



CRONOBIOLOGÍA: RITMOS, RELOJES Y TIEMPOS

Discurso
de contestación del
Académico de Número
**Excmo. Sr. Ángel
Pérez Ruzafa**

Discurso de Ingreso
del Académico Electo
**Ilmo. Sr. Dr.
Juan Antonio
Madrid Pérez**

**Leído en la Sesión Solemne de su Toma de Posesión como
Académico de Número, celebrado el día 20 de junio de 2019**



Academia de Ciencias de la Región de Murcia

CRONOBIOLOGÍA: RITMOS, RELOJES Y TIEMPOS

Discurso de Ingreso de la Académico Electo
Ilmo. Sr. Dr. Juan Antonio Madrid Pérez
en el acto de la Sesión Solemne de Toma de Posesión
como Académico de Número celebrado
el día 20 de junio de 2019

Y discurso de contestación del Académico de Número
Excmo. Sr. Ángel Pérez Ruzafa

Murcia 2019



Este discurso se ha impreso con subvención de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, a quien agradecemos su ayuda.

Todos los derechos reservados. Queda prohibida, salvo excepción prevista en la Ley, cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública y transformación de esta obra sin contar con autorización de los titulares de la propiedad intelectual. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (arts. 270 y ss. del Código Penal).

© Academia de Ciencias de la Región de Murcia, 2019.

© Juan Antonio Madrid Pérez

I.S.B.N.: 978-84-09-12523-4

Depósito Legal: MU 662-2019

Impresión: Compobell S.L., Murcia

**Discurso de ingreso del
Académico Numerario Electo
Dr. Juan Antonio Madrid Pérez**

*Ten siempre a Ítaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en
el camino
sin aguardar a que Ítaca te enriquezca.*

Constantino Kavafis (1863-1933)

A todos los que me acompañaron y acompañan en este viaje: y en especial a mis padres y a Juana, Carlos y Eduardo. A Beatriz.

Índice

PRIMERA PARTE

DISCURSO DE INGRESO: Cronobiología: Ritmos, Relojes y Tiempos

PREÁMBULO	7
1.- INTRODUCCIÓN	11
2.- LOS RITMOS CIRCADIANOS	11
2.1.- El ritmo de sueño-vigilia	12
3.- EL SISTEMA CIRCADIANO	15
3.1. ¿Por qué tenemos relojes?	17
4.- EL TIEMPO INTERNO	18
4.1.- El reloj circadiano, un sistema multioscilariorio	19
4.2.- Genes y proteínas reloj	20
5.- EL TIEMPO AMBIENTAL	22
5.1.- El tiempo entra por los ojos	22
5.2.- Un pigmento en la piel de una rana	26
5.3.- La oscuridad química. Melatonina	27
5.4.- Pupilometría, una ventana abierta al reloj circadiano	30
5.5.- Una luz invisible para el reloj	31
6.- EL TIEMPO SOCIAL	32
6.1.- Relojes y calendarios	33
6.2.- La hora oficial	34
6.3.- Hoy no me puedo levantar. Cronotipos	35
7.- ¿QUÉ HORA ES?	37
7.1.- Manos frías, corazón caliente	37
7.2.- La integración de señales. TAP	39
8.- LA CRONODISRUCCIÓN. UN DESAJUSTE ENTRE LOS TRES TIEMPOS	42

8.1.- La vida sin tiempos	43
8.2.- Vivir con un solo tiempo, el tiempo interno	44
8.3.- Vivir con dos tiempos: interno y social	44
8.4.- Vivir con dos tiempos: interno y ambiental	45
8.5.- Vivir con tres tiempos	47
9.- ESTÍMULOS CONSTANTES, RESPUESTAS CAMBIANTES	50
9.1.- Cronofarmacología	50
9.2.- Crononutrición	52
9.3.- Es hora de operar	53
10.- LA CRONOBIOLOGÍA EN UN FUTURO PRÓXIMO	55
11.- BIBLIOGRAFÍA	56
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	63

PREÁMBULO

Excelentísimo Señor Presidente ,

Ilustrísimas Señoras Académicas, Ilustrísimos Señores Académicos,

Querida familia y amigos,

Señoras y Señores:

Las primeras palabras de mi discurso de ingreso en la Academia de Ciencias de la Región de Murcia quiero que sean para dar las gracias a los Académicos y amigos que decidieron proponerme como posible miembro de esta Institución, Mariano Gacto Fernández, Juan Guerra Montes y Ángel Pérez Ruzafa. Mi agradecimiento también a todos los académicos por haberme aceptado entre sus miembros lo que valoro, no sólo como un reconocimiento a mi persona, sino también a la disciplina a la que he dedicado mi vida investigadora, la Cronobiología y a quienes me han acompañado en esta aventura a través de tres Universidades: Granada, Extremadura y Murcia.

En mi vida y también en la ciencia me ha gustado subir montañas, sobre todo porque quería saber lo que había al otro lado, muchas veces me encontré con que solo había más montañas, pero siempre el esfuerzo de subirlas mereció la pena.

Han sido numerosas las personas y circunstancias que me han acompañado y dirigido por caminos inexplorados y enormemente excitantes hasta el punto donde hoy me encuentro. Cuando miro hacia atrás, no me resulta difícil encontrar un hilo conductor que da sentido a mi trayectoria como persona y como docente e investigador en el campo de la biología del tiempo. Sin embargo, a pesar de su aparente continuidad, en mi relato personal se pueden diferenciar claramente cinco tiempos vitales.

El primer tiempo comienza en un valle aislado próximo al litoral de Cartagena, la Rambla del Cañar, mi punto de anclaje a la "Tierra". Mi madre, maestra de una escuela rural y mi padre, agricultor, sin proponérselo, me transmitieron dos aficiones con las que he disfrutado toda mi vida, la enseñanza y el respeto y amor por la naturaleza en su estado más puro. Todo ello enmarcado en dos valores a los que creo haber sido fiel, la honestidad y hacer lo mejor posible mi trabajo.

Pasar mis primeros años en un lugar sin luz eléctrica, donde las noches estrelladas causaban mi asombro y donde los ciclos diarios, lunares y estacionales ordenaban la vida de sus gentes, me marcó una impronta que con los años se materializaría en mi afición-pasión por la Cronobiología.

Como muchas otras familias del campo, a mediados de los 60, la mía también tuvo que emigrar, nosotros lo hicimos a la ciudad de Cartagena. Aquí comenzó mi segundo tiempo. Tras una crisis de adaptación a un mundo urbano, tan diferente al anterior, descubrí el placer por aprender de los libros, pero sobre todo por hacer cosas, por construir, por inventar.

Al acabar el bachillerato, dejé a un lado los consejos, bien intencionados de mis tutores, que claramente me orientaban hacia la Ingeniería o la Medicina y me encaminé hacia la Biología y, al no impartirse aún en la Universidad de Murcia, elegí como destino la Universidad de Granada. Granada fue el telón de fondo de mi tercer tiempo y el lugar donde conocí a la persona que desde entonces me ha acompañado el resto de mi vida, Juana, a quien dedico el mayor de mis agradecimientos por, entre otras muchas cosas, haberme hecho crecer como persona ayudándome a bajar, de vez en cuando, de las nubes.

El salto, desde una barriada de Cartagena, hasta una universidad en plena ebullición, fue muy estimulante, no solo por lo que pude aprender, sino porque viví de lleno un periodo apasionante de nuestra historia reciente, la transición hacia la democracia. Mi idea inicial de dedicarme a la biología de campo, se truncó de lleno cuando, en tercer curso, descubrí la Fisiología Animal, de la mano de un joven profesor, Alejandro Esteller, recién llegado de Cambridge y entré a trabajar como alumno interno con un compañero y amigo, con buenas dotes de maestro, Ginés Salido. Con ellos me di cuenta de que la Fisiología reunía todo aquello para lo cual me había preparado sin saberlo: el predominio de la razón frente a la memoria, la investigación con animales a los que había que cuidar y, sobre todo, la necesidad de inventar, de construir aparatos y diseñar nuevos métodos.

Como becario del Ministerio inicié mi doctorado en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (1979-1983), bajo la dirección de dos reconocidos profesores, José Mataix y Emilio Martínez de Victoria y siempre con la inestimable ayuda de Ginés Salido, compañero en muchas aventuras científicas. Allí tuve mi primer contacto con la Cronobiología. No olvidaré nunca, cuando, tras más de 24 horas sin dormir, completamos el registro del primer ritmo circadiano que analicé en mi vida, el de la secreción pancreática exocrina. Desde entonces, me quedé enganchado a la Cronobiología, una disciplina transversal que acababa de nacer y que se encontraba en la frontera entre la fisiología, la medicina, la ecología, la física y las matemáticas. La novedad de esta ciencia, representó un desafío importante y no pocas dificultades añadidas en mi formación, obtención de financiación, reconocimiento científico y posibilidades para publicar.

Al acabar el doctorado, la crisis en las contrataciones en la Universidad de Granada, me llevó a la Universidad de Extremadura, allí, en Cáceres se estaba fundando la Facultad de Veterinaria. Este momento, septiembre de 1984, marca el

comienzo de mi cuarto tiempo, uno de los más ricos y estimulantes, durante el cual, con la llegada de nuestro hijo Carlos, emprendimos la aventura de ser padres.

La experiencia que supuso, a una edad tan temprana, participar en la creación de una nueva Facultad y del Departamento de Fisiología, amplió mi formación en tareas organizativas y de búsqueda de recursos. Fue en Cáceres cuando, recién contratado como profesor ayudante, experimenté mi verdadero "bautismo docente" al tener que impartir un curso completo de Fisiología a la primera promoción de futuros veterinarios de la Universidad de Extremadura.

Tras alcanzar una mínima estabilidad laboral, contacté con uno de los padres de la Cronobiología, el Dr Alain Reinberg y me inscribí en la Universidad Pierre et Marie Curie para seguir los únicos estudios oficiales en Cronobiología Médica que se impartían en Europa. Allí, con profesores venidos de todo el mundo y tuve la sensación de estar viviendo algo importante, de estar siendo protagonista del nacimiento de una ciencia. Poco a poco se fue tejiendo una red de colaboraciones y amistades, entre las que quiero destacar a mis amigos, pioneros también de la Cronobiología, Antoni Diez y Trinitat Cambras de la Universidad de Barcelona y a mis maestros Alain Reinberg, Franz Halberg y Colin Pittendrigh, desgraciadamente ya fallecidos, y a Rüdiger Hardeland, Francis Levi, Debra Skene y Russel Reiter, con quienes seguimos colaborando.

Tras 10 años en la Universidad de Granada y 8 en la de Extremadura, la atracción de la tierra en la que nací me condujo de regreso a la Región de Murcia. Aquí, en 1991, en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Biología, dio comienzo mi quinto tiempo vital, el más largo y aún en plena vigencia de cuantos he vivido, tiempo que vino acompañado del nacimiento de Eduardo, nuestro segundo hijo.

En la Universidad de Murcia, mi investigación en Cronobiología ha podido crecer, madurar y consolidarse como nunca gracias a las personas que me acogieron y creyeron en mí, como Salvador Zamora, a quien agradezco su apertura de mente y el facilitarme la incorporación a su grupo de investigación. Gracias también a Pilar Mendiola y a Jorge de Costa, incansables, honestos y comprometidos profesores de nuestra Facultad, por aportar su trabajo, experiencia y formación a nuestro laboratorio. Mi agradecimiento a todos y cada uno de los compañeros del Departamento de Fisiología, porque me habéis demostrado muchas veces que, a pesar de las lógicas diferencias e intereses, somos como una gran familia.

El relato final de este quinto tiempo aún está por escribir. En él han participado un gran número de personas cuya mención me llevaría más tiempo del que dispongo. Sin embargo, ha habido unos claros protagonistas, que garantizan uno de mis objetivos, asegurar la continuidad de la Cronobiología en la Universidad de Murcia. Ellos son: Javier Sánchez, con el que compartí días y noches de experimentos con los

peces, hoy líder de la Cronobiología aplicada a la Acuicultura; Marta Garaulet, que ha sabido conectar con gran reconocimiento internacional y mediático sus estudios de Nutrición con la Cronobiología y, finalmente, mi especial reconocimiento y gratitud a Marian Rol, investigadora incansable, brillante y eficaz y responsable de la continuidad de la Cronobiología Médica en la Universidad de Murcia.

No puedo olvidarme de todos los investigadores a los que he tenido la suerte de dirigir una Tesis doctoral, compartiendo experimentos, frustraciones, alegrías y reflexiones. Cada uno de ellos ha dejado una huella que me ha moldeado como investigador y como persona. Gracias a: María José Pozo, José Antonio Pariente, José M^a Ariño, Pura Matas, Pedro Lax, Javier Sánchez, M^a Jesús Herrero, Miguel Vivas, Ana Aranda, M^a José Bayarri, VeraCruz Rubio, Luisa Vera, Mezzian Azzaydi, Jose Fernando López, Pablo Vivanco, Purificación Gómez, Beatriz Baño, M^a Dolores Corbalán, Elisabet Ortiz, Alfonso Blázquez, Antonio Martínez, Matilde Zornoza, Cristina Bandín, M^a Ángeles Bonmati, José Antonio Sánchez, Silvia Fuentes, M^a José Martínez, Irene Lillo, Beatriz Rodríguez y Raquel Argüelles. Gracias también a Jesús Rodríguez, Purificación Muñoz de la Universidad de Granada, a Pedro Camello de la Universidad de Extremadura y a Rosa García, M^a Teresa Mondéjar, Juan Antonio Sarabia, Pedro Almáida y Alejandro Lucas de la Universidad de Murcia, a quienes considero, aunque no lo fueran oficialmente, parte de mis doctorandos. Con ellos, y con más de 300 colaboradores de todo el mundo hemos escrito algunos capítulos de esta apasionante ciencia, la Cronobiología.

Al elegir un tema dentro del amplio espectro de la Cronobiología, me he decidido por hacer un relato en el que se funden mi propia maduración como investigador y la evolución de la Cronobiología como ciencia. Es por ello por lo que en el título del tema aparecen las palabras ritmos, relojes y tiempos. Ritmos porque su búsqueda y descripción ocupó los primeros años de la investigación cronobiológica; relojes, porque el estudio de los marcapasos y osciladores circadianos y sus mecanismos de sincronización constituyó el siguiente hito en la evolución de la Cronobiología; y tiempos, porque la interacción de los diferentes tiempos que gobiernan nuestra vida y sus implicaciones en la Medicina está ocupando mis últimas investigaciones.

Con este discurso, que a continuación expondré, cumplo con la grata obligación que nos ha traído a este acto de ingreso en la Academia de Ciencias de la Región de Murcia.

PRIMERA PARTE

DISCURSO DE INGRESO: CRONOBIOLOGÍA: Ritmos, Relojes y Tiempos.

Todo cambia, nada permanece, solo permanece el cambio. Heráclito de Éfeso, 540-480 a.C.

1.-INTRODUCCIÓN

Si prestamos un poco de atención al mundo que nos rodea podemos observar la presencia ubicua de los ritmos y los relojes en nuestras vidas. Ellos subyacen en fenómenos tan diferentes como la migración de las aves, la alternancia de sueño y vigilia, los ataques cardíacos a primera hora de la mañana, las grandes catástrofes por falta de atención, el ritmo musical de un grupo de percusión o la propia percepción del paso del tiempo. Sin embargo, la ciencia que estudia los ritmos, relojes y tiempos biológicos, la Cronobiología, ha sido invisible hasta hace unos pocos años. A veces, lo evidente es lo más difícil de ver.

Afortunadamente, en los cuarenta años que dedicados a la Cronobiología, he sido testigo de cómo ésta ha comenzado a encontrar un lugar propio entre las ciencias, lejos ya de los biorritmos de feria o de la astrología. Hoy, día sí y día también, es noticia en los medios de comunicación y en las mejores revistas científicas, hasta el punto de ser reconocida en 2017 con el premio Nobel de Fisiología o Medicina concedido a tres cronobiólogos norteamericanos, Jeffrey Hall, Michael Rosbash y Michael Young, por sus trabajos sobre el reloj molecular.

Mi disertación de ingreso la he organizado en una secuencia de nueve bloques temáticos: en primer lugar describiré algunos de los ritmos más comunes y me centraré en uno de los más trascendentales, el ritmo de sueño-vigilia. Analizaré la estructura y función del sistema circadiano. Dedicaré los siguientes bloques a mostrar los tiempos que gobiernan nuestra vida: el tiempo interno, ambiental y social, y tras una exposición de las técnicas que utilizamos para medir estos tiempos, continuaré con un análisis de la cronodisrupción producida por su desincronización. Por último, mostraré algunas aplicaciones de la Cronobiología médica y me arriesgaré a hacer algunas previsiones sobre la evolución de la Cronobiología en un futuro próximo.

2.-LOS RITMOS CIRCADIANOS

Cualquier cambio periódico y de origen endógeno en una variable fisiológica, bioquímica o comportamental que suceda con una cadencia de 24 horas es un ritmo circadiano. Hasta finales de los 80 nuestras investigaciones se centraban en el descubrimiento y descripción de nuevos ritmos circadianos al igual que el zoólogo o

botánico que busca nuevas especies de organismos. En mi caso particular, fueron los ritmos de las secreciones digestivas, del comportamiento alimentario y de las actividades enzimáticas hepáticas los que ocuparon mis primeros trabajos (Figura 1) [Fuentes et al. 1994; Madrid et al. 1989; Salido et al. 1984; Soler et al. 1988; Madrid et al. 1993; Tuñón et al. 1993]. Con el tiempo, nos dimos cuenta de que los ritmos biológicos eran una propiedad intrínseca de la vida y como tal estaban presentes en todos los organismos, en todas sus células y en la práctica totalidad de sus funciones.

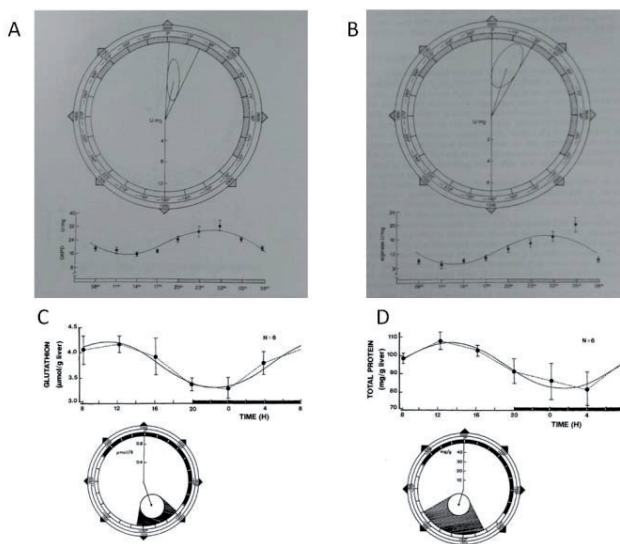


Figura 1. Diferentes ejemplos de ritmos circadianos descritos por vez primera en el hígado de la rata. A, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. B, arginasa. C, glutation. D, proteínas totales [reproducido de Soler et al., 1988].

