

El reloj biológico frente a los desafíos de la modernidad

Bettina Tassino
Universidad de la
República, Montevideo,
Uruguay
tassino@fcien.edu.uy

Adriana Migliaro
Universidad de la
República, Montevideo,
Uruguay

Ignacio Estevan
Universidad de la
República, Montevideo,
Uruguay

Ana Silva
Universidad de la
República, Montevideo,
Uruguay

Resumen

La temporalidad de la actividad de todos los seres vivos está pautada por la existencia de ritmos biológicos que dependen de la expresión rítmica de un grupo de genes ancestrales, cuya dinámica se sincroniza diariamente con diversas variables cíclicas del ambiente. En los mamíferos en general, y en el ser humano en particular, el sistema circadiano está comandado por un verdadero marcapaso endógeno ubicado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo. Estos núcleos reciben información lumínica directa del ambiente que utilizan para anclar el período de su ritmo endógeno a las 24 hs y para coordinar diversos ritmos circadianos conductuales, fisiológicos y hormonales como por ejemplo el ciclo sueño vigilia, la temperatura corporal y los niveles de melatonina (hormona de la noche). La melatonina es la señal temporizadora por excelencia del sistema circadiano humano y se acepta que el momento de inicio de la secreción de melatonina nocturna en condiciones de luz tenue es el mejor indicador del ritmo circadiano endógeno. Existen diferencias individuales en las preferencias circadianas de la población, lo que permite identificar 3 cronotipos: matutinos, intermedios y vespertinos, que dependen de factores genéticos y ambientales. En este trabajo se evalúa el impacto de la vida urbana moderna sobre el reloj biológico humano que constituye un tema de debate actual en Cronobiología. Vivir en ciudades ha distorsionado el patrón de exposición a la luz y ha impuesto una agenda social demandante, que fuerza a ajustes crónicos del sistema circadiano, que a su vez dependen de la tipología circadiana individual.

Palabras clave: ritmos circadianos, sistema circadiano, melatonina, cronotipos, jet-lag social

Introducción

Uno de los principales desafíos que enfrentan los organismos vivos es mantener una adecuada relación temporal entre sus procesos fisiológicos y sus repertorios comportamentales de manera de asegurar un intercambio exitoso con su entorno y sus coespecíficos. Los seres vivos cuentan con un reloj biológico circadiano endógeno que les permite anticipar los cambios cíclicos predecibles en el ambiente. La ubicuidad de este reloj entre los seres vivos lo señala como una característica ancestral y altamente adaptativa. El reloj circadiano se ha conservado a lo largo de la historia de la vida en un planeta que rota sobre sí mismo con un período de 24 horas generando la alternancia entre el día y la noche. La organización material del reloj biológico constituye el sistema circadiano que ensambla la actividad de varios relojes distribuidos en el organismo. Este sistema se sincroniza día a día con información ambiental y permite tanto la anticipación como la optimización de la asignación de recursos

en el tiempo. El sistema circadiano es también la base material de los ritmos estacionales e incluso ontogénicos.

En este trabajo se revisan las características principales del reloj biológico y del sistema circadiano para enfocar luego la atención en un tema de debate actual: el impacto de la vida urbana moderna sobre el reloj biológico humano. Se señalan dos aspectos fundamentales en los que el funcionamiento cotidiano del reloj se aparta de su actividad ancestral: por un lado, la desincronización social del reloj, que surge de los patrones de actividades divorciados entre los días de trabajo (o estudio) y los días libres; y por otro lado, la exposición a la luz que se ha modificado radicalmente a expensas de menor exposición durante el día y mayor exposición durante la noche con respecto a nuestros antepasados.

Desarrollo

Ritmos circadianos

Los ritmos circadianos son ritmos biológicos de naturaleza endógena que tienen un período cercano a las 24 horas (circa=cercano, diano=día), lo que denota la impronta del período común a todos los seres vivos determinado por la rotación del planeta Tierra. Son la expresión de un comando rítmico generado por relojes biológicos endógenos, capaces de sincronizarse con señales externas o “zeitgebers”. La generación y mantenimiento de los ritmos depende de la expresión de un grupo de genes reloj, cuya transcripción rítmica controla la actividad circadiana en todos los seres vivos (Holzberg y Albrecht, 2003; Ko y Takahashi, 2006). El término "circadiano" fue introducido por el cronobiólogo Franz Halberg en 1959, aunque la existencia de estos ritmos ya había llamado la atención a varios investigadores. El astrónomo francés Jean-Jacques de Mairan en 1729 observó en la planta *Mimosa pudica* el ritmo de apertura diurna y cierre nocturno de sus hojas, el cual persistía aun cuando las plantas eran aisladas de la luz del sol (Refinetti, 2016). Su interpretación al respecto fue que las plantas recibían la información del fotoperíodo por otra vía desconocida. La botánica alemana Anthonia Kleinhoonte observó en 1920 que, más allá de la persistencia en oscuridad constante, distintos individuos de la especie *Canavalia ensiformis* presentaban ritmos de apertura foliar con diferentes desfases con el fotoperíodo. Esto fue una fuerte sugerencia de la existencia de ritmos endógenos, a los que el botánico Erwin Bünning denominó "endodiurnos". Otra importante contribución de este investigador fue la observación de que la periodicidad se mantenía de una progenie a otra, además de extender sus observaciones más allá de los vegetales, trabajando con moscas del género *Drosophila*. Hoy sabemos que los ritmos circadianos están presentes en todos los grupos de seres vivos, de hongos a mamíferos e inclusive en los procariotas. Colin Pittendrigh, con formación en genética y evolución, completó y expandió la noción de reloj biológico, generalizando sus observaciones a diversos grupos de organismos. Sus trabajos en el ritmo de eclosión de *Drosophila pseudoobscura* derivaron en el concepto de que los relojes biológicos deben ser capaces de compensar las variaciones que la temperatura induce en la frecuencia de los osciladores biológicos. Concluyó que los relojes son entidades independientes de los ritmos que comandan y que su función va más allá de sincronizar al organismo con el entorno ya que tienen un rol temporizador de diversos ritmos en el individuo. Sin embargo, la existencia de un reloj endógeno tenía sus detractores que postulaban que siempre era posible que la

información derivada de la rotación terrestre llegara por una vía sensorial distinta a la considerada en cada estudio. En la década de 1960, con la realización de experimentos que cancelaban todas las influencias externas, incluso la información sobre el campo magnético terrestre, la comunidad científica terminó por aceptar el carácter endógeno de los relojes biológicos (Schwartz y Daan, 2017).

