Ritmos circadianos

STEPHANY QUINTERO FLÓREZ*, GUSTAVO GÓMEZ TABARES**

Resumen

Se define como ritmo biológico a la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo; de acuerdo con las variaciones biológicas del tiempo, existen diferentes tipos de ritmos biológicos como circadianos, infradianos y ultradianos. El reloj circadiano se puede dividir en dos partes, un reloj central y unos relojes periféricos. El reloj central, denominado "marcapasos maestro, está compuesto por las estructuras neurales del núcleo supraquiasmatico (NSQ). Se ha evidenciado que las lesiones del NSQ se asocian a abolición de ritmos endocrinos y fisiológicos y está organizado de forma que permite la transmisión de su actividad eléctrica con el resto del cerebro y luego traducirse en señales que podrían ser recibidas por los centros periféricos del cuerpo. El principal estimulo que recibe el NSQ es la luz a través de los nervios retinohipotalámicos que actúan como reloj circadiano responsable del ciclo sueño vigilia, sin embargo, las personas ciegas tienen ciclos circadianos que duran más de 24 horas8, estos hallazgos demostraron la existencia de otros estímulos que interactúan con el RC. Se describen los ritmos circadianos de Melatonina, H, Tirotropina, Insulina, Hormona liberadora de Corticotropina, Corticotropina y Cortisol, Leptina, Prolactina, Gonadotropinas y Esteroides sexuales. Se resalta la importancia de educación en estrategias para reconectar con el ritmo circadiano, lo cual puede mejorar significativamente la salud y la productividad de las personas.

Abstract

Biological rhythm is defined as the regular variation of an organic function related to the course of time; According to the biological variations of time, there are different types of biological rhythms such as circadian, infradian and ultradian. The circadian clock can be divided into two parts, a central clock and peripheral clocks. The central clock, called the "master pacemaker, is made up of the neural structures of the suprachiasmatic nucleus (NSQ). It has been shown that NSQ lesions are associated with the abolition of endocrine and physiological rhythms and is organized in a way that allows the transmission of its electrical activity with the rest of the brain and then be translated into signals that could be received by the peripheral centers of the body The main stimulus that the NSQ receives is light through the retinohypothalamic nerves that act as the circadian clock responsible for the sleep-wake cycle, however, blind people have circadian cycles that last more than 24 hours. These findings demonstrated the existence of other stimuli that interact with CR. The circadian rhythms of Melatonin, H, Thyrotropin, Insulin, Corticotropin-releasing Hormone, Corticotropin and Cortisol, Leptin, Prolactin, Gonadotropins and Sex steroids are described. The importance of education in strategies to reconnect with the circadian rhythm is highlighted, which can significantly improve people's health and productivity.

* Residente de tercer año de Ginecología y Obstetricia. Universidad Libre, Seccional Cali.

** Ginecólogo endocrinólogo, Infertilidad, Laparoscopia; profesor titular de la Universidad del Valle y la Universidad Libre; Unidad de Medicina Reproductiva, Clínica Imbanaco, Quirón Salud.

Todas las funciones de los seres vivos están sujetas a cambios periódicos o cíclicos, en un programa configurado por ritmos de cambio lumínico o estacional de la tierra[1,23]; presentan oscilaciones en sus funciones por cambio regular entre la luz y la oscuridad, lo cual demuestra una periodicidad biológica durante las 24 horas del día que se presenta en estados de sueño y vigilia[23]. Estos procesos de 24 horas adaptados a la rotación de la tierra, se presentan en todos los niveles desde la expresión genética hasta el comportamiento[22]. La mayor parte de los cambios periódicos se producen libremente; es decir, son intrínsecos al organismo, independientes de señales ambientales (zeitgebers), y son controlados por un reloj biológico; muchos de ellos vienen condicionados por el sistema nervioso (SN) [2,22].

Desde el siglo XVIII se ha dirigido la atención a ritmos biológicos por hallazgos del astrónomo francés Jean-Jacques d'Ortous de Mairan, quien notó en una planta que las hojas se cerraban al atardecer y se abrían al amanecer, incluso en la oscuridad[2,10]; esta observación apuntaba a un ritmo de 24 horas controlado por un reloj interno. La existencia del ritmo circadiano en seres humanos y otros animales se confirmó desde la mitad del siglo pasado, y el término ritmo circadiano (RC) se originó del latín *circa*, aproximadamente, y *diem*, día[2,8].

Se define como ritmo biológico a la variación regular de una función orgánica relacionada con el curso del tiempo; de acuerdo con las variaciones biológicas del tiempo, existen diferentes tipos de ritmos biológicos como circadianos, infradianos y ultradianos[23]. El ritmo infradiano es aquel cuyas variaciones son registradas en un tiempo mayor a un día, mes o año; el ultradiano ocurre cuando estas variaciones se dan en un tiempo menor a 24 horas, y la mayoría de los ritmos endocrinos son circadianos[1,23,28], es decir, se refieren a cambios fisiológicos y moleculares en un ciclo diario de 24 horas[8,23] y comprenden una serie de osciladores autónomos endógenos generados por el reloj circadiano molecular que actúan como ritmos de ejecución libre y requieren de estímulos ambientales externos para la sincronización[3,5,10]. Estrictamente hablando, un ritmo diurno no se debe denominar circadiano hasta que se demuestre que el ritmo persiste en condiciones ambientales constantes; esta distinción permite separar los ritmos que se desencadenan por cambios en el ambiente de los que son endógenos; sin embargo, dado que la mayoría de los ritmos son endógenos, se utiliza ampliamente el término ritmo circadiano en todas las variaciones diurnas[4,6,28].

El reloj circadiano se puede dividir en dos partes: un reloj central y unos relojes periféricos. El reloj central, denominado «marcapasos maestro»[25], está compuesto por las estructuras neurales del núcleo supraquiasmático (NSQ) reconocido como el principal responsable de los RC; consiste en núcleos bilaterales que se encuentran dentro del hipotálamo anterior por encima del quiasma óptico[1,8,18], y recibe aferencias neuronales de muchos núcleos[1,18], que para generar la acción reciben entrada de luz ambiental por células ganglionares fotosensibles a través del tracto retinohipotalámico que transforma en impulsos nerviosos al NSQ[18,25]. En estudios se ha evidenciado que las lesiones del NSQ se asocian a abolición de ritmos endocrinos y fisiológicos[28]. Las células individuales tienen la capacidad intrínseca de generar y mantener las oscilaciones con un patrón circadiano debido a la existencia de un sistema de retroalimentación autónomo de la célula, en la que participan una serie de genes que interactúan en ciclos de transcripción y transducción[28]; el circuito principal está constituido por los factores de transcripción CLOCK y BMAL1, que interactúan para activar la transcripción de muchos otros genes del reloj, como los genes *período* (PER 1,2,3), *criptocromo* (CRY 1,2) y receptores nucleares (Rev-erbα, β, Rorα, β, γ); a su vez, las proteínas PER y CRY participan en la retroalimentación negativa, formando complejos proteicos que se trasladan al núcleo y bloquean la activación transcripcional de CLOCK-BMAL. Se resalta la importancia de los genes del reloj circadiano, ya que existe evidencia de correlación de mutación o deleciones con una profunda alteración de los ritmos endocrinos en tejidos centrales y periféricos[1,18,28].

