

Trastornos del ritmo circadiano

L. Lillo Triguero

Resumen

Los trastornos del ritmo circadiano (TRC) son patrones patológicos y recurrentes del ritmo vigilia-sueño que conllevan un desfase con el ritmo externo de 24 h. Pueden ser de causa endógena (síndrome por retraso de fase, síndrome por adelanto de fase, síndrome de ritmo vigilia-sueño irregular, síndrome vigilia-sueño libre o hipernictameral) o de causa exógena (síndrome del *jet lag*, síndrome del trabajador por turnos). En su génesis están implicados factores genéticos, factores del propio sistema circadiano o de sus mecanismos reguladores y factores sociolaborales. El diagnóstico se fundamenta en la información recogida mediante diarios de sueño y por actigrafía. Las bases de su tratamiento son la cronoterapia, la exposición a la luz y el uso de melatonina, aunque la evidencia a favor de esta última es limitada.

Más allá de su repercusión sobre el sueño y el nivel de alerta, se ha constatado el papel de la cronodisrupción en la génesis de múltiples enfermedades como el cáncer, la enfermedad cardiovascular y los trastornos cognitivos y afectivos.

Palabras clave: Trastornos del ritmo circadiano. Trabajo por turnos. Cronodisrupción. Cronoterapia. Melatonina.

Abstract

Circadian rhythm sleep-wake disorders are recurrent and chronic patterns of sleep and wake that arise when a substantial misalignment exists between internal rhythm and the required external timing of 24 hours. They can be classified into endogenous (delayed sleep-wake phase disorder, advanced sleep-wake phase disorder, irregular sleep-wake rhythm disorder, non 24 hour sleep-wake rhythm disorder), and exogenous (jet lag disorder, shift work disorder). They are caused by genetic factors, alterations of the circadian system, or its entrainment mechanisms, and social and working factors. Their diagnoses are based on the information of sleep logs, and actigraphy studies. The mainstay of treatment is chronotherapy, bright light exposure, and melatonin, although there is low evidence supporting the use of melatonin.

Beyond their impact on sleep and alertness, the disruption of the sleep-wake cycle has been implicated in the etiology of multiple diseases, such as cancer, cardiovascular disease, and affective-cognitive disorders. (Kranion. 2017;12:21-5)

Corresponding author: Laura Lillo Triguero, laura.lillo@quironsalud.es

Key words: Circadian rhythm disorders. Shift work. Sleep-wake disruption. Chronotherapy. Melatonin.

INTRODUCCIÓN

La palabra *circadiano* proviene del latín *circa*, «alrededor de», y *dies*, «día». Los ritmos circadianos son oscilaciones de las variables biológicas que se

producen a intervalos regulares de tiempo y se mantienen en condiciones de aislamiento, como demostró Ashchoff. Son predictivos, y permiten al organismo anticiparse a los cambios en el ambiente; por ello, la selección natural ha favorecido el desarrollo de

Servicio Neurología
Hospital Fundación Alcorcón

Unidad del Sueño
Clínica La Luz
Grupo Quirón
Madrid

Dirección para correspondencia:
Laura Lillo Triguero
Servicio Neurología
Clínica La Luz
General Rodrigo, 8
28003 Madrid
E-mail: laura.lillo@quironsalud.es

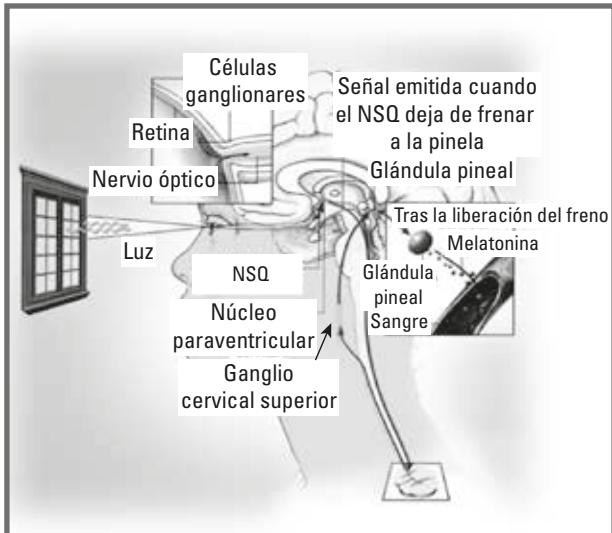


FIGURA 1. Aferencias y eferencias del NSQ (fuente: Universidad de Cantabria).

estructuras que generan y sincronizan dichos ritmos, y se han identificado ritmos circadianos en todos los organismos procariotas y eucariotas. El conjunto de tales estructuras se denomina sistema circadiano.

