmente se ha recomendado la administración de glucocorticoides entre las 06.00 y las 08.00, tratando de imitar la liberación endógena de cortisol. Sin embargo, esta estrategia puede no ser la más adecuada, ya que los procesos fisiopatológicos nocturnos ya han desencadenado inflamación y dolor. Se ha reportado que la administración de corticoides en dosis bajas a las 02.00 reduce de forma significativa la rigidez articular y el dolor. No obstante, este enfoque implica interrumpir el descanso nocturno, lo que dificulta su implementación en la práctica clínica. El desarrollo de una formulación de prednisona de liberación modificada, que libera el fármaco cuatro horas después de su administración, ha permitido implementar esta estrategia. Tomada a las 22.00, esta formulación libera prednisona a las 02.00, contrarrestando el pico de citocinas sin interferir el descanso nocturno. Se ha observado una reducción significativa

de la rigidez matutina y el dolor en pacientes con artritis reumatoide con la administración de esta formulación, por lo que la **cronoterapia** con glucocorticoides ha ganado relevancia.

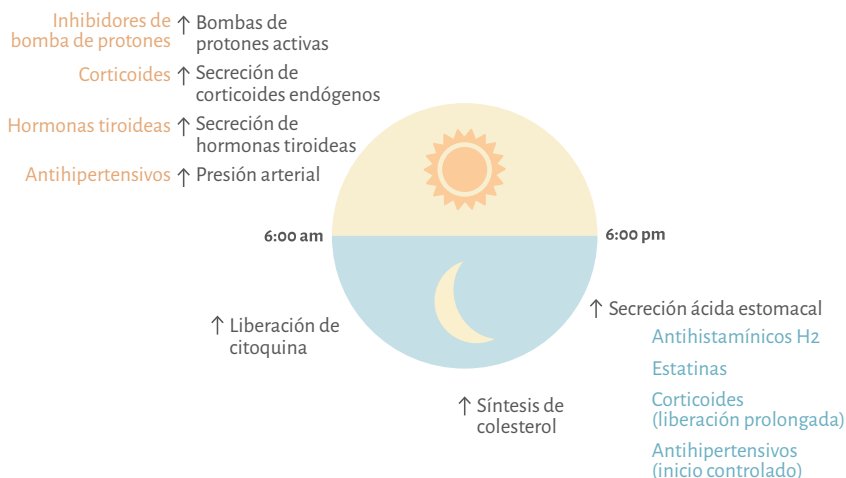


Figura 2. Ejemplos de estrategias cronofarmacológicas basadas en la temporalización de la exposición máxima en función de la variabilidad circadiana en el objetivo farmacológico. El diagrama muestra la relación entre los ritmos circadianos de procesos fisiológicos endógenos (indicados en negro con flechas) y el momento óptimo de administración de diferentes medicamentos. La sincronización de la administración con los ritmos biológicos busca maximizar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos adversos. En naranja se muestran medicamentos cuya administración matutina resulta más efectiva, mientras que en celeste se incluyen aquellos que logran mayor efectividad cuando se administran por la tarde-noche. Cabe destacar que, dentro de este último grupo, los corticoides y antihipertensivos corresponden a formulaciones de liberación modificada, diseñadas específicamente para optimizar la exposición nocturna al fármaco.

Fuente: elaboración propia.

APLICACIÓN DE PRINCIPIOS CRONOFARMACOLÓGICOS EN ONCOLOGÍA

En el caso de fármacos antineoplásicos, existen estudios que reportan una relación del momento del día de la administración con la efectividad y seguridad; sin embargo, los mecanismos no están del todo dilucidados y las aplicaciones requieren más evidencia para pasar a la práctica clínica.

Un ejemplo es la administración cronomodulada de fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino durante cuatro días (chronofLO4), cuya efectividad y

seguridad fue comparada con un régimen convencional de dos días (Folfox2) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En chronOFLO4, el fluorouracilo y la leucovorina fueron administrados de noche y el oxaliplatino de día, en ambos casos con una velocidad de perfusión variable en el tiempo. En Folfox2, las perfusiones fueron a velocidad constante, administrando oxaliplatino y leucovorina de mañana y fluorouracilo a lo largo del día. Los resultados mostraron que el régimen chronOFLO4 resultó en una menor incidencia de neutropenia severa (7,9 % *versus* 25,3 %), pero en una mayor incidencia de diarrea severa (29,5 % *versus* 11 %). El primer resultado podría deberse a que el fluorouracilo fue administrado durante la noche cuando la proliferación celular a partir de la médula ósea es más lenta. Si bien el análisis global mostró que la sobrevida fue similar para ambos grupos, al analizar los resultados separando el sexo de los pacientes se observó que las mujeres respondieron mejor al régimen convencional, mientras que los hombres evidenciaron una clara ventaja en la terapia cronomodulada. Si bien las causas para esta observación pueden ser múltiples, los resultados subrayan la importancia de considerar no solo la cronomodulación del tratamiento, sino también las potenciales diferencias en su impacto según características individuales. Una observación similar fue reportada para irinotecan, con reducción de diarrea, neutropenia, fatiga y anorexia tras su administración en la mañana para hombres y en la tarde para mujeres.

INNOVACIONES BIOFARMACÉUTICAS Y LA CONSIDERACIÓN DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS

El conocimiento de la cronofarmacología puede ser aprovechado para diseñar especialidades farmacéuticas innovadoras que consideren los patrones circadianos de manera de optimizar la exposición del organismo al fármaco. Un ejemplo son las formulaciones de inicio controlado que contienen verapamilo, un bloqueador de los canales de calcio utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial y la angina de pecho. Estas formulaciones están diseñadas para administrarse una vez al día, en general antes de acostarse, pero comienzan a liberar el principio activo unas 4 o 5 h después de la ingesta. Este retraso programado en la liberación del fármaco sincroniza el momento de mayor exposición al fármaco con el aumento matutino de la presión arterial, que ocurre en las primeras horas de la mañana y se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Esta estrategia cronoterapéutica no solo mejora la efectividad del tratamiento antihipertensivo durante las horas críticas de la mañana, sino

que también puede reducir los efectos adversos relacionados con concentraciones plasmáticas elevadas durante períodos de menor necesidad. Además, se favorece la adherencia al tratamiento al administrarse en una única dosis diaria.

La innovación biofarmacéutica en el campo de los sistemas de liberación cronoterapéuticos se está explorando con intensidad y más allá de la vía oral. Las nuevas tecnologías que apuntan a una entrega programada de fármacos están mostrando resultados prometedores no solo en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, sino también en el manejo del cáncer, enfermedades inmunológicas y trastornos neurológicos.

COMENTARIOS FINALES

Las aplicaciones destacadas aquí son claros ejemplos de cómo la comprensión de los ritmos circadianos y la integración de conocimiento PK, PD y biofarmacéutico aportan herramientas para la personalización y la mejora de los tratamientos medicamentosos.

Tanto el entendimiento de los ritmos biológicos como la cronoterapéutica siguen en construcción. Las investigaciones en este campo están en constante crecimiento y proporcionan cada vez más evidencia para determinar el momento del día más apropiado para la administración de ciertos medicamentos. Ante la complejidad inherente a este campo y la ausencia de reglas universales, es fundamental hacer una evaluación caso a caso, considerando las características específicas de cada paciente, medicamento, contexto y condición clínica para evaluar la posibilidad de beneficio asociado a una terapia cronomodulada. A la vez, la implementación de estrategias cronoterapéuticas requiere un enfoque multidisciplinario y la integración de conocimientos de **cronobiología**, farmacología, medicina clínica y ciencias farmacéuticas.

En conclusión, aunque queda mucho por conocerse en el campo de la cronofarmacología, es innegable su potencial para mejorar la forma en que concebimos y aplicamos los tratamientos farmacológicos. Lo que debe evitarse en todo caso es la suposición de que los ritmos biológicos no jugarán ningún papel en los procesos farmacológicos que impactarán la respuesta clínica final. La consideración de los ritmos biológicos en la farmacoterapia no es entonces una opción, sino una necesidad, para transitar hacia una dosificación de precisión.

LECTURAS RECOMENDADAS

- AWAD, K., SERBAN, M.-C., PENSON, P., MIKHAILIDIS, D. P., TOTH, P. P., JONES, S. R.,... BANACH, M. (2017). Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Lipidology*, 11(4), 972-985.
- AYYAR, V. S., y SUKUMARAN, S. (2021). Circadian rhythms: influence on physiology, pharmacology, and therapeutic interventions. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 48(3), 321-338.
- DOBREK, L. (2021). Chronopharmacology in therapeutic drug monitoring- dependencies between the rhythmicity of pharmacokinetic processes and drug concentration in blood. *Pharmaceutics*, 13(11), 1-20. 10.3390/pharmaceutics13111915
- DONG, D., YANG, D., LIN, L., WANG, S., y WU, B. (2020). Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 178, 114045.
- EIRALDI, R., MALDONADO, C., y VÁZQUEZ, M. (2022). Chronobiology and chronopharmacokinetics. En A. TALEVI (Ed.), *The ADME encyclopedia* (pp. 250-259). Cham: Springer.
- RUBEN, M. D., SMITH, D. F., FITZGERALD, G. A., y HOGENESCH, J. B. (2019). Dosing time matters. *Science*, 365(6453), 547-549.