El NSQ está organizado de forma que permite la transmisión de su actividad eléctrica por el resto del cerebro y luego se traduce en señales que podrían ser recibidas por los centros periféricos del cuerpo. Las señales son transmi-

tidas de 3 formas principales: 1) redes neuronales, al tomar contacto directo con otras regiones del cerebro a través de la neurotransmisión mediada por GABA y glutamato; 2) químicamente, sintetizando moléculas de señalización que actúan sobre estructuras adyacentes; entre las mejores caracterizadas se encuentran la vasopresina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la citosina similar a la cardiotrofina, la prokineticina 2, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante α, y 3) indirectamente, estableciendo ritmos de actividad de reposo que desencadenan ciclos de alimentación-ayuno, lo cual se ha demostrado que es el principal sincronizador de reloj de los órganos periféricos[1,10].

La red circadiana está constituida por relojes secundarios o periféricos, cuya diferencia principal con el reloj central es un acoplamiento intercelular débil, y son controlados por el NSQ a través de señales neuronales por medio del sistema nervioso autónomo, o indirectamente por los ritmos conductuales del ciclo sueño/vigilia o de alimentación. Las glándulas endocrinas son una parte fundamental de los mecanismos reguladores de la ritmicidad hormonal; por ejemplo, el reloj suprarrenal regula el RC de los glucocorticoides, la glándula pineal determina la síntesis de melatonina, y el tejido adiposo participa en el RC de la leptina[28].

El principal estímulo que recibe el NSQ es la luz a través de los nervios retinohipotalámicos que actúan como reloj circadiano responsable del ciclo sueño vigilia[23]. Sin embargo, las personas ciegas tienen ciclos circadianos que duran más de 24 horas[8]. Estos hallazgos demostraron la existencia de otros estímulos que interactúan con el RC[1,8], que puede verse influenciado por señales externas denominadas «sincronizadores» o «agentes de arrastre», que pueden restablecer el reloj circadiano del cuerpo y colocar todas las células en la misma fase de oscilación circadiana; entre estos, el principal agente resincronizador es la luz, y existen otros que generan estímulos de excitación como la temperatura, la alimentación o el estado de ayuno y la actividad física[5,8]. Básicamente, el ciclo de sueño-vigilia regula el ritmo circadiano[8]; al dormir se regulan las necesidades metabólicas y los procesos de eliminación de desechos del cuerpo[23,25], pero el mundo moderno con el aumento de actividades que funcionan las 24 horas del día asociado al uso común de televisión, computadores y teléfonos móviles, entre otros, lleva a una disminución gradual del tiempo adecuado para dormir[8]. Un estudio epidemiológico reportó una reducción en el tiempo de sueño de 18 minutos en los últimos 30 años[9]. (Figura 1).

Los ritmos circadianos están involucrados en todas las funciones homeostáticas al ejecutar oscilaciones de control en ciertas respuestas celulares sistémicas y en tejidos. Se requiere de dos mecanismos de adaptación para sobrevivir: la homeostasis reactiva, en la cual se genera una respuesta apropiada a los cambios, y la homeostasis predictiva, que genera respuestas al prever la aparición de estímulos e iniciar respuestas correctivas[23]. Una función del reloj biológico es mantener la alineación de los ciclos metabólicos internos en relación con el ciclo sueño/vigilia, lo que permite al organismo anticipar cambios en el entorno energético diario ligado a la salida y la puesta del sol; una ventaja evolutiva del RC puede ser que mejora la eficiencia energética a través de la separación temporal de reacciones anabólicas y catabólicas[25] (figura 2).

Se demostró que varias hormonas tienen oscilaciones diarias; las mejor caracterizadas son la melatonina, el cortisol, los esteroides gonadales, la prolactina, la hormona tiroidea, la hormona del crecimiento y otras sensibles a nutrientes como la insulina, la leptina, la grelina y la adiponectina, reguladas por estímulos ambientales como el tiempo de alimentación y ciclos de luz-oscuridad[10,11]. A continuación, se describen los ritmos circadianos mejor caracterizados.

Melatonina

En la década de 1940 se sugirió que la función endocrina de la glándula pineal estaba regulada por la luz, a través del sistema nervioso central, siendo el mejor ejemplo del control circadiano la tasa de liberación diaria de melatonina de la glándula pineal[25]. La melatonina (N-Acetil-5-metoxitriptamina) es la hormona predominante secretada por la glándula pineal[1]; la vía para su síntesis involucra estructuras centrales y