En los seres humanos, el núcleo supraquiasmático (NSQ), una estructura par localizada en el hipotálamo anterior, es el generador principal del ritmo circadiano, algo mayor de 24 h (alrededor de 24,2 h) y con una variabilidad interindividual de entre 23,7 y 25,3 h¹. Para poner en fase dicho ciclo con el ritmo de 24 h del entorno son necesarios agentes sincronizadores, el principal de los cuales es la luz. Las células ganglionares retinianas contienen melanopsina, un fotorreceptor extremadamente sensible a la luz. Esta información lumínica alcanza el NSQ a través de una vía directa, el tracto retinohipotalámico, y otra indirecta, desde el tracto óptico hasta el fascículo intergeniculado y de vuelta al NSQ vía tracto geniculohipotalámico. Posteriormente el NSQ proyecta sobre la glándula pineal, a través del ganglio cervical superior, para inhibir la síntesis de melatonina en presencia de luz. Mediante factores humorales o neurales el NSQ conecta con el resto de osciladores, sincronizando los diferentes ritmos biológicos (sueño-vigilia, actividad motora, temperatura corporal, ritmos endocrinos, actividad alimentaria, ritmos afectivos y cognitivos...) (Fig. 1).

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La *International Classification of Sleep Disorder version 3* (ICSD-3)² define los TRC como patrones recurrentes y alterados del ritmo vigilia-sueño secundarios a una disfunción del sistema circadiano o, con mayor frecuencia, a un desfase entre el

ritmo circadiano endógeno y el ritmo social externo, que provoca una alteración clínicamente significativa en una o diversas áreas (social, laboral, educativa, física, etc.).

Según el mecanismo subyacente, los TRC pueden clasificarse en (Fig. 2):

- Trastornos endógenos, en los que el propio reloj circadiano está alterado (síndrome por retraso de fase, síndrome por adelanto de fase, síndrome de ritmo vigilia-sueño irregular, síndrome vigilia-sueño libre o hipernictameral).
- Trastornos exógenos, cuando es una modificación del entorno la que ocasiona el desfase (síndrome del *jet lag*, síndrome del trabajador por turnos).

Para su diagnóstico resulta necesario determinar el ritmo circadiano endógeno del sujeto, lo que se consigue mediante la información clínica obtenida en la anamnesis, junto con los diarios de sueño y registros de actigrafía, que son herramientas esenciales en estos trastornos; deben recogerse datos de entre 7 y 14 días al menos, incluyendo días laborables y festivos. Para poder realizar el diagnóstico dicho ritmo debe mantenerse estable durante al menos tres meses. También resultan útiles los cuestionarios para identificar un cronotipo matutino versus vespertino. En condiciones de laboratorio se puede estudiar el momento de aparición del pico de secreción de melatonina, mediante la determinación de 6-sufatoximelatonina urinaria en muestras tomadas a lo largo de las 24 h. No es necesario realizar una polisomnografía para el diagnóstico, salvo que se sospeche comorbilidad con otros trastornos del sueño (síndrome de apneas-hipopneas del sueño [SAHS], narcolepsia...).

SÍNDROME POR RETRASO DE FASE

Se caracteriza por un inicio del sueño y un despertar constantemente retrasados, en relación con el horario de sueño convencional, estando conservadas, sin embargo, la cantidad y la calidad del sueño².

Se trata del TRC más frecuente, con una prevalencia en torno al 0,17% en la población general y del 7-16% en adolescentes³; es muy frecuente su asociación con el síndrome ansioso-depresivo. Diversos estudios sugieren una predisposición genética, de manera que hasta el 40% de los casos presentan antecedentes familiares. Se han descrito asociaciones con polimorfismos del gen *PER3*⁴ y del gen *AA-NAT*⁵, así como una asociación con *HLA-DR1*⁶. Junto con estos factores genéticos, se han propuesto diversos mecanismos que contribuyen a su génesis:

- Ritmo de vigilia-sueño circadiano endógeno excesivamente prolongado⁷.
- Hipersensibilidad a la supresión de melatonina en respuesta a la luz⁸.