Organización de los sistemas circadianos

Los sistemas circadianos constan en su mínima expresión de un receptor y una vía aferente que transmite información del medio ambiente, de un reloj circadiano primario, y de vías eferentes a través de las cuales el oscilador regula y coordina la expresión de diferentes ritmos (Golombek & Rosenstein, 2010). La ubicación de este reloj primario fue tema de abundante debate en la historia de esta disciplina. Experimentos pioneros realizados en polillas demostraron la ubicación cefálica del reloj biológico, la comunicación endócrina de la señal temporizadora así como diferencias entre especies del mismo género. En otros grupos de vertebrados, se identificaron relojes endógenos en diferentes estructuras, por ejemplo, en el lóbulo óptico de la cucaracha (*Leucophaea maderae*), en la glándula pineal del gorrión (*Passer domesticus*) y en el núcleo supraquiasmático (NSQ) de la rata (*Rattus norvegicus*).

Los relojes circadianos están conformados por células donde la expresión rítmica de ciertos genes, denominados genes reloj, produce oscilaciones con un período determinado que posteriormente modulan la emergencia de conductas y/o la ocurrencia de procesos fisiológicos. Estos descubrimientos fueron la base para distinguir a tres grandes investigadores con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2017¹. En un principio con el estudio de mutantes especialmente en la mosca de la fruta, y luego con el desarrollo de diversas técnicas de biología molecular, se avanzó en la dilucidación de las bases genético-moleculares del sistema circadiano, que pueden describirse como un bucle de retroalimentación transcripcional que autorregula la expresión e inactivación cíclica de sus componentes y que está presente tanto en el NSQ como en la mayoría de los tejidos corporales (Takahashi, 2017).

El sistema circadiano en mamíferos

En mamíferos el marcapasos circadiano “maestro” está ubicado en el NSQ, sobre el quiasma óptico en el hipotálamo ventral (Figura 1). Experimentos realizados mediante lesiones y trasplantes demostraron que este núcleo es necesario y suficiente para generar ritmos circadianos, mientras experimentos *in vitro* pusieron en evidencia el carácter endógeno de su funcionamiento (Weaver, 1998). Este reloj maestro coordina la actividad de los demás relojes del organismo. Los primeros relojes secundarios fueron descritos en las glándulas adrenales en el hámster y en el corazón de la rata, estructuras que mostraron tener ritmos endógenos cuando fueron analizadas en preparaciones aisladas (Tharp y Folk, 1965).

El reloj circadiano se sincroniza con el ritmo diario día-noche utilizando generalmente el

¹ <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/> Particularmente, Michael Rosbash participó del XIV Latin American Symposium on Chronobiology realizado en Valparaíso, Chile un mes después de haber sido galardonado con el Premio Nobel en 2017.

fotoperíodo como señal ambiental con variaciones diarias más conspicuas y confiables. La temperatura también presenta un ritmo diario asociado al ciclo luz-oscuridad y constituye otra señal sincronizadora para los relojes circadianos. También pueden funcionar como sincronizadores ambientales los ritmos diarios de la lluvia en algunas zonas ecuatoriales, la disponibilidad de comida, el ritmo de actividad de los predadores o la actividad de la población (castores canadienses: Davidson y Menaker, 2003). Los NSQ de los mamíferos están inervados por el haz retinohipotalámico, formado por axones de un subgrupo de células ganglionares que contienen el fotopigmento melanopsina (Hattar, Liao, Takao, Berson, & Yau, 2002). La señal fotoperiódica sincroniza el ritmo endógeno de los NSQ, que a su vez pauta la ritmicidad de diversas funciones. Por ejemplo, la producción de melatonina por la glándula pineal es una función muy importante del sistema circadiano de mamíferos. Su ritmo de secreción en mamíferos está estrechamente ligado a la actividad de los NSQ y la melatonina actúa sobre diversos blancos en diferentes niveles del organismo con diversas acciones reguladoras. La melatonina presenta un patrón universal de secreción que coincide estrictamente con la noche, por lo que la condición de diurno o nocturno de un organismo depende del circuito neural que interpreta la señal hormonal nocturna (Idda et al., 2012).

Varios procesos fisiológicos, cognitivos y comportamentales están regulados por el sistema circadiano, aunque no necesariamente con una misma fase como se ilustra en la Figura 1. Por ejemplo, el sueño ocurre a la noche y la vigilia durante el día, la temperatura corporal alcanza su máximo alrededor de las 19 hs y disminuye durante la noche hasta su mínimo alrededor de las 4 hs, la producción de melatonina aumenta durante la noche y finaliza alrededor de las 7 hs, mientras que el estado de alerta es máximo en la mañana y la eficiencia cardiovascular en la tarde. En particular, los ritmos diarios de la secreción de la hormona del estrés (cortisol) y de la melatonina presentan fases antagónicas que se acepta son fundamentales para pautar el comienzo del sueño (en coincidencia con el aumento de melatonina) y de la vigilia (en coincidencia con el aumento del cortisol). Estas distintas variables pueden utilizarse como indicadores del período, amplitud y fase del ritmo en el sistema circadiano, donde se destaca el rol de la melatonina como marcador de la noche subjetiva (Zeitzer, Dijk, Kronauer, Brown, y Czeisler, 2000).

