

Ritmo circadiano y sus trastornos

J.A. Madrid Pérez*,
G. Pin Arboledas**,****,
M.C. Ferrández Gomariz***,****

*Laboratorio de Cronobiología. Departamento de Fisiología.
Universidad de Murcia. IMIB-Arixaca. Director científico de Kronohealth S.L.
**Pediatra. Unidad de Sueño. CLINEVA. Valencia
***Pediatra de Atención Primaria. Tenerife
****Miembros del grupo de sueño de la SEPEAP



Resumen

El conjunto de estructuras que generan, coordinan y sincronizan el ritmo de sueño-vigilia y el resto de los ritmos circadianos, tanto internamente como con el ambiente, sincronizando la fase de los diferentes ritmos con el ciclo de luz-oscuridad natural de 24 horas, es lo que constituye el sistema circadiano, que está compuesto por: relojes (marcapasos centrales, osciladores periféricos, relojes moleculares), retina, glándula pineal y vías de entrada y de salida de información. Cuando existe una alteración persistente de la relación normal entre los ritmos circadianos y los ciclos ambientales de 24 horas, se produce un fenómeno denominado cronodisrupción que puede ser causa de la aparición de diferentes patologías o que predispone a ellas. La alteración del sistema circadiano durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida pueden tener efectos negativos en la salud adulta, y hay que tener en cuenta que, en la actualidad, la presencia de iluminación eléctrica durante 24 horas, 7 días en zonas urbanas, rurales y en los domicilios, favorece que las mujeres embarazadas y los lactantes se enfrenten diariamente a los desafíos de la interrupción circadiana. En el proceso evolutivo es importante destacar que hay variaciones individuales significativas, y que algunos niños y adultos pueden tener ritmos circadianos ligeramente diferentes, debido a factores genéticos y ambientales. Cada individuo tiene un ritmo circadiano endógeno; de tal manera que, según el momento de actividad y descanso, de dormir y despertar, pueden existir diferentes variaciones (cronotipos).

Abstract

The set of structures that generate, coordinate and synchronize the sleep-wake rhythm and the rest of the circadian rhythms, both internally and with the natural 24-hour light-dark cycle of the environment cycle, is what constitutes the circadian system. It is composed of: clocks (central pacemakers, peripheral oscillators, molecular clocks), retina, pineal gland, and information input and output pathways. When there is a persistent alteration of the normal relationship between circadian rhythms and 24-hour environmental cycles, a phenomenon called chronodisruption occurs, which can cause the appearance of different pathologies or predispose to them. The disruption of the circadian system during fetal development and the first years of life can have negative effects on adult health and it should be taken into account that currently the presence of 24/7 electric lighting in urban, rural and home areas, favors that pregnant women and infants have to face the challenges of circadian disruption on a daily basis. In the evolutionary process, it is important to note that there are significant individual variations and that some children and adults may have slightly different circadian rhythms due to genetic and environmental factors. Each individual has an endogenous circadian rhythm; thus, depending on the time of activity and rest, sleep and awakening, there may be different variations (chronotypes).

Palabras clave: Ritmo circadiano; Sueño-Vigilia; Cronotipo.

Key words: Circadian rhythm; Sleep-Wakefulness; Chronotype.

OBJETIVOS

- Conocer la organización del sistema circadiano y la importancia de la cronobiología en el desarrollo del niño.
- Entender que los ritmos circadianos afectan a muchos aspectos de nuestra fisiología y comportamiento.
- Saber que la evolución de los ritmos sigue un proceso gradual que se desarrolla a lo largo de meses y años.
- Destacar la importancia de los cronotipos y de la cronodisrupción.
- Adquirir los conocimientos suficientes para diagnosticar y tratar los trastornos relacionados con los ritmos circadianos.

Organización funcional del sistema circadiano humano

El sistema circadiano está constituido por un conjunto de estructuras que generan, coordinan y sincronizan el ritmo de sueño-vigilia y el resto de los ritmos circadianos.

La alternancia de los estados de sueño y vigilia constituye el ritmo circadiano (ritmo con una periodicidad de aproximadamente 24 horas) que más influye en nuestras vidas. Lo que sucede durante ese tercio de la vida que pasamos durmiendo es de una enorme importancia a la hora de entender por qué enfermamos y cómo es nuestro estado de bienestar físico y mental; sin embargo, el sueño es uno más de los múltiples ritmos circadianos

que muestra nuestra fisiología, bioquímica y comportamiento. Todos estos ritmos se encuentran organizados en el tiempo, siguiendo una secuencia precisa, que responde a las necesidades fisiológicas que tenemos en cada momento del día o la noche. El responsable de esta “música” es el sistema circadiano.

El sistema circadiano está constituido por un conjunto de estructuras que generan, coordinan y sincronizan el ritmo de sueño-vigilia y el resto de los ritmos circadianos, tanto internamente (organizando los diferentes ritmos biológicos en el organismo y en cada una de sus células) como con el ambiente, sincronizando la fase de los diferentes ritmos con el ciclo de luz-oscuridad natural de 24 horas. Este sistema está compuesto por: relojes (marcapasos centrales, osciladores periféricos, relojes moleculares), retina, glándula pineal y

vías de entrada y de salida de información (Fig. 1).

Los relojes circadianos

Además del marcapasos central, todos los tejidos y órganos poseen su propio oscilador circadiano (osciladores periféricos).

El principal regulador de los ritmos circadianos son los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), un par de estructuras nerviosas localizadas en el hipotálamo anterior⁽¹⁾. La actividad eléctrica de cada neurona individual de los NSQ puede oscilar con un periodo de aproximadamente 24 h en respuesta a la actividad de un reloj molecular formado por varios bucles de retroalimentación positivos y negativos, generados por la expresión rítmica de genes reloj y sus proteínas correspondientes.

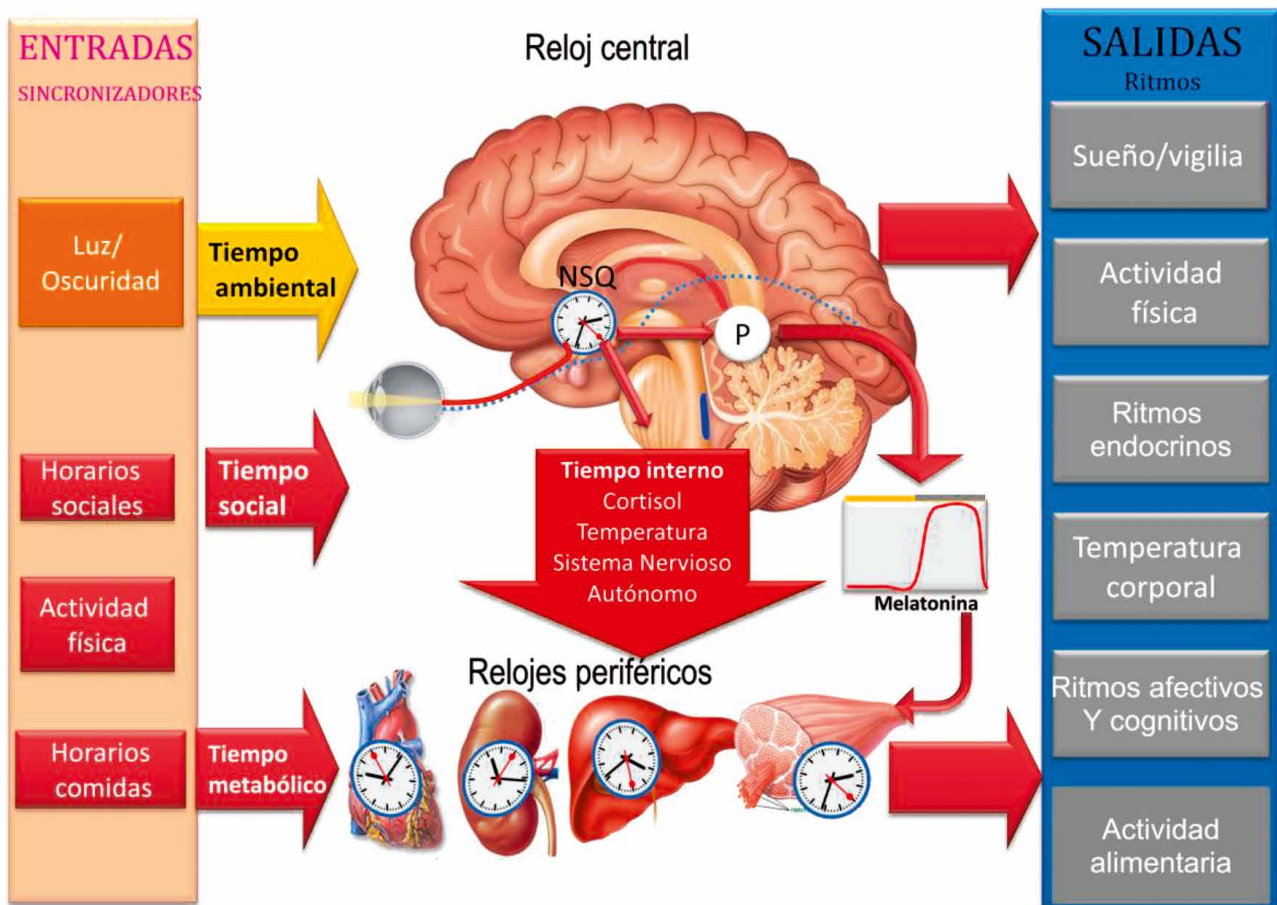


Figura 1. Organización funcional del sistema circadiano estructurado en tres partes: relojes, entradas sincronizadoras y ritmos de salida. La actividad del reloj hipotalámico (núcleos supraquiasmáticos, NSQ) envía señales físicas, hormonales (melatonina y cortisol) y nerviosas al resto del organismo, facilitando la coordinación de las actividades de los relojes periféricos. Los desajustes diarios de los relojes, con respecto al ciclo natural de 24 horas, son corregidos por las señales sincronizadoras externas, principalmente por: la alternancia luz-oscuridad, los horarios de trabajo, la actividad física y los horarios de comidas. De la interacción de estos relojes y sus sincronizadores, surgen las salidas del sistema: los diferentes ritmos circadianos.