LA ORGANIZACIÓN SOCIAL DEL TIEMPO Y EL SUEÑO: APUNTES PARA ENTENDER EL CASO URUGUAYO

CECILIA ROSSEL¹

INTRODUCCIÓN

En la literatura sobre medicina circadiana y **cronobiología**, los factores sociales aparecen como una de las explicaciones detrás de los **déficits de sueño**. En Uruguay, la evidencia indica que los patrones de **sueño**, y en particular la duración del sueño, están restringidos por factores sociales. Ignacio Estevan, Ana Silva, Céline Vetter y Bettina Tassino (2020) mostraron que en los adolescentes que tienen **cronotipos** tardíos extremos la asistencia a centros educativos a primera hora de la mañana y las actividades sociales nocturnas son predictores claves del déficit de sueño (ver capítulo 8). En otras palabras, las presiones sociales juegan un papel clave en el cronotipo y el déficit de sueño de los adolescentes. Más recientemente, Andrés Olivera *et al.* (2024) mostraron en un estudio basado en datos de la Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud (ENDIS) no solo que los escolares uruguayos tienen cronotipos relativamente tardíos, sino que los turnos escolares influyen en la tipología circadiana y los patrones de sueño de los niños (ver capítulo 7). Al igual que en la adolescencia, los niños que asisten a la escuela en la mañana tienen mayor riesgo de problemas de sueño que los que asisten en la tarde.

Una de las conclusiones de estos estudios apunta a la necesidad de pensar políticas para reorganizar los horarios de comienzo de los servicios educativos para prevenir los efectos negativos que el inicio temprano produce sobre la salud del sueño de niños y adolescentes uruguayos. No obstante, aunque la idea de avanzar en la modificación de las prácticas familiares nocturnas o los turnos escolares es atractiva, en este capítulo argumento que ambos componentes forman parte de un rígido sistema de

1 Departamento de Ciencias Sociales, Universidad Católica del Uruguay.

organización social del tiempo y que los intentos de modificación deben contemplar esta complejidad.

EL TIEMPO DEL SUEÑO VERSUS EL TIEMPO Y EL ESPACIO EN LAS AGENDAS FAMILIARES

Según la tradición de la **geografía del tiempo**, el tiempo es un recurso que las familias tienen, un activo que deben administrar para cumplir con las actividades de la vida diaria. Los individuos trazan un camino (*path*) diario a través del tiempo y el espacio, y la forma en que las familias administran y usan el tiempo en el espacio varía dependiendo de tres tipos de constreñimientos. En primer lugar, existen constreñimientos de capacidades, que están determinadas por el tiempo que las personas tienen para dedicar a las necesidades biológicas (entre ellas, dormir) y por las habilidades personales, el conocimiento y los diferentes tipos de recursos de los que disponen las personas, incluidos los recursos materiales. En segundo lugar, existen constreñimientos de acoplamiento, que refieren a dónde, cuándo y durante cuánto tiempo los individuos deben acoplar sus actividades a las de otros individuos. En tercer lugar, existen constreñimientos de autoridad, relacionados con limitaciones establecidas por la ley, las regulaciones y otras normas impuestas por instituciones, que no son fáciles de cambiar. Dentro de estos constreñimientos se inscriben, por ejemplo, los horarios de apertura de los centros educativos o médicos o el horario de trabajo acordado con un empleador.

La geografía del tiempo plantea que la elección de las actividades cotidianas en las familias y la forma en que se combinan en tiempo y espacio son el resultado de una combinación de constreñimientos de capacidad, acoplamiento y autoridad. Desde esta perspectiva, para poder llevar a cabo las actividades que necesitan, las familias deben administrar un presupuesto de tiempo diario (veinticuatro horas cada día) a partir de la organización y secuenciación de esas actividades de acuerdo con las necesidades biológicas y personales de cada miembro, la secuenciación y coordinación de actividades, horarios laborales y escolares, etcétera.

Aunque en esta literatura el sueño constituye un constreñimiento más que moldea las agendas familiares, esto no implica que no pueda funcionar también como una variable de ajuste a los otros constreñimientos de capacidad, así como a los constreñimientos de acoplamiento y de autoridad que experimentan las familias. En otras palabras, el tiempo disponible

para dormir está estrechamente relacionado con el tiempo disponible para el desarrollo de las demás actividades de la vida diaria, así como con cómo se organizan las familias para cumplir con ellas, dado un determinado contexto de restricciones. Desde esta perspectiva, si los horarios laborales o las agendas escolares son muy extensas o inician muy temprano, el resto de las actividades —entre ellas, dormir— se ajustarán en función de ello. En contrapartida, si las actividades culminan en la tarde o más cerca de la noche, la posibilidad de participar de actividades sociales y la rutina de la cena y el sueño se verán también afectadas, con su consiguiente efecto en la cantidad y **calidad del sueño**.

EL PESO DE LAS ACTIVIDADES FIJAS: LAS AGENDAS LABORALES Y EDUCATIVAS

Los horarios en que funcionan los centros educativos son actividades fijas en las agendas familiares y, a diferencia del trabajo, su carácter fijo y diario no se ha modificado luego de la pandemia. La literatura ha mostrado que retrasar el inicio de las actividades educativas puede tener beneficios en los niños y adolescentes, no solo impactando sobre la cantidad de sueño que tienen, sino también en su capacidad de estar alertas durante el día, alcanzar mejores desempeños educativos y tener menos riesgos de desarrollar cierto tipo de enfermedades. De forma similar, modelos educativos con alta carga de trabajo domiciliario o con actividades extracurriculares o deportivas que tienen lugar sobre la tarde y noche imponen presiones sobre la hora de inicio de sueño de los niños y adolescentes y pueden impactar negativamente sobre la salud del sueño.

Las agendas laborales también imponen que las personas trabajen en distintos momentos del día y en forma más o menos flexible. La literatura sobre cronotipos y **ritmos circadianos** presta mucha atención a los impactos que los trabajos en turnos nocturnos tienen sobre la cantidad y calidad del sueño. En tanto suelen estar en conflicto con los ritmos circadianos, es difícil para quienes desempeñan estos trabajos mantenerse despiertos durante el horario laboral y también lograr suficientes horas de sueño fuera de ese horario. Aunque pueden existir ciertos ajustes fisiológicos luego de un tiempo, quienes desempeñan este tipo de trabajos suelen estar expuestos a riesgos de salud (ver capítulo 12). Pero la relevancia de las agendas laborales va más allá de la distorsión que imponen los horarios nocturnos. Como se adelantó, las agendas laborales fijan el tiempo disponible en el

día y estructuran los horarios de inicio y finalización de las agendas familiares. La forma que asumen las agendas laborales puede obstaculizar o facilitar el desarrollo de otras actividades en el día, incluyendo las que favorecen buenas prácticas de sueño, como cenar relativamente temprano, fijar horas de inicio de sueño, etc. Puede asumirse que la tendencia hacia la diversificación y flexibilización de los horarios laborales, profundizada de manera drástica con la pandemia de COVID-19, puede estar operando como una oportunidad para un ajuste saludable de la rutina postrabajo y el inicio del sueño. Sin embargo, también puede esperarse el efecto inverso, en el que el formato flexible y el teletrabajo *invadan* la rutina postrabajo y distorsionen la división entre tiempo de trabajo y tiempo de descanso, todo lo cual puede afectar el inicio y la calidad del sueño.

En suma, aunque las agendas educativas tienen un peso relevante en la organización del tiempo familiar por ser fijas, existen otros componentes fijos en la organización del tiempo, como las agendas laborales, con igual impacto —o en ciertos formatos incierto, dado los efectos diversos de los modelos flexibles— en las agendas familiares y en las posibilidades de organizar el tiempo para que puedan adoptarse prácticas saludables de sueño, tanto en los adultos como en los niños y adolescentes.

ACTIVIDADES FLEXIBLES Y CONSTREÑIMIENTOS SOCIALES

Es frecuente que los estudios establezcan como recomendación de política que el sueño se incorpore como un aspecto crucial en las consultas médicas para poder brindar a las familias una guía de buenas prácticas que permitan corregir conductas que perjudican la calidad de sueño. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, como se mencionó antes, luego de que las actividades fijas se anclan en las agendas, las familias deben administrar el tiempo para lograr desarrollar otro tipo de actividades —denominadas *flexibles*, porque no están pautadas por horarios fijados por el entorno y pueden llevarse a cabo en momentos variables— en su agenda diaria o semanal. Así, las actividades deportivas no asociadas a la enseñanza curricular, las actividades sociales (reuniones familiares o con amigos, cumpleaños, etc.) o el descanso en general funcionan como actividades flexibles a integrar en las agendas. Pero es evidente que cuanto más constreñida o rígida sea la agenda familiar debido a los horarios que imponen las obligaciones laborales y educativas, menor margen tendrán las familias para poder elegir qué actividades hacer y en qué momento del día quieren o pueden efectuarlas.