Trastornos endógenos:

- Síndrome por retraso de fase
- Síndrome por adelanto de fase
- Síndrome ritmo vigilia-sueño irregular
- Síndrome ritmo vigilia-sueño libre
- o hipernictameral

Trastornos exógenos:

- Síndrome del *jet lag*
- Síndrome del trabajador por turnos

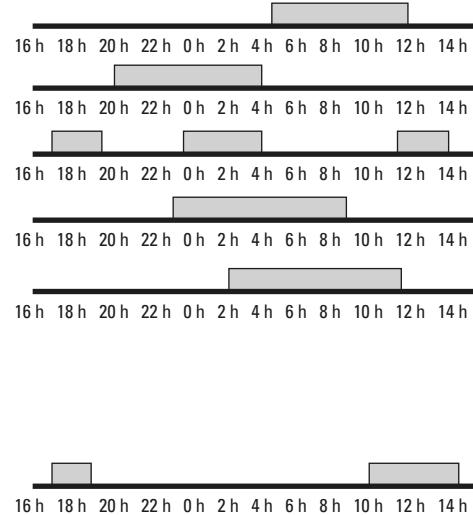


FIGURA 2. Clasificación de los TRC y representación gráfica de su agenda de sueño característica.

- Existencia de una alteración en el proceso homeostático⁷.

Todos ellos se ven reforzados por factores ambientales o de comportamiento, como la escasa exposición a la luz durante la mañana, momento en que esta adelanta el ciclo sueño-vigilia, y el aumento de dicha exposición en las últimas horas del día, provocando el retraso del ciclo.

El motivo de consulta de estos pacientes va desde el insomnio de conciliación hasta la somnolencia excesiva matutina, o bien las consecuencias de la privación de sueño, si logran adaptarse a los horarios socialmente requeridos.

El tratamiento se basa en la utilización de luz, melatonina y técnicas de cronoterapia para reajustar la fase del ritmo circadiano con el horario requerido. Así, la exposición a la luz, con una intensidad de 2.000-2.500 lux, durante 2 h por la mañana, evitando la exposición a la luz durante las últimas horas de la tarde y noche, logra progresivamente un adelanto en la fase del ritmo vigilia-sueño. Para ello se puede utilizar la luz natural, o dispositivos a modo de gafas específicamente diseñados para proyectar luz de la intensidad requerida. La administración de melatonina durante las primeras horas de la tarde ha demostrado ser eficaz en varios estudios, aunque no se han desarrollado ensayos clínicos amplios, por lo que su recomendación es de clase C⁹.

La cronoterapia consiste en promover la higiene del sueño, retrasando en 3 h cada dos días la hora de inicio del sueño, hasta que se ajusta al horario requerido. Es el tratamiento más eficaz en niños y adolescentes, aunque la adherencia al mismo es escasa, dada la importante repercusión social de los estrictos horarios pautados.

SÍNDROME POR ADELANTO DE FASE

En este caso el inicio de sueño y el despertar están adelantados varias horas de manera constante, respecto a los horarios convencionales; por lo demás, la cantidad y la calidad del sueño son normales². Generalmente, el sueño se inicia entre las 18.00 y las 21.00 h y el despertar se produce entre las 2.00 y las 5.00 h.

Es el TRC más frecuente en adultos, con una prevalencia estimada del 1% en la edad media de la vida³. Existe una predisposición genética, y se han documentado casos familiares con mutaciones en PER2 y en CK1⁸¹⁰. Además de los factores genéticos, se postula la existencia de un ritmo circadiano endógeno reducido o una alteración en los mecanismos de regulación, como una respuesta retiniana excesiva a la exposición lumínica matutina.

Los motivos de consulta de estos pacientes pueden ser el insomnio de mantenimiento, la presencia de despertar precoz o la somnolencia excesiva vespertina. En la depresión mayor es muy frecuente la presencia de despertar precoz, por lo que siempre habrá que descartar dicha comorbilidad; sin embargo, en este caso los pacientes no presentarán la somnolencia vespertina característica del síndrome por adelanto de fase.

El tratamiento consistirá en la exposición lumínica durante 2 h por la tarde, entre las 19.00 y las 21.00 h, medida que alcanza una recomendación de clase C⁹. Esto suele combinarse con una planificación del horario de sueño y una estricta higiene del sueño. La melatonina administrada durante la mañana teóricamente podría retrasar la fase del ciclo vigilia-sueño, pero no hay suficiente evidencia

clínica al respecto, por lo que la Academia Americana no recomienda su uso, ni tampoco la utilización de hipnóticos para inducir el sueño.

SÍNDROME DE CICLO VIGILIA-SUEÑO IRREGULAR

Se caracteriza por una desorganización completa del ritmo vigilia-sueño, lo que tiene como resultado múltiples siestas que se distribuyen a lo largo de las 24 h². El ciclo de sueño más largo generalmente no excede las 4 h, a lo que se unen siestas más breves a lo largo de todo el día, pudiendo ser la suma del tiempo total de sueño normal para la edad. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentan fenómeno *sundowning* representarían un subtipo con mayor fragmentación del ciclo vigilia-sueño y un ritmo circadiano de menor amplitud.