La melatonina como señal codificadora de fotoperíodo

La melatonina u “hormona de la noche” es secretada con un patrón circadiano que se traduce directamente en niveles circulantes que permanecen bajos durante el día, aumentan rápidamente después del atardecer hasta alcanzar su pico en la noche, y disminuyen en la mañana (Figura 1). Este patrón temporal de los niveles plasmáticos y la amplitud del pico de melatonina dependen de la iluminación. La exposición a la luz durante la noche inhibe la secreción de melatonina, sin embargo durante el día, especialmente durante el mediodía, la luz de gran intensidad (luz natural exterior) produce un adelanto en el inicio de la secreción a la vez que aumenta la concentración máxima de la hormona en la noche (Hashimoto et al., 1997; Lewy, Wehr y Goodwin, 1980). La melatonina es la señal temporizadora por excelencia y media la sincronización temporal en una gran variedad de funciones neuroendócrinas y comportamentales, en particular las relacionadas con la alimentación y el crecimiento (Pinillos, De Pedro, Alonso-Gómez, Alonso-Bedate y Delgado, 2001), la función reproductiva y las interacciones intraespecíficas (Falcón, Migaud, Muñoz-Cueto y

Carrillo, 2010).

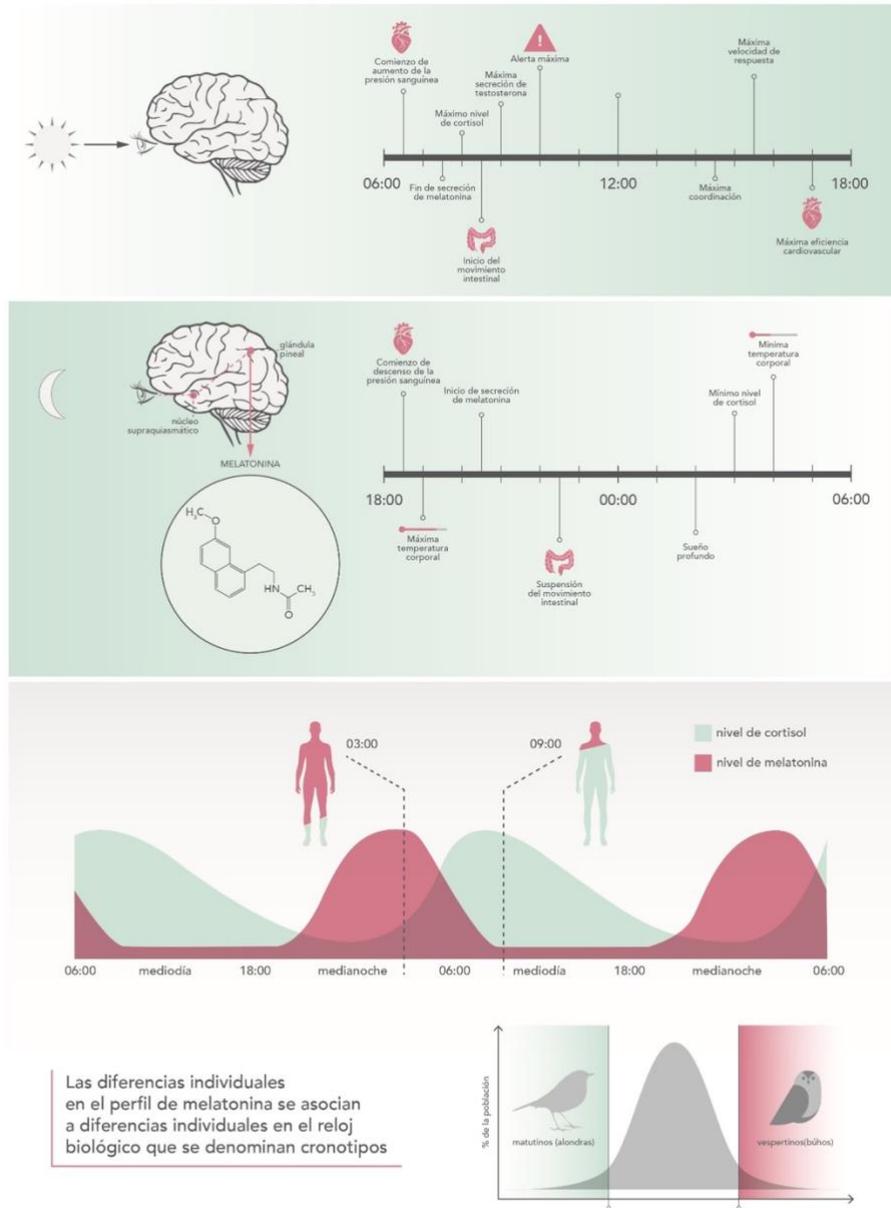


Figura 1. Sistema circadiano y ritmos circadianos humanos. Se destaca el perfil de los niveles de la hormona melatonina y su relación con las preferencias circadianas individuales (cronotipos). (Fuente: Elaboración de los autores)

Aunque inicialmente la producción de melatonina se estimaba a partir de la concentración total de la hormona en la orina en la mañana, los estudios pioneros de Lewy y colaboradores (1999; 1989) demostraron que el inicio de la secreción de melatonina en condiciones de luz tenue (*dim light melatonin onset*, DLMO) es un indicador preciso, no invasivo y confiable del ritmo circadiano endógeno. El DLMO es también más robusto y menos propenso al

enmascaramiento por influencias externas que otros indicadores del ritmo endógeno como la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca o los niveles de cortisol. Operativamente, se estima a partir de muestras de saliva tomadas a intervalos regulares de 30 -60 min previo a la hora de dormir, período durante el cual la persona debe permanecer en reposo y bajo luz tenue (menos de 30 lux) favoreciendo la emergencia del aumento endógeno de melatonina sin distorsiones ambientales.