1.2.-El ritmo de sueño-vigilia

Quizás el ritmo más evidente y que mayor impacto causa en nuestra vida cotidiana sea el de sueño-vigilia. Incomprensiblemente, la mayoría de los organismos complejos duermen a pesar del elevado riesgo que ello implica para su vida. Si nos centramos en los mamíferos, existen modos de dormir muy diferentes. Desde herbívoros como la jirafa con menos de 5 horas de sueño al día, hasta la zarigüeya americana con unas 20 horas diarias. La mayoría de las especies son polifásicas, duermen periodos cortos varias veces al día, otras, como los búhos o los humanos son mono o bifásicos con uno o dos periodos de sueño diarios. Algunas especies como los vencejos o los delfines pueden dormir solo con una mitad del cerebro. Las horas de luz

son las elegidas para dormir por los animales de hábitos nocturnos como lechuzas y búhos, mientras que la noche es la seleccionada para el sueño por los diurnos, como los humanos.

A pesar de la necesidad generalizada que muestran los animales y las personas para dormir, durante buena parte de la historia de la humanidad el sueño se ha considerado un fastidio y una pérdida de tiempo que nos alejaba de todo lo que sucedía durante las horas de vigilia. En el antiguo Testamento, y entre muchos poetas de la antigüedad, el sueño se emplea como metáfora de la muerte. El sueño se contrapone con el modo de vida de una sociedad competitiva, puesto que durante el mismo perdemos nuestra identidad y no somos ni consumidores ni productores. Napoleón, Margaret Tacher, o Donald Trump son ejemplos de personalidades que han hecho gala de dormir muy poco tiempo, aunque no estoy seguro de que hayamos ganado mucho con ello. Sin embargo, otros como Shakespeare o Miguel de Cervantes supieron ver las bondades de este aparente "tiempo perdido". Este último ponía en boca de Sancho Panza: *"el sueño es manjar que quita el hambre, agua que ahuyenta la sed, fuego que calienta el frío, frío que templó el ardor, moneda general con que todas las cosas se compran, balanza y peso que iguala al pastor con el rey y al simple con el discreto"*.

La sucesión de sueño y vigilia cada 24 horas conforma un ritmo circadiano, sin embargo, si ampliamos la ventana del sueño, podemos ver que este no discurre de un modo uniforme, sino que está estructurado en dos tipos de sueño, REM (de *Rapid Eye Movement*) y No-REM, y este último en tres fases, N1, N2 y N3. El paso de vigilia a fase N1 de sueño es muy inestable, durante su transición parece como si no estuviésemos dormidos, lo que popularmente es estar medio dormido o en "duermevela". Tras esta fase descendemos a la etapa N2, en la que el sueño es más profundo, aunque aún somos bastante reactivos a estímulos externos. Finalmente, entramos en la fase N3 o de sueño profundo, para pasados unos minutos deshacer rápidamente esta secuencia; sin embargo antes de despertar entramos en un sueño diferente, el sueño REM. Durante esta fase, nuestro cuerpo está completamente paralizado, mientras que el cerebro y los ojos están plenamente activos. Además, perdemos parcialmente el escudo térmico y la frecuencia cardiaca y respiratoria se vuelven irregulares. Con frecuencia, durante o al final del REM podemos despertar, nos recolocamos en la cama, nos percatamos del estado de nuestra vejiga de la orina y nos levantamos al aseo y, si prestamos un poco de atención, hasta podremos recordar lo que estábamos soñando. Tas este primer ciclo, que suele durar entre 90 y 120 min, suceden cuatro o cinco ciclos más de sueño, cada vez de menor profundidad y con mayor duración del REM (Figura 2). Por la mañana, justo después de levantarnos, casi nadie está totalmente despierto, ya que se necesitan de 60 a 90 minutos para recuperar plenamente la capacidad cognitiva tras el sueño nocturno, esto es lo que se conoce como inercia del sueño.

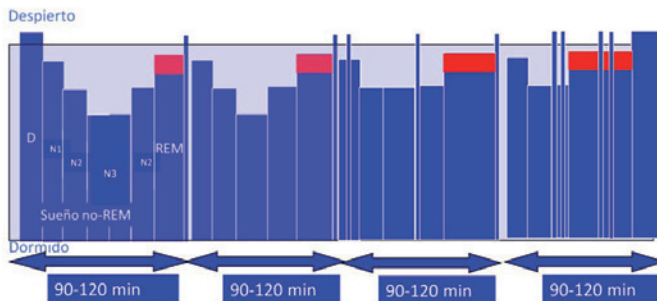


Figura2. Patrón de ciclos de sueño durante una noche completa. El sueño no-REM se compone de tres fases que de menor a mayor profundidad se denominan N1, N2 y N3. Por su parte el sueño REM (*Rapid Eye Movement*) se caracteriza por la atonía corporal, los movimientos oculares rápidos y las ensoñaciones vívidas. Cada ciclo de sueño tiene una duración comprendida entre 90 y 120 minutos. Una noche de sueño se compone de cuatro o cinco ciclos en los que progresivamente aumenta la duración del sueño REM y disminuye la profundidad del sueño no-REM [figura elaborada por Madrid JA 2019].

En los años ochenta del siglo pasado Alexander Bórbely y Serge Daan formularon el modelo de dos componentes para explicar la regulación del sueño y la vigilia en humanos [Daan et al. 1984]. Según este modelo, aún ampliamente aceptado, uno de los componentes, denominado homeostático actúa como el hambre de sueño, de modo que la presión del sueño crece cuanto más tiempo permanecemos despiertos. Pero para evitar que durmamos demasiado pronto durante el día, entra en acción el segundo componente, denominado circadiano. El NSQ, genera señales de alerta que en principio contrarrestan la presión homeostática del sueño que aumenta progresivamente a lo largo del día. Al comienzo de la noche estas señales se van debilitando, permitiendo que el sueño venza a la vigilia y que podamos pasar toda la noche sin despertar.

A pesar de que dormir mal tiene un profundo efecto en nuestra vida, ya que interfiere con la salud física y mental y causa serios daños psicológicos, hoy seguimos debatiendo sobre por qué es necesario dormir. Lo que sí es cierto que el sueño debe cumplir una función absolutamente vital, de lo contrario "*sería el mayor error cometido jamás por el proceso evolutivo*", tal y como declaró Alan Rechtschaffen, un prestigioso investigador del sueño.

Se han sugerido muchas funciones para cada tipo de sueño, entre las que destacan la reorganización sináptica, consolidación de la memoria, activación del sistema inmunológico, reparación celular y recientemente, la de servir para la limpieza cerebral. En 2013 se describió que durante el sueño se activa un mecanismo detoxificador cerebral, denominado sistema glinfático, que facilita el arrastre de productos tóxicos en el cerebro, como el péptido amiloide beta o alfa-sinucleína (Figura 3). La duración y profundidad del sueño permite que este sistema funcione óptimamente [Mendelsohn et al. 2013; Shokri-Kojori et al. 2018].

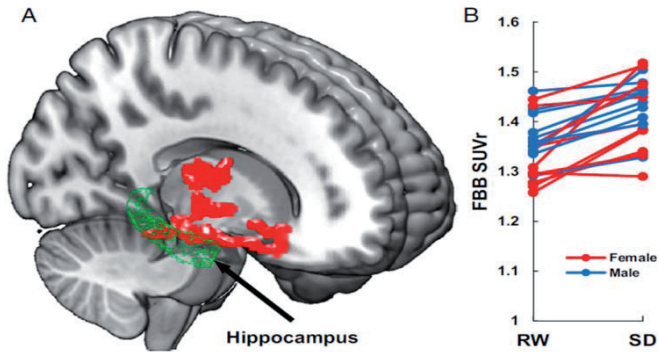


Figura 3. Acumulación de la proteína B-amiloide, detectada mediante PET en el cerebro de voluntarios sanos, en respuesta a la privación de sueño durante una noche (A). Los valores individuales de previos y tras la privación en hombres y mujeres se muestran en la gráfica de la derecha (B) [reproducido de Shokri-Kojori et al., 2018].

3.- EL SISTEMA CIRCADIANO

El sueño, no es más que uno entre los miles de ritmos circadianos que podemos encontrar en nuestro cuerpo. Así, si registramos cada cierto tiempo la temperatura corporal central encontramos que esta aumenta hacia la tarde noche, descendiendo durante el periodo nocturno. El cortisol, la hormona que nos prepara para el inicio de la actividad diurna, tiene un pico alrededor del despertar; la melatonina, la hormona de la noche, se eleva poco antes de ir a dormir y desciende al despertar; la presión arterial desciende durante la noche y muestra un patrón bimodal durante el día. En todos estos casos, no solo es importante que el ritmo tenga una cierta amplitud, sino que los máximos y mínimos de cada variable se sucedan ordenadamente y de acuerdo con la función que han de desempeñar, lo que se conoce como orden temporal interno [Madrid, 2006].

El conjunto de estructuras que generan y sincronizan los ritmos circadianos se denomina sistema circadiano y funciona como una enorme orquesta, donde cada ritmo está producido por un conjunto de músicos, con capacidad para tocar de forma autónoma, si bien el momento en el que cada uno entra en la sinfonía, es marcado por un director de orquesta (Figura 4).

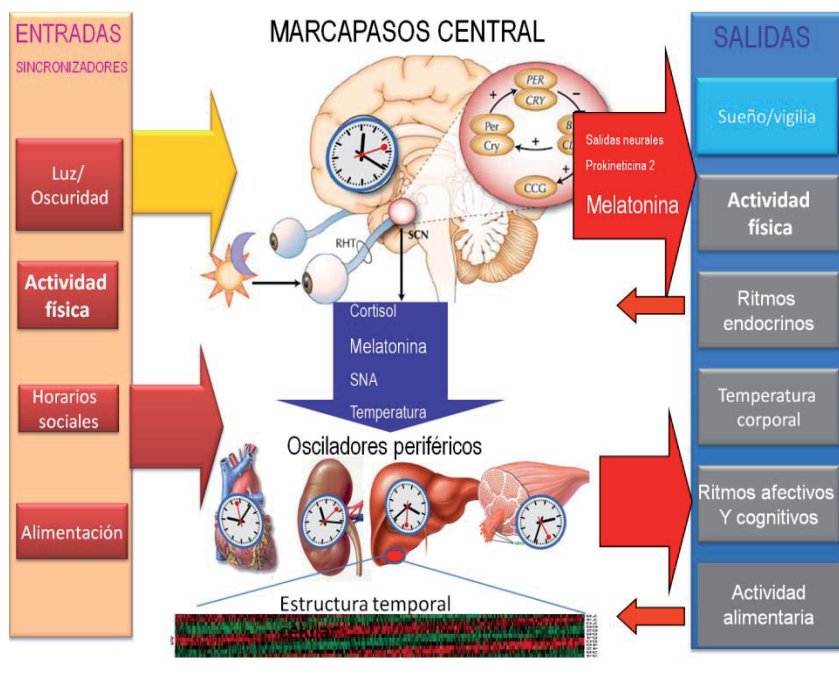


Figura 4. Esquema general de la organización del sistema circadiano. El marcapasos principal, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (NSQ), coordina la actividad de numerosos relojes periféricos localizados en tejidos y órganos. A su vez, cada célula muestra internamente un orden temporal preciso que determina la secuencia de expresión de diferentes genes de modo que las actividades enzimáticas se organizan de acuerdo con las necesidades metabólicas y funcionales de la célula. El NSQ y los relojes periféricos utilizan señales temporales periódicas del ambiente para su sincronización al ciclo natural de 24 horas. El sincronizador o *zeitgeber* más importante es: el ciclo luz-oscuridad y en menor medida los horarios regulares de actividad física, comidas y contactos sociales. A partir de la actividad de los diferentes relojes surgen los ritmos que podemos detectar en el organismo, incluyendo los ritmos de sueño-vigilia, ritmos endocrinos, metabólicos etc. El sueño, a pesar de ser una salida del sistema circadiano, se convierte en un modulador de las entradas sincronizadoras, especialmente cuando sus horarios se modifican voluntariamente [figura elaborada por Madrid JA., 2019].

En nuestro cuerpo, el director de orquesta del sistema circadiano son los núcleos supraquiasmáticos (NSQ), localizados en el hipotálamo [Moore & Eichler, 1972]. Los músicos son las células, tejidos y órganos como el hígado, riñón, corazón o músculo esquelético. El director de la orquesta envía señales humores como cortisol y melatonina, físicas como cambios de temperatura y nerviosas a través de vías selectivas del sistema nervioso autónomo, a los músicos, responsables últimos de la generación de cuantos ritmos podemos registrar en el organismo. Tanto el NSQ como los osciladores periféricos son relojes que se desajustan ligeramente con respecto a las

24 horas, por lo que continuamente han de sincronizar su fase mediante señales rítmicas externas, denominadas sincronizadores o *zeitgebers*. Entre estas señales, el ciclo de luz-oscuridad, el más estable de los ciclos ambientales hasta la invención de la luz eléctrica, es sin lugar a dudas el más importante. Sin embargo, sus efectos se ven potenciados por el resto de sincronizadores como son los horarios regulares de actividad física, de comidas y contactos sociales [Madrid, 2006].

3.1.-¿Por qué tenemos relojes?

Los relojes circadianos han estado presentes casi desde el mismo momento de la aparición de la vida sobre la Tierra. Es por ello que el mecanismo básico de funcionamiento del reloj molecular es muy similar en organismos tan alejados filogenéticamente como *Neurospora*, *Drosophila* o el ser humano. Además, uno de sus mediadores, la hormona melatonina, no ha cambiado desde el punto de vista bioquímico desde los primeros organismos hasta ahora, sugiriendo que los relojes y ritmos biológicos constituyen una propiedad intrínseca de los sistemas vivos. Este carácter ubicuo de los ritmos circadianos sugiere la pregunta ¿para qué sirven los relojes circadianos? ¿qué necesidad tienen los seres vivos de medir el tiempo?

Uno de los motores de la selección natural de los seres vivos ha consistido en la búsqueda incesante de independencia frente a la incertidumbre que genera un ambiente cambiante. En respuesta a esta presión selectiva, los organismos han desarrollado dos tipos de estrategias que les permiten mejorar su supervivencia. Una consiste en reducir la incertidumbre del entorno, bien modificando el ambiente, por ejemplo, mediante la realización de construcciones (colmenas, termiteros, madrigueras...), o bien mediante la movilidad, con el fin de buscar entornos menos inciertos. La segunda estrategia, probablemente más eficaz desde el punto de vista adaptativo, ha consistido en reducir la incertidumbre mediante el procedimiento de anticiparla. Para anticipar la incertidumbre, según el físico y divulgador científico Jorge Wagensberg, se han producido dos grandes avances, el desarrollo de la inteligencia, y la aparición de relojes biológicos. La inteligencia permite prever los acontecimientos de un futuro inmediato (como el cambio climático), mientras que los relojes permiten anticiparse a los cambios periódicos y previsible del ambiente como el día y la noche o las estaciones [Wagensberg, 2004].

Además de la anticipación, los relojes biológicos permiten que la vida alcance un grado de complejidad superior, mediante la ordenación temporal de los procesos biológicos y la sincronización de billones de células que conforman un organismo complejo, al igual que un sistema de semáforos evita el caos circulatorio ordenando el tráfico de una gran ciudad.

4.- EL TIEMPO INTERNO

Hasta hace relativamente poco tiempo, la idea de la existencia de relojes internos capaces de generar los ritmos circadianos de forma autónoma, no formaba parte del conocimiento aceptado por la comunidad científica. Sin embargo, si hubiésemos prestado atención a un artículo publicado por un astrónomo francés aficionado a la botánica, J.J. d'Ortus de Mairan a mediados del siglo XVII, el nacimiento de la Cronobiología se podría haber adelantado más de doscientos años. Su experimento es fácilmente replicable. Al observar que los folíolos de las hojas de la *Mimosa pudica*, se abrían durante el día y se plegaban durante la noche, se planteó si este movimiento foliar seguía pasivamente al sol o si por el contrario era de carácter endógeno. Aisló una planta en un cuarto oscuro y pudo comprobar que los movimientos foliares continuaban apareciendo y que seguían aproximadamente el ciclo solar a pesar de que la planta permanecía en oscuridad completa.

No fue hasta la década de los 80 cuando un médico y biólogo alemán, Jürgen Aschoff, investigador del Instituto Max Planck de Heidelberg, utilizando unos laboratorios construidos en antiguos bunkers de la segunda guerra mundial, replicó el experimento de la mimosa en humanos. Aisló a voluntarios durante días en ausencia de cualquier tipo de información temporal externa (sin relojes, ni acceso al exterior del laboratorio) y pudo demostrar que el ritmo de sueño y el de temperatura corporal se mantenían con periodos ligeramente diferentes de 24, dependiendo del individuo [Aschoff, 1978; Aschoff, 1993].

Este experimento, ha sido recientemente reproducido para un documental de la BBC (*Ten days in a nuclear bunker*) en el que ha participado nuestro laboratorio, aportando el dispositivo de medida de ritmos y sueño y las técnicas de análisis del tiempo biológico desarrollados por nosotros (Figura 5). Durante 10 días se mantuvo un voluntario aislado temporalmente en un bunker nuclear del Reino Unido [BBC-Windfilms 2018]. Al permanecer aislado de las señales de tiempo externas, los ritmos circadianos de nuestro voluntario pasarían a depender únicamente de su reloj circadiano. En esta situación, su sueño se retrasaba unos minutos cada día. Esto nos indica que su reloj biológico generaba ciclos más largos de 24 horas, en su caso de 24 h y 40 min. Sus ritmos volvieron a sincronizarse a un ciclo de 24 horas tras la exposición a varias señales sincronizadoras externas aplicadas a las 6 de la mañana hora local, entre las que se encontraban, el sonido de un despertador, una llamada telefónica y el encendido de la luz. A pesar de su aparente sencillez, un experimento como este demuestra las dos principales propiedades de los ritmos biológicos, su carácter endógeno, y su capacidad de sincronización por parte de señales de tiempo externas.