UNA AGENDA PARA LA INVESTIGACIÓN Y LAS POLÍTICAS PÚBLICAS

Un hallazgo recurrente en la literatura es que la forma en que las familias organizan sus actividades en el tiempo incide sobre los patrones de sueño. También es frecuente la idea de que modificar los horarios de inicio de los turnos escolares puede contribuir a mejorar la cantidad y calidad del sueño entre niños y adolescentes. Aunque son ideas atractivas, este capítulo muestra que estos dos aspectos son parte de un sistema complejo y que modificar solo algunas piezas puede no ser suficiente para resolver los déficits de sueño que caracterizan a algunas sociedades.

Para ello, es necesario generar conocimiento para entender patrones en el uso del tiempo cotidiano de las familias, echando luz sobre el peso que tiene el anclaje de las actividades en el espacio, así como el papel que juegan los constreñimientos de capacidad, de acoplamiento y de autoridad en las decisiones y organización de cada familia. También es clave considerar la forma en que esta organización se ancla en el espacio, en tanto cumple una función crucial en los patrones sociales de sueño.

En Uruguay, una serie de estudios vienen mostrando que los constreñimientos espaciotemporales juegan un papel crucial a la hora de determinar el acceso de las personas a servicios básicos y que las familias despliegan distintas estrategias para lidiar con ellos. También indican que estos constreñimientos no afectan a toda la población por igual, ya que impactan más negativamente en la población más vulnerable, así como en las mujeres. A esta acumulación debe sumarse evidencia sobre cuáles son las prácticas de sueño de las familias y cómo deciden sobre ellas en función de la disponibilidad de tiempo y los constreñimientos antes mencionados. Esta evidencia puede informar el debate sobre las distintas alternativas de políticas públicas que la literatura suele plantear para mejorar las prácticas saludables de sueño y reducir los déficits que se observan en algunas prácticas sociales.

Para el caso uruguayo, es claro que es necesario repensar las agendas familiares para que sean consistentes con patrones de sueño saludables. Pero, como se vio en estas páginas, esto implica reflexionar sobre la organización social del tiempo en un sentido más amplio. En primer lugar, es necesario revisar las regulaciones laborales asociadas con la duración de la jornada y las agendas laborales, así como con las dinámicas de teletrabajo que puedan distorsionar las prácticas saludables de sueño. Esto puede incluir la incorporación de la medicina circadiana en las normativas de salud ocupacional, así como en las prácticas de salud ocupacional

de las empresas, siguiendo ejemplos a nivel internacional. En segundo lugar, es relevante discutir sobre las implicancias de la reorganización de tiempos en servicios básicos, en especial educativos, con respecto a los tiempos de inicio y culminación. En Uruguay, dada la configuración de dobles turnos escolares, esta discusión está asociada de forma estrecha a la necesidad de reorganizar la oferta edilicia de escuelas y liceos para modificar —y, eventualmente, ampliar— los horarios educativos, en un contexto que puede requerir invertir en infraestructura, pero también en el marco de un notorio descenso de la fecundidad, con cohortes de niños y adolescentes cada vez más pequeñas. Vinculado con los dos aspectos anteriores, es importante discutir la reorganización horaria de actividades flexibles, incluyendo la oferta educativa extracurricular, el deporte, los servicios médicos, así como la oferta disponible para actividades sociales.

LECTURAS RECOMENDADAS

- ELLEGÅRD, K., y SVEDIN, U. (2012). Torsten Hägerstrand's time-geography as the cradle of the activity approach in transport geography. *Journal of Transport Geography*, 23, 17-25.
- ESTEVAN, I. (2022). Psychometric properties of the morningness/eveningness scale for children among Uruguayan adolescents: the role of school start times. *Biological Rhythm Research*, 53(6), 939-949.
- ESTEVAN, I., SILVA, A., VETTER, C., y TASSINO, B. (2020). Short sleep duration and extremely delayed chronotypes in Uruguayan youth: The role of school start times and social constraints. *Journal of Biological Rhythms*, 35(4), 391-404. <https://doi.org/10.1177/0748730420927601>
- HERNÁNDEZ, D., y ROSSEL, C. (2022). Gender inequality, transport, and wellbeing: the case of child healthcare in Uruguay. *Journal of Transport & Health*, 26.
- (2024). Unraveling social inequalities in urban health care accessibility in Montevideo: a space-time approach. *Journal of Urban Affairs*, 46(2), 1-16.
- OLIVERA, A., ESTEVAN, I., TASSINO, B., ROSSEL, C., y SILVA, A. (2024). Epidemiology of sleep patterns and circadian typology in Uruguayan children: the contribution of school shifts. *Sleep Medicine: X*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2023.100099>

SECCIÓN IV

Del paper a la clínica:
un camino en construcción



**15. Del paper a la clínica:
un camino en construcción**
Leo Lagos

DEL PAPER A LA CLÍNICA: UN CAMINO EN CONSTRUCCIÓN

LEO LAGOS¹

Como ha quedado claro a lo largo de este libro, distintos avances en el campo de la **cronobiología** han llevado a investigadoras e investigadores, tanto aquí como en otras partes del mundo, a preguntarse cuánto de lo que observaban, reportaban y comprendían podría ser puesto en práctica, ya no con el objetivo de generar conocimiento, sino para producir un impacto positivo en la vida de las personas.

Si los adolescentes con **cronotipos** tardíos enfrentan dificultades extra al asistir al liceo por la mañana, ¿mejoraría su rendimiento académico, y más aún, su salud, si pudieran acceder a un sencillo test de cronotipo que les brindara la posibilidad de asistir a clases en el turno que menos desafíe sus **ritmos biológicos**? Si el momento en el que hacemos ejercicio intenso puede ser un factor que sincronice nuestros relojes, ¿deberían niñas y niños practicar deportes luego del atardecer si concurren a la escuela a la mañana del día siguiente? Si más de una quinta parte de las y los niños que van a la escuela por la mañana están durmiendo menos de las nueve horas que deberían, ¿qué podría cambiarse para que pudieran hacerlo? O pensando en términos más amplios: si el **sueño** es tan importante para nuestra salud, ¿qué se puede hacer para promover la **higiene del sueño** y, tal vez al mismo tiempo, combatir la idea errónea tan asentada en múltiples entornos de que el tiempo dormido es tiempo perdido?

Tales interrogantes son apenas un puñado de las que se desprenden de la lectura de algunos de los artículos publicados por varias de las y los autores de los capítulos que preceden a este. Quienes, además, han tenido la fortuna de conversar con estos equipos de investigación seguro han notado su inquietud por encontrar la forma de trasladar lo descubierto a la vida cotidiana. Tal es el camino de la cronobiología traslacional, que permite pensar en una *medicina circadiana*, y la maravilla del conocimiento

1 Editor de la Sección Ciencia de *La Diaria*, Uruguay.

nuevo: una vez obtenido, es imposible seguir pensando el mundo tal como lo pensábamos antes. Y eso pasa a lo largo y ancho de la comunidad cronobiológica del globo.

Si bien hay diversas publicaciones sobre el tema, un artículo publicado en abril de 2023 en el *Journal of Biological Rhythms* lo aborda no solo de una forma clara, sino propositiva. Titulado *From bench to bedside and back again: translating circadian science to medicine* (que en español sería algo así como *Del laboratorio a la cama y viceversa: traduciendo la ciencia circadiana en medicina*), el trabajo lleva la firma de Elizabeth Klerman, entonces de la División de Trastornos del Sueño y Circadianos del Brigham and Women's Hospital y del Departamento de Medicina del Sueño de la Facultad de Medicina de Harvard (Estados Unidos); Achim Kramer, de la División de Cronobiología del Charité de la Universitätsmedizin de Berlín (Alemania), y Phyllis Zee, de la División de Medicina del Sueño del Departamento de Neurología y del Centro de Medicina Circadiana y del Sueño de la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern de Chicago (Estados Unidos). Los tres son referentes mundiales no solo de la ciencia circadiana, sino también en esto de intentar que desborde hacia la medicina. También tienen una tercera cosa en común: accedieron a participar de este libro. Así que aquí vamos a su encuentro.

226

LA CHISPA QUE LOS LLEVÓ A PENSAR EN UNA MEDICINA CIRCADIANA

Si bien cada trayectoria científica es única, en algún momento de sus carreras, tanto Klerman como Kramer y Zee comenzaron a reflexionar sobre la necesidad de llevar los conocimientos y la evidencia de la cronobiología a la medicina. ¿Hubo algo particular y puntual que los llevara a pensar en ello? ¿Fue una idea que fue creciendo imperceptible e inexorablemente mientras hacían su ciencia? ¿Cuándo se hizo evidente?

«Diría que hace unos diez años», contesta tras meditarlo brevemente Klerman. Entonces el Brigham and Women's Hospital, donde trabajaba, había organizado un seminario de liderazgo para médicos e investigadores. «Cuando les conté a los demás asistentes lo que hacía, los médicos me preguntaron cómo podía tomarse lo que estaba haciendo como ciencia básica y fisiología humana y aplicarlo a la medicina». Es más, la demanda era bien concreta: «¿Podemos aplicar esto a los pacientes clínicos que estamos viendo?», le preguntaban sus colegas médicos anotados en aquel

seminario. «Así que comencé una serie de proyectos de investigación con algunas de las personas que había conocido en ese curso de liderazgo, y eso me llevó a conocer a más personas interesadas en lo que estaba trabajando», sostiene Klerman. El tiempo entonces pasó. «Hace cinco años, me mudé del Brigham and Women's Hospital, que es el hospital en el que había estado durante veintisiete años, porque me reclutaron para ir al Hospital General de Massachusetts para llevar el sueño y los **ritmos circadianos** al resto del hospital», retoma Klerman. «Así que trabajo con personas de neurología, psiquiatría, pediatría, anestesia, programas para dejar de fumar, violencia con armas de fuego y muchas áreas del hospital. Para eso es que me llevaron», dice, como reconociendo un camino que hoy parece lineal, pero que no era evidente décadas atrás.