Preferencias circadianas individuales: cronotipos

La existencia de ritmos circadianos en el ser humano fue demostrada por Aschoff y colaboradores hace más de 50 años, a través de experimentos de aislamiento (Aschoff, 1965). En el ser humano el período intrínseco promedio es algo mayor de 24 horas y presenta variaciones individuales que dependen tanto de factores genéticos como ambientales. Las personas presentan diferencias individuales en sus ritmos circadianos que se conocen como preferencias de Matutinidad-Vespertinidad (M-V), tipología circadiana, o cronotipo (Figura 1, Adan et al., 2012). La caracterización del cronotipo se realiza a través de diferentes escalas y cuestionarios que indagan por autorreporte las preferencias horarias para llevar adelante diversas actividades y los horarios habituales para el descanso (Levandovski, Sasso, & Hidalgo, 2013). Una de estas escalas, el cuestionario de Munich (Roenneberg, 2004) estima el cronotipo en base a los hábitos de sueño por el valor de punto medio de sueño de los días libres corregido por la deuda de sueño de los días de trabajo (MSFsc), y cuando ese valor numérico medido en horas es mayor indica preferencias más vespertinas en la persona. El cuestionario de M-V, en cambio, explora las preferencias individuales y otorga un puntaje global que es mayor cuanto más matutina sea la persona. A pesar de ser una manifestación de preferencias o un reporte de hábitos, las distintas escalas tienen excelentes niveles de fiabilidad y sus resultados correlacionan fuertemente entre ellas (Di Milia, Adan, Natale y Randler, 2013).

La mayoría de la población presenta cronotipos intermedios, pero existen personas con marcadas preferencias por mantenerse despiertos hasta tarde y realizar sus actividades en la noche (cronotipo vespertino o búhos, Figura 1), y otras que prefieren madrugar y agendar sus actividades más demandantes en la mañana (cronotipo matutino o alondras, Figura 1). Los cronotipos dependen de la expresión de varios genes, por lo que se estima que las preferencias circadianas son heredables en un 50% (Barclay y Gregory, 2013; Landolt y Dijk, 2017). Asimismo, la edad y el sexo, la intensidad, calidad y momento de exposición a fuentes de luz, y diversos factores sociales también repercuten sobre el cronotipo individual (Tankova, Adan y Buela-Casal, 1994). Las preferencias circadianas se han asociado también con diversas características comportamentales y cognitivas, la personalidad, el estilo de pensamiento, el consumo de sustancias, las preferencias alimentarias, o el asumir conductas de riesgo (Adan et al., 2012; Fabbian et al., 2016). Es bien aceptada la relación entre el desajuste de los ritmos circadianos y los trastornos del estado de ánimo, el alcoholismo, los trastornos de ansiedad, el deterioro cognitivo, e incluso algunas enfermedades neurodegenerativas (Foster et al., 2013; Kondratova y Kondratov, 2012; Wulff, Gatti, Wettstein y Foster, 2010). Además, la orientación circadiana vespertina, que generalmente se encuentra más desfasada con el entorno, se ha asociado con diversos trastornos de salud, como la obesidad o la diabetes (Eckel-Mahan y Sassone-Corsi, 2013), lo que ha llevado a

postular a la vespertinidad extrema como un factor de riesgo para trastornos metabólicos y cardiovasculares (Roenneberg y Merrow, 2016).

Ontogenia de los cronotipos

Las preferencias circadianas varían a lo largo de la vida y en algunos períodos son significativamente diferentes entre mujeres y varones (Roenneberg et al., 2007). Durante la adolescencia las preferencias circadianas se hacen más vespertinas para luego volverse más matutinas en la adultez. Aunque todos los reportes acuerdan en el retraso de las preferencias circadianas en adolescentes y en que los varones son más vespertinos que las mujeres, las edades con las que se asocia este retraso varían según el instrumento utilizado. El MSFsc señala el pico de vespertinidad a los 19,5 años en mujeres y 20,9 años en varones (Roenneberg et al., 2004), mientras que la exploración de las preferencias identifica edades más bajas, 15,7 años en mujeres y 17,2 en varones (Randler, Faßl y Kalb, 2017). El retraso en el cronotipo en la adolescencia obedece a diversos factores, tanto fisiológicos, como ambientales. Está asociado con la maduración puberal que trae cambios en el sistema circadiano y los demás componentes reguladores del sueño (Hagenauer, Perryman, Lee y Carskadon, 2009); y con diversos cambios en la esfera psicosocial que se suman para retrasar y disminuir el horario de descanso de los adolescentes. Por ejemplo, el menor control parental, el aumento en las obligaciones académicas, o la socialización entre pares coadyuvan a la vespertinidad adolescente (Crowley, Wolfson, Tarokh, y Carskadon, 2018). Como consecuencia de esa vespertinidad, los adolescentes presentan generalmente un déficit de sueño crónico, particularmente en los días de semana cuando existen mayores presiones sociales académicas (Olds, Blunden, Petkov y Forchino, 2010).

La desincronización del reloj biológico frente a presiones sociales

El sistema circadiano es fundamental para la sincronización del orden temporal interno con el de los fenómenos ambientales y sociales externos. Un ejemplo emblemático para entender el efecto de distorsionar esa sincronización lo ofrecen los viajes transmeridionales que provocan el síndrome denominado jet-lag. El jet-lag surge del desfase transitorio entre la hora del día que marca el reloj interno y el externo y afecta a varios sistemas corporales como el digestivo o el funcionamiento mental (Waterhouse, Reilly y Atkinson, 1997). Sin embargo, no es necesario viajar para desacoplar al reloj biológico de las claves ambientales y sociales. El trabajo en el turno nocturno, por ejemplo, impone una desincronización crónica al sistema circadiano con demostrado efecto deletéreo sobre la salud física y mental de los trabajadores (Straif et al., 2007; Vetter et al., 2016; Vogel, Braungardt, Meyer y Schneider, 2012). Este fenómeno de desincronización permanente del reloj biológico se conoce como jet-lag social.