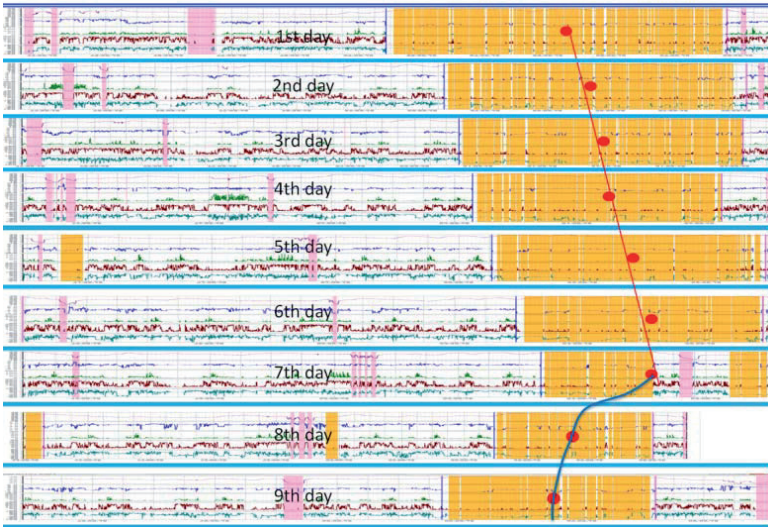


Figura 5. Registro del ritmo de sueño (bandas amarillas) y de temperatura periférica (puntos rojos) de un voluntario mantenido aislado de cualquier señal de tiempo externa en un búnker nuclear. Durante los primeros 6 días, el sujeto siguió los dictámenes de su propio reloj cerebral, durmiendo unos 40 min más tarde cada día. Su periodo endógeno (tau) fue más largo de 24 horas. A partir del 7º día fue despertado y expuesto a luz artificial brillante a partir de las 6 de la mañana. Los efectos sincronizadores de la luz y del despertar forzados progresivamente fueron sincronizando su sueño a los nuevos horarios. Colaboración Laboratorio de Cronobiología-Windfilms documentals BBC (<https://bbc.co.uk/programmes/b0bn5ys4>) [figura elaborada por Madrid JA., 2019]

4.1.- El reloj circadiano, un sistema multioscilariorio

La visión monolítica del sistema circadiano, basada en la actividad de un único reloj, hace tiempo que ha dado paso a una concepción basada en un sistema complejo y jerarquizado de múltiples relojes ampliamente distribuidos. Su comportamiento se asemeja mucho más a un conjunto de metrónomos colocados sobre una plataforma que les proporciona un cierto grado de acoplamiento. Cuando activamos cada metrónomo por separado, cada uno oscila con un ritmo diferente, por lo que al actuar conjuntamente se produce un molesto ruido continuo. Poco a poco, sus ritmos se acoplan y comienza a emerger un ruido periódico cada vez más nítido. Todos los metrónomos han acabado sincronizando su oscilación debido a la existencia de un cierto acoplamiento entre ellos. Esto mismo ocurre a lo largo de la vida con los diferentes osciladores que integran el reloj biológico cerebral (Figura 6). Tras el nacimiento, los diferentes grupos de neuronas del NSQ oscilan con un ritmo circadiano con fases diferentes, lo que produce el patrón ultradiano del recién nacido. Sin embargo hacia los seis meses, estos grupos de neuronas se acoplan entre sí, dando

lugar al patrón circadiano del adulto. Finalmente, con el envejecimiento avanzado, la pérdida de acoplamiento interno vuelve a producir una desincronización y un regreso al patrón ultradiano [Díez Noguera 2006].

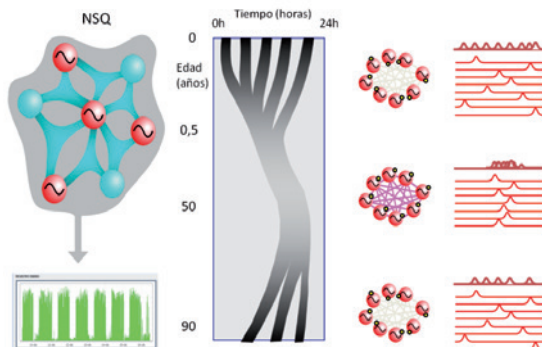


Figura 6. Proceso de maduración y envejecimiento del sistema circadiano a lo largo de la vida. Las salidas rítmicas del NSQ son el resultado de la interacción y acoplamiento de diferentes grupos (*clusters*) neuronales, cada uno de ellos con capacidad de mostrar un patrón circadiano en su actividad, con periodos ligeramente diferentes a 24 horas. Tras el nacimiento (arriba a la derecha), los distintos grupos oscilan independientemente, generando un patrón ultradiano (ritmos aparentes de unas pocas horas de periodo). Al madurar el sistema, los grupos de neuronas se acoplan progresivamente, comenzando a oscilar de forma sincrónica, manteniendo una relación de fase constante entre ellos y generando de este modo un patrón circadiano. Finalmente, con el envejecimiento avanzado, las neuronas vuelven a desacoplarse dando lugar a la pérdida parcial del patrón circadiano y su reemplazo por un ritmo ultradiano. [redibujado de Díez-Noguera, 2006].

4.2.- Genes y proteínas reloj

En la actualidad se sabe que todas las células del organismo poseen su propio reloj circadiano con independencia de que se trate de una neurona del NSQ, de un hepatocito o de una fibra muscular. Pero ¿qué es lo que les hace oscilar cada 24 horas? La respuesta se la debemos a los trabajos de tres cronobiólogos norteamericanos, Jeffrey Hall, Michael Rosbash y Michael Young, quienes desentrañaron los mecanismos básicos del reloj molecular circadiano (Figura 7). Durante la noche, dos factores de transcripción, conocidos como BMAL1 (receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos) y CLOCK (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) mediante su unión a secuencias E-box inducen la expresión de unos genes reloj, conocidos como *PER* (*PER1*, *PER2*, *PER3*) y *CRY* (*CRY1*, *CRY2*). A lo largo de la noche los niveles de proteínas *PER* y *CRY*, que espontáneamente tienden a dimerizar, van aumentando. Hacia el final de la noche, los heterodímeros traslocan al interior del núcleo y desacoplan BMAL1 y CLOCK, cesando la expresión y síntesis de *PER* y *CRY*. Al final del día, la degradación de los dímeros *PER-CRY* por la actuación de la enzima caseinquinasa

El, permite que se inicie un nuevo ciclo. Este bucle de retroalimentación tiene un periodo cercano a las 24 horas, sin embargo, cualquier alteración en algunos genes reloj puede producir individuos con periodos mucho más cortos o más largos de 24 horas. Por ejemplo, la activación de la enzima caseinkinasa El induce relojes con periodos más cortos de 24 horas y su inactivación parcial periodos más largos de 24 horas.

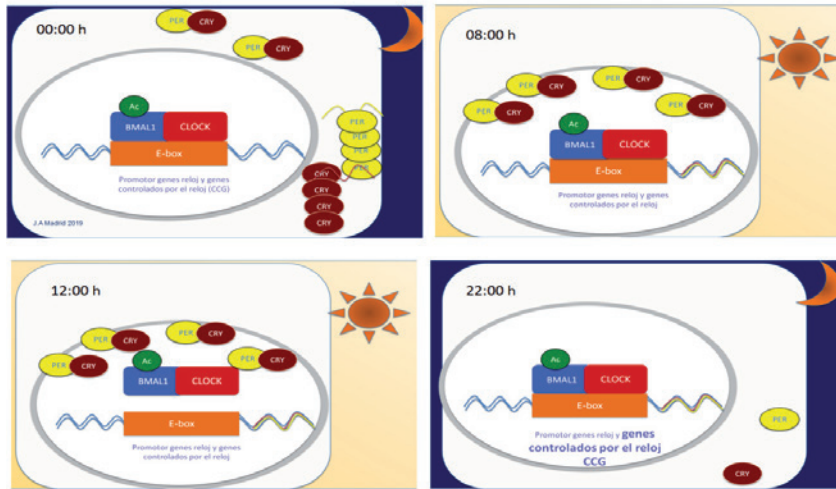


Figura 7. Esquema del funcionamiento del reloj molecular circadiano. Durante la noche(00:00h) se activa la expresión de genes *PER* y *CRY* como consecuencia de la unión de los factores de transcripción *BMAL1* y *CLOCK* a secuencias E-box. Al llegar el día (08:00 h) los dímeros *PER-CRY* traslocan al interior del núcleo y desacoplan a *BMAL1* y *CLOCK* inhibiendo su propia expresión (12:00 h). Al final del día, la degradación de *PER-CRY* permite de nuevo la unión de *BMAL1-CLOCK* y el comienzo de un nuevo ciclo. *BMAL1-CLOCK* también favorecen la expresión rítmica de un gran número de genes (10-30% del genoma celular), los genes controlados por el reloj (CCG, *clock controlled genes*) [Horacio de la Iglesia 2006; figura elaborada por Madrid JA., 2019].

La importancia de este reloj molecular no se limita al sistema circadiano, ya que además de producir ritmos en *PER* y *CRY*, *BMAL1* y *CLOCK* actúan promoviendo la expresión rítmica de un gran número de genes denominados en su conjunto CCG (*clock controlled genes*) o genes controlados por el reloj. La proporción de CCG varía entre tejidos, pero alrededor del 10 al 30% del genoma celular se expresa rítmicamente bajo el control del reloj molecular circadiano. Una particularidad interesante de esta activación rítmica es que no se produce en el mismo momento en todos los CCG sino que se distribuye a lo largo de las 24 horas, agrupándose las fases de los genes que comparten funciones similares [Miller et al. 2007]. Esta precisa organización temporal dentro de cada célula, sin duda abrirá el campo a una nueva Medicina, la Medicina temporal, en la cual los fármacos se administrarán en el preciso momento en el que sus proteínas diana se encuentren en el estado óptimo para promover su modificación

o, incluso, permitirá diagnosticar enfermedades de etiología poco clara y cuyo origen se deba a una alteración en las fases de estos ritmos.

5.- EL TIEMPO AMBIENTAL

Hace 400 millones de años, el día terrestre apenas superaba las 22 horas. Y por esa misma razón, el año no tenía 365 días, sino 400. Si nos proyectamos hacia el futuro, los días durarán cada vez más, y los años tendrán menos días, pero no se preocupen, esto no les va a afectar. El día solar se ha alargado a razón de 1,7 milisegundos por siglo. Sin lugar a duda, la duración del día y la noche y la del año han sido los dos ciclos ambientales más precisos que ha conocido la vida desde la aparición de las primeras formas microbianas hace 3.700 millones de años. Este marco rítmico tan estable favoreció la aparición de relojes biológicos. Sin embargo, la invención en 1878 de la primera lámpara incandescente y el abuso de la luz eléctrica a escala planetaria, está reduciendo la oscuridad y la noche a su mínima expresión. Hoy, son muchas las regiones del planeta en las que la contaminación lumínica ha acabado con la noche, el contrapunto natural al día, que tan necesaria es para la sincronización de los relojes biológicos.

El ciclo de luz-oscuridad natural, no solo es necesario para la sincronización de los ritmos circadianos, las especies animales y vegetales utilizan el fotoperiodo, o relación entre el día y la noche para conocer la época del año en la que se encuentran y, en consecuencia, programar actividades como la floración, migración, hibernación o reproducción, de modo que ocurran en los momentos más favorables para su supervivencia. La pérdida de la noche les está privando de su principal calendario. Si a la contaminación lumínica, unimos el calentamiento global, nos encontramos con un problema ecológico añadido y de consecuencias imprevisibles, que es el de la desincronización entre los ciclos vitales de las diferentes especies. Por ejemplo, el retraso o adelanto de la eclosión de una oruga cuando aún no está disponible la planta de la que se alimenta o de los insectos que constituyen la base de la dieta de un ave, puede afectar muy seriamente su supervivencia.

5.1.- El tiempo entra por los ojos

Ciñéndonos al sistema circadiano, el ciclo natural de luz oscuridad es la señal externa necesaria y suficiente para sincronizar los ritmos de 24 horas. Como demuestran los estudios en personas ciegas, el resto de los sincronizadores como son los horarios de comidas, contactos sociales o actividad física, por sí solos, son insuficientes para sincronizar el sistema circadiano en su conjunto. La Cronobiología,

ha tardado casi cincuenta años en dar la razón a Julio Cortázar, quien en sus Historias de Cronopios y Famas escribió: "el tiempo entra por los ojos, y eso lo saben todos".

La capacidad sincronizadora de la luz fue objeto de muchas investigaciones a finales de los 80. En mi caso, en una conversación informal, en la cafetería de la Facultad de Veterinaria de Extremadura, Francisco Martín, en aquel momento profesor de matemáticas, me preguntó ¿qué sucedería sin viviésemos con días diferentes a las 24 horas? Años más tarde, esa pregunta seguía rondando mi cabeza de modo que, primero en Extremadura y más tarde en Murcia, nos planteamos confrontar al reloj biológico a una situación experimental que nunca se había dado en la naturaleza, exponer a los animales, a ciclos de luz oscuridad simétricos, esto es con el mismo número de horas de luz que de oscuridad y de una duración diferente de las 24 horas. ¿Cómo respondería el tiempo interno ante este reto planteado por el tiempo externo ambiental? Modificamos el día desde 22 a 28 horas como si tratásemos de vivir en otros planetas (Figura 8). Para ello utilizamos dos planteamientos, uno en el que los días se alargaban en un caso o acortaban en otro, 10 min cada día; en el otro diseño, los animales vivían durante meses bajo días estables pero diferentes de 24 horas [Madrid et al. 1998].

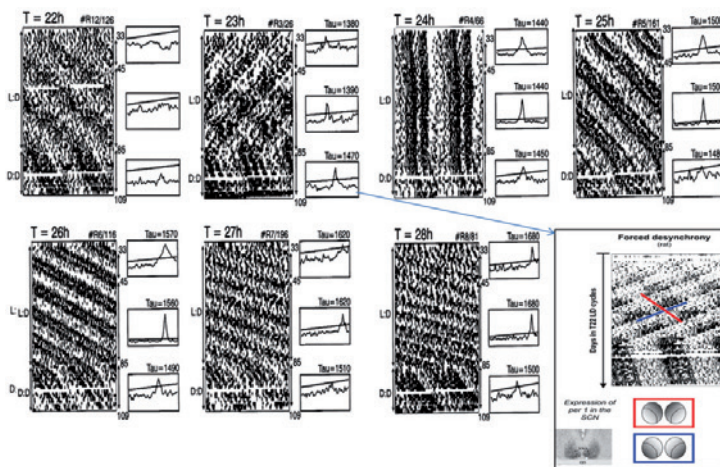


Figura 8. Doble gráfica (actograma) que muestra la actividad alimentaria de ratas mantenidas bajo ciclos de luz oscuridad simétricos de diferentes periodo, desde 22 horas hasta 28 horas. A partir del día 85 de edad (marcado a la derecha del actograma) los animales se mantuvieron en condiciones de oscuridad continua (DD) para poner en evidencia sus ritmos en curso libre (endógenos). A la derecha de cada actograma se representan los periodogramas correspondientes. Los animales expuestos a 23 horas muestran dos ritmos, uno de 23 horas (1380 min), sincronizado por el ciclo luz oscuridad y otro en curso libre, siguiendo su marcapasos endógeno. Esta disociación del ritmo circadiano en dos componentes parece deberse al diferente comportamiento de la zona ventrolateral del NSQ que sigue a la luz y del dorsomedial que actúa como marcapasos autónomo (recuadro inferior derecha).[Madrid et al.,1998; De la Iglesia et al., 2004].

Al forzar el reloj biológico a vivir días progresivamente más cortos que 24 horas, encontramos que por debajo de las 22 h y 10 min los animales se desentendían del ciclo ambiental y seguían el dictado de su reloj interno. En el caso del alargamiento progresivo del día, los animales dejaban de seguir el ciclo de luz-oscuridad a partir de las 26 h y 45 min. El sistema circadiano se puede forzar hasta unos límites fuera de los cuales es incapaz de seguir. Por vez primera teníamos una idea clara de cuáles eran los límites de sincronización del sistema circadiano. Trasladado a los humanos, definitivamente no podríamos vivir en ningún planeta del sistema solar sin manipular el ciclo ambiental, excepto en Marte cuyo día natural es de 24 h y 37 min, lo que se encuentra perfectamente dentro de los márgenes de sincronización humana.

Además, observamos que, en la proximidad de esos límites, se produce una situación muy interesante y única: el reloj biológico se podía dissociar en dos componentes, uno que seguía el ciclo ambiental y otro que discurría en curso libre, con un periodo diferente e independiente del anterior (Figura 8). La explicación neurofisiológica de estos dos componentes fue abordada por el grupo de Horacio de la Iglesia de la Universidad de Washington [De la Iglesia et al. 2004], que demostró que el componente en curso libre era dependiente de la parte ventromedial del NSQ (neurotransmisor AVP), mientras que el componente que seguía el ciclo de luz oscuridad, dependía del área ventrolateral (neurotransmisor VIP), que era quien recibía la proyección directa de fibras de la retina [Golombek & Rosenstein, 2010]. El acoplamiento entre ambas áreas únicamente se pudo romper cuando se llevó al sistema circadiano a las proximidades de sus límites de encarrilamiento (Figura 9).

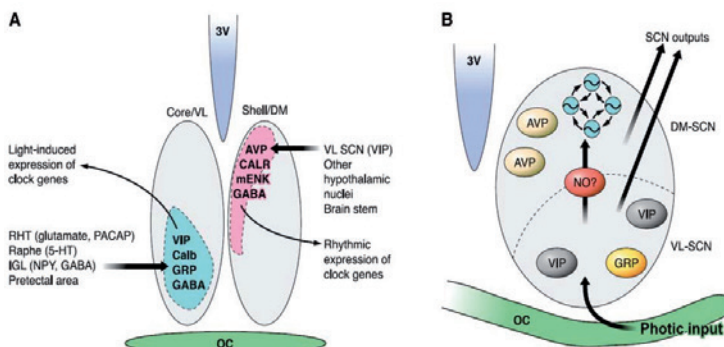


Figura 9. Subdivisiones funcionales y neuroquímicas de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ). El NSQ izquierdo muestra los mediadores neuroquímicos de la porción ventrolateral de los núcleos. Las neuronas que expresan los genes reloj en respuesta a la luz están directamente inervadas por el tracto retinohipotalámico (RHT), los núcleos del rafe y el IGL. El NSQ derecho muestra los neurotransmisores que se encuentran en la porción dorsomedial, un área donde los genes reloj se expresan rítmicamente. Reciben inervación del NSQ ventrolateral y otras áreas hipotalámicas. 3V, tercer ventrículo; OC, quiasma óptico; IGL, fascículo intergeniculado; VL, ventrolateral; DM, dorsomedial; VIP, polipéptido intestinal vasoactivo; Calb, calbindin; GRP, péptido liberador de gastrina; AVP, arginina vasopresina; CALR,

calretinina; MENK, met-enkefalina. B: acoplamiento entre las regiones ventrolateral y dorsomedial del NSQ. Las neuronas ventrolaterales responden a la luz y transmiten el mensaje fótico a la porción dorsal de los núcleos. Un candidato para este acoplamiento es el óxido nítrico (NO), un mensajero transcelular. Después de eliminar el NO extracelular, no hay cambio de fase inducido por la luz ni expresión de c-Fos en el SCN dorsal [reproducido de Golombek & Rosenstein, 2010].