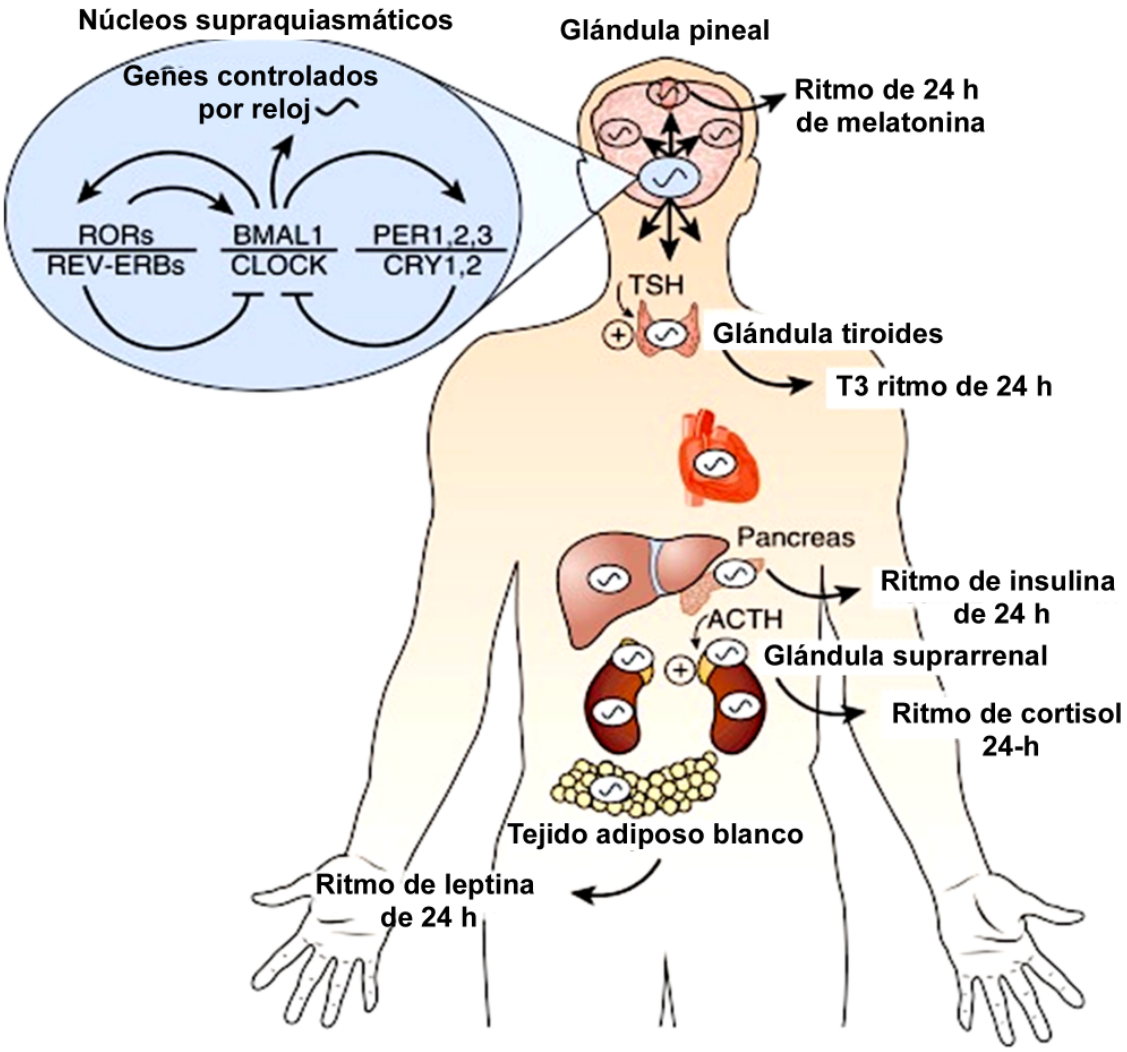


Figura 1. Representación del sistema circadiano humano multioscilatorio.[28]

periféricas; a diferencia de otros ritmos diarios como el de la corticosterona que involucra mecanismos neuroendocrinos[25], se sintetiza a partir del triptófano a través de la hidroxilación y la descarboxilación a la serotonina[23]; de alguna manera controla la fisiología del organismo durante las 24 horas del día y durante todas las estaciones del año[20]. La síntesis de melatonina se inicia por la unión de norepinefrina a los receptores adrenérgicos ß1, con la posterior activación de la enzima adenilato ciclasa en la célula pineal, con efectos que aumentan el AMP cíclico para lograr este proceso[23]. Además, depende de la disponibilidad de triptófano, por lo que puede estar influenciada por factores nutricionales como el estado de folato y vitamina B6[23]. La vía de señalización por la cual la melatonina regula la reproducción y la pubertad en las especies estacionales se comprende cada vez más. Los cambios en la duración nocturna de la melatonina transmiten información fotoperiódica a las células de la *pars tuberalis* a través del receptor MT1, que se expresa en alta densidad en estas células para regular proteínas mecánicas como Cry 1 que están vinculadas a la regulación de la síntesis de TSHβ; regula la expresión de enzimas que activan o inactivan la hormona tiroidea, lo que regula la biodisponibilidad de la hormona tiroidea en el hipotálamo mediobasal[1].

La síntesis es controlada por el sistema de sincronización circadiana, en sincronía con el ciclo de luz/oscuridad; la síntesis se restringe a la noche y a su duración. Hay variaciones en los



Figura 2. Ritmicidad de los procesos metabólicos según la hora del día. El reloj coordina las respuestas metabólicas y mejora la eficiencia energética a través de la separación de las reacciones anabólicas y catabólicas en los tejidos periféricos[25].

niveles plasmáticos de acuerdo con la estación[20]. El control del ritmo diario de liberación de la melatonina se genera por una combinación de salidas estimulantes o inhibitorias del NSQ, a través de poblaciones supraquiasmáticas de neuronas GABAérgicas y glutamatérgicas, generando una entrada excitadora o inhibitoria; se genera estímulo excitatorio a las neuronas preautonómicas simpáticas del núcleo paraventricular del hipotálamo de las neuronas del NSQ glutamatérgico; solo da como resultado una activación real en ausencia de inhibición GABAérgica, por lo que estas últimas neuronas funcionan como una especie de tráfico[25]. A pesar de que se produce en la noche, determina efectos que se ven mejor en el día, cuando ya no está presente la melatonina[20]. Cuando hay poca luz se libera melatonina, lo que indica que es el momento de dormir. Alrededor de las 22:00 se describe el primer pico de secreción para generar la necesidad de dormir; el pico máximo de niveles de melatonina se presenta a la media noche y a las 03:00 para mantener el sueño[20,23], y una señal luminosa, de características de la luz diurna (predominio de gama azul), inhibe su síntesis[20].

La melatonina influye en la regulación del sistema neuroendocrino, regula ritmos circadianos y diversos procesos fisiológicos como los estados de sueño, el envejecimiento, afecciones vasculares y desórdenes de tipo afectivo; tiene acciones antiinflamatorias, antihipertensivas y antineoplásicas a través de los mecanismos antiangiogénico, antimitótico y antioxidante, y actúa como agente inmunomodulador[23], modula la producción de glucocorticoides suprarrenales, y es esencial en la regulación del comportamiento reproductivo, ya que también regula la secreción de GnRH, LH y FSH y la modulación del sueño[10,11]. Una de sus funciones mejor caracterizada es la regulación del eje reproductivo y el momento de inicio de la pubertad[1]. Adicionalmente, activa el reloj biológico fetal; la corteza de la glándula suprarrenal secreta cortisol fetal, lo cual lleva a reducción en la formación de progesterona y aumento del estradiol; esta diferencia aumenta los niveles de prostaglandina y los receptores de oxitocina, importante para la dilatación cervical previa al parto y las contracciones uterinas[23].