No se conoce su prevalencia, y se ha observado en el contexto de pacientes institucionalizados con demencia, trastornos del desarrollo o retraso mental. A su vez, este síndrome favorece la institucionalización. La teoría fisiopatológica más aceptada es la presencia de una disfunción del sistema circadiano secundaria al propio proceso degenerativo. Esto, unido a que la institucionalización disminuye la exposición a los sincronizadores, principalmente la luz, y al efecto iatrogénico de los tratamientos prescritos para la conducta o el sueño, favorece su cronificación.

Clínicamente se manifiesta como una excesiva somnolencia diurna unida al insomnio de mantenimiento o despertar precoz.

El objetivo del tratamiento consiste en lograr una consolidación del sueño nocturno y mantener al paciente alerta durante el día. Para ello se recomienda organizar un horario estructurado con actividades a lo largo del día y evitar los ruidos nocturnos. La exposición a 3.000-5.000 lux de luz durante 2 h por la mañana, a lo largo de un mes, ha demostrado lograr una disminución del número de siestas y de la agitación nocturna. La evidencia a favor del uso de melatonina en este contexto es escasa, por lo que la Academia Americana no recomienda su uso⁹. Sin embargo, su uso sí está avalado en niños, principalmente en el contexto del trastorno del espectro autista, donde ha demostrado ser un tratamiento eficaz para estabilizar el sueño nocturno.

SÍNDROME DE CICLO VIGILIA-SUEÑO LIBRE (NO 24 H) O HIPERNICTAMERAL

En este caso, el ciclo vigilia-sueño no está alineado con las 24 h, siendo generalmente mayor de 24 h, por lo que va desplazándose a lo largo de las semanas, retrasando la fase progresivamente. Así,

se alternan períodos de insomnio de conciliación con otros de excesiva somnolencia diurna y con períodos asintomáticos.

Este síndrome afecta a aproximadamente el 50% de las personas ciegas y es poco frecuente en videntes dado que se debe principalmente a la ausencia de percepción de la luz. La etiología en pacientes videntes es menos conocida, y se ha postulado que el principal factor de riesgo es la presencia de un ciclo circadiano prolongado sobre el que incide una menor respuesta a la exposición a la luz, o una pérdida de otros sincronizadores como la actividad social o física, por lo que es más frecuente en enfermos psiquiátricos. Se han descrito también factores genéticos, como la mutación en el gen *CK1ε*¹¹.

Estos enfermos acuden a consulta aquejándose de insomnio, somnolencia matutina o a lo largo del día, que alterna con otros períodos asintomáticos.

Su tratamiento consiste en reforzar la higiene del sueño, junto con la administración de melatonina 1-2 h antes de la hora de acostarse. El primer mes se usarán dosis altas, de 3-5 mg, y posteriormente se pueden utilizar dosis de 0,5 mg como mantenimiento. En pacientes videntes se puede complementar con exposición a la luz durante la mañana.

SÍNDROME DEL JET LAG

Se caracteriza por la presencia de un desfase en el ritmo vigilia-sueño como consecuencia de la realización de un viaje que atraviesa más de dos zonas horarias. La facilidad para adaptarse al cambio horario depende del número de zonas horarias atravesadas, la capacidad para dormir durante el viaje, la exposición a sincronizadores en el destino y la dirección del viaje (es más difícil la adaptación cuando se trata de desplazamientos hacia el este, que requieren un avance de fase, que en los viajes hacia el oeste, que requieren un retraso de fase, dado que el ciclo vigilia-sueño tiene una duración algo mayor a 24 h, por lo que resulta más sencillo retrasarlo que adelantarla). Para considerar el ajuste como patológico debe documentarse una afectación funcional, tanto por la aparición de insomnio/somnolencia como por la afectación de otros sistemas como cambios en el apetito o el ritmo gastrointestinal, fatiga, trastornos del ánimo, etc.

Tardamos aproximadamente un día en adaptarnos al cambio de cada huso horario. El objetivo del tratamiento del *jet lag* será acelerar esta adaptación mediante el uso de melatonina (0,5-5 mg) y exposición a la luz solar en el horario adecuado según la dirección del viaje (durante la mañana en caso de viaje hacia el este y durante la tarde si se viaja hacia el oeste).