Cuando Kramer reflexiona sobre qué lo llevo a considerar este camino desde su ciencia circadiana hacia la medicina, considera pertinente hacer una primera aclaración. «Mi grupo y mi laboratorio están en un hospital médico, Charité, que es el hospital universitario más grande de Europa. Estoy rodeado de colegas que están en el Departamento de Ciencias Básicas, pero todos los que están en el Departamento de Ciencias Básicas también hablan con médicos», señala, mostrando un entorno donde tales cruces son propiciados. «Cuando comencé con mi laboratorio en Charité en Berlín, hace unos veinte años, como era bioquímico de formación, estaba más interesado en los mecanismos moleculares de cómo funciona el reloj, qué son los genes y el mecanismo molecular», dice, comenzando a bucear en su trayectoria personal. «Pero luego tuvimos un proyecto que trataba sobre el reloj circadiano del sistema inmunológico. Usamos ratones como modelo para estudiar eso y nos topamos con un tipo particular de células del sistema inmunológico, los llamados macrófagos, que extrajimos de la cavidad peritoneal del ratón, y analizamos la expresión de genes circadianos en estos macrófagos. Eran notablemente rítmicos, por lo que dependían de la hora del día. Eso fue alrededor de 2009, y nos sorprendió ver ritmos circadianos de tan alta amplitud en estas células inmunes», rememora. Y tales células no eran cualquier célula: «Sabíamos que estas células inmunes, que de alguna manera provienen de monocitos que circulan en la sangre, también están relativa y fácilmente disponibles en los humanos», sostiene Kramer. «Ver estos ritmos de alta amplitud en estos tipos de células de macrófagos fue un impulso adicional, porque también podíamos obtener esas células de los humanos y tal vez usar sus características circadianas para lo que ahora llamamos “detectar el reloj”», dice enfáticamente.

Lo de *detectar el reloj* es parte de una tríada de conceptos esbozados por el propio Kramer sobre las áreas de acción de llevar la ciencia circadiana a la clínica. «Cuando más adelante hablo de la medicina circadiana, lo que pienso es que viene en tres sabores diferentes: detectar, apuntar al y explotar el reloj», resume didácticamente. Como no hay nada mejor que un buen ejemplo, Kramer prosigue: «*Detectar* significa cómo podemos leer el ritmo circadiano de un individuo. Hay varias estrategias y una que desarrollamos es buscar en células específicas, primero en estos monocitos derivados de la sangre, y ahora también podemos hacerlo en otras células». Pero, claro, todo eso vino después. «En los primeros diez años que tuve mi laboratorio en Berlín, el campo no se estaba expandiendo tanto hacia la medicina, pero se hizo cada vez más obvio que los ritmos circadianos son importantes para la salud y el bienestar. Y, francamente, creo que este creciente volumen de literatura, que de alguna manera asocia la alteración circadiana con muchas enfermedades comunes —y que tal vez sea una de las razones por las que nuestros pioneros en el campo obtuvieron el Premio Nobel en 2017, debido a sus descubrimientos, realizados veinte años antes—, permitió que ahora todos reconozcan lo importante que es el reloj circadiano para la medicina, incluido obviamente el comité de premios. Así que todos lo notaron, incluidos nosotros, nuestro laboratorio y Charité», puntualiza Kramer.

A la hora de destacar qué cosas influyeron entonces, señala tres factores: «Yo estaba en el entorno adecuado, había hecho descubrimientos en ratones y vi lo importantes que eran los relojes para la salud y el bienestar. En cierto sentido, estos tres factores me obligaron a dedicarme más a traducir los conocimientos de cronobiología a la práctica médica». «Y recién estamos empezando, me refiero tanto a nuestro laboratorio como al campo en sí», redondea Kramer.

Cuando Zee se enfrenta a la pregunta de cuándo comenzó a pensar en integrar la evidencia recogida por la cronobiología a la medicina, señala que para responderla necesitará enmarcarla en una pequeña perspectiva histórica, dado que afirma que no hubo un único evento o momento que la llevara a ello. «Empecé como científica básica. Me interesaba el momento de la ovulación. Era neuroendocrinóloga y hacía trabajos de ciencia básica con modelos animales. Esa fue mi tesis doctoral. Así que estaba muy interesada en el momento de la ovulación y las funciones neuroendócrinas. Esto sería a finales de los setenta. Y en esa época, los ritmos circadianos tenían que ver con la temporalidad de la fisiología. Y la mayoría de las personas que trabajaban en modelos animales eran personas interesadas en la neuroendocrinología», señala, comenzando a delinear este marco

histórico. «Me fascinaba este mecanismo de sincronización. Así que era una estudiante de posgrado en ese momento, pensando que mi vida sería un doctorado, que haría investigación básica, y eso me fascinó. Y comencé a manipular los ciclos de luz y oscuridad y el medioambiente, y descubrí cambios realmente dramáticos en la fisiología», prosigue Zee. «Si tomaba un animal con predisposición genética a la miocardiopatía, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, y simplemente solo cambiaba su ciclo de luz y oscuridad, el animal moría antes. Y entonces pensé que eso era realmente interesante», recuerda, aclarando que todo aquello pasaba hace más de treinta años. «Ese tipo de hallazgos realmente me intrigarón, y también la **melatonina** y lo que estaba haciendo la glándula pineal», destaca.

«Mi tesis doctoral trataba sobre lo que la melatonina no hacía. Todos eran estudios básicamente negativos, porque no entendíamos que dependía de la hora del día, que no era como si le dieras melatonina a un animal y *voilà*, pasarían cosas. Así que aprendí mucho sobre eso. Y aquello realmente me inspiró a pensar en que no solo quería ser una doctora que hiciera investigación básica. Quería poder llevar esto a la práctica. Me encantaba la gente. Así que quería ser médica», destaca Zee, que entonces se anotó en un programa en el que obtendría ambas cosas, tanto el MD como el PhD (el título de Doctor en Medicina y el doctorado para hacer investigación al mismo tiempo), en la Facultad de Medicina Feinberg de la Universidad Northwestern.

«Creo que ese fue el comienzo de la reflexión sobre la posibilidad de trasladar la ciencia básica a la práctica clínica. Y luego, diez años después, comencé mi residencia en neurología. Y lo que me hizo volver a encaminarme hacia los ritmos circadianos fue simplemente la serendipia. ¡La vida está llena de serendipia!», dice Zee, dejando escapar una sonrisa. Según relata, estaba esperando al jefe de Neurología y en la biblioteca de la sala de conferencias en la que esperaba había una revista científica con un artículo que le llamó la atención. «Justo decía que el triazolam alteraba la fase del reloj circadiano. Y ese fue el trabajo de Fred Turek, que también estaba en Northwestern», dice Zee, enfatizando las coincidencias. El artículo del que habla seguramente sea *Phase shifts in the circadian activity rhythm induced by triazolam are not mediated by the eyes or the pineal gland in the hamster*, firmado por Olivier van Reeth, Sue Losee-Olson y Fred Turek, que salió en *Neuroscience Letters* en setiembre de 1987.

«Había un medicamento para dormir, el triazolam, de los primeros fármacos para dormir, que retrasaba el reloj. ¡Guau!», remarca Zee. «Eso me llevó a llamar a Fred y decirle: “Hola, estoy terminando mi residencia y creo que el envejecimiento será un área de investigación muy

importante”». Y eso hizo. «En aquella época nadie estaba haciendo investigaciones sobre el envejecimiento. Era 1987. Y eso se debía a que yo veía a pacientes ancianos en la unidad de neurología, y todos tenían terribles problemas de sueño. Y vi que no solo se alteraba el sueño, sino también sus ritmos. Eran muy arrítmicos, especialmente los individuos mayores. Así que creo que se trata de una progresión gradual de mi interés en esta temática, desde la investigación básica hasta la investigación traslacional, y de mi experiencia como médica, cuidando a los pacientes», redondea Zee. Pero la historia no termina allí. «Luego hice una beca posdoctoral en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y volví a realizar investigación básica sobre ritmos en animales. Y en 1990, como era médica, mis colegas pensaron que podía hacer algo de investigación en humanos. Nunca había hecho investigación en humanos hasta 1994. Y decidí que haría un trabajo traslacional para estudiar cómo afectaba la luz a los ritmos, el sueño y el metabolismo de los adultos mayores en residencias de ancianos. Ese fue mi primer paso en la investigación en humanos», retoma Zee.