Hormona liberadora de corticotropina y cortisol

En la etapa evolutiva del hombre la supervivencia dependía de la actividad del sistema nervioso simpático y de la glándula suprarrenal. Estos sistemas se encuentran relacionados en los procesos de estrés, estableciendo una respuesta del organismo a un estímulo[23]. El eje hipotálamo–hipófisis-glándula suprarrenal es un circuito neuroendocrino importante en el sistema de respuesta al estrés, al generar estímulo del núcleo paraventricular del hipotálamo para liberar arginina vasopresina (AVP) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH)[24]; pero también durante el ciclo circadiano regular se libera, hacia la vasculatura portal, y es transportada a la adenohipófisis, y activa receptores en los corticotropos de la hipófisis, desencadena la síntesis y la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en la circulación sistémica, lo cual induce la secreción de corticosterona por medio de su acción estimulante sobre la corteza suprarrenal a través del receptor de melanocortina tipo 2[25], y finalmente los glucocorticoides regulan su síntesis por retroalimentación negativa[24]. El cortisol interactúa con receptores específicos en varios tejidos diana en el cerebro y la periferia; se encarga de restaurar la homeostasis y la adaptación al estrés[21]; promueve la degradación de carbohidratos, proteínas y lípidos; regula numerosas respuestas inmunes e inflamatorias; eleva la presión arterial; tiene efectos positivos y negativos en el crecimiento celular; es proapoptótico en ciertos tipos de células, incluidas ciertas células neuronales[24].

La CRH y los péptidos de urocortina tienen actividades biológicas extrapituitarias relacionadas con la ansiedad, el estado de ánimo, la excitación, la locomoción y la alimentación, y aumentan la activación simpática independientemente de cualquier efecto sobre el eje HPA. Sin embargo, muchas de estas funciones no hipofisiotrópicas se consideran complementarias a la activación del eje HPA en el mantenimiento de la homeostasis bajo exposición al estrés. La hiperactividad del eje HPA es un hallazgo neuroendocrino común en los trastornos afectivos[1]. Desempeña un papel importante en la regulación del metabolismo energético; promueve la gluconeogénesis, la proteólisis, la movilización de aminoácidos en el músculo y la lipolisis, que finalmente movilizan las reservas de energía[21].

En los seres humanos, las neuronas de CRH también controlan la secreción circadiana de ACTH y glucocorticoides, con un pico al inicio de la vigilia; y en niveles bajos 12 horas después, la ACTH se libera en un patrón típicamente pulsátil que se superpone a oscilaciones ultradianas generadas a nivel pituitario[21]. El cortisol disminuye para entrar en estado de sueño, crear relajación muscular y formar sensaciones de cansancio; así mismo desciende las concentraciones de adrenalina y noradrenalina; y para despertar se aumenta las concentraciones en sangre: para eso el metabolismo estimula glucolisis para entrar en estado de alerta[23]. Los niveles de ACTH y cortisol alcanzan su punto máximo temprano en la mañana, disminuyen durante el día para alcanzar un nadir alrededor de la medianoche y comienzan a aumentar entre

la 1 y las 4 de la mañana; la retroalimentación por los glucocorticoides también varía en un patrón circadiano. Los ritmos pituitario-suprarrenales se incorporan al ciclo de luz-oscuridad y se pueden cambiar durante varios días mediante la exposición a un horario de luz alterado[1].

Tirotropina

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) lleva a aumento en los niveles séricos de tirotropina (TRH), seguido de aumento en los niveles de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) y es un potente factor de liberación de prolactina (PRL). Además de las neuronas hipofisarias, es sintetizada por otros grupos neuronales en el hipotálamo y en todo el cerebro; su amplia distribución y la presencia de receptores en el tejido cerebral sugieren que la TRH sirve como neurotransmisor, además de su conocida función de regular la secreción de TSH. El hipotálamo determina el control de retroalimentación. Se conocen 3 grupos neuronales principales: en el núcleo arqueado y dorsomedial, y las neuronas productoras de catecolaminas en el tronco encefálico; en el núcleo arqueado, las neuronas contienen NPY, AgRP, α-MSH y CART, que tienen funciones importantes en la regulación de la homeostasis energética y responden a señales relacionadas con la alimentación en el torrente sanguíneo, incluidas leptina y grelina, insulina y glucosa. Sin embargo, se sabe poco acerca de cómo el núcleo dorso-medial que, por hallazgos relacionados con su ablación tiene un efecto inhibitorio, se cree que está involucrado en la regulación circadiana de la TSH[1,21].

Los niveles de TSH son bajos y relativamente estables durante el día y comienzan a aumentar al final de la tarde o temprano en la noche; la TSH plasmática en humanos se caracteriza por una periodicidad circadiana[28], con un máximo entre las 9 p. m. y las 5 a. m. y un mínimo entre las 4 p. m. y las 7 p. m. El aumento inicia mucho antes del inicio del sueño y cambia en concordancia con el ritmo de la melatonina después de la exposición a la luz o el ejercicio nocturno[28]. La secreción de TSH se puede alterar por cambios en la temperatura, estrés, succión para producción de PRL, inanición, infección e inflamación[1].

El patrón de 24 horas de los niveles de TSH se genera por la frecuencia y amplitud de los pulsos de secreción impulsados por la TRH; los picos de TSH ultradianos más pequeños ocurren cada 90 a 180 minutos, probablemente debido a ráfagas de liberación de TRH del hipotálamo, y son fisiológicamente importantes para controlar la síntesis y la glicosilación de TSH[1]. Los estudios indican que el sueño ejerce un efecto inhibitorio sobre la secreción de TSH, y la privación del sueño alivia esta inhibición; por el contrario, los despertares se asocian con incrementos de TSH[28]. El envejecimiento se asocia con una disminución progresiva de la secreción general de TSH y en los niveles de TSH circulante, aunque la diferencia con las personas jóvenes es más marcada durante el sueño que durante el día[1, 28].

Insulina

La tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina varían a lo largo del día, ya que la sensibilidad a la insulina y la secreción disminuida durante la noche afecta la tolerancia a la glucosa oral en la noche en comparación con las horas de la mañana[25]. La insulina y la grelina representan dos factores clave en la regulación metabólica. La secreción de insulina llega a su punto máximo alrededor de las 17:00 y más bajo a las 04:00. La secreción de insulina es controlada por el RC, ya que la deficiencia de CLOCK y BMAL1 conlleva hipoinsulinemia, mientras que la pérdida de PER y CRY provoca hiperinsulinemia.

La grelina es secretada por las células oxínticas del estómago antes de la hora de comer, es estimulada por el apetito; en los trabajadores por turnos se interrumpe el ciclo normal, por lo que se puede observar sobrealimentación La adiponectina, secretada por el tejido adiposo, presenta su pico de producción en la tarde; es conocida como una molécula antiinflamatoria y sensibilizadora a la insulina; su nivel se correlaciona inversamente con la obesidad, y la disminución del peso da como resultado su aumento[10,11].