Tomado de *Cronobiología: una guía para descubrir tu reloj biológico*. Madrid JA. Plataforma Editorial. 2022.

Las neuronas de los NSQ parecen organizarse en grupos o “clusters”, cuya actividad oscilante está internamente sincronizada, activándose cíclicamente con un periodo propio y ligeramente diferente a las 24 h. En el embrión e inmediatamente tras el nacimiento, cada *cluster* está desacoplado de los demás, lo que favorece la aparición de un patrón ultradiano a partir de diferentes patrones circadianos desacoplados entre sí. Con la edad, aumenta progresivamente el grado de acoplamiento entre *clusters*, produciendo finalmente el patrón circadiano que dominará durante la mayor parte de la vida. Por último, en las etapas finales de la vida, de nuevo vuelve a emerger un patrón ultradiano que, de algún modo, recuerda al del recién nacido. La actividad física y la exposición al ciclo natural de luz-oscuridad favorece el acoplamiento interno de los *clusters* del NSQ, acelerando la aparición de los patrones circadianos y potenciando su robustez a lo largo de toda la vida.

Además del marcapasos central, todos los tejidos y órganos poseen su propio oscilador circadiano (osciladores periféricos), con una fase específica que, en condiciones fisiológicas, está orquestada por los NSQ. El mantenimiento de un orden temporal adecuado y preciso de los ritmos generados por diferentes osciladores circadianos es una condición necesaria para preservar un estado saludable. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, los osciladores periféricos pueden desacoplarse del NSQ y se comportan como osciladores autónomos, generando su propia estructura circadiana. Esta característica apoya la teoría de que el sistema circadiano se comporta como una red resonante y, no tanto, como un sistema estrictamente jerárquico. Los relojes periféricos permitirán que los tejidos y órganos individuales respondan de manera diferente a las señales generadas por el NSQ y reaccionen selectivamente a algunas señales ambientales, como los horarios de comidas.

Entradas al sistema circadiano: *zeitgebers*

Los relojes han de ser puestos en hora diariamente mediante las señales externas de tiempo que se repiten con un ciclo de 24 horas: son los sincronizadores o *zeitgebers*.

La actividad de los relojes circadianos, central y periféricos es suficiente para que aparezcan los ritmos circadianos mediante la generación de un tiempo interno subjetivo. Prueba evidente de ello, es que los ritmos circadianos persisten cuando una persona se aísla de las señales de tiempo externas, por ejemplo, en un búnker o una cueva subterránea⁽²⁾. En estas condiciones sus ritmos circadianos se mantienen, aunque tienden a mostrar periodos ligeramente diferentes de 24 horas. En general, tienden a retrasar unos 20 a 30 minutos diarios. Este desajuste es aún mucho mayor en la adolescencia, donde pueden llegar a retrasar más de una hora. Es por ello, por lo que en condiciones de vida normal, los relojes han de ser puestos en hora diariamente mediante las señales externas de tiempo que se repiten con un ciclo de 24 horas: son los sincronizadores o *zeitgebers*. Entre estos sincronizadores, el más importante es el ciclo de luz-oscuridad natural (tiempo ambiental), aunque los horarios de las comidas (tiempo metabólico), la actividad física, los horarios de sueño y los contactos sociales (tiempo social) también actúan como sincronizadores⁽³⁾.

La información fótica se transmite al NSQ a través de una vía paralela, pero independiente a la de la visión clásica, el tracto retinohipotalámico. Este está formado por axones originados en una subpoblación de células ganglionares de la retina, que no participan en la formación de imágenes conscientes. Estas células contienen un fotopigmento, melanopsina, cuya sensibilidad es máxima a la luz azul de 460-480 nm, que no está presente en bastones y conos⁽⁴⁾.

La presencia de estas células fotosensibles, que se proyectan al NSQ, explica por qué los ritmos circadianos de algunas personas ciegas, sin ningún tipo de visión consciente, pueden permanecer sincronizados con el ciclo de luz-oscuridad ambiental.

La sensibilidad de la melanopsina a la luz azul también explica por qué los dispositivos electrónicos, cuyas pantallas se iluminan mediante combinación de rojo, verde y azul, están desaconsejados antes de dormir. Su luz azul activa a las neuronas de los NSQ de un modo parecido a como lo hace la luz solar y, en

consecuencia, retrasa el inicio del sueño e inhibe la síntesis de melatonina pineal.

Además de la luz y la oscuridad, los horarios de alimentación, la actividad física y los horarios sociales proporcionan una estructura temporal, que ayuda a estabilizar y sincronizar los ritmos circadianos. Sabemos que saltarse el desayuno y las cenas tardías y copiosas, dificultan el inicio del sueño y favorecen alteraciones metabólicas. También, se ha documentado que el sedentarismo o el ejercicio físico vigoroso, poco antes de dormir, dificultan la calidad del sueño.

Finalmente, los horarios de trabajo o de centros educativos van a condicionar la exposición al resto de *zeitgebers*, con lo que indirectamente influyen en la sincronización de todo el sistema circadiano.

Salidas del sistema circadiano: melatonina

La melatonina interviene en la regulación de los horarios de sueño y en los ritmos circadianos y estacionales.

El NSQ utiliza señales físicas (ritmo de temperatura), neurales (conexiones selectivas del SNA simpático y parasimpático sobre los diferentes órganos y tejidos) y humorales (cortisol y melatonina) para transmitir su información temporal a otras estructuras que participan, por ejemplo, en la regulación del ritmo de sueño y vigilia y al resto de relojes periféricos. Uno de los mediadores humorales del NSQ mejor caracterizados es la melatonina. Esta hormona interviene en la regulación de los horarios de sueño y en los ritmos circadianos y estacionales⁽⁵⁾. Su síntesis está bajo una doble regulación, ya que responde a la estimulación noradrenérgica del NSQ, activada durante la noche subjetiva, pero, a la vez, está sujeta a la acción inhibitoria directa de la luz⁽⁶⁾. La producción de esta hormona muestra un ritmo circadiano marcado, con niveles plasmáticos bajos durante el día y con un pico durante la noche, independientemente de las características nocturnas o diurnas del organismo⁽⁷⁾. Por lo tanto, la melatonina también se conoce como “la hormona de la oscuridad”. Cuando sus niveles aumentan durante la noche, informa a todas las células del cuerpo que ha

llegado el momento de cambiar su metabolismo al “modo noche”, favoreciendo los procesos reparadores, oncostáticos, inmunomoduladores, de ahorro energético y el sueño; sin embargo, los efectos de la melatonina tienen lugar, sobre todo, a través de su acción cronobiótica o sincronizadora de los relojes internos y, no tanto, hipnótica. Es por ello, por lo que cuando se ingiere exógenamente, sea tan importante mantener un horario de administración estable.

La melatonina ejerce numerosas funciones fisiológicas y muestra efectos pleiotrópicos en todo el organismo. Participa en la regulación de los ritmos circadianos, mediante la modulación de la actividad eléctrica de los NSQ y mediante el ajuste de la fase del reloj circadiano. Estos efectos cronobiológicos de la melatonina están mediados por sus interacciones con los receptores de membrana MT1/MT2⁽⁸⁾. Así, mientras la activación de MT1 modula la actividad eléctrica de los NSQ, parece que la de los receptores MT2 está implicada en el ajuste de la fase u hora de los relojes. Sus efectos dependen del momento de administración, de la duración de la exposición a la melatonina y de la sensibilidad de los receptores a la melatonina. Así, cuando la melatonina exógena se administra durante la tarde, al comienzo de la noche, induce un avance en la fase del reloj circadiano y del sueño; por el contrario, se observan retrasos en los ritmos circadianos, cuando la melatonina se administra al final de la noche o en las primeras horas del día⁽⁹⁾.

Además de su papel como cronobiótico, la melatonina tiene propiedades: antitumorales, neuroprotectoras, inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidantes⁽¹⁰⁾. Los efectos protectores de la melatonina frente al estrés oxidativo pueden estar mediados parcialmente por su interacción con la enzima quinona-reductasa 2 y los receptores ROR α , así como por su capacidad para actuar como un bloqueante directo de los radicales libres.