Cuando un investigador lleva años trabajando en un campo de la ciencia, a veces ocurren hallazgos inesperados ante los cuales se ha de estar preparado para su aceptación. La serendipia se cruzó en nuestro camino en más de una ocasión. La primera vez fue cuando durante el doctorado de Javier Sánchez Vázquez [Sánchez-Vázquez, 1995], al estudiar el comportamiento alimentario de la lubina, nos encontramos con un fenómeno del cual nunca antes habíamos tenido información, unas lubinas podían mostrar un comportamiento alimentario propio de una especie nocturna, mientras que otras, en el mismo grupo experimental, eran completamente diurnas (Figura 10). Lo más sorprendente fue comprobar que un mismo animal podía invertir su comportamiento en un sentido u otro en solo uno o dos días. En condiciones ambientales naturales, la lubina invertía su comportamiento diurno a nocturno durante los meses fríos de invierno, dejando prácticamente de comer durante el día.

Años más tarde, volvimos a encontrarnos con el mismo fenómeno en el *Octodon degus*, una de las pocas especies diurnas entre los roedores. Cuando los degus tenían acceso a una rueda giratoria, unos animales eran diurnos mientras otros invertían su comportamiento a nocturnos, siguiendo una dinámica similar a la encontrada en la lubina. Al profundizar en este tema comprobamos que el ritmo de expresión de uno de los genes reloj en el NSQ, el gen *PER2* era similar en nocturnos y diurnos, por lo que el mecanismo de la inversión de comportamiento no radicaba en el reloj, sino en algún lugar "aguas abajo" al NSQ (Figura 10) [Otálora et al, 2013; Vivanco et al. 2007].

La capacidad de la luz para adelantar o retrasar el reloj biológico, se fundamenta en una propiedad muy interesante del sistema circadiano, su capacidad de responder de forma diferente según sea el momento del día o la noche en el que recibe la luz. Esto se conoce con el nombre de curva de respuesta de fase a la luz. Así, en condiciones controladas de laboratorio, la luz que recibimos a partir de los 2/3 del periodo de sueño, o tras el despertar adelanta el reloj y nos hará acostarnos y levantarnos antes. Por el contrario, la luz, cerca del momento de ir a dormir o hasta los 2/3 del sueño, retrasa el reloj circadiano y hará que nos despertemos y durmamos más tarde [Burgess et al., 2002]. Estos efectos de la luz pueden estudiarse fuera del laboratorio mediante la utilización de un dispositivo ambulatorio desarrollado por nuestro grupo de Cronobiología y del cual hablaré más adelante.

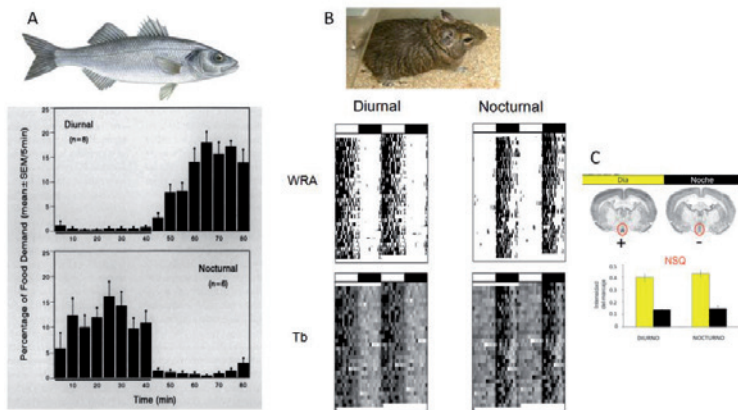


Figura 10. Inversiones del patrón nocturno/diurno en dos especies distintas, la lubina (*Dicentrarchus labrax*) (A) y el degu (*Octodon degus*) (B). Tanto el comportamiento alimentario como la actividad motora y el ritmo de temperatura mostraban patrones opuestos en animales de la misma especie estudiados en la misma época del año. Además, un mismo animal podía invertir espontáneamente su comportamiento en uno o dos días. de comportamiento. Al menos en el degu, esta capacidad de invertir sus ritmos no parecía deberse a un cambio en el NSQ como lo demuestra que animales diurnos y nocturnos comparten el mismo patrón de expresión de genes reloj (C) [redibujado de Otalora et al., 2013 (C); Sánchez Vázquez et al., 1995 (A); Vivanco et al., 2010 (B)].

5.2.- Un pigmento en la piel de una rana

Hace años que los cronobiólogos sabíamos que el sistema circadiano de algunos individuos ciegos podía responder a la luz, por ejemplo mostrando claras respuestas inhibitorias de su melatonina o manteniendo una aceptable sincronización a las 24 horas, todo ello a pesar de que no mostraban conscientemente capacidad alguna para la visión de imágenes o colores. Al profundizar en esta aparente paradoja, se encontró que un conjunto de respuestas neurofisiológicas también eran independientes del sistema formador de imágenes, como el nivel de alerta, contracción pupilar e inhibición del sueño, entre otras. La vía fótica, no visual, partía de la retina y viajaba por el tracto retinohipotalámico hasta alcanzar el NSQ y otras áreas cerebrales [Bonmati-Carrión et al. 2014].

Años más tarde, en 1998, un pigmento hallado por Provencio en la piel de una rana dio la clave para entender estos efectos no visuales de la luz [Provencio et al. 1998]. Se trataba de la melanopsina, un fotopigmento especialmente sensible a la luz azul con un máximo de excitación entre los 460 y 480 nm. Dos años más tarde se encuentra esta misma molécula en la retina humana [Provencio et al. 2000], y en 2002, Berson localiza la melanopsina en unas células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (ipRGC) que se conectan por el tracto retinohipotalámico con el NSQ

[Berson et al. 2002]. A partir de aquí, los hallazgos básicos y las aplicaciones relacionadas con la fotorrecepción circadiana no han cesado de sucederse.

A la luz de estos descubrimientos, podemos considerar que la retina dispone de cinco canales de información que cubren la totalidad del espectro luminoso: visión del color azul, verde y rojo mediada por conos, visión escotópica mediada por bastones y visión circadiana o melanópica detectada por las células ipRGC. Los cuatro primeros canales son conscientes y formadores de imágenes, mientras que el último canal es un detector del nivel de luz [Bonmati Carrión et al. 2014].

Desde un punto de vista práctico, los efectos de la luz sobre el sistema circadiano humano los podemos medir mediante dos procedimientos complementarios, el de la inhibición de la secreción de melatonina, y la detección de la respuesta pupilar a la luz.

5.3.- La oscuridad química. Melatonina

La melatonina es una vieja molécula, producida por la glándula pineal y también por numerosas células, tejidos y órganos repartidos por todo el cuerpo como linfocitos, retina, tracto digestivo, etc. Su síntesis se inicia a partir del aminoácido triptófano con la intervención de la enzima triptófano hidroxilasa. Durante el día la ruta biosintética se detiene con la formación de serotonina y esta continúa durante la noche con su conversión en melatonina.

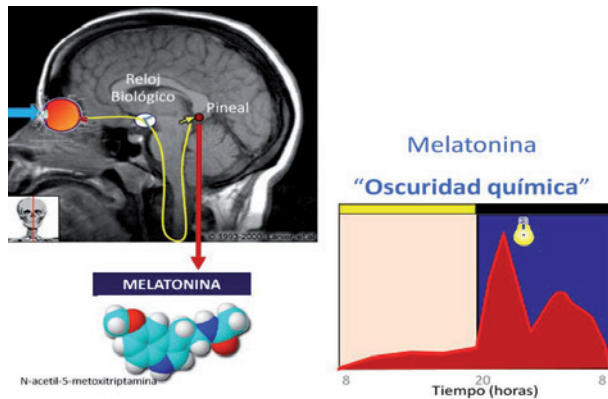


Figura 11. La melatonina plasmática (N-acetil-5-metoxitriptamina), derivado del aminoácido triptófano y de la serotonina, es producida por la glándula pineal en respuesta a la activación simpática procedente del NSQ a través de una vía polisináptica que relea en el ganglio cervical superior. La síntesis de melatonina pineal se activa durante la noche subjetiva del NSQ, sin embargo, la iluminación nocturna ejerce efectos inhibidores que dominan sobre la activación del NSQ [figura elaborada por Madrid JA., 2019].

El regulador de este paso biosintético es el NSQ, que cuando llega su noche subjetiva, activa la AANAT (Arilalquilamina N-acetiltransferasa), enzima clave de la conversión de serotonina en melatonina [Hardeland et al. 2012]. En el líquido cefalorraquídeo y en la sangre de los vertebrados la melatonina aparece únicamente por la noche y sus niveles son casi indetectables durante el día. Sin embargo, para que tenga lugar su síntesis es condición necesaria, pero no suficiente que exista oscuridad (Figura 11).

El origen de esta molécula, altamente conservada, se remonta al inicio de la vida (Figura 12). En la actualidad solo existe un tipo de melatonina que es idéntica en un alga unicelular, en un saltamontes o un humano. Su función inicial parece ser que fue la de servir como un potente antioxidante, más tarde aparecen sus funciones inmunomoduladoras, y hace unos 500 millones de años se incorporó como pieza clave del reloj biológico. Mucho más recientemente, hace aproximadamente unos 250 millones de años, fue cuando comenzó a desempeñar funciones relacionadas con el sueño y oncostáticas [Zhao et al. 2019].

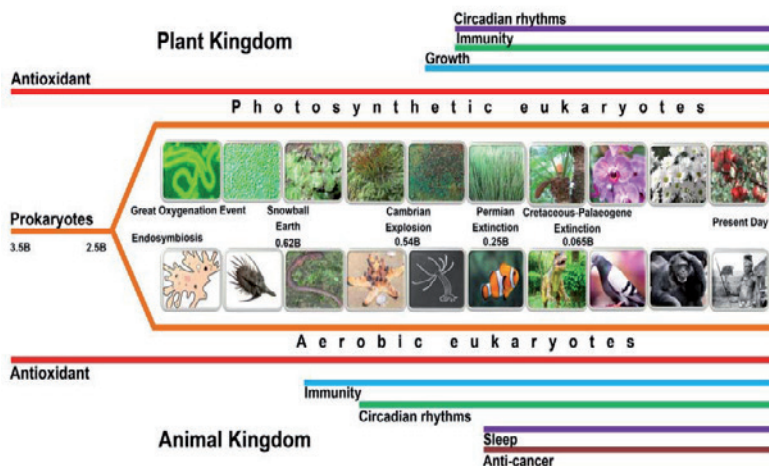


Figura 12. Posible evolución de algunas funciones de la melatonina. La melatonina, previsiblemente, apareció inicialmente en bacterias con el propósito de mitigar el estrés oxidativo, es decir, como un antioxidante (línea roja). Cuando las bacterias fueron fagocitadas por los primeros eucariotas, se desarrolló una asociación mutuamente beneficiosa con sus anfitriones y evolucionaron a mitocondrias y cloroplastos. Por lo tanto, se puede hipotetizar que las mitocondrias y los cloroplastos de todas las especies que han existido o existen en la actualidad producen melatonina. Esta presunción es avalada por hallazgos recientes que muestran que estos orgánulos, en muchos casos, poseen la maquinaria sintética necesaria para generar melatonina. El papel de la melatonina como un antioxidante en estos orgánulos es de gran importancia ya que son lugares de mayor producción de radicales libres. Otras líneas de colores, permiten identificar otras funciones de la melatonina, como la de formar parte de la

maquinaria del reloj circadiano, regulación del sueño y efectos oncogénicos. La "B" que sigue a los números se refiere a "miles de millones de años atrás" [reproducido de Zhao et al., 2019]

Como ya se ha mencionado anteriormente, la melatonina es inhibida por la luz, si bien el grado de inhibición va a depender de la duración, momento, intensidad, distribución espacial y espectro de la luz. Los humanos son altamente sensibles a la luz del atardecer. En concreto, la exposición a una fuente de luz de <30 lux, que es inferior a la típica iluminación interior nocturna y a la luz emitida por dispositivos electrónicos, produce una supresión del 50% de la melatonina. Además, se ha encontrado una gran variabilidad (>50 veces) en la sensibilidad a la luz, lo que podría explicar la existencia de diferentes grados de vulnerabilidad e impacto sobre la salud humana de la luz nocturna (Figura 13) [Phillips et al. 2019].

Si mantenemos todos los parámetros constantes y modificamos únicamente el espectro de la luz, podemos observar que son las longitudes de onda azules, entre 460 y 490 nm, las más inhibitorias, precisamente las que son detectadas por las células ganglionares melanopsínicas de la retina.

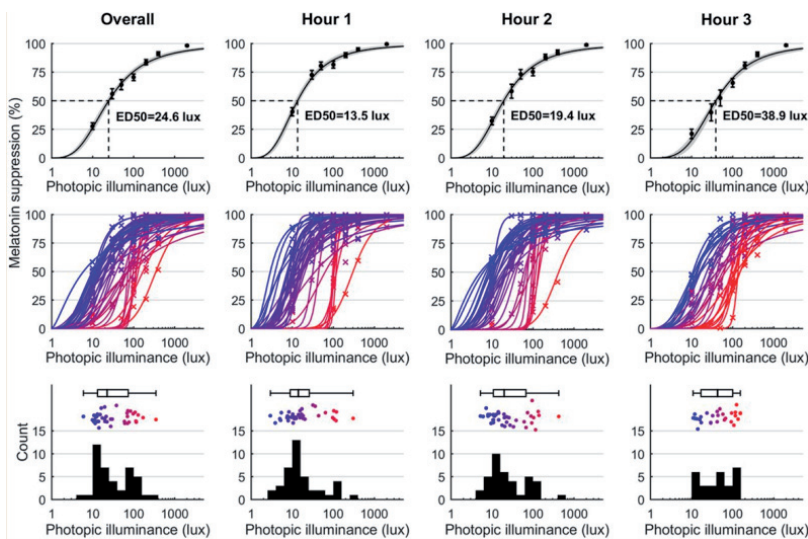


Figura 13. La supresión de la melatonina por la luz depende de la intensidad y del momento del ciclo circadiano y exhibe grandes diferencias interindividuales. La fila superior de gráficas muestra la dosis-respuesta de la inhibición de melatonina a diferentes iluminancias (lux) para todas las condiciones experimentales y para 1, 2 y 3 horas tras el DLMO (*dim light melatonin onset*). La fila intermedia muestra las diferentes curvas individuales de inhibición y la de abajo el número de sujetos con su ED50 en relación con el nivel de iluminancia. Obsérvese que la ED50 media tiene lugar a intensidades de luz muy bajas, menores de 40 lux y que la ED50 aumenta a medida que la secreción endógena de melatonina es más elevada (nº de horas tras DLMO [reproducido de Phillips et al., 2019].

Curiosamente, la luz solar, muestra un cambio en su calidad espectral a lo largo del día. Al alba es una luz neutra que facilita el cese de la síntesis de melatonina tras el despertar. La luz del mediodía es muy rica en azul, por lo que es la más potente sobre el sistema circadiano; finalmente, al atardecer la luz crepuscular es la más cálida y con menor poder inhibitor sobre la melatonina. Esta dinámica natural en la que se modulan la intensidad y el espectro según las horas del día, es lo que se denomina luz circadiana y a diferencia de la luz de igual intensidad y espectro para el día y la noche que utilizamos en la actualidad, está llamada a su implantación en un futuro muy próximo.

5.4.- Pupilometría, una ventana abierta al reloj circadiano

Para poder medir de un modo rápido y no invasivo la respuesta del sistema circadiano a la luz, recientemente en nuestro laboratorio hemos adaptado una técnica conocida como pupilometría que nos ha permitido abrir una ventana directa al reloj circadiano. Básicamente consiste en dar un pulso de luz de corta duración y de un espectro conocido a un ojo y registrar mediante una cámara ultrarrápida la contracción de la pupila contralateral. La dinámica de contracción y posterior recuperación del diámetro pupilar permite individualizar la fotorrecepción circadiana y cuantificar la sensibilidad del NSQ a dicha luz (Figura 14). La contracción pupilar es tanto mayor cuanto más nos acerquemos a la zona de sensibilidad de la melanopsina, entre los 460 y 490 nm [Bonmati Carrión et al., 2018]. Sin embargo, lo más sorprendente y novedoso fue encontrar que la respuesta pupilar a la luz azul nos informa del funcionamiento del sistema circadiano y del sueño del sujeto. La mayor respuesta pupilar a la luz azul se asoció a un cronotipo vespertino, a ritmos de menor amplitud y a peor calidad de sueño [Bonmati Carrión et al., 2016]. Aún hoy seguimos sin saber cómo un pulso de luz de un segundo de duración pueda aportar tanta información sobre un sistema tan complejo como el circadiano.

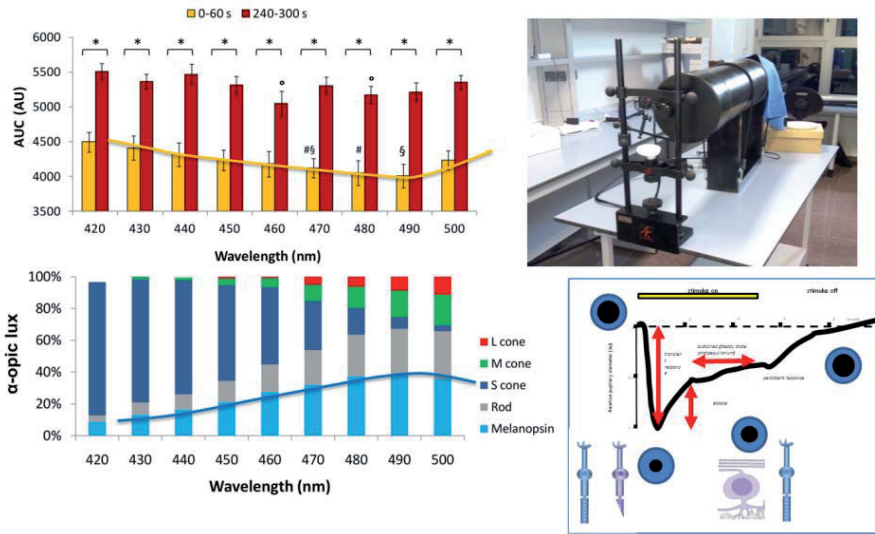


Figura 14. Relación entre la contracción pupilar y la longitud de onda de un pulso de luz generado por un pupilómetro (fotografía arriba a la derecha). La mayor contracción pupilar (gráfico superior izquierda) ocurre en respuesta a longitudes de onda azules (480-490 nm) [reproducido de Bonmati Carrión et al., 2018]

5.5.- Una luz invisible para el reloj

Como hemos comentado anteriormente, la luz durante la noche, especialmente si es rica en azul, engaña al reloj biológico enviando la falsa señal de que aun es de día y es pronto para dormir, promoviendo una privación crónica de sueño en las sociedades desarrolladas. ¿Significa esto que si queremos dormir más y mejor hemos de renunciar a las ventajas de la luz artificial y volver a la luz de una vela? Está claro que ni queremos ni podemos. Nuestro laboratorio se planteó si era posible encontrar una forma de iluminar la noche que fuese invisible para el sistema circadiano, pero que a la vez permitiese mantener una buena discriminación de colores, necesaria en muchos casos en trabajos nocturnos. La solución vino de la mano de la tecnología LED. Podíamos generar una luz para la noche eliminando el azul comprendido entre 460 y 480 nm pero manteniendo otras longitudes de onda. La luz diurna, por el contrario, sí debería incluir estas longitudes de onda. Tras largos experimentos pudimos demostrar que un roedor diurno chileno, el *Octodon degus* podía sincronizar sus ritmos a un ciclo de luz en el que cada 12 horas se alternaba la luz de día y la de noche, ambas perfectamente igualadas en su flujo fotónico [Bonmati Carrión et al. 2017]. Además, comprobamos que los pulsos de luz nocturna no producían la activación de las

neuronas del NSQ; hecho que si ocurría con la luz diurna (Figura 15). Esta forma de sintetizar luz circadiana fue objeto de una patente, actualmente licenciada.