«Y el resto es básicamente historia, porque eso fue en 1994, 1996. Recibimos una gran subvención de los NIH, yo era una jovencita, pero me permitieron trabajar como investigadora principal en uno de los proyectos sobre humanos. Todos los demás estaban haciendo ciencia de vanguardia. Joseph Takahashi era uno de los miembros que estaba haciendo investigación molecular, clonando el **gen reloj**. Fred Turek estaba haciendo otras cosas. Y Eve van Cauter estaba haciendo algo de trabajo humano, un trabajo muy traslacional, pero pensaron que yo podía dedicarme a la clínica. Así que ese fue el comienzo de cuando realmente empecé a ver el potencial de la investigación traslacional. Ahora bien, el concepto de *medicina circadiana* es mucho más nuevo que eso», destaca Zee.

«Cuando escribes las palabras *medicina circadiana* en el motor de búsqueda de PubMed, verás que no hay nada hasta quizás un poquito en los años noventa. Y eso ocurrió alrededor de la época del descubrimiento de los mecanismos moleculares de los relojes de los mamíferos. No el de la *Drosophila*, que fue en los ochenta cuando yo era estudiante. Fue a finales de los noventa, lo hicieron aquí en la Universidad Northwestern Joseph Takahashi y su grupo. Y yo era una posdoctorada en ese momento. Y eso luego llevó al descubrimiento de que los genes reloj estaban en todas partes. No era solo en el cerebro, no era solo para controlar el tiempo a través del sistema nervioso central, sino que ese mecanismo molecular existía en cada célula de tu cuerpo que contiene un núcleo, al menos en ese momento. Si está en cada órgano, en cada tejido, debe ser importante para la salud, ¿no?», reflexiona Zee.

«Ahora los estudios epidemiológicos comienzan a mostrar que los ritmos alterados, por ejemplo, los de los trabajadores de turnos nocturnos, tienen un mayor riesgo de cáncer y otro tipo de cosas. Desde 2010, el concepto de que la alteración circadiana conduce a enfermedades médicas, psiquiátricas y neurológicas, y que incluso podría ser un factor de riesgo temprano, comenzó a cobrar importancia», agrega. «Y eso fue lo que cambió las reglas del juego para mí. Pensar en ello de manera más amplia y pensar que podría haber algo así como un campo de la medicina circadiana que incluiría la idea de un dominio del tiempo en la medicina», relata.

«Sabemos que el tiempo es importante. Si perdiste el tren, perdiste el tren. Si perdiste el avión, no llegas a tu destino. Pero en medicina a nadie le importaba el tiempo. Extraíamos sangre a cualquier hora del día, excepto para la glucosa, que se hacía en ayunas. Hacíamos nuestras resonancias magnéticas a cualquier hora del día, cuando fuera conveniente. Hacíamos cirugías cuando el quirófano estaba disponible. Así que, desde mi punto de vista, esa era una idea muy rudimentaria de la medicina circadiana: poner el dominio del tiempo en la medicina. Si haces eso, entonces no se trata solo de problemas de sueño y vigilia, que es donde pusimos todas nuestras ideas inicialmente, sino que será relevante para las personas con diabetes, hipertensión, enfermedades cardíacas, enfermedad de Alzheimer, etc.», agrega Zee. «Y creo que eso realmente catapultó el campo hacia adelante», redondea.

«Había pensado en esto y en 2014 tuve la oportunidad de convertirme en jefe de Neurología en algún lugar de otra parte de los Estados Unidos. Y mi decano me preguntó qué quería hacer, qué me mantendría en Northwestern. Le dije dos cosas. Una, quería tener un Centro de Medicina Circadiana y del Sueño», confiesa Zee. Su segunda condición para quedarse en Northwestern sería aún más ambiciosa: «Dije que me gustaría tener la primera clínica de medicina circadiana del mundo». «Y desde un punto de vista muy personal, dije que si eso no sucedía allí, en Northwestern, sería una pena. Dije que sería una pena si tuviéramos que llevar esto a otro lugar», dice la misma autora, y los convenció entonces. «Por tanto, para mí no se trató de un único acontecimiento, sino de muchos acontecimientos. Y el catalizador de eso fue el descubrimiento científico básico de que los relojes y su mecanismo molecular estaban en todas partes. Ahora se puede ver el crecimiento, desde principios de 2014 y especialmente después de 2020, del concepto de *medicina circadiana*. Diría que hoy casi todo el mundo está interesado en ella. Ven las posibilidades. Y para mí ese es el mayor regalo, que la gente diga: “Guau, esto es importante”. Y el concepto de **salud**

circadiana comenzó a utilizarse aún hace menos tiempo», sostiene Zee, dejando claro que estamos en el medio de un proceso que, lejos de haber terminado, está en plena ebullición.

¿CRONOBIOLOGÍA PARA PATOLOGÍAS CRONOSPECÍFICAS O PARA ENFERMEDADES NO CIRCADIANAS?

Al igual que un recién nacido, la medicina circadiana es la mezcla de una realidad que maravilla en el presente y de un futuro lleno de posibilidades que ilusiona. Al ser una mezcla de lo que ya es y de todo lo que podría llegar a ser, es casi inevitable intentar proyectarse en el tiempo. ¿Qué aspecto de la medicina circadiana será más relevante en los próximos años, la integración de la cronobiología en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades no circadianas o la intervención en patologías propias del reloj? Tal es el ejercicio que les propusimos a Kramer, Klerman y Zee.

«Ambas», comienza Kramer sin dudarlo ni un instante. «Vuelvo a mi concepto de *medicina circadiana*, que tiene estos tres pilares. Uno, que ya expliqué, es detectar el reloj, es decir, cómo podemos medirlo. El segundo pilar, que yo llamaría apuntar al reloj, tiene que ver con el tratamiento de los trastornos circadianos o la alteración circadiana, que en realidad no es un término definido, pero es un término general para todo lo que puede salir mal. Puede ser un trastorno del trabajo debido a los turnos, un desajuste interno, o entre diferentes relojes en diferentes órganos, o un ritmo de baja amplitud. Por ejemplo, cuando observamos a los pacientes de la unidad de cuidados intensivos, casi ya no tienen ritmos. Las personas con enfermedad de Alzheimer tienen mucha agitación durante la noche y ya no pueden dormir, y es probable que estos ritmos también estén alterados», dice a continuación. Kramer habla, entonces, de este apuntar al reloj. «Necesitamos hacer algo para fortalecer el ritmo, realinearlo, estabilizarlo, restablecerlo. El diagnóstico, entender lo que realmente está mal y lo que realmente está sucediendo a nivel molecular o fisiológico, es un aspecto que necesitamos explorar mejor. ¿Qué significa realmente la desalineación, qué significa realmente la desincronización interna? ¿Tiene que ver con que las células no están sincronizadas o con que los órganos no están sincronizados? ¿O es que todo el cuerpo no está sincronizado con el mundo exterior, como vemos en el **jet lag** cuando viajamos a través de zonas horarias y quedamos desincronizados con el mundo exterior?», reflexiona.

«Así que si bien necesitamos mejores técnicas para detectar realmente qué es lo que está mal, es decir, detectar el reloj, cuando tenemos algo, cuando vemos que un paciente no tiene ritmo, necesitamos restablecerlo. Podemos usar luz, melatonina, ejercicio, alimentación restringida en el tiempo, y sé que hay gente trabajando en moléculas pequeñas que podrían incluso apuntar a las proteínas del reloj. Así que todo apunta al reloj: algo está mal con el **sistema circadiano** del paciente y queremos repararlo», señala Kramer con claridad sobre este apuntar al reloj. «Y el tercer pilar de la medicina circadiana es explotar o aprovechar el reloj, y tiene que ver con explotar nuestro conocimiento sobre la diferencia horaria, pongamos en la farmacocinética y la farmacodinámica de los medicamentos. Por ejemplo, tomar nuestra medicación para la presión arterial por la noche en lugar de por la mañana, porque puede ser más eficiente», sostiene Kramer, que tiene más ejemplos sobre cómo aprovechar el conocimiento generado. «Hay mucha evidencia de que la vacunación produce mejores títulos de anticuerpos cuando se administra por la mañana, lo cual es un poco paradójico porque normalmente se coloca un depósito de antígeno debajo de la piel y permanece allí durante varios días o semanas. ¿Por qué debería marcar una diferencia el momento de colocarlo allí si está activo durante varios días? Aparentemente, importa cuándo se produce este contacto inicial», comenta.

Así que en pacientes que no necesariamente tienen problemas circadianos pueden aplicarse conocimientos cronobiológicos para explotar el reloj de manera de mejorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas. «Y esto no solo se refiere a las terapias, sino también al diagnóstico. Cuando me tomo la presión arterial por la mañana, es más alta en comparación con cuando me la tomo por la tarde, por lo que la decisión de un médico de recetar un medicamento para reducir la presión arterial depende de la hora del día. Así que realmente deberíamos tener en cuenta este tipo de conocimiento», amplía Kramer. «La idea es que cualquier diagnóstico y terapia en algún punto tendrá en cuenta el tiempo del día e, idealmente, el tiempo interno personalizado. Por lo tanto, toda la medicina circadiana es más que simplemente tratar un trastorno del sueño o un trastorno circadiano específico relacionado», redondea Kramer.