Los jóvenes son otra población en la que frecuentemente se observan efectos disruptores permanentes sobre el reloj (Touitou, 2013). La vespertinidad de los jóvenes se enfrenta con una educación que se agenda tradicionalmente en horarios matutinos, y que fuerza a un prematuro despertar en los días de semana. Esto instala un importante desafío al reloj biológico de la población adolescente que globalmente atraviesa la etapa de mayor vespertinidad de la vida. Este jet-lag social se manifiesta por un déficit de sueño en los días de semana, que las noches de los días libres no alcanzan a compensar (Gradisar, Gardner y

Dohnt, 2011). Además, el horario escolar matutino implica que los jóvenes, particularmente los más vespertinos, deben maximizar su rendimiento escolar en horas inadecuadas para su sistema circadiano. La combinación de ambos procesos, déficit de sueño y desincronización del reloj, afectan el desempeño cognitivo e impactan sobre el rendimiento escolar (de Bruin, van Run, Staaks y Meijer, 2017; Shochat, Cohen-Zion y Tzischinsky, 2014). Aunque el rendimiento escolar de los jóvenes depende obviamente de múltiples factores personales y de su entorno familiar y cultural, investigaciones recientes han demostrado que el sueño y las preferencias circadianas son factores biológicos que también inciden en los logros académicos (Zerbini y Merrow, 2017). Es más, en investigaciones realizadas en estudiantes de educación secundaria que asisten en diferentes jornadas, se confirma que es la desincronización social, y no la vespertinidad *per se*, el factor determinante del impacto negativo sobre el rendimiento escolar (Arrona-Palacios y Díaz-Morales, 2017; Estevan, Silva y Tassino, 2018).

La desincronización del reloj biológico por contaminación lumínica

La vida urbana moderna ha modificado drásticamente la exposición a la luz de una importante proporción de la población humana. Por un lado, se ha reducido la exposición a la luz natural exterior durante el día por el predominio de las actividades en recintos interiores. Por otro lado, se ha extendido la exposición a la luz artificial en horarios de la noche, a lo que hoy se suman diversas pantallas electrónicas emisoras de luz. Del conocimiento del sistema circadiano resulta evidente que ese “aplanamiento” en la variación diaria de exposición lumínica afecta al reloj biológico. Por ejemplo, la exposición a la luz artificial durante la noche es interpretada por el reloj como una prolongación del día, lo que por tanto altera la ritmicidad de varios fenómenos conductuales, fisiológicos y hormonales (Roenneberg et al., 2015). En poblaciones indígenas y rurales se ha demostrado que el acceso a la electricidad se asocia con un retraso en el momento del sueño (de la Iglesia et al., 2015) y con un retraso en el inicio del aumento nocturno de los niveles de melatonina (Moreno et al., 2015). Con un experimento muy sencillo en el que ocho personas se trasladan a un entorno sin electricidad, Wright y colaboradores (2013) muestran que la mayor exposición a la luz natural y la ausencia de luz luego del atardecer resultaron en una mayor sincronía con el ciclo exógeno de luz oscuridad natural y una menor dispersión de fase entre los sujetos de estudio. Asimismo, tanto el ciclo sueño-vigilia, como el inicio del aumento nocturno de los niveles de melatonina se adelantaron en dos horas en la condición sin electrificación respecto al ambiente con luz artificial.

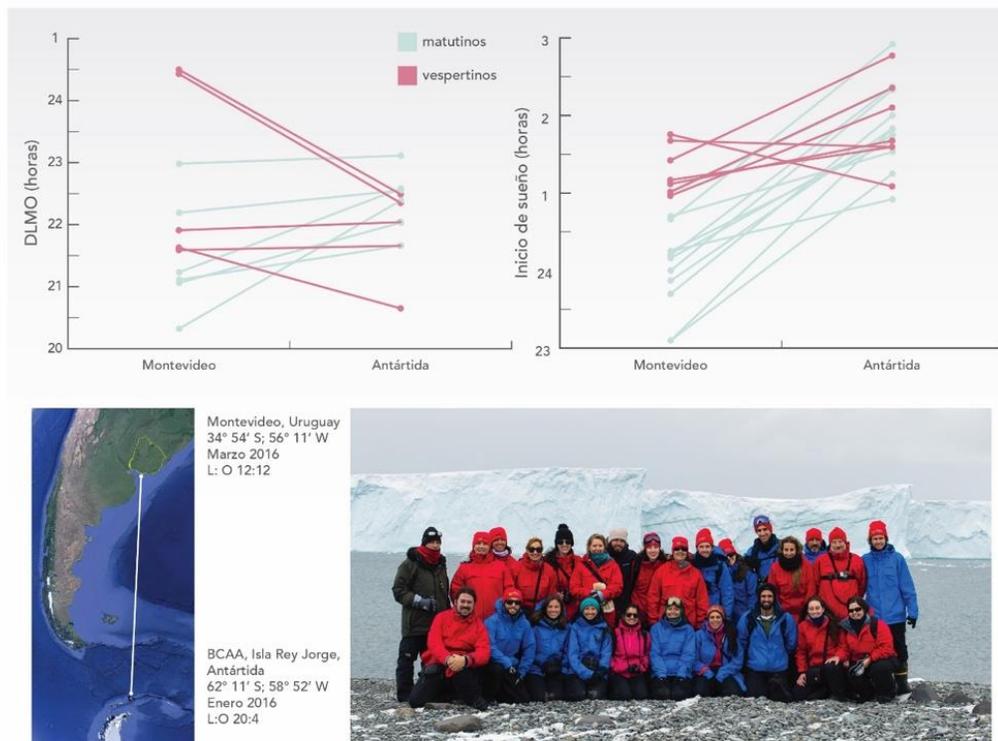
El impacto del verano antártico sobre el reloj biológico de jóvenes uruguayos