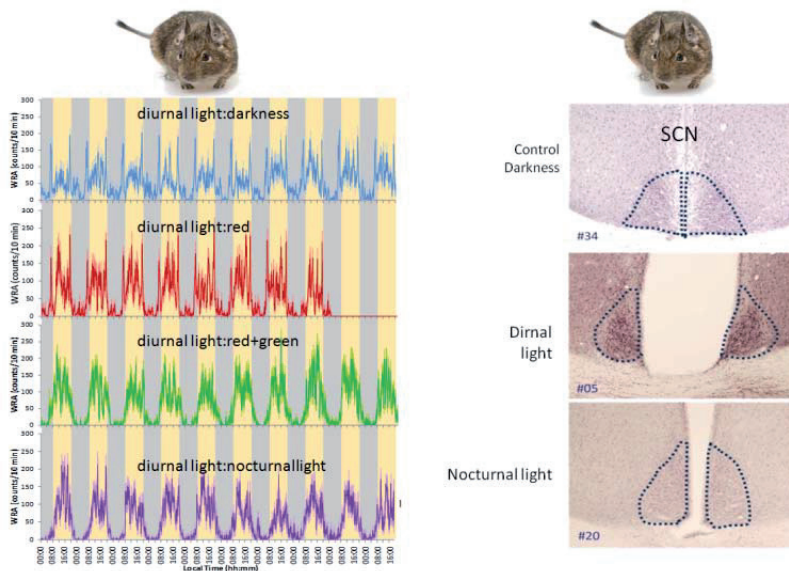


Figura 15. Ritmos de actividad locomotora en rueda giratoria (izquierda, WRA) y respuesta de los núcleos supraquiasmáticos a un pulso de luz (derecha) de un roedor diurno, el *Octodon degus*. WRA promedio a lo largo de diez días bajo los diferentes ciclos de luz-oscuridad: en color azul 12 horas de luz de día: 12 horas de oscuridad; en color rojo 12 horas de luz de día:12 horas de luz roja; en color verde 12 horas de luz de día:12 horas de luz roja+verde; en color morado 12 horas de luz de día: 12 horas de luz roja+verde+violeta. Las columnas grises y amarillas indican periodos nocturnos y diurnos, respectivamente. Imagen derecha: fotomicrografías representativas que muestran la inmunorreactividad de c-Fos en los núcleos supraquiasmáticos (SCN) de degus en cada condición experimental: animales control, que no recibieron pulso de luz (oscuridad), y después de 1 hora de un pulso de luz en CT16 (circadian time 16) con luces RGB (luz de día) o RGV (luz de noche). El área del SCN está delimitada por líneas de puntos. Obsérvese como el pulso de luz nocturna no produce activación neuronal en los SCN [reproducido de Bonmati-Carrión et al.,2017].

6.- EL TIEMPO SOCIAL

Además del tiempo interno, generado por el reloj circadiano y el tiempo ambiental dependiente del ciclo luz-oscuridad, existe un tercer tiempo, el social, que está impuesto por el horario oficial y los horarios de trabajo y de ocio. Si bien este tiempo no ha sido una invención reciente, hasta hace poco no había planteado ningún conflicto con los otros dos tiempos. Fundamentalmente, porque los horarios de trabajo se adaptaban al tiempo interno y este, a su vez, al tiempo ambiental. Sin

embargo, a finales del siglo XVII, con la invención de la máquina de vapor y el advenimiento de la revolución industrial en Inglaterra, los trabajadores se vieron obligados a cubrir mediante turnos de trabajo las 24 horas del día. A partir de este momento, la hora oficial y el tiempo social de origen laboral cobran toda su importancia y devienen en un nuevo tiempo potencialmente disruptor.

6.1.- Relojes y calendarios

Desde la más remota antigüedad el ser humano ha querido controlar el tiempo, conocer en qué momento se encontraba, inicialmente para adelantarse a las migraciones de los animales con fines de caza y más tarde para organizar las tareas agrícolas o las actividades propias del hogar. Conocer el tiempo diario y anual mediante relojes y calendarios nos ha dado previsión, orden y eficiencia.

No sabemos cuando aparecieron los primeros relojes y calendarios, lo cierto es que a nuestros ancestros les habría bastado con observar la sombra de un tronco vertical o de un obelisco para saber el momento del día y la época del año en el que se hallaban. Curiosamente, si atendemos a los restos arqueológicos, no fueron los relojes diarios sino los calendarios los primeros en desarrollarse, conocer la época del año, era más importante que saber la hora del día. Esta última, bastante fácil de determinar simplemente observando la altura del sol en su recorrido diario.

La longitud de la sombra al mediodía permitía conocer la época del año con precisión. Así, en el solsticio de verano, la sombra proyectada era la más corta del año, al contrario de lo que ocurría en el solsticio de invierno. Podemos encontrar calendarios astronómicos muy sofisticados en diferentes partes del mundo como en Stonehenge, al norte de Salisbury, en Inglaterra. El día más largo del año, la luz solar se filtra a través de unas piedras y se proyecta en un altar. Estos calendarios podrían haber servido para organizar la concentración de tribus en una época concreta del año, favoreciendo los ritos e intercambios sociales. Reminiscencias de las celebraciones asociadas a esos días especiales, son las actuales fiestas del fuego, correspondientes al solsticio de verano, San Juan en la cultura cristiana o las fiestas de exaltación femeninas y del yin en China. Del mismo modo el recuerdo del solsticio de invierno lo seguimos manteniendo con la celebración de la Navidad o fiestas similares en otras culturas [Madrid 2006].

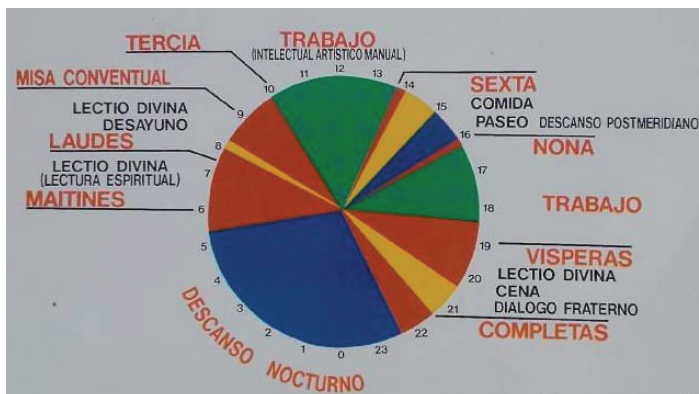


Figura 16. Esquema de la organización del tiempo en la Abadía Benedictina de Silos. Los periodos de descanso, comidas, oración, paseos y trabajo manual se suceden de un modo perfectamente organizado, favoreciendo una óptima sincronización de los ritmos biológicos de los monjes.

El imperativo de medir con precisión el tiempo diario, probablemente como necesidad de organizar el trabajo en las grandes construcciones egipcias, llevó a la invención de los relojes. Nuestro día de 24 horas fue inventado por ellos. Los egipcios dividieron el día en 10 horas que medían con relojes de sol, y agregaron una hora crepuscular al principio y otra al final del día. La noche se dividió en 12 horas, utilizando para ello las posiciones de las estrellas. En el sistema egipcio, la duración del día y la noche eran desiguales según las estaciones.

Durante siglos los gobernantes y sacerdotes se adueñaron de nuestro tiempo social. En la Edad Media la iglesia se hizo la dueña de los ritmos agrícolas, superponiéndoles un plan litúrgico, y no solo marcó así las estaciones y los rituales de tránsito, sino que mantuvo un orden social diario, a ritmo de campanadas desde las torres de sus iglesias. Aún hoy podemos ver un ejemplo de la organización de los tiempos en comunidades religiosas como la de los monjes del Monasterio de Silos, donde las actividades de sueño, meditación, descanso, trabajo físico en exteriores y horarios de comidas estaban perfectamente armonizadas siguiendo un orden perfectamente diseñado para promover una óptima sincronización temporal (Figura 16).

6.2.- La hora oficial

La instauración y, sobre todo, el impacto en la vida de las personas de la hora oficial ha sido un hecho relativamente reciente. Hasta el año 1900 las horas oficiales eran distintas entre poblaciones dentro del territorio español, unas estaban guiadas

por el reloj de la catedral, otras por la hora del meridiano local, o incluso, por el horario de una ciudad importante tomada como referencia.

Desde el 1 de enero de 1901, durante el reinado de la regente María de Habsburgo, los servicios de ferrocarriles, correos y telégrafos, líneas de vapores de la península y Baleares, los servicios de los ministerios, tribunales y oficinas públicas, se regularon con arreglo al tiempo solar medio del meridiano de Greenwich (GMT). Más tarde durante la Guerra Civil (1936 a 1939) hubo dos horas diferentes la republicana y la del bando nacional. Finalizada la contienda, la hora oficial fue la Centroeuropea, lo que supuso un desfase de una hora con respecto al horario del meridiano de Greenwich (GMT+1). A partir de 1996 se implantó una hora diferente durante siete meses, de Marzo a Octubre, que difería en dos horas con respecto a nuestro meridiano de referencia. Este patrón horario afecta a numerosos ámbitos de nuestra vida, ya que se asocia a la prolongación de nuestra jornada laboral, problemas del sueño, retraso en los horarios de comidas, y dificultad para la conciliación familiar, reduciéndose las posibilidades para disfrutar de ocio a la salida del trabajo.

La importancia de la hora oficial y de los horarios de trabajo, dos de los principales marcadores de tiempo social y su armonización con los tiempos interno y ambiental es indiscutible. Veamos un ejemplo, si entramos a trabajar a las 8 de la mañana y necesitamos 30 min para desplazarnos al trabajo y una hora desde que nos levantamos hasta que estamos preparados para salir de casa, deberíamos levantarnos como máximo a las 6:30 h. Asumiendo un tiempo medio de sueño de 8 horas, deberíamos comenzar a dormir a las 22:30 horas, momento en el que comienza el "prime time" televisivo y hora a la que en Galicia acaba de ponerse el sol en verano. El tiempo que retrasemos el inicio de sueño tendrá que ser a costa de reducir el sueño durante los días de trabajo, generando una privación crónica del mismo y un desajuste cronobiológico entre días de trabajo y días libres.

6.3.- Hoy no me puedo levantar. Cronotipos

El modo en el que cada persona armoniza sus tres tiempos es muy diferente. Igual que sucede con la altura o el color de los ojos, el tiempo interno se posiciona con respecto al ambiental y al social de un modo diferente en cada persona. Esta característica fenotípica se denomina cronotipo y de un modo aproximado y práctico se puede inferir a partir del cálculo del centro de sueño en los días en los que dormimos sin ningún tipo de condicionante externo [Roenneberg et al., 2003]. Aunque se trata de una variable continua, a la hora de su sistematización se tienden a establecer tres categorías. Algunas personas muestran un adelanto de su tiempo interno con respecto a la media de la población, son los matutinos, su hora central de sueño se sitúa antes de las 2 de la madrugada; otros muestran preferencias por

retrasar sus horarios de sueño, son los vespertinos, su hora de sueño se sitúa después de las 5:00 h; sin embargo, la mayoría, se sitúa entre ambos extremos, en este caso hablamos de indefinidos. Las causas por las que existe la variabilidad en los cronotipos son múltiples, la herencia genética, edad, género, localización geográfica y cultura del país, son algunas de ellas [Fisher et al., 2017].

La razón primaria por la que un sujeto tiende a adelantar o a retrasar su tiempo interno hay que buscarla en el funcionamiento de su reloj biológico, y concretamente en el periodo endógeno o *tau* con el que funciona su reloj en condiciones de aislamiento ambiental. Un periodo endógeno inferior a las 24 horas es propio de los matutinos, mientras que periodos más largos de 24 horas favorecen las tendencias vespertinas. Cuanto más alejados se encuentren estos periodos de las 24 horas mayor será la necesidad de reajustar su reloj al ciclo de luz oscuridad.

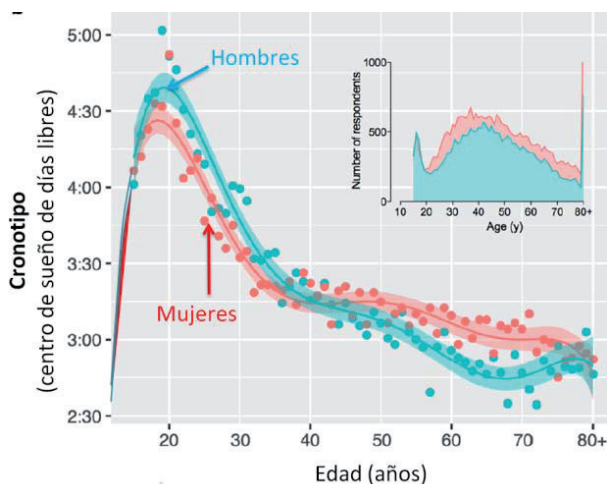


Figura 17. Influencia de la edad y del género en la evolución del cronotipo humano. La hora central del sueño de los días libres (indicador del cronotipo) se retrasa con la pubertad, especialmente en varones y retorna progresivamente hacia horas más tempranas al ir cumpliendo años. A pesar de esta modulación las tendencias cronotípicas individuales permanecen [reproducido de Fischer et al., 2017].

Sorprendentemente, el periodo endógeno de nuestro reloj (*tau*) no solo afecta a la facilidad para madrugar o trasnochar, sino que, al menos en animales de laboratorio, también influye en su longevidad. Cuanto más se aleja *tau* de las 24 horas, menor es la longevidad de los animales, con independencia de que este desajuste se produzca por debajo o por encima de las 24 horas. En definitiva, la expectativa de vida será mayor cuanto más próximo esté *tau* de las 24 horas [Libert et al., 2012].

Otro condicionante del cronotipo es la edad (Figura 17). A pesar de que la tendencia matutina o vespertina es una característica que tiende a mantenerse toda la vida, esta se ve modulada con el paso de los años, alcanzándose la máxima

vespertina entre la adolescencia y los 20 años, siendo a igualdad de edad los varones más vespertinos que las mujeres [Fischer et al. 2017].

La exposición a la luz natural durante el día también condiciona y modula el cronotipo. Cuanta menos luz natural recibimos durante el día, más vespertino tiende a ser el cronotipo. El tiempo óptimo de exposición a luz natural para que el cronotipo se equilibre con el ambiente es de al menos 2 horas diarias.

Finalmente, la hora oficial del país es otro modulador del cronotipo. En España la hora central media del sueño de la población, se sitúa a las 4:30 h, una hora más que en Alemania, país con el que compartimos hora oficial. Incluso, dentro de nuestro país, los cronotipos de las zonas situadas en el centro peninsular se retrasan media hora con respecto a las situadas más al este.

Por tanto, si vivimos en una región occidental, nuestro cronotipo es vespertino, nos gusta ver una serie antes de dormir y nuestro trabajo comienza por la mañana temprano, tendremos muchas más posibilidades de sufrir cronodisrupción por desajuste entre nuestros tres tiempos que si se trata de un cronotipo matutino.

7.- ¿QUE HORA ES?

Una ciencia como la Cronobiología y sus aplicaciones médicas no pueden avanzar si no disponemos de técnicas de medida precisas que permitan objetivar la cronodisrupción, es por esto que desde hace más de 15 años nuestro laboratorio ha centrado parte de sus esfuerzos en el desarrollo de técnicas y dispositivos para evaluar el funcionamiento del reloj biológico.

7.1.- Manos frías, corazón caliente

Todo comenzó en 2005 con la realización de un experimento en el que participaron nuestros alumnos de Biología y de Medicina. En esa época, M^a Ángeles Rol y yo estábamos buscando un ritmo fácilmente medible, no invasivo y que fuese un buen indicador del funcionamiento del sistema circadiano. Hasta ese momento, solo disponíamos de dos técnicas validadas, las medidas seriadas de melatonina en sangre y el registro de temperatura rectal, ambas claramente invasivas y con muy poca aceptación entre los voluntarios. Tras muchos intentos frustrados, la medida de la temperatura de la piel de la muñeca destacó por su fiabilidad y asociación al ritmo de sueño (Figura 18). De nuevo, un resultado inesperado nos abrió un campo totalmente inexplorado, el de la monitorización ambulatoria del sistema circadiano.

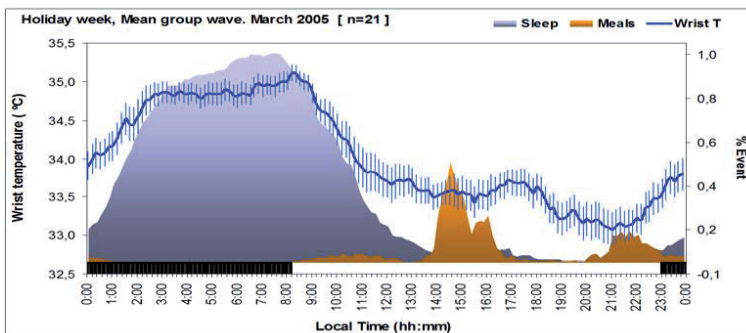


Figura 18. Ritmo de temperatura de la piel de la muñeca calculado a partir del registro de 21 sujetos durante una semana sin condicionantes horarios. Línea azul: ritmo de temperatura; área sombreada gris: probabilidad de sueño en un momento determinado; área marrón: probabilidad de estar realizando alguna comida. La barra negra en la parte inferior indica un período de reposo nocturno típico del estilo de vida español (desde las 23:00 h hasta las 8:00 h) [redibujado de Sarabia et al., 2008]

Los vasos sanguíneos de la piel de la muñeca son muy sensibles a los cambios en la actividad del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático. Y su balance está regulado por la actividad del reloj circadiano. Cuando llega la noche y nos relajamos, el simpático reduce su actividad y los vasos sanguíneos de la piel de la muñeca se dilatan, favoreciendo el flujo de sangre y la disipación de calor interno [Sarabia et al., 2008]. La bajada de temperatura del cerebro favorecerá el inicio y mantenimiento del sueño. Al despertar por la mañana, la activación simpática inducirá una vasoconstricción que se manifiesta por una bajada de temperatura de la piel, lo que favorecerá la retención del calor corporal y el despertar. La somnolencia durante el día, como la que sufren muchos de nuestros alumnos por la mañana o la que padecemos alrededor de la hora de la siesta se asocia a una subida de la temperatura periférica, mientras que los despertares nocturnos, como los que ocurren en casos de insomnio o de apnea obstructiva de sueño producirán el cierre de los vasos, bajada transitoria de temperatura de la piel y subida de la presión arterial (Figura 18).