Leptina

La leptina es secretada por el tejido adiposo blanco después de que aumenta el nivel de glucosa hepática y, actuando a nivel de los centros del apetito en el hipotálamo, transmite señales de saciedad, evitando la sobrealimentación. En los seres humanos, los niveles de leptina alcanzan su punto máximo durante la noche[10,11].

Prolactina

En el perfil de 24 horas de los niveles de prolactina se observan niveles mínimos al medio día y un ligero aumento en la tarde, seguido por una elevación significativa en la noche después del inicio del sueño; los pulsos ocurren a lo largo del lapso de 24 horas, pero su amplitud y frecuencia son más altas durante la noche que durante el día. Las variaciones diurnas son reguladas por la homeostasis sueño-vigilia; el inicio del sueño se asocia a un aumento en la secreción, independiente de la hora del día. Por otro lado, se puede generar elevación en los niveles de prolactina durante la vigilia en el momento del inicio habitual del sueño, lo que parece indicar un control en parte por el ritmo circadiano; es probable que la disminución de la inhibición dopaminérgica de la secreción de prolactina durante el sueño sea el mecanismo principal subyacente de la elevación nocturna[28].

Los niveles de prolactina son más altos en mujeres con ciclos menstruales normales que en posmenopáusicas u hombres jóvenes. En las mujeres jóvenes también se observan variaciones según la fase del ciclo; se observó que la pulsatilidad diurna mejoraba en la fase lútea y provocaba un aumento en los niveles al final de la tarde y la noche. También, se observó en la fase lútea el aumento vespertino de prolactina y se asoció con mayores niveles de estradiol y progesterona, lo que sugiere que juegan un papel importante en la regulación de la secreción de prolactina[28]. Figura 3.

Gonadotropinas y esteroides sexuales

El eje gonadotrópico involucra una amplia gama de ritmos endocrinos de diferentes frecuencias, desde la liberación en el rango ultradiano hasta la ritmicidad diurna y los ciclos menstruales; estos procesos fisiológicos coordinan el desarrollo del eje reproductivo y su adecuado funcionamiento en cada etapa de maduración[28]. En un ciclo menstrual infradiano de 21 a 35 días normal hay cambios cíclicos relacionados con cuatro hormonas: hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), estrógeno y progesterona, así como cambios en la temperatura corporal[27, 28].

El hipotálamo se encarga de coordinar el ciclo ovulatorio a través de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que estimula la hipófisis para sintetizar LH y FSH, que a su vez regulan la secreción de estrógenos[26,27]; en la fase folicular la secreción pulsátil de GnRH da como resultado la producción de FSH para promover el desarrollo folicular; el folículo en desarrollo produce estradiol que ejerce una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo e hipófisis, suprimiendo la liberación de gonadotropinas. El estradiol alcanza su punto máximo aproximadamente 16 horas antes de la ovulación; esto lleva a un cambio en la retroalimentación de negativo a positivo que da como resultado el pico de LH. El mecanismo por el cual se da el cambio no se entiende por completo; después de la liberación del ovocito, el cuerpo lúteo evoluciona y secreta progesterona y estrógenos, aumenta el grosor endometrial como preparación para la implantación y en ausencia de fertilización del ovocito se da la regresión del cuerpo lúteo, y como resultado, un declive del estradiol y la progesterona, lo cual produce la menstruación[25,27].

En mujeres adultas con ciclos menstruales normales, los perfiles diurnos de FSH, LH, estradiol y progesterona exhiben pulsos episódicos en un lapso de 24 horas. Las variaciones de 24 horas en los niveles plasmáticos de LH están reguladas por el ciclo menstrual; presentan una frecuencia de pulso más alta durante la fase folicular con una desaceleración nocturna en la secreción pulsátil durante la fase temprana, pero no en la fase lútea. Esta desaceleración nocturna está relacionada con el sueño, ya que se observa durante el sueño diurno, y se encontró que los pulsos de LH ocurren con despertares breves, lo que sugiere que el sueño tiene un