La actividad de los NSQ que genera ritmos circadianos y su capacidad para responder a algunos de estos ritmos está estrechamente unida; por ejemplo, los ritmos de sueño-vigilia se pueden considerar como una salida de los NSQ, pero, a su vez, este ritmo determina la exposición a la luz, el tiempo de ali-

mentación y el ejercicio físico, todos ellos considerados como *zeitgebers* del sistema circadiano. De acuerdo con Roenneberg y McWatters⁽¹¹⁾, podemos llamar a estos ritmos, que son a la vez entrada y salida del sistema circadiano, *zeitnehmers* (del alemán “tomador del tiempo”). Además del ritmo sueño-vigilia, la melatonina y la actividad física pueden considerarse también como *zeitnehmers*.

Cronodisrupción

Se considera cronodisrupción, la alteración persistente de la relación normal de fase entre los ritmos circadianos y los ciclos ambientales de 24 horas.

Con el término “cronodisrupción” (CD) o disfunción circadiana, se denomina la alteración mantenida en el orden temporal interno de los ritmos de variables fisiológicas, bioquímicas y comportamentales, que es causa de la aparición de diferentes patologías, o que predispone a ellas, no necesariamente relacionadas con el sueño⁽¹²⁾. También, se considera CD la alteración persistente de la relación normal de fase entre los ritmos circadianos y los ciclos ambientales de 24 h. Entre las patologías que aparecen o empeoran en relación con la CD se encuentran: la obesidad, la diabetes, la hipertensión, el insomnio, los trastornos cognitivos y afectivos, ciertos tipos de cáncer, como el colorrectal, el de mama y el de próstata, el envejecimiento acelerado y el deterioro del sistema inmunitario⁽³⁾. En el caso de la población joven, la CD también se asocia a estados depresivos, distimia y falta de motivación⁽¹³⁾.

Desde un punto de vista práctico, la CD se detecta como una reducción de la amplitud de los ritmos, a veces, incluso, como la pérdida total de los mismos; mientras que, en otros casos, se caracteriza por una desincronización interna, que es un desfase anómalo entre diferentes ritmos que deben mantenerse sincronizados entre sí para que los procesos fisiológicos se mantengan inalterados.

Una de las causas de CD está relacionada con la privación de sueño o con la alteración en el momento en el que este ocurre. Tal y como se ha publicado recientemente en Science⁽¹⁴⁾, el sueño dirige uno de los ritmos cerebrales de

mayor amplitud: el de la activación del sistema glinfático, responsable de la retirada de componentes químicos y estructurales (beta-amiloide, alfa-sinucleína...). Para que este proceso sea eficaz, es necesario un tiempo y profundidad mínimo de sueño.

Desarrollo en el niño*

*Este apartado se cumplimenta con la sección “Ontogenia del sueño”, que se puede consultar en el tema de formación de este mismo número de la revista: “Fisiología del sueño. Ontogenia del sueño. Clasificación de los trastornos”.

“La percepción del tiempo se fundamenta en la memoria y, sin ella, no tenemos sentido del tiempo”
“Cuando la curiosidad se pierde y la emoción con la que se vive se desvanece, entonces el tiempo también se esfuma”

Juan Antonio Madrid.

Cronobiología. Una Guía para descubrir tu Reloj Biológico. Ed: Plataforma Actual. 2022

Comenzamos este apartado con estas frases del magnífico libro del prof. J.A. Madrid, porque creemos que aún elementos del desarrollo que son básicos en la infancia: el desarrollo de la memoria, del sistema límbico, base de las emociones y del sentimiento del tiempo y del ritmo circadiano. Todos ellos maduran juntos durante la infancia y, como profesionales dedicados a la salud integral del niño y su entorno, los debemos tener presentes en su conjunto a la hora de valorar la evolución durante la infancia-adolescencia.

Sin embargo, al evaluar la evolución del ritmo circadiano en la infancia, es importante tener en cuenta un factor relativamente nuevo en la evolución del ser humano, que está influyendo en las últimas décadas en su desarrollo y nos plantea una nueva realidad; ya que, hoy en día, esta evolución es una incógnita creciente: en el contexto de los entornos posmodernos de iluminación eléctrica 24/7 días en zonas urbanas, rurales y en los domicilios, las mujeres embarazadas y los lactantes se enfrentan diariamente a los desafíos de la interrupción

circadiana, y los resultados asociados al desarrollo temprano siguen siendo poco conocidos⁽¹⁵⁾.

Esta alteración del sistema circadiano durante el desarrollo fetal y los primeros años de vida pueden tener efectos negativos en la salud adulta. Por ello, hoy en día, es imprescindible valorar el ecosistema (luz, ruido, alimentación...) en el que se desarrolla el lactante: en un estudio de caso de un bebé que fue amamantado y solo estuvo expuesto a la luz natural durante los primeros 6 meses de vida, los resultados medibles de la ritmicidad circadiana aparecieron más rápidamente de lo que se había informado anteriormente: el ritmo de temperatura se observó a la semana de edad, los ritmos de vigilia y la secreción de melatonina al atardecer surgieron a los 45 días, y el inicio del sueño nocturno alineado con la puesta del sol en el día 60. Aunque es un estudio de caso y, por lo tanto, necesitamos su confirmación con estudios de diseño diferente, este hallazgo sugiere que, los bebés que crecen en el mundo natural sin luz eléctrica, presentan resultados de desarrollo más favorables relacionados con el ritmo circadiano⁽¹⁶⁾. Una razón más para fomentar el contacto con el medioambiente de lactantes y preescolares especialmente.

En la etapa fetal, el desarrollo del reloj embrionario depende, en gran medida, del sistema circadiano materno, para establecer el contexto ambiental y transmitir la información de la hora del día. Desde el inicio de la fertilización, el embrión depende de la nutrición materna y la comunicación a través de varias señales, incluidas las hormonas, para estar mejor preparado para la vida fuera del útero. Para cumplir con las condiciones requeridas para el desarrollo del feto, son necesarios cambios en la fisiología materna durante el embarazo. Estos cambios implican ritmos de liberación y concentraciones de hormonas, como la melatonina y los glucocorticoides⁽¹⁷⁾.

El tiempo que la melatonina es estable en el feto requiere más investigación. Sin embargo, existe una fuerte evidencia de que la melatonina materna puede influir en los ritmos circadianos fetales, al unirse a los receptores de melatonina fetales durante la semana 19 de gestación⁽¹⁸⁾.

Por su parte, los glucocorticoides (GC) desempeñan un papel importante en la maduración de numerosos órganos fetales, en particular del pulmón⁽¹⁹⁾. Los niveles de GC aumentan gradualmente en la gestación hasta el último día de gestación⁽²⁰⁾. Los niveles maternos de GC en el feto parecen estar controlados precisamente por la placenta, ya que los niveles demasiado altos y demasiado bajos de GC pueden provocar enfermedades en la edad adulta. La placenta puede proteger al embrión de la exposición excesiva al GC, a través de la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11-HSD2), que cataliza la inactivación de los GC.

Estas hormonas se transmiten a través de la placenta, que sirve de interfaz entre el sistema fetal y el materno. Su función es adaptar al embrión en desarrollo al medio externo, asegurando una preparación óptima para la vida fuera del útero.

En el periodo neonatal, la maduración del reloj se puede medir a través de los patrones de sueño/vigilia y la secreción de hormonas. En otras palabras, el desarrollo del sistema circadiano se puede evaluar observando los cambios en los ciclos de sueño/vigilia (v. sección "Ontogenia del Sueño" del tema de formación de este número: "Fisiología del sueño. Ontogenia del sueño. Clasificación de los trastornos") y la secreción de hormonas, como la melatonina y el cortisol. Estas funciones fisiológicas están gobernadas por el reloj circadiano interno, que comienza a desarrollarse en el útero y continúa a lo largo de los primeros años de vida.

Tras el nacimiento, durante la primera semana de vida, el cerebro del bebé experimenta cambios extensos en las redes neuronales y gliales, que se convierten en circuitos funcionales. Los elementos centrales del sistema circadiano, como los genes *Per*, *Cry*, *Bmal1* y *Clock*, ya se expresan en el NSQ fetal, pero no muestran un ritmo circadiano claro. A partir del día 10 después del nacimiento, se observa una clara oscilación de estos genes y sus proteínas, lo que indica el inicio del ritmo circadiano. Además, ya desde estos primeros días, la exposición a la luz ambiental cambiante es importante para la sincronización del reloj circadiano en los bebés; por lo tanto, se puede inferir que la exposición

a la luz y la maduración del sistema circadiano son factores clave en el paso del ritmo ultradiano de los primeros meses al ritmo circadiano.

La transición del ritmo ultradiano del bebé al ritmo circadiano del adulto es un proceso gradual, que refleja el desarrollo del sistema nervioso y otros factores biológicos y ambientales, como el sistema nervioso central del bebé, incluyendo el hipotálamo, que juega un papel crucial en la regulación del sueño y los ritmos circadianos. Es un proceso gradual que se correlaciona con el desarrollo del sistema nervioso y la consolidación del sueño; la introducción de rutinas y la maduración biológica son elementos clave.