El ritmo de temperatura de la piel de la muñeca ha sido ampliamente validado en nuestro Laboratorio de Cronobiología [Batinga et al., 2015; Bonmati Carrion et al., 2014; Martínez Nicolás et al., 2013] y en la actualidad está siendo utilizado por numerosos laboratorios y grupos clínicos para el estudio de la cronodisrupción asociada a diferentes patologías entre las que se encuentran el cáncer colorectal [Ortíz Tudela et al., 2016], síndrome metabólico y obesidad [Corbalán Tutau et al., 2015], deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer [Ortíz Tudela et al., 2014], enfermedad de Parkinson [Madrid Navarro et al., 2018, 2019], alteraciones de sueño [Martínez Nicolás et al. 2015], patrones anómalos de presión arterial [Blázquez et al., 2012], desarrollo neonatal [Zornoza Moreno et al. 2014], vigilancia en tareas de conducción ([Rodríguez Morilla et al. 2018], etc. Además, el registro de la temperatura de la

muñeca se ha incorporado a los dispositivos más avanzados para la monitorización de sueño, actualmente comercializados por diferentes empresas.

Recientemente, un grupo de consenso, integrado por las Academias Americanas de Sueño, de Envejecimiento y de Pulmón y Corazón, ha concluido que el ritmo de la temperatura periférica distal es el mejor marcador no invasivo existente en la actualidad para el estudio del sistema circadiano y sueño [Mullington et al., 2016].

7.2.-La integración de señales. TAP

Para mejorar la capacidad predictiva de la temperatura de la piel para la detección del sueño y la vigilia, incorporamos nuevas variables como, posición corporal, actividad física y exposición a la luz. Además, en 2010 con los trabajos de Elisabeth Ortiz, desarrollamos un procedimiento para integrar las diferentes variables en una sola, denominada TAP (de temperatura, actividad y posición) (Figura 19). La capacidad de TAP de detectar el sueño mejoró sensiblemente a la de cualquiera de las variables aisladas, pudiendo, incluso diferenciar algunas fase del sueño y determinar la edad biológica de un individuo (Figura 20) [Martínez Nicolás et al., 2018; Ortiz Tudela et al., 2010; Ortiz Tudela et al., 2014].

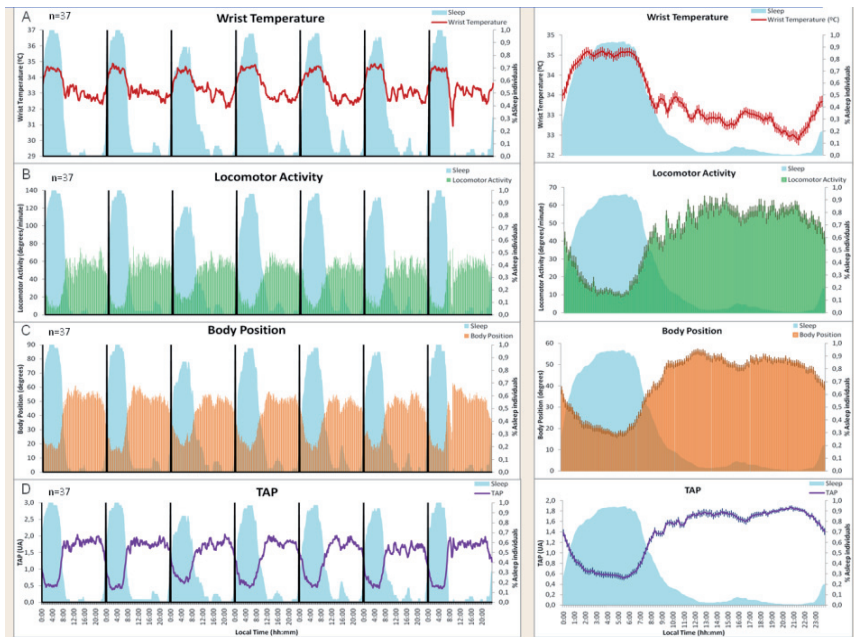


Figura 19. Registro de los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca, actividad física, posición corporal, y cálculo de la variable integrada TAP en sujetos jóvenes a lo largo de una semana completa

(n=37). En las gráficas de la columna derecha se muestran las ondas medias de 24 horas de cada una de las variables. El área sombreada azul, representa la probabilidad de sueño del sujeto [redibujado de Ortiz Tudela et al., 2010].

En la actualidad todos estos sensores se han integrado en un dispositivo similar a un reloj de muñeca, Kronowise®, patentado y licenciado a la *spin-off* de la Universidad de Murcia, Kronohealth (Figura 21). El equipo ha sido íntegramente diseñado y construido en los Laboratorios de Cronobiología y talleres mecánicos y electrónicos de la Universidad de Murcia, gracias al trabajo de Fernando Ruiz y de Juan Francisco Miñarro. Con él podemos registrar 15 variables, a frecuencias comprendidas entre 0.33 y 10 Hz, durante periodos de hasta tres semanas. Las variables monitorizadas incluyen: eventos, temperatura, tres variables de exposición a la luz (total, azul e infrarroja), tres posiciones en el espacio y seis variables de movimiento [Madrid Navarro et al., 2018]. Recientemente hemos validado el dispositivo para la detección de sueño mediante comparación con el *gold estándar*, la polisomnografía (Figura 21) [Madrid Navarro et al. 2019].

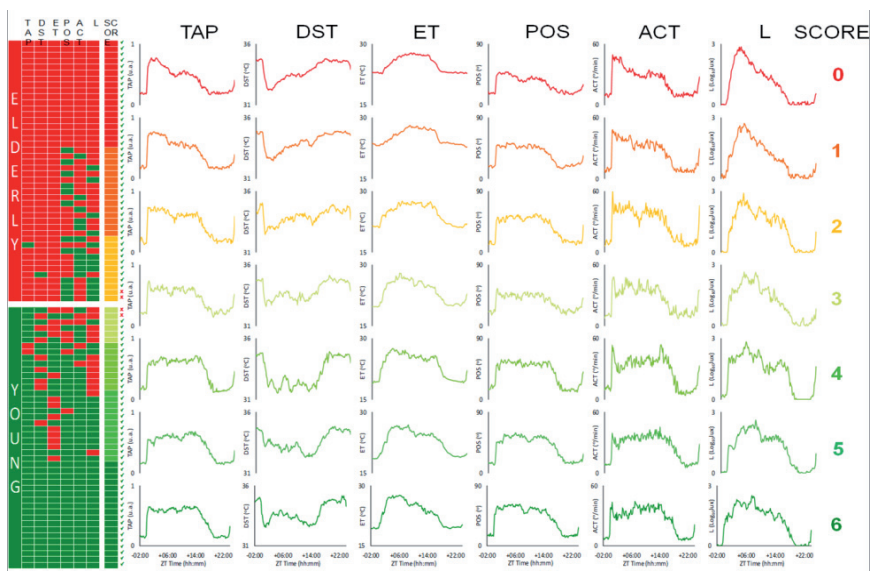


Figura 20. *Macroarrays* según la puntuación total en la escala de marcadores de envejecimiento basados en los ritmos circadianos y los niveles de concordancia con las categorías joven y anciano. En la columna de la izquierda cada fila representa a un participante, ordenado por puntuación global de arriba a abajo (de puntuación más elevada a más baja). Las variables rítmicas se ordenan de izquierda a derecha, de acuerdo con su tasa de concordancia para predecir la edad (TAP, DST= temperatura piel, ET= temperatura ambiental, POS= posición corporal, ACT= actividad motora y L= exposición a la luz). Una celda roja indica que el sujeto fue clasificado como anciano, mientras que una celda verde indica que el sujeto fue clasificado como joven. Junto a los *macroarrays*, se muestran las ondas medias para las

distintas variables ordenadas de izquierda a derecha, de acuerdo con su tasa de acuerdo para predecir la edad y de arriba a abajo, a medida que las puntuaciones para ser clasificado como joven aumentan [Martínez-Nicolás et al., 2019].

Este dispositivo se complementa con otro equipo que no requiere contacto directo con el paciente y que incorpora, además, la detección de sonido y de humedad (Kronobed®). Los datos generados por estos dispositivos pueden procesarse *on-line* por la plataforma segura Kronowizard (<https://kronowizard.um.es/kronowizard/inicio.seam>), alojada en un servidor de la Universidad de Murcia que, una vez subido el fichero del paciente generado por el reloj, devuelve al investigador o al especialista médico un completo informe cronobiológico y de sueño. Hasta el momento, la plataforma reúne información de más de 6500 pacientes, siendo probablemente, la base de datos más completa a nivel mundial sobre parámetros objetivos de sueño y ritmos circadianos.

El abordaje cronobiológico, utilizando dispositivos vestibles (*wearables*) para el diagnóstico y tratamiento de alteraciones de sueño, se está implantando en diferentes unidades de sueño y de investigación de España y Sudamérica. Su principal ventaja es que permite complementar los estudios de sueño con los ritmos y hábitos de vida registrados durante una semana completa, mientras el paciente realiza su vida normal.

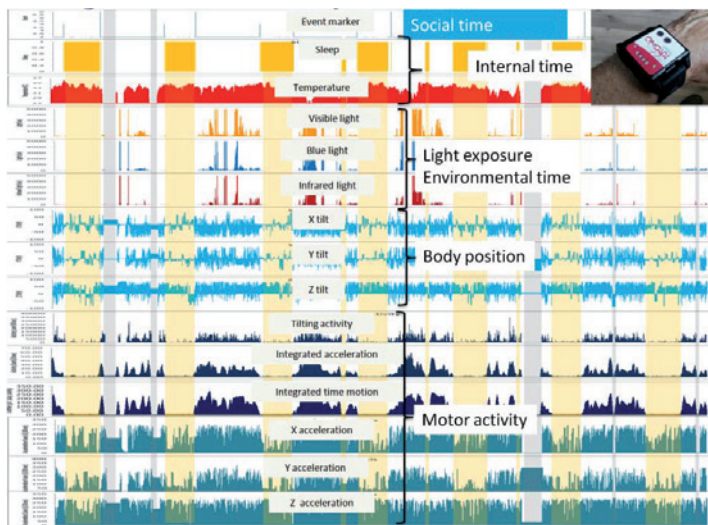


Figura 21. Resumen de las quince variables registradas durante una semana completa por el dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria Kronowise (Universidad de Murcia) en la muñeca de un paciente. De arriba a abajo se muestran: eventos; sueño (barras de naranja); temperatura de la piel (color rojo) en °C; luz visible, azul e infrarroja (colores naranja, azul y rojo, respectivamente) en lux; inclinación de tres ejes (color azul) en °/época; cambios de inclinación integrados, aceleración y tiempo de movimiento (color azul oscuro); y aceleración parcial de cada eje (color verde). Las barras grises indican que el dispositivo ha sido retirado de la muñeca, mientras que las barras amarillas representan

los periodos de sueño inferidos. Si bien la frecuencia de muestreo osciló entre 10 Hz y 0,33 Hz, dependiendo de las variables, los datos se agrupan en épocas de 30 segundos [Madrid-Navarro et al., 2018].

8.- LA CRONODISRUPCIÓN, UN DESAJUSTE ENTRE LOS TRES TIEMPOS

La mayoría de las alteraciones cronobiológicas, no secundarias a enfermedades o a envejecimiento, se explican por un desajuste entre los tiempos interno, ambiental y social. Desajuste que puede ser cuantificado mediante el test de los tres tiempos, disponible en la url <https://www.um.es/cronobiologia/taller-del-relojero/autoevaluacion/test-tres-tiempos/>, de referencia para la Sociedad Española de Sueño. Hasta el momento ya lo han completado más de 11.000 usuarios, constituyendo la base de datos sobre sueño, horarios de trabajo y localización geográfica más completa de nuestro país.

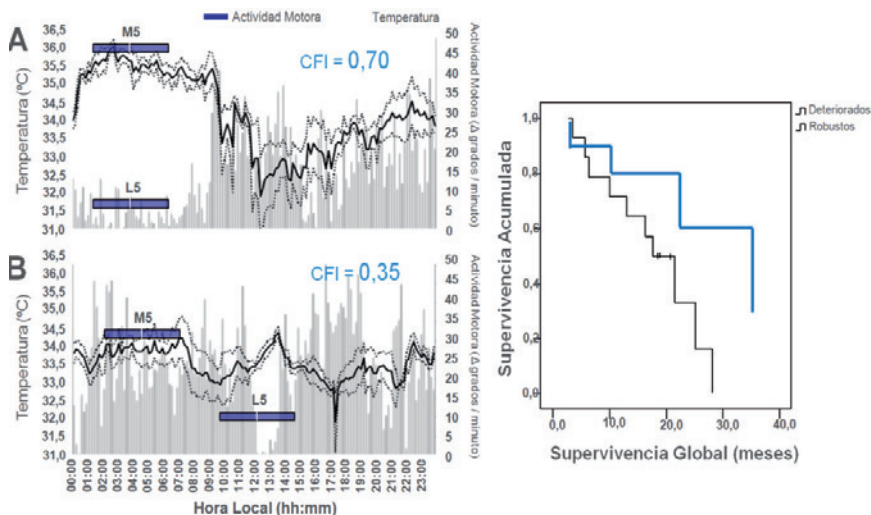


Figura 22. Ondas medias de los ritmos de temperatura de la muñeca (línea negra) y actividad motora (barras grises) registrados durante 4 días antes de un periodo de quimioterapia en dos pacientes con cáncer colorectal metastásico, uno con una baja desincronización interna entre los ritmos de temperatura y actividad motora y presencia de ritmos robustos (CFI, elevado) (A), y otro con una elevada desincronización (B) y ritmos artenuados (CFI bajo). Mediante rectángulos azules se indican las cinco horas consecutivas de valores máximos y mínimos de temperatura y de actividad motora y su hora central (M5 y LS, respectivamente). La figura derecha muestra la supervivencia acumulada de pacientes con cáncer colorectal metastásico con ritmos mejores (línea azul) o peores (línea negra) que la mediana [redibujado de Ortiz Tudela et al.,2016; Ortiz Tudela. Tesis Doctoral, Universidad de Murcia 2014].

La disfunción del sistema circadiano o cronodisrupción, se define como una alteración del orden temporal interno entre diferentes ritmos biológicos y/o de la sincronización entre el tiempo interno y el ciclo ambiental natural. Cada vez más estudios epidemiológicos asocian la cronodisrupción con un aumento de la incidencia y una aceleración en la progresión de numerosas patologías, entre las que se encuentran: el deterioro cognitivo, enfermedad cardiovascular, algunos tipos de cáncer (Figura 22), envejecimiento acelerado, trastornos metabólicos como la diabetes, alteraciones de sueño, depresión, inmunodepresión e infertilidad [ver la revisión Garaulet & Madrid, 2009].

Para comprender cómo interactúan estos tres tiempos en la vida real de las personas, a continuación analizaremos algunos ejemplos en los que los tres tiempos interactúan sucesivamente.

8.1.- La vida sin tiempos

Vivir sin la influencia de ninguno de los tres tiempos, hasta hace poco, se habría considerado como algo que solo se podría conseguir mediante complejas manipulaciones experimentales en el laboratorio. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias extremas, que incluyen un total aislamiento social y ambiental y patrones fragmentados de sueño y exposición a la luz, el sistema circadiano pierde su capacidad de ordenar la vida del individuo y este muestra una total arritmicidad. Esta situación, descrita por vez primera en Japón y conocida como *Hikikomori*, típicamente afecta a jóvenes, sobre todo varones, que experimentan períodos prolongados de vida eremítica en su habitación. Además de una ausencia de objetivos vitales, desinterés por las relaciones sociales, comorbilidades psiquiátricas, alteración de indicadores metabólicos y endocrinos, estos jóvenes muestran unas alteraciones cronobiológicas únicas. Entre ellas destaca, la pérdida de la funcionalidad del NSQ lo que se traduce en una ausencia absoluta de patrones regulares de sueño-vigilia, de alimentación y de exposición a la luz. Además, son adictos a dispositivos electrónicos, no participan en ninguna actividad formativa o laboral, muestran un sedentarismo extremo y no se exponen a luz natural. La pandemia de *Hikikomori* ha alertado a expertos de salud pública en todo el mundo [Yuen et al., 2008]. En Japón, la tasa de prevalencia de *Hikikomori* se estimó en 1.2%. Aunque su etiología sigue siendo en gran parte desconocida, la alteración cronobiológica parece ser secundaria al aislamiento social y ambiental. Por tanto, la recuperación de los tiempos social y ambiental debe formar parte del tratamiento integral del *Hikikomori*, patología que con facilidad tiende a cronificarse y arruinar definitivamente la vida de los que la padecen.

8.2.- Vivir con un solo tiempo: el tiempo interno

Una vida humana que siga únicamente los dictados del tiempo interno es muy poco probable en la realidad. Sin embargo, esta situación se ha estudiado frecuentemente en animales de laboratorio y en unos pocos experimentos con voluntarios mantenidos en aislamiento temporal total.

Los estudios de uno de los fundadores de la Cronobiología, el alemán Jurgen Aschoff, en los que mantuvo a voluntarios aislados durante largos periodos de tiempo, mostraron que cada sujeto exhibía un periodo endógeno propio, muy estable y con frecuencia superior a las 24 horas (Figura 23). Dado que la luz la encendían o apagaban según su necesidad y que el resto de actividades diarias las planificaban en función de su tiempo interno, no era frecuente la cronodisrupción. Sin embargo, sí que se observaron comportamientos sorprendentes, por ejemplo, el tiempo subjetivo, medido como la percepción del intervalo de una hora, se modificó proporcionalmente a la duración del ciclo de sueño-vigilia, así como lo hicieron los intervalos entre comidas [Aschoff, 1998].

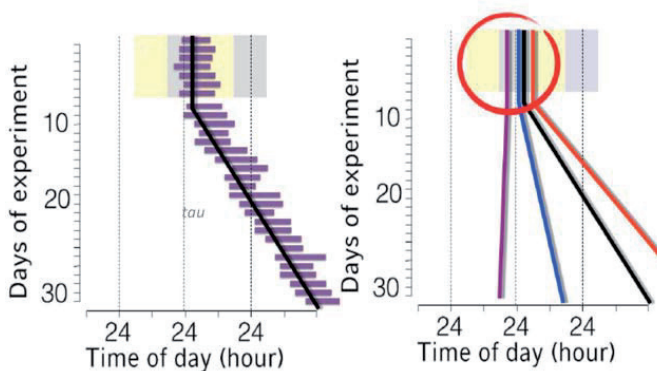


Figura 23. Ritmos de sueño-vigilia y de temperatura central en un voluntario privado durante un mes de señales de tiempo externas (gráfica izquierda). Obsérvese que cada día se duerme (barra morada) un poco más tarde que el día anterior (ritmo en curso libre con un τ superior a 24 horas). Los periodos en curso libre son dependientes de cada sujeto (gráfica derecha) pudiendo oscilar entre valores un poco menos de 24 horas hasta llegar en casos extremos a ser de 26 horas [reproducido de Aschoff, 1998].