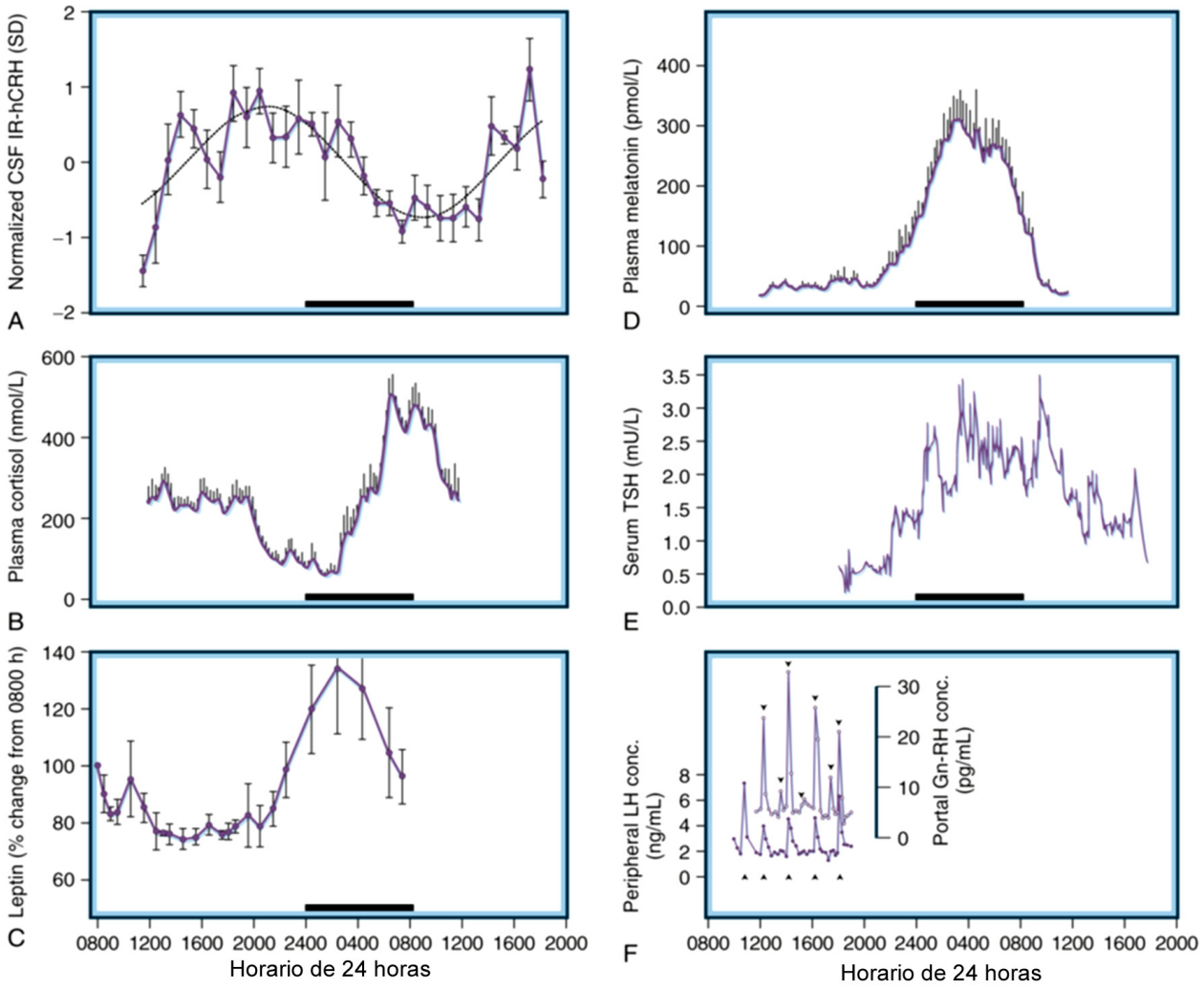


Figura 3. Ritmos circadianos de A) hormona liberadora de corticotropina, B) cortisol, C) leptina, D) melatonina y E) tirotropina (TSH) en humanos; F) la relación entre la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la secreción de hormona luteinizante (LH) en ovejas. LCR, líquido cefalorraquídeo; IR, inmunorreactivo[1].

efecto inhibidor sobre la secreción de LH. Por este motivo, las alteraciones en la función menstrual en trabajadoras nocturnas pueden estar relacionadas con un sueño de corta duración y fragmentado. Los niveles circulantes de LH y FSH, y la frecuencia del pulso de LH aumentan con el envejecimiento, y ya son más altos en mujeres con menstruación normal mayores de 40 años que en mujeres más jóvenes[28].

Los esteroides sexuales muestran variaciones diurnas; en mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales normales, presentan pico de estradiol y progesterona temprano en la mañana después de despertarse, junto con el cortisol; sin embargo, la verdadera variación circadiana no ha sido confirmada con protocolos de estudio que eliminen la influencia de *zeitgebers* circadianos. Con respecto a la función ovárica humana se desconoce la influencia circadiana; un estudio demostró una variación diurna de la hormona antimülleriana (HAM), observando un pequeño pico a las 08:00 de la mañana, y el cambio en los niveles de HAM durante las 24 horas se asoció a variaciones en la secreción de LH, por lo que se justifica mayor investigación acerca de este hallazgo[26].

El sistema circadiano también puede influir en la sincronización de los procesos repro-

ductivos en mujeres; en particular el marcapasos central, el NSQ, contiene receptores de estrógeno y progesterona. El NSQ es importante para el control del ritmo diario del eje hipotálamo-pituitario-gonadal; existe una clara relación entre el reloj biológico y la actividad pulsátil del eje HPG, lo cual es fundamental para el ciclo menstrual. Se ha demostrado que hay dos estructuras cerebrales indispensables para el pico preovulatorio de LH: el área preóptica, que contiene una densa concentración de estrógenos necesarios para la retroalimentación positiva, y el NSQ, que proporciona la señal de tiempo para el pico de LH. A través de los estudios se ha evidenciado que las neuronas que contienen receptores de estrógenos reciben contactos sinápticos directos de fibras NSQ que probablemente contienen vasopresina como neurotransmisor, y se considera que la alta secreción de vasopresina por los terminales del NSQ en el área preóptica es la señal circadiana esencial para la generación de un pico de LH[25].

Un neuropéptido clave en el vínculo entre el NSQ y las neuronas GnRH es la kisspeptina, la cual se concentra principalmente en 2 regiones del hipotálamo: en el área preóptica en el núcleo periventricular y en el núcleo arqueado del hipotálamo. Las neuronas de estas regiones expresan la forma alfa del receptor de estrógeno (ER-α), el subtipo conocido por mediar la retroalimentación positiva del estrógeno. Además, el Kiss1R se expresa en neuronas GnRH, y hay evidencia de que en aquellas personas que carecen del receptor de kisspeptina, Kiss1R, se presenta hipogonadismo hipogonadotrópico, una afección caracterizada por deterioro en la maduración puberal y en la función reproductiva[25]. Adicionalmente, se ha observado asociación con infertilidad; la evidencia sugiere que las mujeres con alteraciones en el sueño —como aquellas que trabajan por turnos, presentan desalineación circadiana o padecen de apnea obstructiva del sueño— tienen mayor riesgo de pérdida temprana del embarazo, falla en la implantación embrionaria, anomalías en el ciclo menstrual y disfunción ovulatoria[26].

En los hombres adultos, los patrones de liberación de LH exhiben pulsos episódicos con gran variabilidad interindividual. La secreción de LH refleja la pulsatilidad de la GnRH y la pulsatilidad de la LH es inhibida por la acil-grelina. Los perfiles de FSH pueden mostrar algunos pulsos ocasionales, sin variación diurna. En contraste, los niveles de testosterona en hombres jóvenes tienen un marcado ritmo diurno, con niveles mínimos al final de la noche y máximo a primera hora en la mañana; se pueden detectar 17 a 18 pulsos en un lapso de 24 horas; las variaciones diurnas están controladas principalmente por el ciclo sueño-vigilia; el sueño diurno y nocturno aumenta los niveles de testosterona; sin embargo, durante la vigilia nocturna se observa una elevación progresiva en los niveles de testosterona aunque atenuada en comparación con el sueño nocturno, lo que podría reflejar un componente circadiano en la secreción de los andrógenos suprarrenales. Se ha evidenciado que la restricción del sueño a 5 horas por noche se asocia a una disminución de 10 a 15% en los niveles de testosterona durante el día, figura 4.

El RC es el marcapasos que genera cambios cíclicos, involucrados en casi todas las actividades fisiológicas[5], como la temperatura corporal, la secreción endocrina, los ciclos de sueño-vigilia, el apetito y la actividad locomotora[3]. Se ha evidenciado que el desfase horario con cambios de luz a oscuridad a largo plazo, la desalineación inducida del sueño y la vigilia dieron como resultado una secreción no programada de insulina, leptina y norepinefrina, lo cual lleva a una reducción de la temperatura corporal, aumento de la adiposidad, resistencia a la insulina, alteración de la respuesta inmunitaria y desarrollo de tumores[10]; por lo tanto, su alteración tiene consecuencias graves en la salud humana[5] y puede ser la principal causa de muchas enfermedades como obesidad, intolerancia a los carbohidratos, resistencia a la insulina, diabetes, enfermedades cardiovasculares y hepáticas, dislipidemia, compromiso de la función del músculo, trastornos del sueño, trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, riesgo de cáncer y mortalidad prematura[8,11].