Esta evolución del ritmo ultradiano del bebé al nacer al ritmo circadiano propio del adulto, es un proceso gradual que se desarrolla a lo largo de varios meses y años. Un resumen general de cómo ocurre esta transición podría ser:

- **Recién nacido:** los bebés recién nacidos no tienen un ritmo circadiano bien desarrollado. Su sueño y vigilia son irregulares y se ven influenciados principalmente por sus necesidades de alimentación y comodidad. Los recién nacidos duermen durante periodos cortos de tiempo y se despiertan con frecuencia, independientemente de la hora del día o de la noche.
- **Primeros meses:** durante los primeros meses de vida, los bebés comienzan a desarrollar un ritmo ultradiano más consistente. Comienzan a dormir en ciclos de sueño y vigilia más regulares, pero aún no han establecido un ritmo circadiano completo. Su sueño todavía está influenciado, en gran medida, por sus necesidades básicas y la alimentación.
- **3-4 meses:** alrededor de los 3-4 meses de edad, muchos bebés comienzan a mostrar signos de desarrollo de un ritmo circadiano más sólido. Comienzan a dormir periodos más largos durante la noche y pueden ser más activos durante el día. Esto se debe, en parte, al desarrollo del sistema nervioso y a la capacidad de producir melatonina, la hormona que regula el ritmo circadiano.
- **6-9 meses:** hacia los 6-9 meses, la mayoría de los bebés pueden establecer un patrón de sueño más consistente,

con siestas regulares durante el día y una noche de sueño más larga. Sin embargo, es importante recordar que cada bebé es diferente, y algunos pueden tomar más tiempo en desarrollar un ritmo circadiano completo.

- **Niñez temprana y preescolar:** a medida que los niños crecen y entran en la niñez temprana y preescolar, su ritmo circadiano se vuelve más similar al de los adultos. Comienzan a tener una rutina de sueño más consistente, con periodos de vigilia durante el día y un sueño más profundo y continuo por la noche.
- **Adolescencia y edad adulta:** en la adolescencia, el ritmo circadiano sigue madurando y ajustándose. Los adolescentes, a menudo, tienen un retraso en su ritmo circadiano, lo que significa que tienden a quedarse despiertos más tarde en la noche y dormir más por la mañana. A medida que llegan a la edad adulta, el ritmo circadiano tiende a estabilizarse y ajustarse a un patrón más típico de sueño nocturno y vigilia diurna.

Es importante destacar que hay variaciones individuales significativas en este proceso y que algunos niños y adultos pueden tener ritmos circadianos ligeramente diferentes, debido a factores genéticos y ambientales. Además, el establecimiento de un ritmo circadiano saludable en la infancia y la niñez es crucial para un buen desarrollo y un sueño adecuado a lo largo de la vida.

Alteraciones del ritmo circadiano vigilia-sueño. Síndrome de retraso de fase

Los trastornos del ritmo de sueño-vigilia se caracterizan por un sueño que ocurre demasiado temprano, demasiado tarde, que cambia progresivamente de un día a otro, o no sigue un patrón consistente con respecto al horario de sueño deseado, bien por la persona o por las demandas sociales y de ocupación^(21,22).

Vivimos en un entorno cíclico de 24 horas y, por lo tanto, casi todos los seres vivos presentan ritmos de 24 horas en sus funciones, pero los ritmos biológicos son endógenos; por lo que, en

cada ser vivo, existe una estructura capaz de organizar las funciones fisiológicas del organismo en función del ciclo día-noche, y que tiene la capacidad de sincronización para adaptarse a las condiciones ambientales y adoptar el mismo periodo que el medioambiente (relación estable de fase), pero si existe una alteración en los sistemas de mantenimiento del tiempo circadiano, podemos encontrarnos con diferentes tipos de problemas de sueño de origen circadiano, como es el síndrome de retraso de fase (SRF), relativamente frecuente en edad pediátrica, que puede ir o no acompañado de *jet lag* social. Otros trastornos circadianos, más propios de la edad adulta, son: el síndrome de avance de fase, que consiste en que la persona no puede mantenerse despierta en horarios vespertinos y nocturnos, donde la mayoría de la gente aún está activa, de manera que se duerme pronto, mientras que se despierta en la madrugada sin poder volver a conciliar el sueño. El ritmo interno del individuo le puede hacer despertarse a las 3, 4 o 5 de la madrugada. Si por cualquier circunstancia trasnochan, su reloj biológico les hace despertarse también precozmente: el resultado es una falta o déficit de sueño, este síndrome es más frecuente en la tercera edad (1 % en la edad media); el trastorno del ritmo de sueño irregular: ritmo diferente a las

24 horas (o ritmo en curso libre, propio de invidentes, patología prequiasmática); trabajo por turno y *jet lag* social (Fig. 2).

El ritmo sueño/vigilia es uno de los muchos ritmos circadianos que participan en el control de la función normal de los organismos vivos. Es importante saber que, cuando tenemos una alteración del sueño y, por tanto, se altera dicho ritmo sueño/vigilia, posiblemente está afectado el reloj biológico central, un conjunto de neuronas de nuestro cerebro que controla la función rítmica del organismo. Como consecuencia, se verán afectados otros ritmos, incluyendo los de: ciertas hormonas, ritmos metabólicos, neurotransmisores cerebrales, división celular, etc.

Existe una diferencia entre sexos de causa desconocida: en personas en edad de jubilación, los ritmos diarios de las mujeres están fijados, como media, aproximadamente 1 hora antes. Esto puede ser un factor que favorezca la mayor frecuencia de insomnio entre las mujeres. Estudios realizados en situación de aislamiento, muestran que el ritmo circadiano intrínseco de los seres humanos se acorta con la edad, probablemente hacia la sexta década de la vida: las personas de la tercera edad tienden a dormirse antes, pero madrugar mucho (existe un envejecimiento del sistema circadiano).

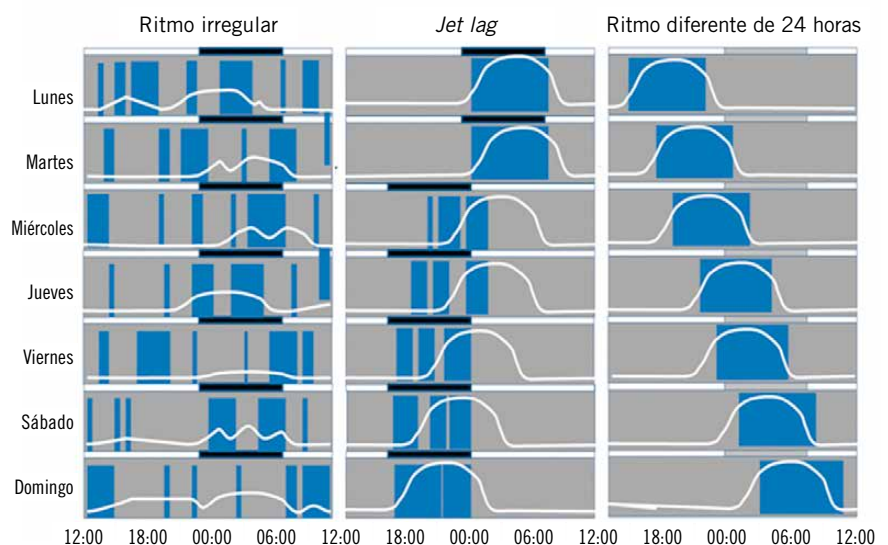


Figura 2. Principales alteraciones circadianas del ritmo sueño-vigilia. A lo largo de una semana, se muestran los periodos de sueño (barras grises), el ritmo de la melatonina (línea blanca), un buen marcador del tiempo interno, y una noche estándar, desde las 23:00 h a las 8:00 h (barra horizontal negra). Tomado de *Cronobiología: una guía para descubrir tu reloj biológico*. Madrid JA. Plataforma Editorial. 2022.

Cronotipos

El cronotipo refleja la tendencia natural de las personas a adelantar o retrasar la sincronización de los ritmos circadianos y del sueño, con respecto al ciclo natural de luz-oscuridad de 24 horas.

Cada individuo tiene un ritmo circadiano endógeno; de tal manera que, según el momento de actividad y descanso, de dormir y despertar, pueden existir diferentes variaciones (cronotipos). Existe un cronotipo matutino (alondra), que se duerme y se despierta muy temprano y que está más alerta, con más capacidad de trabajo y ejercicio por la mañana, y un cronotipo vespertino (búho), en el que todos estos procesos se retrasan, ya que se duermen y se despiertan muy tarde. El cronotipo influye en los hábitos y estos pueden inducir adaptaciones metabólicas⁽²³⁾. La mayoría de la población se encuentra en algún punto intermedio entre ambos cronotipos y, además, hay diferentes variaciones de sueño a diferentes edades. En los primeros años de vida y en los últimos años, hay un predominio del cronotipo alondra (matutino); así como en la adolescencia, hay un predominio de cronotipo vespertino (búho).

Síndrome de retraso de fase (SRF)

Se caracteriza por dificultad persistente para conciliar el sueño en momentos socialmente apropiados o deseados, de tal manera que el inicio y la finalización del sueño están retrasados, al menos, 2 horas de lo que se considera apropiado convencionalmente.