8.3.- Vivir con dos tiempos: interno y social

Cuando al tiempo interno le añadimos un tiempo externo social generado por el acceso a un reloj y por el mantenimiento de contactos sociales, los ritmos de sueño-vigilia muestran un comportamiento aparentemente impredecible. Dado que el tiempo social por sí solo no tiene la suficiente potencia para sincronizar los ritmos al

ciclo de 24 horas, el tiempo interno es el que básicamente gobierna la vida del sujeto, aunque siempre sometido a modulación por parte del tiempo social. Esta situación tiene lugar en personas ciegas con pérdida completa de la fotorrecepción circadiana (Figura 24). Estos individuos muestran periodos de sueño nocturnos durante unos días, pero poco a poco su sueño se va desplazando hacia el día, mostrando somnolencia excesiva diurna para volver al cabo de unas semanas a dormir por la noche. El insomnio periódico se repite con una cadencia que depende de la interacción del periodo endógeno con las 24 horas. Cuando se vive únicamente con los tiempos interno y social es muy probable que aparezca cronodisrupción.

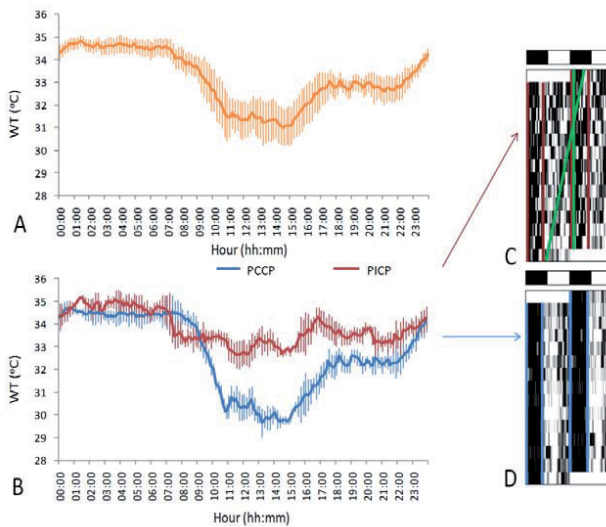


Figura 24. Onda media y termogramas de la temperatura de la piel de la muñeca (WT) registrada en siete sujetos ciegos (A). Se representan, además, la onda media de WT y los termogramas de un ciego sin fotorrecepción circadiana (línea roja de la gráfica B y termograma C) y la de un ciego con fotorrecepción circadiana (línea azul de la gráfica B y termograma D). En C y D, se muestran dos líneas que indican el comienzo y el final del período de sueño (en rojo para el caso C y en azul para el caso D). En 2C, dos líneas verdes muestran la existencia de dos períodos en el rango circadiano, uno con *tau* inferior a 24 horas (indicador del ritmo endógeno en curso libre o tiempo interno) y otro con un periodo de 24 horas, sincronizado socialmente (tiempo social) [reproducido de Bonmatí et al. XII EBR5 Congress 2011].

8.4.- Vivir con dos tiempos: interno y ambiental

Sin embargo, sí que es posible vivir en perfecta sincronía cuando al tiempo interno se le suma el tiempo ambiental natural. Es así como el ser humano ha vivido a lo largo de prácticamente toda su historia como especie. Aún hoy día podemos

estudiar esta situación en grupos de humanos como algunos indígenas del Amazonas o bosquimanos del Kalahari que desarrollan su actividad perfectamente sincronizados al ciclo natural de luz y oscuridad (Figura 25). En estas condiciones el despertar natural se produce alrededor de la salida del sol, mientras que van a dormir tras un tiempo de interacción social, generalmente iluminados por la luz de una hoguera. Los cronotipos, que en las sociedades desarrolladas pueden diferir hasta 7 u 8 horas entre matutinos y vespertinos extremos, son casi indistinguibles en este tipo de sociedades [Skeldon et al., 2017]. La gran exposición a la luz y la amplia banda de oscuridad son los responsables de ello. En áreas geográficas alejadas de las zonas ecuatoriales, cuando la duración de la noche se expande en invierno, el inicio del sueño se adelanta y el final se retrasa, con lo que aparece espontáneamente el patrón de sueño ancestral de carácter bifásico. Este se caracteriza por presentar dos periodos de sueño separados por unas horas de vigilia en mitad de la noche. Desde el punto de vista biológico la situación ideal, la que no plantea riesgos de sufrir cronodisrupción, es precisamente ésta, en la que únicamente interactúan los tiempos interno y ambiental natural.

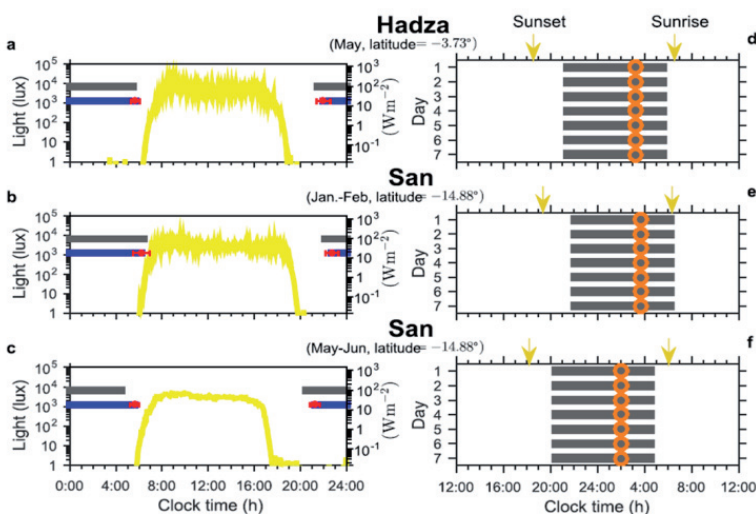


Figura 25. Perfiles de luz promedio (amarillo) y tiempo de sueño y vigilia real (azul) (\pm desviación estándar en rojo) y estimado por un modelo matemático (gris) de individuos de las etnias Hadza y San que viven según un estilo de vida tradicional de cazadores-recolectores, sin acceso a la luz eléctrica. Los horarios de sueño durante una semana completa para el conjunto de los individuos se muestran en las gráficas d, e y f. Los horarios de salida y puesta del sol se representan mediante las flechas amarillas y el mínimo de temperatura central (máxima propensión a dormir) se muestra con los círculos naranja. Obsérvese como los momentos de despertar se asocian espontáneamente con la salida del sol, mientras que los de acostarse suceden varias horas después del atardecer [reproducido de Skeldon et al., 2017].

8.5.-Vivir con tres tiempos

Lo más común en nuestras sociedades desarrolladas es que vivamos bajo el dictado de los tres tiempos, situación que puede ser potencialmente disruptiva cuando alguna de las señales de tiempo sea muy débil, inestable o con periodos imposibles de seguir (Figura 26).



Figura 26. El conflicto entre los tres tiempos, interno, ambiental y social, es una de las razones por las que puede aparecer la cronodisrupción y las alteraciones de sueño en poblaciones no envejecidas (figura de la izquierda). El cálculo preciso de un marcador de fase de cada uno de estos tres tiempos permite la cuantificación de la cronodisrupción (figura derecha) [figura elaborada por Madrid JA., 2019].

Comenzaré exponiendo un caso real, un adolescente de Barcelona que se traslada a un país nórdico en invierno, y por tanto expuesto a unas señales ambientales naturales muy débiles (Figura 27). A pesar de que estaba sometido a señales de tiempo social normales (padres, horas de entrada y salida al colegio...), poco después de su traslado, su ritmo de sueño comenzó a mostrar un periodo superior a 25 horas (curso libre), con cortos periodos de aparente sincronización ambiental, que se resolvían unos días más tarde con el regreso a la condición de curso libre. Este fenómeno, muy parecido al que experimentan las personas ciegas totales, se denomina coordinación relativa, y se mantuvo durante varios meses, hasta que se pudo volver a resincronizar su reloj.

Con relativa frecuencia, el tiempo ambiental natural se ve alterado por el abuso durante la noche de pantallas electrónicas con elevada emisión de luz azul. Esta luz es interpretada por el reloj circadiano como luz natural y genera un retraso en el tiempo interno que entra en conflicto con el tiempo social impuesto por los horarios de trabajo.

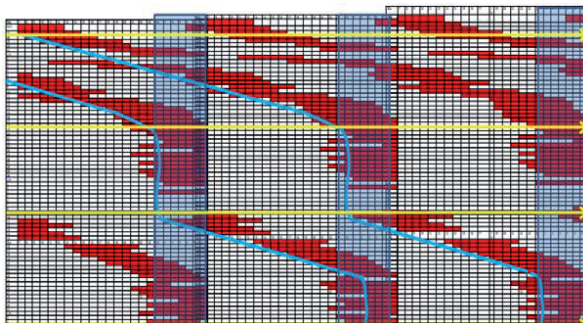


Figura 27. Triple gráfica del ritmo de sueño-vigilia de un adolescente con un τ muy largo y expuesto a un tiempo ambiental muy débil (luz de un país nórdico en otoño-invierno). El sueño se retrasa cada día una media de 76 min (ritmo en curso libre) como resultado de la actuación de su reloj interno, por lo que al cabo de unos días su sueño puede dar una vuelta completa de reloj. En determinados momentos, su sueño se sincroniza a la noche durante una o dos semanas, consiguiendo una aparente sincronización con el tiempo ambiental (coordinación relativa), sin embargo, nuevamente su sueño comienza a mostrar un ritmo en curso libre. A pesar de los sincronizadores sociales, y de las débiles señales ambientales, el tiempo interno de este niño no era capaz de encarrilarse de forma permanente al ciclo de 24 horas. [Paciente analizado por Rodríguez-Morilla et al. 2017 Laboratorio de Cronobiología, y tratado en la Clínica del Sueño Dr. Estivill; figura elaborada por Madrid JA., 2019]].

La luz blanca de una pantalla electrónica, generada a partir de la combinación RGB (rojo, verde y azul), comparada con la que refleja un libro de papel, emite una gran proporción de luz azul a una corta distancia de la retina. Ello produce una inhibición de la melatonina y un retraso en los horarios de sueño y despertar. Sin embargo, a pesar de haber ido a dormir pasada la medianoche, al día siguiente el despertador (una señal de tiempo social) interrumpe bruscamente el sueño a una hora en la que aún deberíamos seguir dormidos y disponemos de abundante melatonina circulante. La privación crónica de sueño generada por el abuso de dispositivos electrónicos es una característica con dimensiones epidémicas en nuestra sociedad. Cuando llega el fin de semana, y podemos dejar que nuestro organismo siga el dictado del tiempo interno, el despertar sucederá varias horas más tarde, generando un patrón de sueño que se denomina *jet-lag* social (Figura 28), término que debemos al cronobiólogo alemán Till Roenneberg [Wittmann et al., 2006]. De forma práctica, el *jet lag* social se determina restando el centro de sueño de los días libres del centro de sueño de los días de trabajo. Cuando este valor es superior a las 2 horas, se considera *jet-lag* social. En contra de lo que piensa la mayoría de la población, no se trata de un problema sin importancia. El *jet-lag* social, incluso en población joven y sana, se asocia a aumentos en proteína C reactiva, de hemoglobina glicosilada, del perímetro de la cintura e incidencia de síndrome metabólico [Parsons et al., 2015].

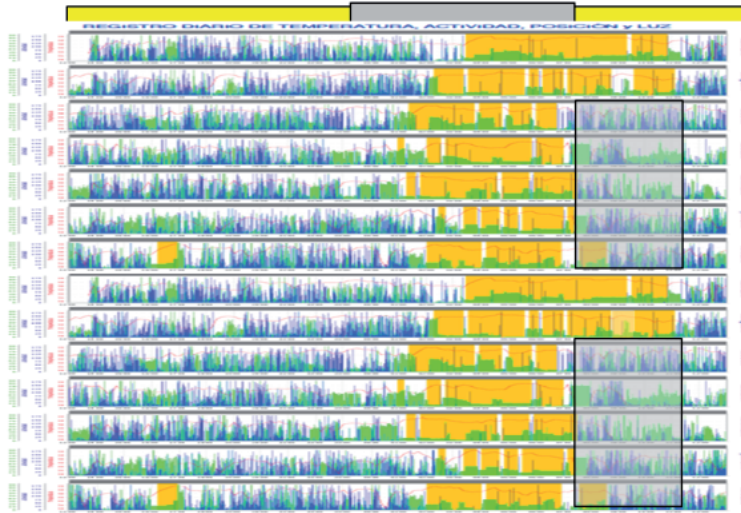


Figura 28. Actograma del ritmo de sueño (amarillo) y de actividad motora (azul) de un estudiante universitario aquejado de *jet-lag* social. El periodo de clase se ha marcado con el rectángulo gris. Obsérvese que los fines de semana el sujeto se despierta pasado el mediodía. Durante los días de la semana su sueño se limita a unas 5 horas. [Datos del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia]

Lógicamente el *jet-lag* social es un problema que afecta fundamentalmente a los cronotipos vespertinos y estos se ven potenciados por hábitos poco saludables, como son la baja exposición a luz natural, el reducido nivel de actividad física y el elevado tiempo de sedentarismo.

La cronodisrupción también se produce cuando el tiempo social debido a horarios de trabajo, proporciona señales irregulares. La falta de un marco estable de horarios, como la que ocurre en los turnos de trabajo rotatorios y nocturnos dificulta la sincronización entre los tiempos. La adaptación de los turnos de trabajo a los cronotipos humanos, de modo que los matutinos desempeñen preferentemente turnos de mañana y de tarde y los vespertinos de tarde y noche, podría ser una forma de adaptar la variabilidad cronotípica a las demandas sociales que exigen disponibilidad de profesionales las 24 horas del día [Gómez García et al., 2016].

Finalmente, cuando los horarios de trabajo diurnos son estables y los niveles de actividad física y de exposición a la luz son elevados, los tres tiempos pueden convivir sin distorsión alguna y la persona, desde un punto de vista cronobiológico muestra un estado perfectamente saludable.

9.- ESTÍMULOS CONSTANTES, RESPUESTAS CAMBIANTES

El principio homeostático, que ha dominado la Fisiología y la Medicina en los dos últimos siglos, ha cosechado grandes logros con su aplicación; sin embargo, es tiempo de superar este paradigma dominante e incorporar la Cronobiología a la Medicina. Algunos ejemplos bastarán para mostrar cómo un estímulo constante puede producir respuestas diferentes. La hora de nuestro cuerpo y el tiempo interno importa.

9.1.- Cronofarmacología

Se asume que los efectos de un fármaco, para una misma dosis y vía de administración, han de ser idénticos con independencia del momento del día en que se administre. Este principio, se había aceptado sin cuestionamiento alguno hasta que se demostró su inconsistencia mediante nuevos experimentos basados en la Cronobiología [Halberg, 1973; Reinberg, 2006].

En farmacología se utiliza un parámetro, la dosis letal 50 (DL50), para determinar la toxicidad de un fármaco. Por ejemplo, la DL50 del cisplatino, un fármaco ampliamente utilizado en quimioterapia oncológica, es aquella que produce la muerte del 50% de los animales a los que se administra, generalmente ratones (Figura 29). Sin embargo, si administramos la misma DL50 en diferentes momentos del día y la noche a grupos diferentes de animales, se comprueba que hay horas en las que su toxicidad aumenta, mientras que a otras apenas produce mortalidad [Levi & Madrid, 2006]. Por tanto, la toxicidad del cisplatino podría disminuir si lo administramos en los momentos en los que el organismo es más resistente a sus efectos indeseados. Estos protocolos, cronobiológicos se han aplicado, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico consiguiendo reducciones en la incidencia de mucositis, neuropatía sensorial y diarrea, a la vez que se produjo una mejora de la respuesta tumoral (Figura 30) [Levi et al., 1997; Levi, 2002].

Otro campo bien estudiado es el de los tratamientos antihipertensivos. Desde hace años se conoce que la presión arterial nocturna debe descender entre un 10-20% con respecto a sus valores durante el día, este patrón fisiológico, conocido como *dipper* o reductor, es el que se asocia a menor riesgo cardiovascular.

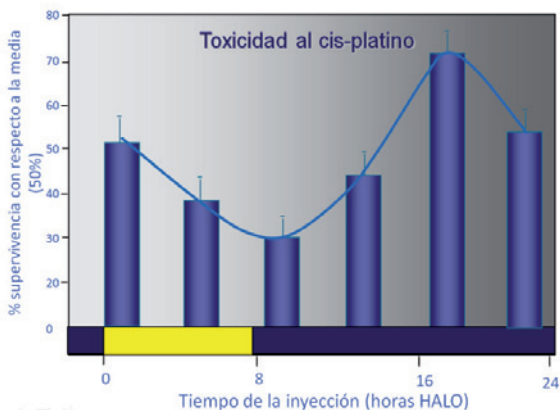


Figura 29. Ritmo de supervivencia tras la inyección a ratas (especie de hábitos nocturnos) de una dosis letal 50 (DL50) del agente quimioterápico cisplatino. Los diferentes grupos de animales han sido sincronizados a un ciclo de 8 horas de luz y 16 de oscuridad. La máxima supervivencia se produce cuando los animales son inyectados a las 16 horas tras el encendido de la luz (horas HALO), mientras que la mínima ocurre a las 8 HALO. Los ritmos de toxicidad de los quimioterápicos son dependientes del mecanismo de acción del fármaco que se considere [reproducido de Levy & Madrid, 2007].

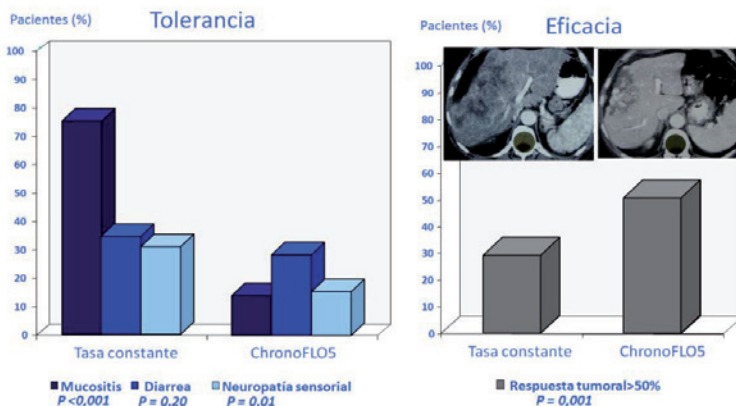


Figura 30. Efectos del modo de infusión, a tasa constante vs. cronomodulada, sobre la tolerancia y eficacia de un tratamiento de primera línea basado en 5-fluoruracilo, ácido folínico (AF) y oxaliplatino (L-OHP) en 278 pacientes con cáncer colorectal metastatizado. La cronoterapia modulada redujo significativamente la mucositis, la neuropatía sensorial y aumentó el índice de respuesta tumoral [redibujado de Levi et al.,1997; Levi, 2002].