SÍNDROME DEL TRABAJADOR POR TURNO

Se denomina así al trastorno del sueño secundario a un horario laboral que coincide con el horario de sueño, lo que interrumpe el sueño, que no suele exceder de 1-4 h y resulta poco reparador. Es más frecuente en trabajadores que realizan turnos nocturnos o que rotan periódicamente de turno; afecta al 10-38% de estos². Su clínica depende de factores como la edad, el cronotipo, la comorbilidad con otros trastornos del sueño (SAHS, narcolepsia...) y las obligaciones domésticas o sociales. En algunos casos los síntomas se restringen al periodo en que el trabajador realiza dichos turnos, aunque es frecuente su cronificación. La exposición a los sincronizadores (luz, actividades sociales...) en horarios poco adecuados contribuye a su génesis y cronificación.

Clinicamente se manifiesta como insomnio o excesiva somnolencia, que afectan a la calidad de vida, con aparición de fatiga, trastornos del ánimo y del ritmo gastrointestinal, que pueden conllevar una pérdida de productividad laboral y aumentar el riesgo de accidentes laborales o *in itinere*.

El tratamiento de estos pacientes consiste en mantener una buena higiene del sueño, la exposición a luz azul de entre 2.500 y 9.500 lux al inicio del turno nocturno y el uso de gafas de sol para evitar la exposición a la luz durante la mañana. Se puede complementar con una dosis de melatonina administrada por la mañana o con siestas programadas antes del inicio del turno o durante el mismo.

CONSECUENCIAS DE LA CRONODISRUPCIÓN

Más allá de los efectos de los TRC sobre el sueño y el nivel de alerta, en la última década se ha comenzado a prestar atención a las consecuencias de la cronodisrupción sobre la salud, y se ha constatado que un buen número de enfermedades tienen un componente cronobiológico.

Cáncer

Estudios epidemiológicos han detectado un aumento de la incidencia del cáncer de mama y de próstata en los trabajadores por turnos. La cronodisrupción puede estimular también el desarrollo de otros tipos de cáncer, como el colorrectal. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera los trastornos circadianos como agentes del grupo 2A¹².

Enfermedades cardiovasculares

En normotensos, o en caso de hipertensión esencial no complicada, la presión arterial disminuye a sus valores más bajos durante el sueño nocturno, y esta medida de presión arterial nocturna es mejor predictor de ictus o cardiopatía isquémica que la presión arterial diurna. Entre los trabajadores por turnos es más frecuente que no se produzca dicho descenso, lo que aumenta su riesgo cardiovascular¹².

Asimismo, una amplitud reducida del ritmo de melatonina y cortisol se asocia a hipertensión, hiper glucemia, hipertrigliceridemia y resistencia a la insulina.

Alteraciones afectivas y cognitivas

El sistema circadiano modula los procesos cognitivos y afectivos mediante la inducción de la expresión de genes reloj en regiones cerebrales influenciadas por el NSQ. Como consecuencia de la cronodisrupción, la vigilia ocurre en momentos inapropiados, produciéndose una reducción del rendimiento cognitivo, del aprendizaje, así como cambios en el estado de ánimo. Los TRC favorecen también el uso de sustancias tóxicas para inducir la vigilia o el sueño, aumentando secundariamente el riesgo de abuso de alcohol y otros tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Dijk DJ, Lockley SW. Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. *J Appl Physiol*. 2002;92(2):852-62.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3.^a ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. *J Sleep Research*. 1993;2(1):51-5.
- Archer SN, Carpen JD, Gibson M, et al. Polymorphism in the PER3 promoter associates with diurnal preference and delayed sleep phase disorder. *Sleep*. 2010;33(5):695-701.
- Hohjoh H, Takasu M, Shishikura K, Takahashi Y, Honda Y, Tokunaga K. Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. *Neurogenetics*. 2003;4(3):151-3.
- Hohjoh H, Takasu M, Hatta Y. Possible association of human leucocyte antigen DR1 with delayed sleep phase syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999;53(4):527-9.
- Watanaabe T, Kajimura N, Kato M, et al. Sleep and circadian rhythm disturbances in patients with delayed sleep phase syndrome. *Sleep*. 2003;26(6):657-61.
- Aoki H, Ozeki Y, Yamada N. Hyperensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int*. 2001;18(2):263-71.
- Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, et al. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015. An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(10):1199-236.
- Toh KL, Jones CR, He Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*. 2001;291(5506):1040-3.
- Takano A, Uchiyama M, Kajimura N, et al. A missense variation in human casein kinase 1 epsilon gene that induces functional alteration and shows an inverse association with circadian rhythm sleep disorders. *Neuropharmacology*. 2004; 29(10):1901-9.
- Drake CL, Roehrs T, Richardson G, Walsh JK, Roth T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*. 2004; 27(8):1453-62.