El Síndrome de la Fase del Sueño Retrasada (SFSR), conocido en inglés como *Delayed Sleep Phase Syndrome* (DSPS) o *Delayed Sleep Phase Disorder* (DSPD), se describió, por primera vez, como una variante del insomnio en 1981, por el doctor Elliot D. Weitzman y su equipo del *Montefiore Medical Center*, en 30 de 450 pacientes atendidos por insomnio primario y en los que se había probado distintos tratamientos sin éxito⁽²⁴⁾.

Se caracteriza por una dificultad persistente para conciliar el sueño en

momentos socialmente apropiados o deseados, de tal manera que el inicio y la finalización del sueño están retrasados, al menos, 2 horas de lo que se considera apropiado convencionalmente, pero una vez que se inicia, es de características normales. Frecuentemente, presentan problemas sociales, laborales o escolares, ya que sus horas más activas en los aspectos físico e intelectual suelen ser después de la medianoche⁽²¹⁾. Los problemas de insomnio y somnolencia diurna se originan cuando los pacientes deben ceñirse a un horario social o laboral, que obligan a avanzar el inicio del sueño o de la vigilia, siendo muy difícil o casi imposible levantarse a la hora estipulada durante los días laborales.

Las estimaciones de prevalencia varían según la muestra y los criterios diagnósticos, oscilando entre el 0,17 y el 1,53 % en la población general. Entre el 3,3 y el 7,3 % en los adolescentes, y disminuyendo al 0,7 % entre los 40 y los 64 años⁽²⁵⁾; estos datos reflejan la trayectoria fisiológica del retraso de fase, que se observa, sobre todo, en la adolescencia y el posterior avance de fase de la edad adulta.

Clínica

En esta etapa, el periodo del reloj biológico tiende a alargarse: el día no es exactamente de 24 horas, sino de 25 o más, mientras los horarios escolares generalmente permanecen estables o incluso se adelantan.

Por la imposibilidad de seguir unos horarios regulares de estudio o de trabajo, suelen ser jóvenes a los que se les califica de noctámbulos o de vagos, y generalmente son mal considerados dentro del contexto socio-familiar. Presentan bajo rendimiento académico (generalmente antes habían ido bien en los estudios). El índice de depresión, pérdida de apetito (aunque tienen tendencia a comer alimentos menos saludables que pueden favorecer la obesidad) y de concentración es alto, así como la presencia de trastornos afectivos en relación con su problema. Como consecuencia, sufren un aumento de problemas escolares, laborales, sociales y de salud. Mayor uso de alcohol, tabaco, cafeína (bebidas energéticas) y medicamentos hipnóticos⁽²⁵⁾. Con frecuencia, muestra una sintomatología propia de

insomnio, si se le obliga a acostarse a una hora temprana, somnolencia diurna excesiva por el déficit crónico de sueño y escasa dificultad para mantener la continuidad del sueño.

Aunque esporádicamente consigan dormirse a una hora más temprana, su tendencia al retraso de fase se mantiene, hecho que se observa especialmente durante los fines de semana, en los que su sueño se retrasa y alarga su duración, fenómeno conocido como *jet lag* social. A su vez, el SRF se relaciona, en muchas ocasiones, con psicopatología asociada.

En la actualidad, se ha descrito el síndrome de Hikikomori que afecta a muchos jóvenes, y que es un fenómeno psicopatológico y sociológico, en el que las personas afectadas se retiran y se aíslan de la sociedad durante, al menos, 6 meses. En promedio, el aislamiento es de unos 3 años. A veces, tienen el ritmo sueño-vigilia invertido. En algunos casos y, sobre todo, al inicio del trastorno, pueden salir de casa en algún momento a lo largo del día, pero sin establecer interacciones y escondiendo su condición de aislamiento social⁽²⁶⁾.

Fisiopatología

La existencia de una serie de circunstancias favorece la pérdida de horas de sueño y convierte, a los adolescentes, en un grupo de edad con déficit crónico de sueño.

Diferentes factores pueden estar implicados, tanto conductuales y psicológicos (aumento de actividades nocturnas con disminución de la influencia del control paterno) como biológicos, entre estos últimos, fundamentalmente la genética, las respuestas individuales a la luz y la homeostasis del sueño. Entre los factores genéticos, se han descubierto una serie de mutaciones en diferentes genes circadianos que podrían estar involucrados. Se ha descrito una forma hereditaria, en la que existe una variación de codificación dominante en el gen del reloj circadiano central. Algunos investigadores han sugerido que la fisiopatología puede implicar un periodo circadiano intrínseco más largo que el habitual, que es de aproximadamente 24 horas, aunque ha descrito un subgrupo con fase de sueño retrasada, pero con ritmo circadiano normal

(88,89), algunos estudios refieren un retraso en la secreción endógena de melatonina con luz tenue mayor que en los controles⁽²⁷⁾.

Asimismo, la existencia de mayor exposición a la luz por la noche, y sensibilidad reducida a la luz por la mañana. Se ha propuesto que, una de las razones por las que algunas personas desarrollan un SRF, es que no se exponen a la luz diurna por la mañana y/o aumentan la exposición a la luz al final del día. Además, se ha relacionado la depresión estacional con menor intensidad de la luz diurna, especialmente al amanecer.

La tendencia a acostarse tarde y dormir más los fines de semana es común en los adolescentes, y más entre los chicos que entre las chicas. Algunos estudios han mostrado que la aparición del SRF es rara entre las personas mayores y que los pacientes diagnosticados de SRF señalaron el inicio de sus síntomas durante la niñez o adolescencia. En este sentido, existe una tendencia fisiológica al retraso de fase, que antecede incluso al inicio de la pubertad. Entre los cambios que existen al llegar a la adolescencia, quizás uno de los más importantes, es el de las características de su sueño. El preadolescente tiende a dormirse a una hora relativamente temprana y con una latencia de sueño generalmente corta; pero, cuando empieza la pubertad, el ritmo vigilia-sueño se retrasa y la latencia de sueño se alarga. Los adolescentes precisan más horas de sueño; sin embargo, los horarios escolares, el uso y abuso de la tecnología, contribuyen también a un menor tiempo de sueño y al déficit crónico del mismo.

Diagnóstico

Son muy importantes para el diagnóstico, los datos de: la historia clínica, la agenda y la sintomatología.

Es muy importante a la hora de la anamnesis, la realización de preguntas que nos indiquen: cuándo se acostaría y se despertaría en un día sin obligaciones, a qué hora del día se siente con más energía, determinar si existe algún grado de deterioro en la función social, realizar el test de matutinidad-vespertinidad o los test validados para determinar el cronotipo.

Los criterios diagnósticos según la *American Academy of Sleep Medicine*⁽²¹⁾ incluyen:

- A: La presencia de un retraso significativo en la fase de episodio de sueño más largo en relación al tiempo de sueño deseado o requerido y el tiempo de despertar, como lo evidencia una queja crónica o recurrente por parte del paciente o un cuidador de la incapacidad para dormir y la dificultad para despertar a la hora deseada o requerida.
- B: Los síntomas deben estar presentes, al menos, 3 meses.
- C: Cuando a los pacientes se les permite mantener su horario libremente, presentan mejor calidad de sueño y duración para la edad y mantienen un patrón de sueño-vigilia de 24 horas en fase retardada.
- D: El registro de sueño (agenda) y, siempre que sea posible, la monitorización mediante actigrafía durante, al menos, siete días (preferiblemente 14), demuestra un retraso en el momento del periodo habitual de sueño, incluyendo, tanto los días de trabajo/escolar como los días libres, que también deben incluirse en el registro.
- E: La alteración del sueño no se explica mejor por: otro trastorno del sueño actual, un desorden médico o neurológico, un trastorno mental, un medicamento o un trastorno por uso de sustancias.

No entra dentro de los criterios, pero sería deseable para confirmar el retraso de fase, la demostración de un retraso en la sincronización de otros ritmos circadianos, como la melatonina (medida por el inicio de la melatonina con luz tenue, [*dim light melatonin onset*], DLMO, o la 6 sulfatoximetilamina urinaria muestreada durante un periodo de 24 horas) o la temperatura corporal.

Diagnóstico diferencial

Diversas patologías se deben tener en cuenta a la hora del diagnóstico, entre ellas: insomnio aprendido secundario, síndrome de piernas inquietas, mala higiene de sueño, fobia escolar, estilo de vida y alteración psiquiátrica (Algoritmo).

Tratamiento

El objetivo general en el tratamiento de este trastorno es lograr la resincronización entre el ritmo endógeno y el horario socialmente aceptado.

Aunque el nivel de evidencia no es alto, los pilares del tratamiento son: la higiene de sueño; el uso controlado de *zeitgebers*, de los que el más importante es la luz-oscuridad; la cronoterapia; y la melatonina. Pero el tratamiento puede ser un desafío, ya que se requiere una gran motivación para mantener el cumplimiento de los horarios del sueño deseados y la dificultad para controlar los efectos de la luz.

Es importante establecer una adecuada higiene de sueño, favorecer cambios saludables en el estilo de vida, tratar las comorbilidades psiquiátricas y médicas.