Por su parte, Klerman también alude a los tres pilares de la medicina circadiana de Kramer. «Detectar el reloj, apuntar al reloj y explotar el reloj. Las tres cosas son importantes», sostiene. «Espero que haya suficiente evidencia para que la gente comience a incorporar la medicina circadiana y del sueño al resto de la medicina», aventura entonces. «Por ejemplo, la Asociación Estadounidense del Corazón acaba de ampliar sus

siete elementos esenciales para la vida, un conjunto de pautas de salud cardiovascular, y los convirtió en ocho, que son la nueva pauta del sueño saludable. Eso es muy importante porque la Asociación Estadounidense del Corazón es muy poderosa en los Estados Unidos, y están diciendo que hay que preguntar sobre el sueño a todos los pacientes con enfermedades cardíacas. Si logramos que más organizaciones relacionadas con la atención médica presten atención a esto, creo que sería más fácil incorporar esta dimensión en otras áreas de la medicina», afirma Klerman.

«Creo que solo necesitamos un pequeño empujón, porque hay mucha evidencia al respecto. Si podemos empezar a hacer que la gente piense en cuál es la mejor hora del día para administrar un medicamento, eso es cronobiología. Ya hay mucha evidencia al respecto. Solo hay que hacer que el médico o la enfermera especializada lo piensen. ¿Importa si realizo la cirugía por la mañana o por la tarde, o si administro la vacuna por la mañana o por la tarde?», prosigue. «Hay muchas cosas que creo que los médicos ya saben y que, con un poco de empuje, de alguna manera las formalizarán un poco más y se darán cuenta de lo que está sucediendo. Así lo siento», dice esperanzada Klerman. «Si estás estudiando los mecanismos básicos del reloj, lleva mucho tiempo trasladar eso a la medicina clínica. Hay muchos pasos y creo que eso llevará más tiempo», dice también con cautela.

De cierta manera, Zee recoge el guante. «El futuro está cerca, pero no ha llegado. Tenemos desafíos en este momento. Contamos con una ciencia hermosa y muy pocas personas para realizar la traslación. Tenemos personas que se dedican a esa labor traslacional. No ven pacientes. Y el momento en que la teoría se pone en práctica es muy diferente», sostiene. «Por tanto nuestro desafío es encontrar —y lo estamos haciendo ahora— herramientas sencillas con las que podamos observar el ritmo circadiano, tal vez con un simple análisis de sangre. Lo estamos haciendo ahora mismo con la **actigrafía** y los sensores de luz. Podemos determinar el inicio de la melatonina en luz tenue sin administrar melatonina en un plazo de dos horas. Eso es bastante bueno. No tenemos que ser clínicos perfectos, pero necesitamos validar estos métodos, estos algoritmos y estos métodos basados en inteligencia artificial, en la clínica, en poblaciones que están enfermas», propone Zee. «Eso es algo que tenemos que hacer nosotros. Y está avanzando muy rápidamente. Por primera vez estamos recibiendo subvenciones de los NIH para estudiar los problemas circadianos. ¿Cómo se hace esto? Creo que necesitamos formar a los médicos. Necesitamos tener programas de becas que se centren en la medicina circadiana», añade. «¿Por dónde empezamos? Creo que los médicos del sueño están muy interesados en los ritmos circadianos. Así que ese es un punto de partida

y ofrecerles otro año, u otros seis meses de beca, para centrarse en la medicina circadiana, donde podemos formarlos», afirma.

«Por eso creo que es necesario desarrollar ambas cosas al mismo tiempo, las herramientas y promover la comprensión de la ciencia circadiana por parte de los médicos con programas de becas. Si entienden eso, al menos a un nivel básico, ya pueden implementar algunas de estas herramientas. La actigrafía está ampliamente disponible. Se puede implementar. Los sensores de luz podemos implementarlos. No tiene por qué ser sofisticado. Podemos conseguirlo. El inicio de la melatonina con luz tenue podemos hacerlo, pero si logramos hacerlo solo con luz y actigrafía, genial. Todos estos son solo algoritmos. Son cosas baratas y que todos podemos lograr. Pero si no comprendes la ciencia circadiana, no se trata de las herramientas, sino de la base de conocimientos que te permitirán ver la manera de identificar un trastorno del ritmo en un paciente y cómo reajustarlo», propone Zee. «Y no solo deberíamos formar a nuestros médicos del sueño, sino también a especialistas en medicina conductual del sueño, a los psicólogos, porque existen las intervenciones conductuales. Por eso creo que es necesario crear programas de becas, formación y, al mismo tiempo, desarrollar herramientas más prácticas. Y, lo que es muy importante, conseguir que nuestros médicos de atención primaria, la gente que deriva pacientes por trastornos del sueño, piensen en la desalineación circadiana y la **amplitud circadiana** como problemas potenciales y en cómo podemos mejorarlos. Y espero que podamos hacerlo en los próximos dos, tres, cuatro o cinco años. Necesitamos desarrollar la fuerza laboral. Sin eso, no va a funcionar. Así que es un trabajo en progreso», redondea Zee.

¿UNA ESPECIALIDAD O UNA HERRAMIENTA TRANSVERSAL A DISTINTAS ESPECIALIDADES MÉDICAS?

Dada esta etapa germinal de la medicina circadiana, los pasos que se vayan dando hoy pueden ser determinantes para su futuro. En este ejercicio de proyectarnos hacia el futuro, también consultamos a Zee, Klerman y Kramer sobre qué ven el horizonte, una medicina circadiana que se convertirá en una especialidad dentro de la medicina, con doctores dedicados específicamente a ella, o si será un componente más en la caja de herramientas de los médicos para abordar la salud.

Zee no se inclina por una de las dos opciones, sino por ambas. «Creo que la medicina circadiana es realmente lo que llamaría un motor

de innovación que trasciende todas las disciplinas. Piénsalo como si fuera la radiología. Es una disciplina, tiene sus propias herramientas, tiene formación en esa área. Y hay algunas especialidades, incluso dentro de la radiología, pero es una herramienta de innovación que trasciende todas las disciplinas. Usamos la radiología para diagnosticar y no puedo pensar en ninguna especialidad, ni siquiera en psiquiatría, que no use la radiología», explica Zee. «Pienso en la medicina circadiana de esa manera. Es una especialidad en sí misma que estará muy relacionada con un resultado importante del sistema circadiano, que es el sueño y la vigilia. No creo que vayamos a disociarlas por completo, pero será una clínica en sí misma», afirma entonces Zee, que pasa a dar el ejemplo de lo que está protagonizando. «Aquí contamos con un Centro de Medicina Circadiana y del Sueño. Y debajo tenemos un Laboratorio de Trastornos del Sueño, una Clínica del Sueño y una Clínica de Medicina Circadiana», menciona. «Tenemos clínicas separadas y creo que será diferente en diferentes instituciones. Puede ser parte de la medicina del sueño, tal vez parte de un contexto más amplio, o podría ser una entidad separada. Pero en lo que respecta a la medicina en general, lo veo como una herramienta de innovación. Si podemos poner el dominio del tiempo, por ejemplo, en cardiología, existe la medicina circadiana en cardiología. Así que está integrado, pero al mismo tiempo me gustaría pensar en ello como si un cardiólogo viera a un paciente con insuficiencia cardíaca o hipertensión mal controlada, le preguntara sobre la desalineación circadiana, tal vez, o al menos pensara en ello, y luego lo enviara a mi clínica de Medicina Circadiana y dijera: “Phyllis, creo que esta persona puede tener un trastorno circadiano, pero no tengo idea cuál es. ¿Puedes intentar averiguarlo y decirme si va a mejorar sus resultados de presión arterial?”. Perfecto. Esa es una entidad separada. Soy una entidad separada, un campo especializado», agrega Zee al puzzle. «Entonces, para responder a la pregunta, veo que pueden ser ambas cosas», puntualiza.

Enfrentada a la pregunta, Klerman deja escapar una sonrisa. «Una de las razones por las que sonrío tanto es que algunos de nosotros, en la reunión de 2024 de la Sociedad para la Investigación de Ritmos Biológicos, queríamos hablar de esto. Tuve una reunión con Phyllis Zee, Charles Czeisler, Jonathan Lipton y otros colegas en la que hablamos sobre lo que se necesitaría para obtener una subespecialidad en medicina circadiana», explica entonces. «El consenso general es que probablemente debamos comenzar dentro de la subespecialidad de medicina del sueño, porque gran parte de ella está relacionada con el sueño, y luego eventualmente dividirla en una subespecialidad separada. Creo que eventualmente vamos a

querer que sea una subespecialidad separada porque no es exactamente medicina del sueño. Hay diversos problemas sobre el tiempo que no son medicina del sueño. Y así como la medicina del sueño afecta a la cardiología, la neurología y la pediatría, los ritmos circadianos también pueden afectar a todas esas áreas», sostiene Klerman. «Algunas especialidades se basan en órganos y otras no, y esta será una de esas especialidades que se aplicará a todos. Al igual que la especialidad del dolor abarca muchos órganos diferentes, el sueño abarca muchos órganos diferentes. El objetivo es comenzar a trabajar para tener una especialidad separada, al menos en Estados Unidos. No sé cómo funciona en otros países», reflexiona.