El incipiente abordaje cronobiológico en la población uruguaya señala que los adolescentes y jóvenes uruguayos son extremadamente nocturnos alcanzando los valores máximos de cronotipos reportados hasta el momento para la población juvenil (Tassino, Horta, Santana, Levandovski y Silva, 2016). Esta extrema nocturnidad de los jóvenes uruguayos reconoce relaciones causales complejas y multifactoriales probablemente exacerbadas por el conflicto temporal entre las actividades curriculares generalmente matinales y las actividades de esparcimiento ubicadas mayormente en la madrugada, el uso de tecnologías y redes sociales que desafían los horarios tradicionales y otros hábitos socioculturales intrínsecos como la cena tardía y el consumo de mate. En contexto cronobiológico, esta extrema nocturnidad

ofrece un paradigma experimental ventajoso para contrastar hipótesis y predicciones vigentes del impacto de la contaminación lumínica, atribuida a la vida urbana moderna, sobre el sistema circadiano. En este contexto, el estudio en ambientes y situaciones extremas se considera una interesante oportunidad para entender el peso de las diversas claves ambientales en la sincronización del reloj. Por ejemplo, las condiciones naturales de luz u oscuridad extremas que ocurren a altas latitudes se constituyen en excelentes escenarios para estudiar la adaptación del reloj biológico a variaciones en la exposición a la luz (Agostino, Plano y Golombek, 2007; Arendt, 2012). Durante los veranos y los inviernos en la Antártida, el continente más aislado y extremo en la Tierra, el reloj circadiano humano no puede depender de los cambios de fotoperiodo y temperatura para realizar los ajustes día a día, de tal manera que los ritmos circadianos podrían tender a funcionar en libre curso (Arendt, 2012; Kennaway y Van Dorp, 1991). El personal destinado a trabajar durante períodos prolongados en las bases de la Antártida, ha sido un buen modelo para evaluar cómo la ausencia de claves ambientales de sincronización afecta los ritmos circadianos tanto del ciclo sueño-vigilia, como de los niveles hormonales de cortisol y melatonina estacionales (Premkumar, Sable, Dhanwal y Dewan, 2013). Sin embargo, el impacto de la desincronización aguda que generan los viajes cortos con un cambio brusco de fotoperíodo y temperatura, ha sido escasamente investigado (Tassino et al., 2016; Weymouth y Steel, 2013).

La Escuela de Verano de Iniciación a la Investigación Antártica (EVIIA) es una iniciativa educativa de la Facultad de Ciencias de la Universidad de la República de Montevideo, Uruguay, dirigida a estudiantes avanzados de grado cuyos objetivos son fomentar la investigación antártica e incentivar a futuros científicos a incorporar temas antárticos en sus agendas de investigación. Se realiza cada dos años en la Base Científica Antártica Artigas en la Isla Rey Jorge. Como parte de las actividades de la EVIIA, se evaluó cómo la desincronización aguda mediada por la exposición al fotoperíodo extremo del verano antártico, impacta sobre los hábitos de sueño y la secreción de melatonina en los jóvenes universitarios participantes de esta experiencia (Figura 2). Un conjunto de condiciones ventajosas confluyeron en este experimento: los participantes se ubicaron en un estrecho rango etario, se trasladaron en contingente desplazándose en latitud sin modificar la longitud y la agenda de la escuela impuso que todos compartieran la misma rutina de tareas y actividades durante la estadía antártica. En este período, los estudiantes reportaron diariamente sus hábitos de sueño y fueron monitoreados con dispositivos portátiles (actímetros) que registraron su exposición a la luz, temperatura y movimiento (Tassino et al., 2016). A través de muestras de saliva tomadas cada 1 hora entre las 18 y las 24 hs, se estimó el DLMO para cada individuo (Tassino et al., 2017). Cuando estos resultados se comparan con una situación control de similar exigencia académica en el equinoccio en Montevideo, se aprecia que los estudiantes en Antártida tuvieron mayor exposición a luz, tanto en duración como en intensidad y que en general durmieron menos. Sin embargo, la forma en que modificaron la ubicación del sueño en Antártida respecto a Montevideo dependió de su cronotipo (Figura 2). Todos los estudiantes más matutinos retrasaron en forma importante su inicio de sueño en la Antártida, mientras que no hubo un patrón claro en la modificación del horario de comienzo de sueño para los estudiantes más vespertinos. Al evaluar la mediación fisiológica de estos cambios en los niveles de melatonina, la diferencia individual del DLMO entre los dos períodos experimentales también se correlaciona con las preferencias

circadianas de los estudiantes: mientras en los cronotipos más matutinos se atrasa el inicio de secreción de melatonina en Antártida, en los más vespertinos se adelanta como se muestra en la Figura 2. Estos resultados sugieren que el aumento de la duración e intensidad de la exposición a la luz posee un impacto cronotipo-dependiente, y por lo tanto, modifica diferencialmente los patrones de sueño. Es interesante destacar que, frente a igual incremento de exposición a la luz durante la estadía antártica, tanto la secreción de melatonina y el inicio del sueño se moldean en función de las preferencias circadianas individuales. A su vez, los cronotipos pueden mostrar sensibilidad diferencial frente a cambios de luminosidad en distintos momentos del día. Por ejemplo, el atraso en el inicio del sueño que exhiben los estudiantes más matutinos en la Antártida puede ser consecuencia de la inhibición de la secreción de melatonina generada por el incremento de exposición lumínica entre las 19 y las 21 h. Por otro lado, el adelanto en el DLMO de los estudiantes más vespertinos puede ser generado por aumento en la exposición a la luz durante la mañana.



Conclusión

En este trabajo se revisaron los conceptos básicos de un tema transversal a la Biología como es la capacidad de los seres vivos de medir el tiempo y anticipar acciones frente a cambios previsibles del ambiente. Así mismo, se plantea un tema de debate actual en Cronobiología Humana: el desajuste crónico del sistema circadiano generado por la vida urbana moderna que ha modificado el patrón ancestral de exposición a la luz y ha impuesto agendas curriculares y sociales que no respetan las preferencias circadianas individuales.