Adaptar los horarios de: alimentación, actividad física, horarios sociales y centros de estudio, proporciona una estructura temporal que ayuda a estabilizar y sincronizar los ritmos circadianos.

Recomendar: ir al centro docente caminando o lo más activo posible, comer a una hora determinada, no realizar cenas tardías, evitar hacer ejercicio físico vigoroso por la tarde y el uso de la tecnología entre una y dos horas antes de acostarse. Aprovechar los momentos de comida y/o cena en los que esté la familia junta para comunicarse⁽²⁸⁾.

Luminoterapia

La forma práctica de aplicar la luminoterapia puede ser:

- Exposición lumínica durante 1-2 h, empezando 1 hora después de la TCM (Temperatura Corporal Mínima). La TCM suele aparecer aproximadamente dos horas antes de despertar. Se puede ir avanzando la exposición lumínica media hora cada día o cada dos días hasta alcanzar la hora deseada. Una vez alcanzada la hora deseada, se mantiene la terapia lumínica, al menos, 7 días (incluido fin de semana). La luz del sol suele ser la más eficaz. En invierno, la luz de tubos azules (la luz amarilla no contribuye al avance de fase).
- Para evitar el efecto paradójico (retraso de fase), es importante que

antes de la exposición a la luz exista oscuridad o, al menos, una luz muy tenue y que la exposición sea seguida por luz, lo más intensa posible, al menos, las siguientes 2-3 horas.

- Por la tarde, una hora antes de acostarse, se recomienda actividad relajante con luz tenue.

Cronoterapia

Consiste en retrasar o adelantar progresivamente la hora de acostarse hasta que se alcanza la hora deseada. Al avanzar la hora de despertar, no suele producirse de manera inmediata un avance en la hora de inicio de somnolencia; así que, durante el inicio de la terapia, el paciente estará con déficit de sueño y somnolencia diurna. Se deben prohibir las siestas; si no hay más remedio se permitirá una siesta de no más de 15 minutos, al menos, 6 horas antes de la hora de acostarse (las siestas de 10 minutos alivian la somnolencia por un periodo de 3 horas sin interferir en el sueño nocturno). La tabla I muestra el posible procedimiento.

Tanto la terapia lumínica como la cronoterapia van a requerir, al menos, dos semanas. Previo a iniciar alguno de estos tratamientos, se debe averiguar la fase del paciente. A la hora de planificar el tratamiento, es necesario determinar, mediante agendas de sueño realizadas durante dos semanas con horario libre (días libres sin necesidades laborales y sin despertarlos), la fase de sueño y la TCM, así como el momento de inicio de la secreción endógena de melatonina (DLMO).

Tabla II. Síndrome de retraso de fase en adolescentes y melatonina

Objetivo	Adelantar DLMO*	
Uso de melatonina	Adecuado	Nivel de evidencia A
Dosificación	1-5 mg	Nivel de evidencia: consenso
Momento de administración	4-6 horas previas al sueño, de manera progresiva	Nivel de evidencia C
Duración	Hasta 4 semanas	Nivel de evidencia: consenso

Pin Arboledas G, Merino Andreu M, de la Calle Cabrera T, Hidalgo Vicario MI, Rodríguez Hernández PJ, Soto Insuga V, et al. Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81: 328.e1-328.e9. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-consenso-sobre-el-uso-melatonina-articulo-S1695403314001593>.

*DLMO: inicio de la melatonina con luz tenue, [dim light melatonin onset].

Para decidir la dirección del cambio de fase (adelantar o retrasar los horarios), debemos basarnos en la TCM:

- Cuando la TCM aparece antes de las 10 de la mañana: avance de fase con terapia lumínica y melatonina.
- Cuando la TCM aparece después de las 10 de la mañana y la zona de despertar después del mediodía: retrasar la fase.

En general, los retrasos de fase menos graves (<4 horas) responden bien al adelanto de fase, mientras que los más extremos (>6 horas) responden mejor a retrasar la fase y cronoterapia. Lo recomendable es retrasar el sueño 2 horas hasta alcanzar el objetivo.

Administración de melatonina

La melatonina es eficaz, reduciendo la latencia de sueño y adelantando su

inicio. Estos efectos guardan más relación con el momento de administración (efecto cronobiótico) que con la dosis, ya que su administración adelanta el inicio de la DLMO (*dim light melatonin onset*) "secreción nocturna de melatonina" (Tabla II).

Función del pediatra de Atención Primaria

- Saber e informar de que cada niño tiene su propio cronotipo y necesidades de sueño.
- Destacar la importancia de los ritmos, tanto el de sueño-vigilia como el de la alimentación y actividad física.
- Explicar que el establecimiento de un ritmo circadiano saludable en la infancia y la niñez es crucial para un buen desarrollo y un sueño adecuado a lo largo de la vida. Y que hay que tener en cuenta, tanto los ritmos de los niños como los de los padres o cuidadores.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del manuscrito. Declaración de intereses: ninguno.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Stephan FK, Zucker I. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972; 69: 1583-6.

Tabla I. Tratamiento del síndrome de retraso de fase (SRF) con cronoterapia

- Exposición a la luz durante 1-2 horas, empezando una hora después de la TCM*. Ir avanzando media hora cada 1-2 días
 - Mantener la terapia 7 días, incluido el fin de semana (una vez alcanzada la hora deseada)
 - Oscuridad antes de la exposición a la luz
 - Una hora antes de acostarse actividad relajante y luz tenue
 - Retrasar o adelantar progresivamente la hora de acostarse hasta alcanzar la hora deseada:
 - Retraso <2 horas. Adelantar 30-60 minutos, cada día, la hora de levantarse
 - Retraso >2 horas. Retrasar 2 horas la hora de acostarse
 - Deprivación total del sueño una noche un fin de semana y adelanto de 90 minutos las noches siguientes
- Consecuencias:
- a. Déficit de sueño y somnolencia diurna al principio, ya que la hora de inicio de sueño tarda en variar
 - b. Siestas de 15 minutos, al menos, 6 horas antes de la hora de acostarse

*TCM (temperatura corporal mínima).

2. Bonmati Carrion MA, Revell VL, Cook TJ, Welch TRE, Rol MA, Skene DJ, et al. Living Without Temporal Cues: A Case Study. *Front. Physiol.* 2020; 11. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00011>.
3. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2009; 20: 127-34.
4. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002; 295: 1070-3.
5. Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res.* 2012; 52: 139-66.
6. Bojkowski CJ, Aldhous ME, English J, Franey C, Poulton AL, Skene DJ, et al. Suppression of nocturnal plasma melatonin and 6-sulphatoxymelatonin by bright and dim light in man. *Horm Metab Res.* 1987; 19: 437-40.
7. Vivanco P, Ortiz V, Rol MA, Madrid JA. Looking for the keys to diurnality downstream from the circadian clock: role of melatonin in a dual-phasing rodent, *Octodon degus*. *J Pineal Res.* 2007; 42: 280-90.
8. Pandi Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 2006; 273: 2813-38.
9. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM, et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int.* 1998; 15: 71-83.
10. Pandi Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJM, Zisapel N, et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol.* 2008; 85: 335-53.
11. McWatters HG, Bastow RM, Hall A, Millar AJ. The *ELF3* zeitnehmer regulates light signalling to the circadian clock. *Nature.* 2000; 408: 716-20.
12. Erren TC, Reiter RJ, Piekarski C. Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften.* 2003; 90: 485-494.
- 13.*** Murray JM, Sletten TL, Magee M, Gordon C, Lovato N, Bartlett DJ, et al. Prevalence of Circadian Misalignment and its Association with Depressive Symptoms in Delayed Sleep Phase Disorder. *Sleep.* 2017; 40: zsw002. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw002>.
14. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013; 342: 373-7.
- 15.*** Wong SD, Wright KP Jr, Spencer RL, Vetter C, Hicks LM, Jenni OG, et al. Development of the circadian system in early life: maternal and environmental factors. *J Physiol Anthropol.* 2022; 41: 22.
16. McGraw K, Hoffmann R, Harker C, Herman JH. The Development of Circadian Rhythms in a Human Infant. *Sleep.* 1999; 22: 303-10.
17. Astiz M, Oster H. Feto-Maternal Crosstalk in the Development of the Circadian Clock System. *Front Neurosci.* 2021; 14: 631687.
18. Voiculescu SE, Zygouropoulos N, Zahu CD, Zagrean AM. Role of Melatonin in Embryo Fetal Development. *J Med Life.* 2014; 7: 488-92.
19. Venihaki M, Carrigan A, Dikkes P, Majzoub JA. Circadian Rise in Maternal Glucocorticoid Prevents Pulmonary Dysplasia in Fetal Mice with Adrenal Insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 7336-41.
20. Wharfe MD, Mark PJ, Wyrwoll CS, Smith JT, Yap C, Clarke MW, et al. Pregnancy-Induced Adaptations of the Central Circadian Clock and Maternal Glucocorticoids. *J Endocrinol.* 2016; 228: 135-47.
21. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien (IL): American Academy of Sleep Medicine. Chest. 2014; 146: 1387-94.
22. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Dery LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder, delayed sleep-wake phase disorder, non-24-hours sleep-wake disorder, and irregular sleep-wake rhythm disorder. An update for 2015: an American Academy of Sleep medicine clinical practice guideline. *J. Clin Sleep Med.* 2015; 11: 1199-236.
23. Gombert M, Carrasco Luna J, Pin Arboledas G, Codoñer Franch P. Circadian Rhythm Variations and Nutrition in Children. *J Child Sci.* 2018; 8: e60-e66.
24. Weitzman ED, Czeisler ChA, Coleman RM, Spielman AJ, Zimmerman JC, Dement W, et al. Delayed Sleep Phase Syndrome A Chronobiological Disorder with Sleep-Onset Insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 1981; 38: 737-46. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1981.01780320017001>.
25. Micic G, Lovato N, Gradaris M, Ferguson SA, Burgess HJ, Lack LC. The etiology of delayed sleep phase disorder. *Sleep Med Rev.* 2016; 27: 29-38.
26. Malagón Amor Á, Córcoles Martínez D, Martín López LM, Pérez Solà V. Hikikomori in Spain: A descriptive study. *Int J Soc Psychiatry.* 2015; 861: 475-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/0020764014553003>.
- 27.*** Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, Dijk DJ. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet.* 2022; 400: 1061-78. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00877-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00877-7).
28. Madrid JA, Pin Arboledas G, Ferrández Gomariz MC. Organización funcional del sistema circadiano humano. Desarrollo del ritmo circadiano en el niño. Alteraciones del ritmo vigilia-sueño. Síndrome de retraso de fase. *Pediatr Integral.* 2018; XXII: 385-95. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-12/organizacion-funcional-del-sistema-circadiano-humano-desarrollo-del-ritmo-circadiano-en-el-nino-alteraciones-del-ritmo-vigilia-sueno-sindrome-de-retraso-de-fase/>.