Kramer, por su parte, discrepa. «Espero que no sea una especialidad separada. Debería estar integrada en todo. Es una conexión horizontal entre todas las disciplinas. Es un poco como la inmunología, aunque la inmunología está un poco más separada. Creo que el momento del día es algo que debería estar integrado en todo y espero, y estamos trabajando para lograrlo, que no sea una especialidad separada en el último rincón del hospital», enfatiza. «Por supuesto, siempre habrá especialistas en medicina del sueño, pero no debemos mezclar la medicina del sueño y la circadiana, aunque por supuesto están relacionadas, porque los problemas del sueño a menudo son un síntoma de alteración circadiana. Algunas personas que tienen problemas de sueño simplemente tienen apnea del sueño, y ese es el problema de sueño más común. Y es posible que no tengan una alteración circadiana, al menos no en primer lugar, por lo que deberían tratarlo con un médico del sueño. Pero la medicina circadiana es más que eso», puntualiza Kramer.

MEDICINA CIRCADIANA Y LA CIENCIA DESDE EL SUR

Si ya de por sí el tiempo es tirano, más lo es hablando con referentes mundiales de la cronobiología que saben que el tiempo importa. Así que les formulamos una última interrogante para este libro. En la literatura queda claro que el **reloj biológico** y los ritmos circadianos son afectados por claves sociales y culturales. De hecho, esas variables culturales han servido para hacer investigación cronológica en Uruguay en contextos socioecológicos que permitieron observar fenómenos que pasaban inadvertidos en otras partes, desde el hallazgo de que aquí tenemos a los adolescentes con cronotipos reportados para la ciencia más tardíos hasta ayudar a desenrañar que no es que los estudiantes búhos (cronotipos más tardíos) tienen

peor rendimiento que los que son alondras (cronotipos más tempranos) precisamente por esa diferencia, sino que el problema surge cuando el búho debe rendir temprano en la mañana y la alondra tarde en la noche. Parece evidente para quienes vivimos en países con escuelas y liceos con turnos exclusivamente matutinos o vespertinos, pero no lo es tanto para quienes lo hacen en países con un turno único porque no tienen el problema de cómo hacer que una gran población de estudiantes asista a un edificio que solo puede albergar a la mitad. Les preguntamos entonces a Klerman, Kramer y Zee si la cronobiología en general y la medicina circadiana en particular se enriquecen con estas investigaciones y abordajes desde el sur global.

«Nosotros los médicos pensamos que la medicina es pura ciencia, pero en realidad la medicina es cultura», enfatiza Klerman. «Lo que la medicina decide que es lo mejor que se puede hacer interactúa con la cultura del médico, o del enfermero, o de quien sea. Todos tenemos prejuicios culturales. La medicina cree que es puramente científica, pero sigue siendo médicos, enfermeros y farmacéuticos. Y todos ellos están influenciados por lo que consideran normal y por su cultura», sostiene. «Por ejemplo, el síndrome de la fase de sueño-vigilia retrasada es un trastorno circadiano del sueño-vigilia en el que las personas se acuestan demasiado tarde y se despiertan demasiado tarde. Pero, como demostramos durante la pandemia, si no tienes que ir a trabajar a una hora específica, el trastorno circadiano del sueño-vigilia desaparece en algunas personas. Así que aquí tenemos un trastorno que, en realidad, tiene una causa parcialmente cultural», amplía Klerman. «Podríamos decir que algunos trastornos son un desajuste entre la fisiología y la cultura. Y, por lo tanto, será diferente en una cultura que cena a las once de la noche que en una cultura que cena a las seis de la tarde. Así que, para responder a tu pregunta, creo que podemos aprender mucho», dice entonces. «Se supone que la fisiología es la misma en todos nosotros, por lo que la forma en que nuestros patrones de conducta cambian depende de nuestra cultura. Y lo que consideramos normal nos enseñará mucho sobre la fisiología subyacente y sobre cómo traducirla a la medicina clínica», redondea Klerman.

Kramer coincide. «Puede que no lo sepan, pero, según tengo entendido, la primera persona que tiene un profesorado en Medicina Circadiana es Luisa Klaus Pilz, a quien reclutamos en Brasil. Ella ha estado trabajando con los quilombolas y creo que esa es una oportunidad única para nosotros, ya que no tenemos ese tipo de población y cultura en el norte. No tenemos acceso a poblaciones que, por ejemplo, no tienen electricidad, y podemos aprender mucho allí», apunta. Pero no es solo eso. «Hay una segunda cosa

que ella está haciendo, también con sus colaboradores en Brasil», adelanta Kramer. Dado el desigual acceso a la tecnología en el globo, Kramer cuenta que Luisa Klaus Pilz y sus colegas han hecho énfasis en que aún en países con menor desarrollo casi todas las personas tienen un teléfono móvil, e incluso un teléfono inteligente. «Entonces su objetivo es crear programas de celular para detectar y también para dar recomendaciones sobre cómo apuntar al reloj, con la idea de que no solo sea útil para los países más desarrollados, sino para todo el mundo. Creo que esta es una motivación importante para hacer investigación y creo que ella tiene un gran equipo también en Brasil para ayudarla allí. Creo que la combinación actual de Charité y Brasil es muy muy útil y sinérgica», enfatiza Kramer.

Zee no es la excepción y concuerda con sus colegas. «Creo que esto es muy importante si pensamos en cómo podemos trasladar nuestro trabajo a distintas áreas del mundo. Mi otra pasión, a medida que me hago mayor, es la salud circadiana del sueño a nivel mundial. Por eso, ahora mismo estamos trabajando con la Organización Mundial de la Salud», confiesa. «Tenemos un dicho en los ritmos circadianos que dice que el problema está en el tejido. Eso significa que todo es local. Y si tus relojes y tu tejido están mal, no importa lo que esté pensando tu cerebro. Así que yo diría, usando esa analogía, que el problema siempre es local, como la política es local y nuestra capacidad para traducir el trabajo es local, porque las diferencias culturales son muy importantes», afirma. «No deberíamos decir “oh, vives en una sociedad que cena tarde, dormir tarde es malo para ti”. No, es cultural. Dormir tarde está bien para ti porque también estás comiendo tarde», dice con convencimiento.

«Hace muchos años, en *The New York Times* se publicó un artículo muy bonito que recomendaba que todo el mundo durmiera entre siete y ocho horas. Allí se decía que pensáramos en India. Allí mucha gente duerme en la calle. Les dices que deberían dormir todas esas horas. Pero para ellos la seguridad mientras duermen es un problema», plantea Zee. «Por eso estoy totalmente de acuerdo en que esto es muy importante, que necesitamos poder contar con colaboradores e inspirar a quienes están en otros países del mundo para que también asuman esta misión y adapten lo que saben a su cultura local, a sus áreas. Eso es lo que marcará la diferencia», agrega. «Y es en esos países donde quizás la salud circadiana es más vulnerable para esas poblaciones, porque muchos están en la industria de los servicios. Están trabajando en muchos turnos diferentes, en países donde la economía es menos estable y necesitan hacer muchas cosas diferentes. Mucho del trabajo que no hacemos, el trabajo de fábrica y demás, se está trasladando hacia esos países en el resto del mundo, por

ejemplo, a países de Asia. Muchos *call centers* de empresas importantes están en Asia. Así que creo que esto es realmente imperativo. Es por eso que estoy tan emocionada de que estén haciendo esto. Cualquier cosa que pueda hacer para contribuir es muy emocionante. Y aprender de ustedes sobre lo que es práctico y lo que se puede hacer», afirma Zee. «Porque eso también nos permite volver a lo que estamos haciendo no solo en estas poblaciones que vienen, que son ricas y buscan atención médica, sino también qué hacemos con las poblaciones desatendidas, incluso aquí en los Estados Unidos», cierra.

El tiempo de las entrevistas se agota entonces. El de la medicina circadiana, en cambio, recién comienza.

GLOSARIO

ACTIGRAFÍA/ACTIMETRÍA: equipo portátil, similar a un reloj pulsera, que permite registrar sobre todo la actividad locomotora a través de un acelerómetro para analizar el ritmo de actividad-reposo de una persona.

AMPLITUD CIRCADIANA: diferencia entre el máximo y el promedio del ritmo.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO: episodios repetidos de colapso (total o parcial) de la vía aérea orofaríngea, lo que determina un fraccionamiento del sueño asociado a microdespertares o episodios de desaturación de oxígeno y reoxigenación intermitentes.

ARQUITECTURA DEL SUEÑO: estructura y organización de las distintas fases del sueño, las cuales se diferencian entre sí por sus patrones de actividad muscular, movimientos oculares y actividad electroencefalográfica.

AYUNO INTERMITENTE: períodos repetitivos de ayuno de hasta 48 h de duración cada uno.

BIODISPONIBILIDAD: cantidad y velocidad con las que un principio activo se absorbe desde su sitio de administración extravascular y alcanza la circulación sistémica de forma inalterada.

CALIDAD DE SUEÑO: constructo multidimensional que refiere al grado en que el dormir posibilita una recuperación física y mental adecuada, integrando tanto aspectos subjetivos como objetivos. Entre sus dimensiones se destacan la eficiencia y fragmentación del sueño, la latencia, la percepción de descanso al despertar y el nivel de funcionamiento durante el día.