En este marco, se reportan ejemplos de estudios recientes ilustrativos del avance del conocimiento sobre:

- a) La desincronización social crónica de la población adolescente que atraviesa la etapa de mayor vespertinidad de su vida, pero se enfrenta con una educación que se agenda en horarios matutinos. Esto provoca un déficit de sueño y una desincronización del reloj que afectan el rendimiento escolar. Estudios recientes demuestran que este impacto negativo sobre el desempeño es ocasionado por la desincronización social y no por la vespertinidad.
- b) El impacto de la mayor exposición a la luz del verano antártico sobre los hábitos de sueño y la secreción de melatonina en jóvenes universitarios uruguayos. Todos los estudiantes evaluados durmieron menos durante la experiencia antártica, pero ubicaron su sueño y el perfil diario de aumento de melatonina nocturna en forma dependiente de sus preferencias circadianas.

Bibliografía

- Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale, V., & Randler, C. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiology International*, *29*, 1153-1175.
- Agostino, P. V., Plano, S. A., & Golombek, D. A. (2007). Sildenafil accelerates reentrainment of circadian rhythms after advancing light schedules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*, 9834-9839.
- Arendt, J. (2012). Biological Rhythms During Residence in Polar Regions. *Chronobiology International*, *29*, 379-394.
- Arrona-Palacios, A., & Díaz-Morales, J. F. (2017). Morningness-eveningness is not associated with academic performance in the afternoon school shift: Preliminary findings. *British Journal of Educational Psychology*. doi:10.1111/BJEP.12196
- Aschoff, J. (1965). Circadian rhythms in man. *Science*, *148*, 1427-1432.
- Barclay, N. L., & Gregory, A. M. (2013). Quantitative genetic research on sleep: A review of normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties. *Sleep Medicine Reviews*, *17*, 29-40.
- Crowley, S. J., Wolfson, A. R., Tarokh, L., & Carskadon, M. A. (2018). An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. *Journal of Adolescence*, *67*, 55-65.
- Davidson, A. J., & Menaker, M. (2003). Birds of a feather clock together--sometimes: social synchronization of circadian rhythms. *Current Opinion in Neurobiology*, *13*, 765-769.
- de Bruin, E. J., van Run, C., Staaks, J., & Meijer, A. M. (2017). Effects of sleep manipulation on cognitive functioning of adolescents: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, *32*, 45-57.
- de la Iglesia, H. O., Fernández-Duque, E., Golombek, D. A., Lanza, N., Duffy, J. F., Czeisler, C. A., & Valeggia, C. R. (2015). Access to electric light is associated with shorter sleep duration in a traditionally hunter-gatherer community. *Journal of biological rhythms*, *30*, 342-350.
- Di Milia, L., Adan, A., Natale, V., & Randler, C. (2013). Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures. *Chronobiology International*, *30*, 1261-1271.
- Eckel-Mahan, K., & Sassone-Corsi, P. (2013). Metabolism and the circadian clock converge. *Physiological*
- © 2018 Revista Electrónica de Innovación en Enseñanza de las Ciencias (Pontificia Universidad Católica de Valparaíso) <http://www.reinnec.cl>

Reviews, 93, 107-135.

- Estevan, I., Silva, A., & Tassino, B. (2018). School start times matter, eveningness does not. *Chronobiology International*. doi:10.1080/07420528.2018.1504785
- Fabbian, F., Zucchi, B., De Giorgi, A., Tiseo, R., Boari, B., Salmi, R., ... Manfredini, R. (2016). Chronotype, gender and general health. *Chronobiology International*, 33, 863-882.
- Falcón, J., Migaud, H., Muñoz-Cueto, J. A., & Carrillo, M. (2010). Current knowledge on the melatonin system in teleost fish. *General and Comparative Endocrinology*, 165, 469-482.
- Foster, R. G., Peirson, S. N., Wulff, K., Winnebeck, E., Vetter, C., & Roenneberg, T. (2013). Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 119, 325-346.
- Golombek, D. A., & Rosenstein, R. E. (2010). Physiology of circadian entrainment. *Physiological Reviews*, 90, 1063-1102.
- Gradisar, M., Gardner, G., & Dohnt, H. (2011). Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence: A review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Medicine*, 12, 110-118.
- Hagenauer, M. H., Perryman, J. I., Lee, T. M., & Carskadon, M. A. (2009). Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Developmental Neuroscience*, 31, 276-284.
- Hashimoto, S., Kohsaka, M., Nakamura, K., Honma, H., Honma, S., & Honma, K. (1997). Midday exposure to bright light changes the circadian organization of plasma melatonin rhythm in humans. *Neuroscience Letters*, 221, 89-92.
- Hattar, S., Liao, H.-W., Takao, M., Berson, D. M., & Yau, K.-W. (2002). Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science*, 295, 1065-1070.
- Holzberg, D., & Albrecht, U. (2003). The Circadian Clock: A Manager of Biochemical Processes Within the Organism: The circadian clock. *Journal of Neuroendocrinology*, 15, 339-343.
- Idda, M. L., Bertolucci, C., Vallone, D., Gothilf, Y., Sánchez-Vázquez, F. J., & Foulkes, N. S. (2012). Circadian clocks: lessons from fish. *Progress in Brain Research*, 199, 41-57.
- Kennaway, D. J., & Van Dorp, C. F. (1991). Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *The American Journal of Physiology*, 260, R1137-44.
- Ko, C. H., & Takahashi, J. S. (2006). Molecular components of the mammalian circadian clock. *Human Molecular Genetics*, 15, R271-R277.
- Kondratova, A. A., & Kondratov, R. V. (2012). The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 325-335.
- Landolt, H.-P., & Dijk, D.-J. (2017). Genetics and genomics basis of sleep in healthy humans. En M. H. Kryger, T. Roth, & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (Sixth edition, pp. 310-321). Philadelphia, PA: Elsevier.
- Levandovski, R., Sasso, E., & Hidalgo, M. P. (2013). Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 35, 3-11.
- Lewy, A. J., Cutler, N. L., & Sack, R. L. (1999). The Endogenous Melatonin Profile as a Marker for Circadian Phase Position. *Journal of Biological Rhythms*, 14, 227-236.
- Lewy, A. J., & Sack, R. L. (1989). The Dim Light Melatonin Onset as a Marker for Circadian Phase Position. *Chronobiology International*, 6, 93-102.
- Lewy, A. J., Wehr, T. A., & Goodwin, F. K. (1980). Light Suppresses Melatonin Secretion in Humans. *Science*, 210, 1267-1269.
- Moreno, C. R. C., Vasconcelos, S., Marqueze, E. C., Lowden, A., Middleton, B., Fischer, F. M., ... Skene, D. J. (2015). Sleep patterns in Amazon rubber tappers with and without electric light at home. *Scientific Reports*, 5. doi:10.1038/SREP14074
- Olds, T., Blunden, S., Petkov, J., & Forchino, F. (2010). The relationships between sex, age, geography and time in bed in adolescents: A meta-analysis of data from 23 countries. *Sleep Medicine Reviews*, 14, 371-378.
- Pinillos, M. L., De Pedro, N., Alonso-Gómez, A. L., Alonso-Bedate, M., & Delgado, M. J. (2001). Food intake inhibition by melatonin in goldfish (*Carassius auratus*). *Physiology & Behavior*, 72, 629-634.
- Premkumar, M., Sable, T., Dhanwal, D., & Dewan, R. (2013). Circadian Levels of Serum Melatonin and Cortisol in relation to Changes in Mood, Sleep, and Neurocognitive Performance, Spanning a Year of Residence in Antarctica. *Neuroscience Journal*, 2013, 1-10.