Bibliografía recomendada

- Madrid JA. Cronobiología. Una Guía para descubrir tu Reloj Biológico. Ed: Plataforma Actual. 2022.

Descubre la utilidad de los ritmos. Proporciona estrategias y herramientas para sincronizar los tiempos: interno, ambiental, metabólico y social, lo que contribuye a poder restaurar el sueño y los ritmos perdidos.

- Murray JM, Sletten TL, Magee M, Gordon C, Lovato N, Bartlett DJ, et al. Prevalence of Circadian Misalignment and its Association with Depressive Symptoms in Delayed Sleep Phase Disorder. *Sleep.* 2017; 40: zsw002. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw002>.

Se describe la prevalencia de la cronodisrupción en el síndrome de retraso de fase (DSPD) clínicamente diagnosticado y compara el estado de ánimo y el funcionamiento diurno en aquellos, con y sin una base circadiana para el trastorno.

- Wong SD, Wright KP Jr, Spencer RL, Vetter C, Hicks LM, Jenni OG, et al. Development of the circadian system in early life: maternal and environmental factors. *J Physiol Anthropol.* 2022; 41: 22. Revisión que describe las primeras etapas de desarrollo del reloj y los escenarios comunes de desalineación circadiana, que hacen que, el sistema circadiano en desarrollo, sea más susceptible a señales horarias conflictivas y trastornos temporales entre los relojes: materno, fetal, infantil y periférico.

- Meyer N, Harvey AG, Lockley SW, Dijk DJ. Circadian rhythms and disorders of the timing of sleep. *Lancet.* 2022; 400: 1061-78. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00877-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00877-7).

Revisión sobre el sistema circadiano y la influencia en el mismo de factores ambientales y de comportamiento. Resalta la importancia de la disfunción circadiana en el desarrollo y mantenimiento de enfermedades, además de los trastornos del sueño.

Caso clínico

Marta es una adolescente de 14 años a la que no le van demasiado bien las cosas. Ella piensa que todos los profesores, sus padres, todos los adultos de su entorno la tienen manía. En cuanto a sus amigos/as, ha empezado a separarse algo de ellos, porque “no la llenan”.

Sus padres acuden a nuestra consulta preocupados por toda la situación; no saben cómo acercarse a ella, además, desde hace un tiempo, se queja de dolores de cabeza, hay algunas conductas que están yendo a peor y sus notas están bajando mucho.

Realizan un informe psicopedagógico escolar, donde describen que, para los diferentes profesores, sí cumple criterios de déficit de atención, pero sin criterios de hiperactividad; para los padres no cumple criterios claros ni de déficit de atención ni de hiperactividad. En ambos, se habla de cierto problema de conducta, pero sin llegar a ser algo significativo. Su cociente intelectual (medido con el WISC IV) es de 105, con todos los parámetros (memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, comprensión verbal...) dentro de la normalidad. Sí se detectan algunos problemas de ansiedad y de bajo autoconcepto personal.

Al llegar a la consulta, hacemos una cuidadosa anamnesis y exploración clínica. En la anamnesis, refiere que, aunque quiera, no se puede dormir. No se aprecia ningún

dato llamativo en la historia perinatal, ni de desarrollo psicomotor. Su evolución de crecimiento, tanto de peso como de talla, ha sido adecuada desde el principio. No hay antecedentes familiares de enfermedades a destacar, ni problemas de aprendizaje en la familia ni materna ni paterna. Sin antecedentes de migrañas. Tiene un hermano de 10 años sano, toma una alimentación sana y equilibrada; sí la mira más el último año. Suele hacer 4-5 comidas al día. Se acuesta tarde, mira el móvil y se duerme sobre las 2-3 o, incluso, 4 de la mañana. Los fines de semana incluso más tarde. Niega consumo de tóxicos, solo reconoce haber fumado algo de marihuana que le ayudó a dormir algo mejor.

Exploración clínica: peso: 50 kg; talla: 164 cm (P69, z 0,50); IMC: 18,59 kg/m² (P32, z -0,47). Exploración pediátrica general y neurológica dentro de la normalidad. Se solicita analítica y agenda de sueño (se insiste en que sea agenda libre durante 2 semanas y que incluya los fines de semana. Se le proporciona la agenda que incluye: actividad física (rojo) y uso de tecnología (verde) (Fig. 3). El azul corresponde al tiempo de sueño. Hemograma: serie roja y serie blanca normales, con valores de hemoglobina 13,5 g/dL. Bioquímica sin alteraciones llamativas, con una ferritina de 30 (VN 15-300) y hormonas tiroideas en rango de la normalidad.