Se ha demostrado relación de la desalineación circadiana con factores ambientales; uno de los principales es la alteración en el ciclo del sueño-vigilia desde la introducción de la luz artificial y el

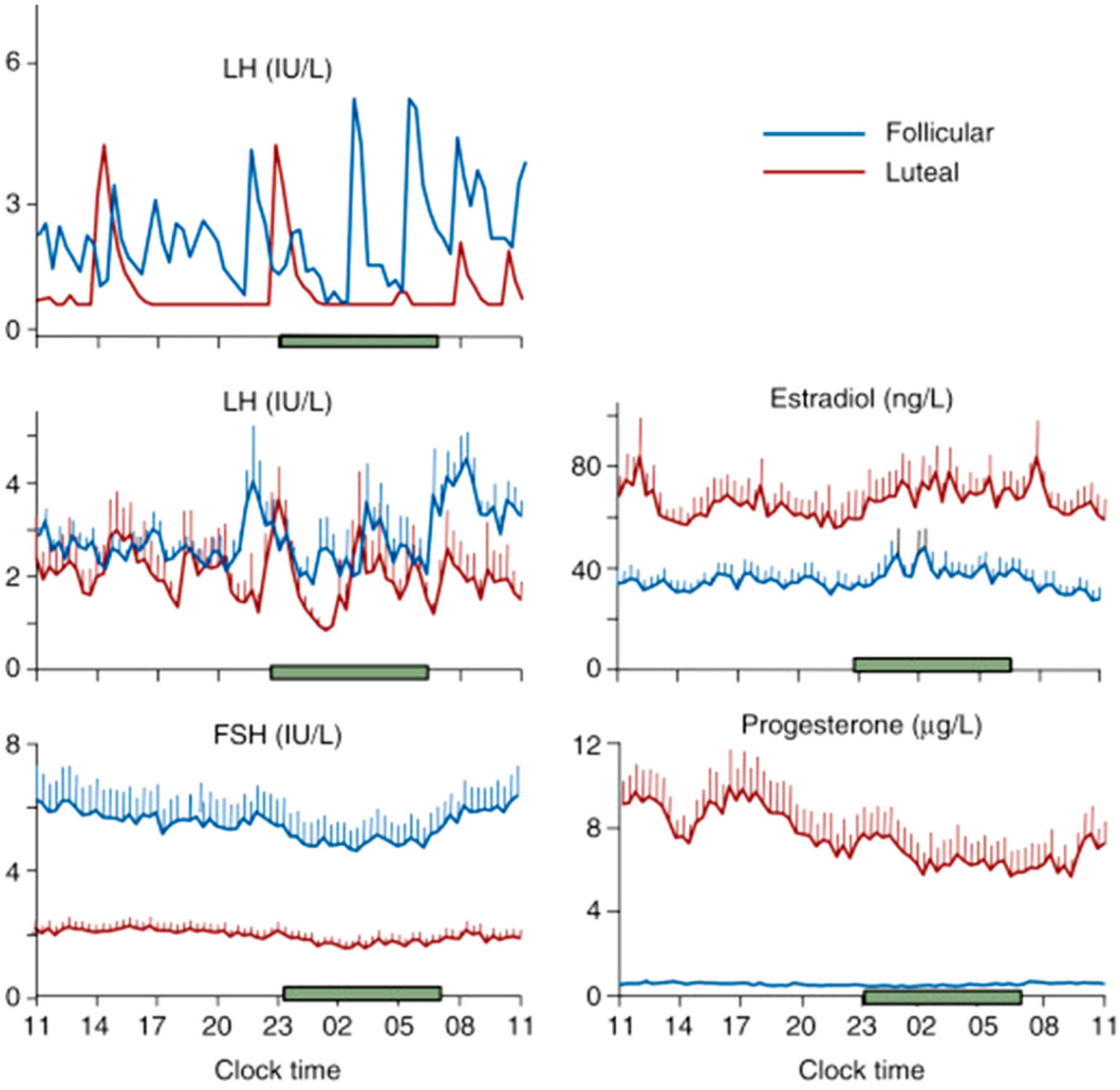


Figura 4. Perfiles plasmáticos individuales de LH de 24 horas en una mujer joven en las fases folicular (día 4) y lútea (día 25) de un ciclo menstrual normal; y perfiles plasmáticos medios de LH, FSH, estradiol y progesterona en 24 horas en la fase folicular media temprana (días 3 a 8 del ciclo) y en la fase lútea tardía (días 23 a 28 del ciclo, 9 a 14 días después de la ovulación). Las barras verdes representan los períodos de sueño[28].

trabajo nocturno[12,25]; particularmente, la restricción del sueño, los cambios en la rutina de luz/oscuridad y la mala calidad del sueño tienen graves consecuencias para la salud[12,18,25]. Una de las mejor caracterizadas es la tolerancia deficiente a la glucosa, una menor capacidad de respuesta a la insulina después de estimulación con glucosa, mayor índice de masa corporal, tasa metabólica en reposo reducida, disminución en los niveles de leptina y aumento en los niveles de grelina[12]. Por todo lo anterior, se considera que existe una correlación de la falta de sueño y la mala calidad del sueño con el desarrollo de enfermedades metabólicas[12,13,18], con evidencia que indica que los cambios en el patrón del sueño pueden predisponer a obesidad, resistencia a la insulina, riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y aterosclerosis[14,15]; por ejemplo, el trabajo por turnos, en el cual se interrumpe el ciclo sueño-vigilia, la influencia de factores ambientales y las modificaciones conductuales llevan a una desalineación del reloj circadiano asociada a una mayor opor-

tunidad de presentar factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades metabólicas, cardiovasculares y cáncer; esta desalineación se asocia a elevación de la presión arterial, marcadores inflamatorios, aumento de niveles de triacilglicerol en plasma y afectación de la tolerancia postprandial de glucosa y lípidos[16,18]. Incluso, hay evidencia de una asociación del trabajo por turnos con un riesgo elevado de presentar trastornos depresivos, especialmente en mujeres[7].