- Randler, C., Faßl, C., & Kalb, N. (2017). From Lark to Owl: developmental changes in morningness-eveningness from new-borns to early adulthood. *Scientific Reports*, 7. doi:10.1038/SREP45874
- Refinetti, R. (2016). Early research on circadian rhythms. En *Circadian Physiology* (3 edition, pp. 3-32). Boca Raton: CRC Press.
- Roenneberg, T., Keller, L. K., Fischer, D., Matera, J. L., Vetter, C., & Winnebeck, E. C. (2015). Human activity and rest in situ. *Methods in Enzymology*, 552, 257-283.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., & Mewes, M. (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Medicine Reviews*, 11, 429-438.
- Roenneberg, T., Kuehnle, T., Pramstaller, P. P., Ricken, J., Havel, M., Guth, A., & Mewes, M. (2004). A marker for the end of adolescence. *Current Biology*, 14, R1038-R1039.
- Roenneberg, T., & Mewes, M. (2016). The circadian clock and human health. *Current Biology*, 26, R432-R443.
- Schwartz, W. J., & Daan, S. (2017). Origins: A brief account of the ancestry of circadian biology. En V. Kumar (Ed.), *Biological timekeeping: Clocks, rhythms and behaviour* (pp. 3-22). New Delhi: Springer India.
- Shochat, T., Cohen-Zion, M., & Tzischinsky, O. (2014). Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 18, 75-87.
- Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., Ghisssassi, F. E., Bouvard, V., ... Working Group. (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *The Lancet Oncology*, 8, 1065-1066.
- Takahashi, J. S. (2017). Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature Reviews Genetics*, 18, 164-179.
- Tankova, I., Adan, A., & Buela-Casal, G. (1994). Circadian typology and individual differences. A review. *Personality and Individual Differences*, 16, 671-684.
- Tassino, B., Horta, S., Santana, N., Levandovski, R., & Silva, A. (2016). Extreme late chronotypes and social jetlag challenged by Antarctic conditions in a population of university students from Uruguay. *Sleep Science*, 9, 20-28.
- Tassino, B., Simón, D., Pannunzio, B., Depons, F., Casaravilla, C., Díaz, Á., & Silva, A. (2017). *Chronotype-dependent changes in sleep habits associated with dim light melatonin onset in the Antarctic summer*. Presentado en XIV Latin American Symposium on Chronobiology, Valparaíso.
- Tharp, G. D., & Folk, G. E. (1965). Rhythmic changes in rate of the mammalian heart and heart cells during prolonged isolation. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 14, 255-273.
- Toutou, Y. (2013). Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health. *Journal of Physiology-Paris*, 107, 323-326.
- Vetter, C., Devore, E. E., Wegrzyn, L. R., Massa, J., Speizer, F. E., Kawachi, I., ... Schernhammer, E. S. (2016). Association Between Rotating Night Shift Work and Risk of Coronary Heart Disease Among Women. *JAMA*, 315, 1726.
- Vogel, M., Braungardt, T., Meyer, W., & Schneider, W. (2012). The effects of shift work on physical and mental health. *Journal of Neural Transmission*, 119, 1121-1132.
- Waterhouse, J., Reilly, T., & Atkinson, G. (1997). Jet-lag. *The Lancet*, 350, 1611-1616.
- Weaver, D. R. (1998). The suprachiasmatic nucleus: A 25-year retrospective. *Journal of Biological Rhythms*, 13, 100-112.
- Weymouth, W., & Steel, G. D. (2013). Sleep patterns during an antarctic field expedition. *Military medicine*, 178, 438-44.
- Wright, K. P., McHill, A. W., Birks, B. R., Griffin, B. R., Rusterholz, T., & Chinoy, E. D. (2013). Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle. *Current Biology*, 23, 1554-1558.
- Wulff, K., Gatti, S., Wettstein, J. G., & Foster, R. G. (2010). Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 589-599.
- Zeitler, J. M., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., Brown, E. N., & Czeisler, C. A. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *The Journal of Physiology*, 526, 695-702.
- Zerbini, G., & Mewes, M. (2017). Time to learn: How chronotype impacts education. *PsyCh Journal*. doi:10.1002/PCHJ.178.