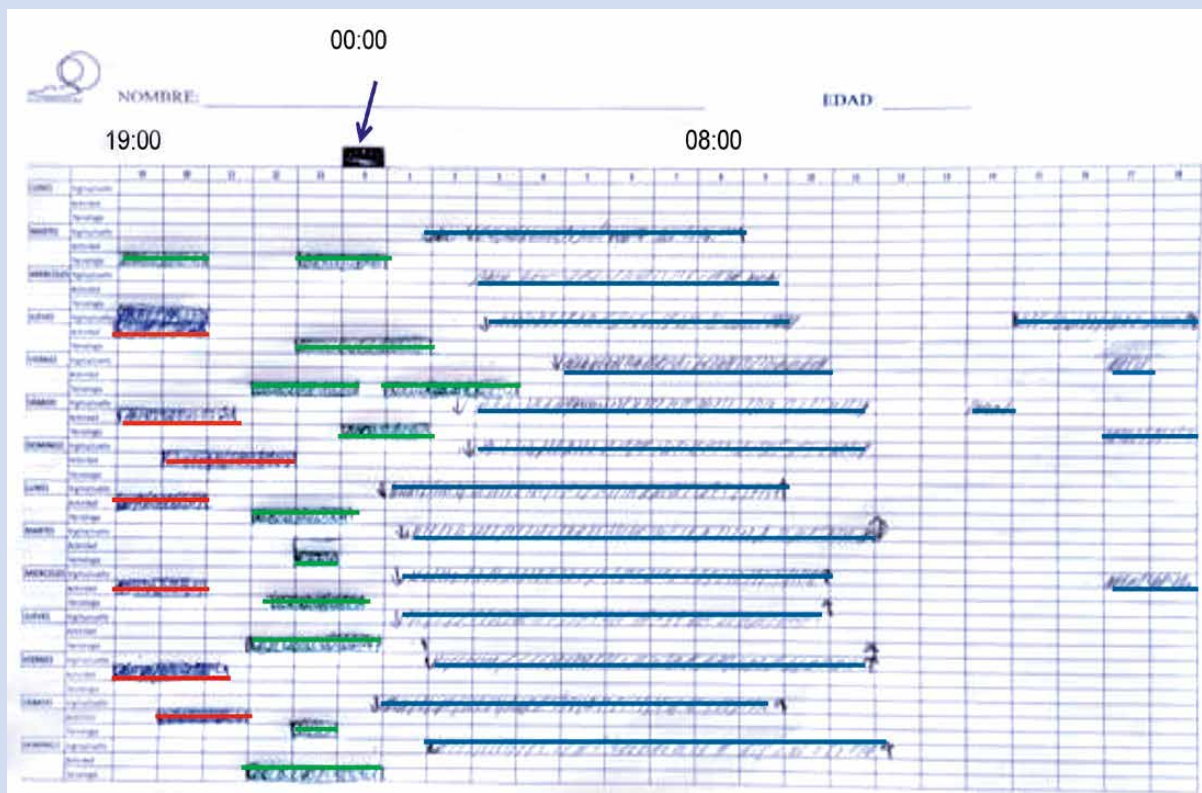
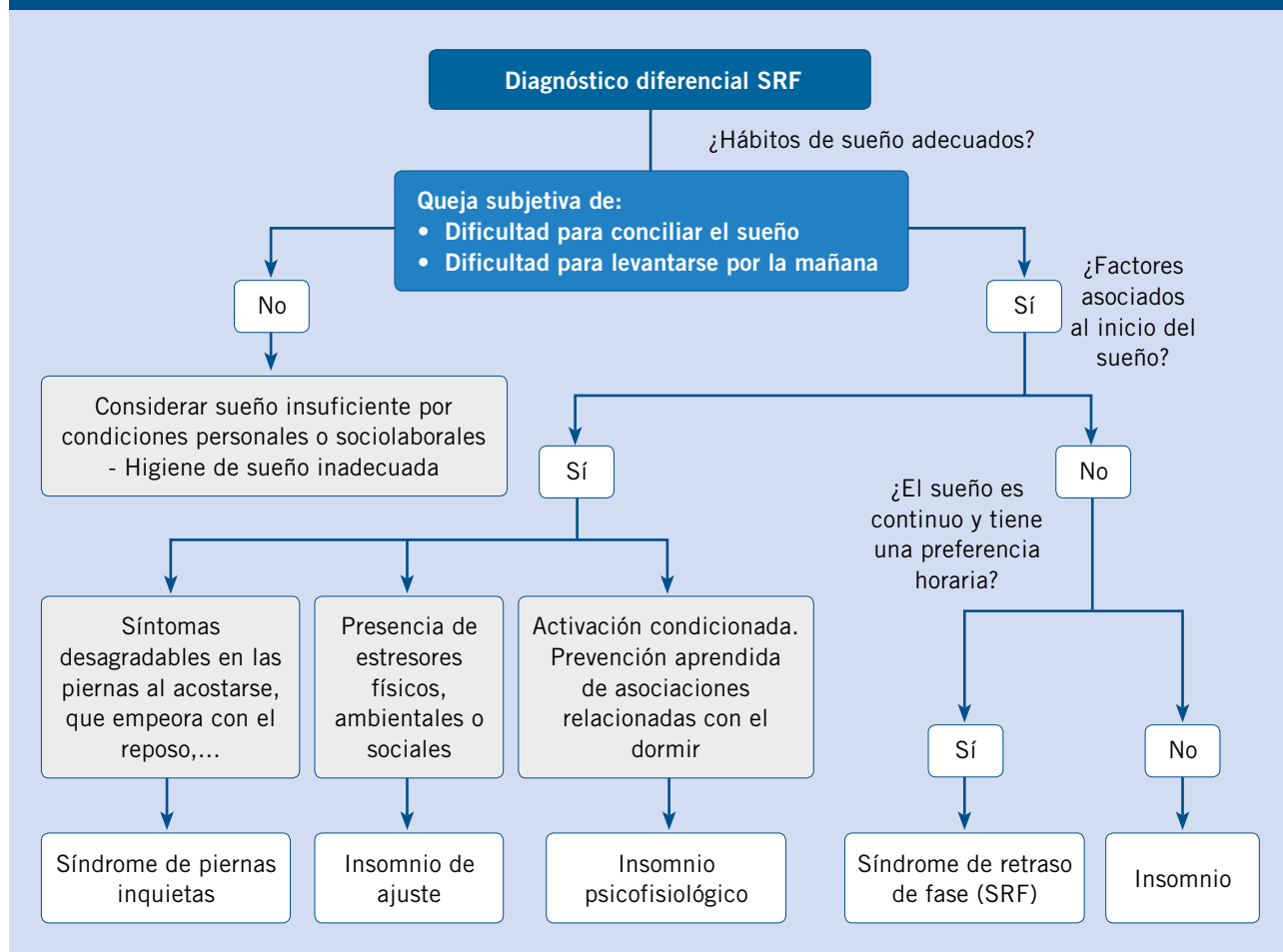


Fig. 3. Agenda de sueño. En esta agenda, vemos como inicia el sueño entre la 1:00 y las 2:00 h, no se despierta durante toda la noche. En el tiempo que ha estado haciendo esta agenda, se levanta descansada y bien. También, se observa un uso constante de tecnología antes del inicio de sueño, así como ejercicio físico en las horas previas al mismo. 19:00 indica las 7 de la tarde. 00:00 indica las 12 de la noche. 08:00 indica las 8 de la mañana. Observamos episodios de siestas algunos días, que no siempre coinciden con los de menos tiempo de sueño.

Algoritmo. Diagnóstico diferencial del síndrome de retraso de fase (SRF)



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Questionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Ritmo circadiano y sus trastornos

17. La melatonina, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Interviene en la regulación de los horarios de sueño y en los ritmos circadianos y estacionales.
- b. La producción de esta hormona no muestra un ritmo circadiano marcado.
- c. Su papel es únicamente cronobiótico.
- d. Se puede administrar a cualquier hora del día.
- e. Su producción no está influenciada por la luz.

18. La cronodisrupción (CD), señale la respuesta CORRECTA:

- a. Es la alteración persistente de la relación normal de fase entre los ritmos circadianos y los ciclos ambientales de 24 horas.
- b. Influye en la aparición de determinadas patologías.
- c. Se relaciona con la privación de sueño.
- d. En el caso de la población joven, la CD se asocia a estados depresivos, distimia y falta de motivación.
- e. Todas las anteriores son ciertas.

19. En relación con el proceso de maduración del ritmo circadiano, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Los elementos centrales del sistema circadiano, como los genes *Per*, *Cry*, *Bmal1* y *Clock*, ya se expresan en el sistema nervioso central fetal y muestran un ritmo circadiano claro.
- b. Hacia los 6-9 meses, la mayoría de los bebés pueden establecer un patrón de sueño más consistente, con siestas regulares durante el día y una noche de sueño más larga.
- c. La melatonina materna puede influir en los ritmos circadianos fetales, al unirse a los receptores de melatonina fetales durante la semana 32 de gestación.

- d. El sueño NREM proporciona un estado cerebral activado, con frecuencia durante este periodo crítico de maduración, permitiendo actividades neuronales adecuadas e inherentes favorables a la maduración cerebral, que van desde la diferenciación neuronal, la migración y la mielinización, hasta la formación y eliminación de sinapsis.
- e. Al año de edad, la maduración del ritmo circadiano permite que la mayoría de los lactantes duerman toda la noche o presenten 1 despertar nocturno sobre las 3 de la madrugada.

20. Los trastornos de sueño-vigilia se caracterizan, señale la respuesta CORRECTA:

- a. Por un sueño que ocurre demasiado temprano.
- b. Un sueño que ocurre demasiado tarde.
- c. El sueño cambia progresivamente de un día a otro.
- d. El sueño no sigue un patrón consistente con respecto al horario de sueño deseado, bien por la persona o por las demandas sociales y de ocupación.
- e. Todas las respuestas anteriores son correctas.

21. Para planificar el tratamiento del síndrome de retraso de fase es IMPORTANTE:

- a. Realizar agendas de sueño durante 7 días, determinando temperatura corporal mínima y momento de inicio de secreción de melatonina.
- b. Realizar agendas de sueño con horario libre de 2 semanas, determinando temperatura corporal mínima y momento de inicio de secreción de melatonina.
- c. No es necesaria la agenda de sueño, aunque sí la temperatura corporal mínima.
- d. Nada de lo anterior es cierto.
- e. Todas las respuestas anteriores son correctas.

Caso clínico

22. Con los datos de que disponemos de este paciente, señale la respuesta CORRECTA:

- a. El informe psicopedagógico escolar nos confirma el TDH y no se recomienda realizar más estudios.
- b. No cumple los criterios de síndrome de retraso de fase (SRF), ya que no se le ha realizado estudio de polisomnografía.
- c. La agenda no es típica del SRF.
- d. Parece que el problema es únicamente el uso de la tecnología.
- e. Todas son falsas.

23. En nuestro caso clínico, ¿tenemos CLARO que es un retraso de fase de sueño?

- a. Dada la edad de la paciente, la sintomatología en el aprendizaje, relaciones y con la agenda de sueño, es poco probable que sea otro diagnóstico.
- b. Parece que estaba teniendo problemas a la hora de las relaciones sociales, al menos, presenciales, esto puede condicionar ansiedad y producir un insomnio de ajuste.
- c. No, en el análisis hablaban de una ferritina de 30, quizá sea un síndrome de piernas inquietas.
- d. Sigo pensando que estamos exagerando... son todas fases por las que pasan todos los adolescentes.
- e. Parece tener un problema con su grupo de amigos.

24. En esta paciente se incluiría en el diagnóstico diferencial todas las acepciones EXCEPTO:

- a. Insomnio aprendido secundario a las dificultades para iniciar el sueño.
- b. Síndrome de piernas inquietas.
- c. Mala higiene de sueño.
- d. Estilo de vida. Fobia escolar. Alteración psiquiátrica: depresión, ansiedad.
- e. Pesadillas.