La alteración en el RC puede surgir no solo de patrones del sueño alterado, desfase horario y alteraciones genéticas[13, 17]; también puede ser inducida por la ingesta de alimentos y la asociación de restricción del sueño con elecciones dietéticas negativas que pueden agravar los efectos metabólicos deletéreos, como mayor apetito y aumento de propensión a una ingesta no homeostática. Otro factor externo que influye en la disrupción de los ciclos circadianos es la exposición limitada a la luz diurna, con un impacto negativo en el RC normal, que se asocia a déficit de vitamina D; probablemente por este motivo se asocia a una menor duración y eficiencia del sueño. Por último, la mayor exposición a la luz artificial en la noche, secundaria al uso de dispositivos electrónicos, retrasa el inicio del sueño, reduce la duración del mismo, disminuye la síntesis de melatonina y deteriora el estado de alerta en el día siguiente[18].

En consideración de los trastornos metabólicos asociados a la disrupción de los RC, hay varias intervenciones que pueden mitigar las consecuencias relacionadas con la alteración del sueño y otros factores ambientales expuestos anteriormente, que pueden influir en el reloj circadiano; estas estrategias estarán dirigidas a contrarrestar cada una de las circunstancias individuales que tienen un impacto negativo sobre el RC[18]. Algunos cambios en el estilo de vida —hábitos de vida saludable teniendo en cuenta los cambios cíclicos diarios— pueden ser las recomendaciones para evitar la disrupción del RC asociado a trastornos metabólicos, como mejoras en la higiene del sueño, extensión del sueño que parece beneficiar muchos aspectos de la salud metabólica, sin siestas matutinas ni vespertinas, con disminución de la ingesta nocturna[18,19], y corregir patrones de alimentación alineando el tiempo de ingesta con las fases de actividad[12,19]. El ciclo circadiano promueve el almacenamiento de sustrato energético en los tejidos apropiados durante el día, el pico de sensibilidad a la insulina durante la fase activa, y menor apetito en la mañana para permitir un sueño consolidado a pesar de la disminución de la disponibilidad de energía[19], con evidencia que sugiere que reducir el periodo de alimentación mejoró el patrón del sueño y permitió mayor pérdida de peso[18]. En vista de que uno de los principales resincronizadores es la luz, otra estrategia no farmacológica para mejorar la función del RC y el patrón del sueño es el uso de gafas y de aplicaciones para filtrar las emisiones de longitud de onda corta de los dispositivos electrónicos, como el brillo, el color, la duración y el momento de la exposición a la luz, que influyen en muchas funciones fisiológicas; además, el desarrollo de acciones que controlen la intensidad de la luz puede ser importante para reconectar con el sistema circadiano[18].

En conclusión, se tiene la evidencia actual acerca de los múltiples efectos deletéreos en la función metabólica derivados de la alteración en el ritmo circadiano, el cual se ve marcadamente influenciado por la tendencia en la sociedad actual a una reducción del tiempo y la calidad del sueño, una mayor exposición nocturna a la luz artificial, menor exposición a luz natural en el día, y una mayor propensión a tomar decisiones dietéticas menos saludables. Por consiguiente, se resalta la importancia de la educación en estrategias para reconectar con el ritmo circadiano, lo cual puede mejorar significativamente la salud y la productividad de las personas.

Bibliografía

1. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2019.
2. Daroff RB. Bradley's neurology in clinical practice e-book. Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Zhao J, Warman G R, Cheeseman JF. The functional changes of the circadian system organization in aging. Ageing Res Rev. (2019;52:64-71.

4. Oster H. The interplay between stress, circadian clocks, and energy metabolism. Journal of Endocrinology, 2020;247(1):R13-R25.

5. Xie Y, Tang Q, Chen G, Xie M, Yu S, Zhao J, Chen L. New Insights Into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. Fron Physiol. 2019;10:682.

6. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(4):197-206.

7. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Burton NW, Kolbe-Alexander TL. Shift Work and Poor Mental Health: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. Am J Public Health. 2019;109(11):e1-e8.

8. Serin Y, Acar Tek N. Effect of Circadian Rhythm on Metabolic Processes and the Regulation of Energy Balance. Annals of Nutrition and Metabolism. 2019;322-30.

9. Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, Peltonen M, Härmä M, Hublin C, et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. J Sleep Res. 2008 Mar;17(1):54-62.

10. Gnocchi D, Bruscalup, G. . Circadian Rhythms and Hormonal Homeostasis: Pathophysiological Implications. Biology. 2017;6(4):10.

11. Panda S. Circadian physiology of metabolism. Science. 2016;354(6315):1008-15.

12. Maury E. Off the clock: from circadian disruption to metabolic disease. Int J Mol Sci. 2019;20(7):1597.

13. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. Diabetes. 2014;63(6):1860-9.

14. Reutrakul S, Van Cauter E. Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. Metabolism. 2018;84:56-66.

15. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, Fernández-Friera L, López-Melgar B, Blanco-Rojo R, Ordovás JM. Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2019;73(2): 134-44.

16. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(10):E1402-E1411.

17. Dashti HS, Follis JL, Smith CE, Tanaka T, Garaulet M, Gottlieb DJ, Lehtimäki T. Gene-environment interactions of circadian-related genes for cardiometabolic traits. Diabetes Care. 2015;38(8):1456-66.

18. Potter GDM, Skene D J, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. Endocr Rev. 2016;37(6):584-608.

19. Potter GDM, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. Br J Nutr. 2016;116(03):434-42.

20. Do Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. Arch Endocrinol Metab. 2018;62(4):472-9.

21. Deussing JM, Chen A. The Corticotropin-Releasing Factor Family: Physiology of the Stress Response. Physiological Reviews. 2018;98(4):2225-86.

22. Roenneberg T, Merrow M. The Circadian Clock and Human Health. Current Biology. 2016;26(10):R432-R443.

23. Torres JSS, Cerón LFZ, Amézquita CAN, López JAV. Ritmo circadiano: el reloj maestro. Alteraciones que comprometen el estado de sueño y vigilia en el área de la salud. Morfolia. 2013;5(3).

24. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. Biochim Biophys Acta.. 2011;1812(5):581-91.

25. Kramer A, & Merrow M. (Eds.). Circadian clocks. Berlin/Heidelberg. Germany: Springer; 2013.

26. Goldstein CA, Smith YR. Sleep, circadian rhythms, and fertility. Curr Sleep Medicine Rep. 2016;2(4):206-17.

27. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. Sleep Med. 2007;8(6):613-22.

28. Copinschi G, Turek FW, Van Cauter E. Endocrine rhythms, the sleep-wake cycle, and biological clocks. In Jameson JL, De Groot L, editors. Endocrinology. Saunders; 2016.p. 199-229.