CICLO SUEÑO-VIGILIA: alternancia entre los períodos de sueño y los de vigilia que se experimenta a lo largo de un día.

CORTISOL: hormona producida por la glándula suprarrenal que prepara al organismo para las demandas del día.

CRONOBIOLOGÍA: ciencia que investiga y cuantifica objetivamente los fenómenos y mecanismos de la estructura biológica del tiempo, incluidas las manifestaciones rítmicas de la vida.

CRONOFARMACOLOGÍA: rama de la farmacología que apunta a optimizar los tratamientos farmacológicos estudiando cómo los ritmos biológicos influyen en su acción, eficacia y toxicidad, así como el modo en que su administración puede afectar estos ritmos.

CRONONUTRICIÓN: rama de la nutrición que investiga el impacto en la salud de tres dimensiones diferentes del comportamiento alimentario, la regularidad de las comidas, la frecuencia y el momento de la ingesta de alimentos, considerando al reloj biológico.

CRONOTERAPIA: terapias que tienen como objetivo potenciar otras intervenciones terapéuticas o reducir efectos secundarios no deseables al considerar los ritmos biológicos.

CRONOTIPO: expresión individual de los ritmos circadianos, reflejada, por ejemplo, en la preferencia por determinados horarios para dormir y estar activo durante el día. Esta variación individual está influida por factores genéticos, hormonales, ambientales y sociales (ver preferencias circadianas).

- DÉFICIT DE SUEÑO:** acumulación de horas de sueño no dormidas en relación con la cantidad necesaria para un funcionamiento óptimo.
- DEPRESIÓN CIRCADIANA:** subtipo de depresión caracterizado por un ciclo sueño-vigilia alterado, fatiga prolongada, disminución de la actividad motora durante el día, aumento del apetito o el peso y síntomas somáticos como dolores de cabeza, problemas gastrointestinales y musculoesqueléticos.
- DEPRESIÓN ESTACIONAL:** subtipo de depresión caracterizado por la aparición y remisión de los episodios de depresión en estaciones del año características.
- DEPRESIÓN PERINATAL:** subtipo de depresión que ocurre durante el embarazo (depresión prenatal) o después del parto (depresión posparto), por lo que abarca el período perinatal en su totalidad.
- DIM LIGHT MELATONIN ONSET:** inicio de la secreción de melatonina en condiciones de luz tenue.
- DISRUPCIÓN CIRCADIANA:** alteración del tiempo biológico que puede manifestarse en diferentes niveles organizacionales, o entre ellos, y que puede ocurrir cuando los ritmos endógenos no se sincronizan de manera estable con los *Zeitgeber* ambientales (ver *Zeitgeber*).
- EFICIENCIA DEL SUEÑO:** porcentaje del tiempo total en cama que una persona pasa realmente durmiendo.
- FASE:** estado instantáneo de una oscilación (punto de referencia).
- FASE CIRCADIANA:** momento específico dentro del ciclo de aproximadamente veinticuatro horas de un ritmo biológico determinado. La fase indica en qué punto de ese ciclo ocurre un evento particular, como el inicio, el máximo, el mínimo o el final de una variable fisiológica o conductual.
- FOTOTERAPIA:** terapia que tiene como objetivo reajustar el reloj biológico a través de la exposición controlada a luz artificial brillante durante ciertos períodos de tiempo a una hora determinada del día.
- FRAGMENTACIÓN DEL SUEÑO:** interrupción repetida del sueño que puede manifestarse como microdespertares, cambios frecuentes entre las fases del sueño o despertares prolongados.
- GENES RELOJ:** genes que regulan los ritmos biológicos.
- GEOGRAFÍA DEL TIEMPO:** enfoque que estudia cómo el tiempo y el espacio condicionan los movimientos, las actividades y las posibilidades de acción de los individuos.
- HIGIENE DEL SUEÑO:** conjunto de hábitos, prácticas y condiciones ambientales que favorecen un sueño saludable.
- HIPERSOMNIA:** somnolencia excesiva durante el día.
- HIPOXIA:** condición en la que los tejidos del cuerpo no reciben suficiente oxígeno.
- INSOMNIO:** alteraciones en el inicio y la continuidad del sueño, incluyendo despertares tempranos, dificultad para conciliar el sueño y mantenerse dormido, junto con una sensación de sueño no reparador y de mala calidad.
- JET LAG:** desincronización y su efecto clínico tras desplazamientos rápidos sobre varios husos horarios (por ejemplo, vuelos transmeridianos).

JET LAG SOCIAL: desalineación del tiempo biológico y social.

MELANOPSINA: fotopigmento que se encuentra en las células ganglionares fotosensibles.

MELATONINA: hormona producida por la glándula pineal durante la noche.

NEUROGÉNESIS: proceso por el cual se generan nuevas neuronas.

NÚCLEOS SUPRAQUIASMÁTICOS: grupo de neuronas situadas en el hipotálamo por encima del quiasma óptico que muestran una oscilación circadiana endógena y actúan como marcapasos circadiano, recibiendo información de la fase externa a través de la retina.

OPORTUNIDAD DE SUEÑO: período disponible para dormir.

POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SIMPLE: cambios entre dos bases en una secuencia de ADN, que si difieren entre individuos, pueden conducir a una variación fenotípica.

PREFERENCIAS CIRCADIANAS: tendencias individuales en los horarios preferidos para hacer actividades diarias, sobre todo en lo que respecta al ciclo sueño-vigilia. Estas preferencias reflejan el funcionamiento del reloj biológico interno de cada persona y están estrechamente relacionadas con el cronotipo (ver cronotipo).

RELOJ BIOLÓGICO: oscilador autosostenido que genera ritmos biológicos en ausencia de entradas periódicas externas.

RESPUESTA FARMACOCINÉTICA: concentraciones de fármaco generadas en distintos fluidos y tejidos a lo largo del tiempo luego de administrada una dosis.

RESPUESTA FARMACODINÁMICA: conjunto de efectos bioquímicos-fisiológicos que puede producir un fármaco en un organismo vivo como resultado de su interacción con dianas moleculares.

RESTRICCIÓN CALÓRICA: reducción de la ingesta energética por debajo de la cantidad total de calorías que serían necesarias para mantener el peso corporal actual de una persona, sin causar desnutrición.

RITMO BIOLÓGICO: variación cíclica y repetida de una función biológica generada de manera endógena. Cuando estos ritmos tienen un período menor a veinticuatro horas, se denominan *ultradianos*; si el período es mayor, se denominan *infradianos*, y cuando es cercano a este período, se denominan *circadianos*.

RITMO CIRCADIANO: ritmo biológico con un período cercano a las veinticuatro horas, generado endógenamente por relojes circadianos y sincronizado con los cambios cíclicos del ambiente.

SALUD CIRCADIANA: estado en el que los ritmos circadianos se sincronizan de manera estable con los *Zeitgeber* ambientales, estableciendo relaciones de fase consistentes con el entorno cíclico (ver *Zeitgeber*).

SINCRONIZACIÓN: estado en el que dos o más oscilaciones tienen la misma frecuencia o mantienen la misma relación de fase debido a influencias mutuas o unilaterales.

SISTEMA CIRCADIANO: sistema que regula los ritmos circadianos, compuesto por un oscilador central (reloj maestro), ubicado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo, y por osciladores periféricos que se encuentran en diversos tejidos corporales.

SUEÑO: amalgama de procesos fisiológicos y conductuales reversibles y recurrentes que se caracterizan por una disminución de la actividad muscular, un aumento del umbral de reacción a estímulos externos y la adopción de una postura que favorece la conservación de calor, por lo que se reduce la interacción con el entorno.

TRACTO RETINOHIPOTALÁMICO: vía neural que conecta las células ganglionares fotosensibles de la retina con los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO: trastornos caracterizados por alteraciones en la respiración durante el sueño.

ZEITGEBER: señal sincronizadora (término alemán que significa 'dador de tiempo').

El tiempo está presente en cada aspecto de nuestra vida, desde el sueño y la alimentación hasta el trabajo, el aprendizaje o la actividad física. La cronobiología, la disciplina que estudia cómo los ritmos biológicos organizan la fisiología y el comportamiento de los seres vivos, ha demostrado que reconocer esta dimensión temporal es esencial para comprender y promover la salud de las personas.

Con un enfoque accesible y apoyado en evidencia científica sólida, *Cronobiología traslacional y salud circadiana: de la investigación básica a la práctica clínica* invita a incorporar esta perspectiva en la vida cotidiana, en la práctica médica y en las políticas públicas. Desde la promoción de hábitos de sueño saludables hasta la consideración de los desórdenes circadianos como entidades clínicas específicas, este libro muestra cómo el conocimiento generado en la investigación puede transferirse a la práctica clínica y traducirse en acciones concretas que mejoren el bienestar de la población.

Esta integración de saberes provenientes de diferentes disciplinas constituye una referencia pionera en la región para reconocer la relevancia de la dimensión circadiana en la práctica clínica y avanzar en su integración en el ámbito de la salud. De esta manera, Uruguay se suma a un movimiento internacional que impulsa la salud circadiana como un campo en expansión y con un enorme potencial transformador.