Por otro lado sabemos que el nivel de presión arterial nocturna es un mejor indicador que el de la presión diurna a la hora de predecir el riesgo de muerte por eventos cardiovasculares. Por tanto, el objetivo terapéutico en los pacientes hipertensos será doble, por un lado normalizar su presión arterial y por otro restaurar el patrón circadiano normal. En la mayoría de los fármacos empleados en la actualidad,

el tratamiento antes de ir a dormir mejora no solo el patrón nocturno, sino que sus efectos hipotensores se mantienen también durante el día, comparado con su administración por la mañana (Figura 31) [Crespo et al., 2013; Hermida et al., 2017; Smolensky et al., 2017].

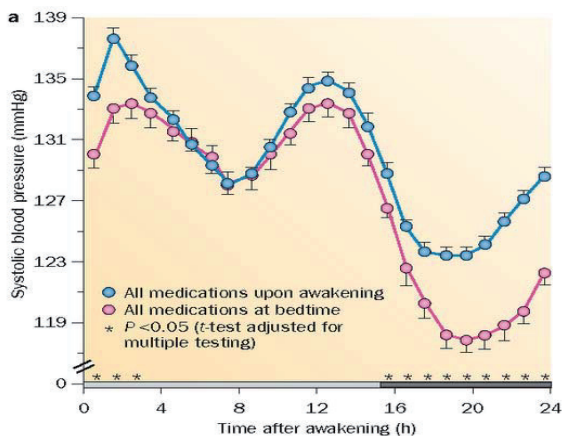


Figura 31. Efecto del momento del tratamiento de la hipertensión sobre el patrón de presión arterial en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica. Con el fin de sincronizar a todos los pacientes entre sí, las horas se han representado como tiempo tras el despertar. El tratamiento con todos los fármacos antes de ir a dormir induce una recuperación del patrón *dipper* a la vez que reduce los valores medios de presión arterial con respecto al mismo tratamiento administrado por la mañana tras el despertar [redibujado de Crespo et al.,2017].

9.2.- Crononutrición

La hora del día importa, lo acabamos de ver en el caso de la administración de fármacos, sin embargo, también es importante en relación con los nutrientes. Como especie diurna que somos, en las sociedades cazadoras-recolectoras, la alimentación se ha visto restringida al día. sin embargo, en las sociedades desarrolladas parte del alimento lo ingerimos por la noche.

Veamos que ocurre cuando ingerimos un nutriente simple, la glucosa en diferentes momentos del día. Al realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa por la mañana obtenemos una elevación de la glucemia que retorna a sus valores basales en poco tiempo, sin embargo la misma prueba realizada por la noche, empeora la tolerancia a la glucosa con una mayor elevación y un tiempo de vuelta a la normalidad mucho más largo [Rubio-Sastre et al., 2014]. Este efecto de la glucosa administrada por la noche sobre la glucemia, parece estar mediado en parte por la melatonina (Figura 32). La hormona de la noche, nos prepara para resistir 12 o más horas sin alimento y

sin riesgo de sufrir hipoglucemias, lo que se explica por su capacidad de aumentar la resistencia a la insulina. Ingerir alimento, mientras la melatonina esta elevada justifica que nuestro cuerpo se vuelva temporalmente resistente a los efectos de la insulina y muestre hiperglucemias [Garaulet et al., 2015]. La consecuencia práctica es evidente, la ingesta de elevadas cantidades de carbohidratos simples y las pruebas de tolerancia oral a la glucosa deberían restringirse a los periodos en los que la melatonina endógena está baja o ausente.

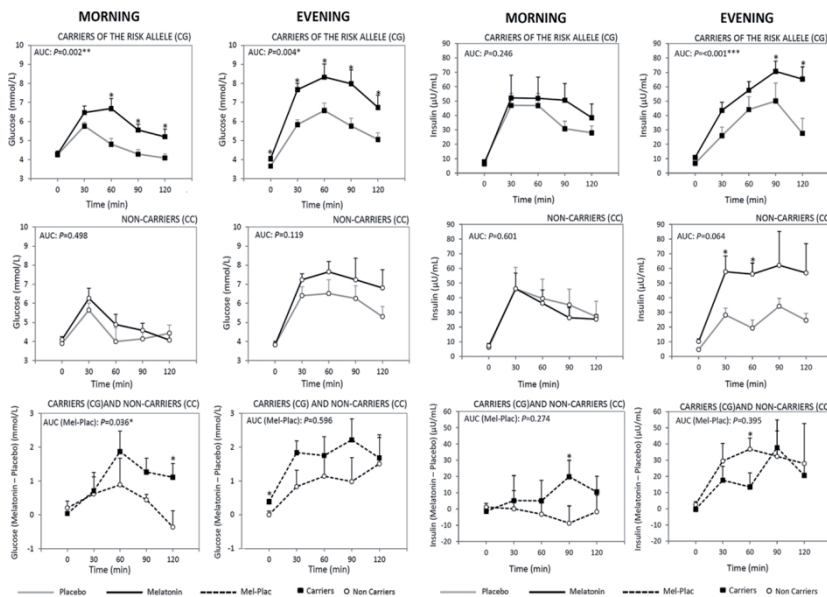


Figura 32. Comparación entre los efectos del placebo y de la administración de melatonina en las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina en respuesta a una carga oral de glucosa por la mañana y por la noche en los portadores del alelo de riesgo (CG) y en los no portadores (CC) del receptor de la melatonina MTNR1B. Las respuestas de la glucosa durante la OGTT se analizaron como el área debajo de la curva por encima de la línea base durante 120 minutos después de la carga de glucosa oral (AUC). La glucosa es peor tolerada por la tarde-noche que por la mañana. Además, la administración de melatonina junto con la carga oral de glucosa empeora la tolerancia a la glucosa especialmente en lo sujetos portadores del alelo de riesgo CG. [reproducido de Garaulet et al., 2015].

9.3.- Es hora de operar

Si los efectos de un fármaco y los de un nutriente dependen del momento en el que se administren con respecto a nuestro tiempo interno ¿ocurrirá lo mismo cuando nos someten a una intervención quirúrgica?

Aunque los resultados de una intervención quirúrgica dependen de múltiples factores biológicos y humanos, algunos estudios bien diseñados sugieren que la hora del día también importa. Recientemente Montaigne [Montaigne et al., 2018] ha publicado en la prestigiosa revista médica Lancet que la hora en la que se realiza una operación de reemplazo de la válvula mitral cardiaca, afecta a algunos parámetros de supervivencia y complicaciones durante y tras la intervención. Tras cuatro años de seguimiento tras la intervención, la supervivencia y las menores complicaciones ocurrieron cuando la operación se inició a partir de las 3 de la tarde (Figura 33). Este resultado tan sorprendente se explica por la mayor resistencia a la isquemia y reperfusión del tejido cardiaco por la tarde, lo que es dependiente de la actuación de los genes del reloj molecular sobre un conjunto de 800 genes que muestran ritmos circadianos en las células cardiacas.

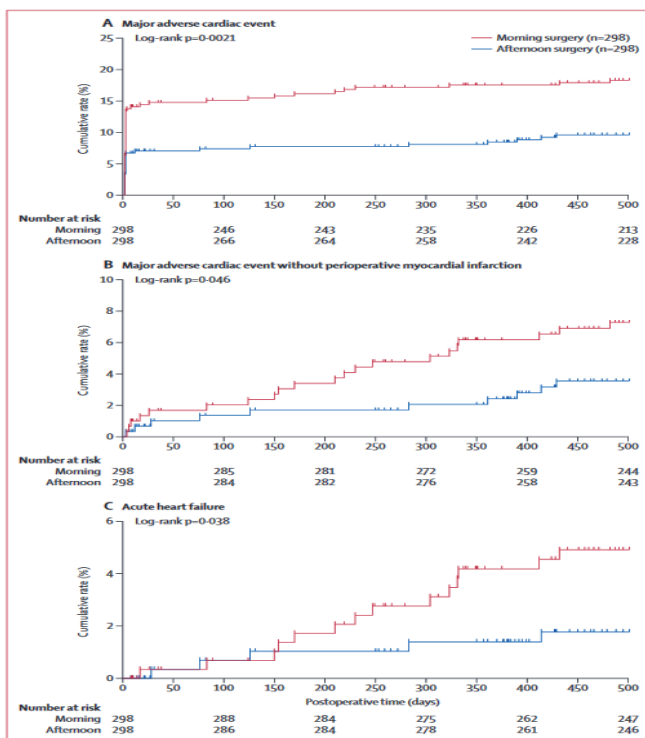


Figura 33. Eventos cardiovasculares después de la cirugía de reemplazo de la válvula aórtica según el momento del día en el que tuvo lugar la operación (antes o después de las 15:00 h). (A) Eventos cardíacos adversos mayores (es decir, muerte cardiovascular, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca aguda). (B) Eventos cardíacos adversos mayores sin infarto de miocardio perioperatorio. (C) Insuficiencia cardíaca aguda [reproducido de Montaigne et al.,2018].

10.- LA CRONOBIOLOGÍA EN UN FUTURO PRÓXIMO

En una ciencia nueva tan rápidamente cambiante es difícil arriesgarse a realizar previsiones a largo plazo; sin embargo, sí que podemos aventurarnos y suponer que algunas innovaciones que ya están disponibles se expandirán en los próximos años e incluirán campos tan diferentes como la inteligencia artificial y *big data* y la medicina temporizada.

En relación con las técnicas de monitorización y de análisis de ritmos y de sueño, podremos disponer de sensores incorporados en nuestra ropa, que de un modo continuo monitoricen el tiempo interno y faciliten el diagnóstico, con años de antelación, de numerosas patologías y que permitan la implantación de programas de prevención basados en hábitos circadianos saludables, en grupos de población especialmente sensibles.

Las técnicas de *big data* asociadas a inteligencia artificial formarán parte integral del análisis cronobiológico, de modo que los millones de datos disponibles de un individuo se puedan procesar de forma rápida y automática y permitan detectar alteraciones fisiológicas mucho tiempo antes de que aparezca la enfermedad.

Recuperaremos el tiempo ambiental natural. El ciclo natural de luz-oscuridad que hemos alejado de nuestras vidas con el uso de la misma luz artificial de día y de noche, será sustituido por la luz circadiana que simulando los cambios en intensidad y espectro naturales enviará una señal de tiempo al reloj cerebral evitando su desincronización. Comenzando por las UCIs hospitalarias y acabaremos implantando estos sistemas en las viviendas particulares y en las ciudades.

Las terapias moduladas según los ritmos biológicos del paciente para su aplicación en el momento del día en el que sean más eficaces continuarán avanzando, y pasarán de ser diseñadas mediante una base empírica por ensayo y error a ser dirigidas en función del ritmo particular de las dianas terapéuticas a las que van dirigidas.

Hay un campo que me atreveré a proponer y que aún no ha aparecido, me refiero a la medicina temporal mediante la que podremos detectar las enfermedades a partir del conocimiento de la alteración del orden temporal interno entre los diferentes ritmos de una célula o de un órgano y así, desarrollar un tratamiento conducente a restaurar ese orden temporal interno.

Hace años que dimos un gran salto tecnológico que nos ha hecho "vivir en un mundo para el cual no estamos diseñados", en este entorno el tiempo ambiental artificial ha reemplazado el ciclo natural del sol y los horarios de trabajo rígidos a menudo entran en conflicto con nuestros genes y relojes; sin embargo ya no podemos volver atrás, la Cronobiología en su intento de reintegrar el ser humano a la naturaleza

debe ayudarnos a armonizar la relación perdida entre nuestros tres tiempos y desde la ciencia y la tecnología ayudar a encajar con nuestro diseño evolutivo.

Espero poder colaborar con la Academia en el campo de la Cronobiología, en sus vertientes investigadora, docente y divulgadora. Muchas gracias por su tiempo.

11.- BIBLIOGRAFÍA

-Aschoff J. Circadian rhythms in man. *Arzneimittelforschung*. **1978**. 28:1820-1827.

-Aschoff J. On the relationship between motor activity and the sleep-wake cycle in humans during temporal isolation. *J Biol Rhythms*. **1993**. 8:33-46.

-Aschoff J. Human perception of short and long time intervals: its correlation with body temperature and the duration of wake time. *J Biol Rhythms*. **1998**. 13:437-442.

-BBC-Windfilms, 2018. Ten days in a nuclear bunker. <https://www.bbc.co.uk/programmes/p06nkk0b>.

-Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. **2002**. 295:1070-1073.

-Blazquez A, Martinez-Nicolas A, Salazar FJ, Rol MA, Madrid JA. Wrist skin temperature, motor activity, and body position as determinants of the circadian pattern of blood pressure. *Chronobiol Int*. **2012**. 29:747-756.

-Bonmati-Carrion MA, Argüelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ, Reiter R, Hardeland R, Rol MA, Madrid JA. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*. **2014**. 15:23448-500.

-Bonmati-Carrion MA, Baño-Otalora B, Madrid JA, Rol MA. Light color importance for circadian entrainment in a diurnal (*Octodon degus*) and a nocturnal (*Rattus norvegicus*) rodent. *Sci Rep*. **2017**. 7(1):8846.

-Bonmati-Carrion MA, Hild K, Isherwood C, Sweeney SJ, Revell VL, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Relationship between Human Pupillary Light Reflex and Circadian System Status. *PLoS One*. **2016**. 11(9):e0162476.

-Bonmati-Carrion MA, Hild K, Isherwood CM, Sweeney SJ, Revell VL, Madrid JA, Rol MA, Skene DJ. Effect of Single and Combined Monochromatic Light on the Human Pupillary Light Response. *Front Neurol*. **2018**. 9:1019.

-Bonmati-Carrion MA, Middleton B, Revell V, Skene DJ, Rol MA, Madrid JA. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiol Int*. **2014**. 31:37-51.

- Burgess HJ, Sharkey KM, Eastman CI. Bright light, dark and melatonin can promote circadian adaptation in night shift workers. *Sleep Med Rev.* **2002.** 6:407-20.
- Corbalán-Tutau MD, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Canteras M, Ordovás JM, Garaulet M. Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clin Nutr.* **2015.** 34:477-483.
- Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, Castiñeira C, Ríos MT, Regueiro A, Mojón A, Lorenzo S, Ayala DE, Hermida RC; Hygia Project Investigators. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* **2013.** 30:159-175.
- Daan S, Beersma DG, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *Am J Physiol.* **1984.** 246:R161-83.
- De la Iglesia H. 2006. Relojes moleculares. En En: Cronobiología Básica y Clínica. Editec@Red, Madrid.
- De la Iglesia HO, Cambras T, Schwartz WJ, Diez-Noguera A. Forced desynchronization of dual circadian oscillators within the rat suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol.* **2004.** 14: 796–800.
- Díez Noguera A. Representación gráfica y análisis de datos en cronobiología. En: Cronobiología Básica y Clínica. Editec@Red, Madrid.
- Fischer D, Lombardi DA, Marucci-Wellman H, Roenneberg T. Chronotypes in the US - Influence of age and sex. *PLoS One.* **2017.** 12(6):e0178782.
- Fuentes JM, Pascual MR, Salido G, Soler G, Madrid JA. Oscillations in rat liver cytosolic enzyme activities of the urea cycle. *Arch Int Physiol Biochim Biophys.* **1994.** 102:237-241.
- Garaulet M, Gómez-Abellán P, Rubio-Sastre P, Madrid JA, Saxena R, Scheer FA. Common type 2 diabetes risk variant in MTNR1B worsens the deleterious effect of melatonin on glucose tolerance in humans. *Metabolism.* **2015.** 64:1650-1657.
- Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* **2009.** 20:127-34.
- Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev.* **2010.** 90:1063-1102.
- Gómez-García T, Ruzafa-Martínez M, Fuentelsaz-Gallego C, Madrid JA, Rol MA, Martínez-Madrid MJ, Moreno-Casbas T; SYCE and RETICEF Group. Nurses' sleep quality, work environment and quality of care in the Spanish National Health System: observational study among different shifts. *BMJ Open.* **2016.** 6(8):e012073.

-Halberg F. Chronobiology and its promise for health care and environmental integrity. *Int J Chronobiol.* **1973**;1:10-14.

-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.** 52:139-166.

-Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Crespo JJ, Ríos MT, Smolensky MH. Bedtime Blood Pressure Chronotherapy Significantly Improves Hypertension Management. *Heart Fail Clin.* **2017.** 13:759-773.

-Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers. *Lancet Oncol.* **2001.** 2:307-315.

-Levi F, Madrid JA. 2006. Ritmos biológicos y cáncer. En: Cronobiología Básica y Clínica. Editec@Red, Madrid.

-Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. International Organization for Cancer Chronotherapy. *Lancet.* **1997.** 350:681-686.

-Libert S, Bonkowski MS, Pointer K, Pletcher SD, Guarente L. Deviation of innate circadian period from 24 h reduces longevity in mice. *Aging Cell.* **2012.**11:794-800.

-Madrid JA. 2006. Los relojes de la vida. Una introducción a la Cronobiología. En: Cronobiología Básica y Clínica. Editec@Red, Madrid.

-Madrid JA, Lopez-Bote C, Martín E. Effect of neonatal androgenization on the circadian rhythm of feeding behavior in rats. *Physiol Behav.* **1993.** 53:329-335.

-Madrid JA, Salido GM, Muñoz-Arrebola P, Martínez de Victoria E. Circadian rhythms of food intake in gastroduodenally-ulcerated rats: effects of three anti-ulcer drugs. *Chronobiol Int.* **1989.** 6:321-8.

-Madrid JA, Sánchez-Vázquez FJ, Lax P, Matas P, Cuenca EM, Zamora S. Feeding behavior and entrainment limits in the circadian system of the rat. *Am J Physiol.* **1998.** 275:R372-R383.

-Madrid-Navarro CJ, Escamilla-Sevilla F, Mínguez-Castellanos A, Campos M, Ruiz-Abellán F, Madrid JA, Rol MA. Multidimensional Circadian Monitoring by Wearable Biosensors in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* **2018.** 9:157-167.

-Madrid-Navarro CJ, Puertas Cuesta FJ, Escamilla-Sevilla F, Campos M, Ruiz Abellán F, Rol MA, Madrid JA. Validation of a Device for the Ambulatory Monitoring of Sleep Patterns: A Pilot Study on Parkinson's Disease. *Front Neurol.* **2019.** 10:356-367.

- Martinez-Nicolas A, Guaita M, Santamaría J, Montserrat JM, Rol MÁ, Madrid JA. Circadian Impairment of Distal Skin Temperature Rhythm in Patients With Sleep-Disordered Breathing: The Effect of CPAP. *Sleep*. **2017**. 40(6) doi: 10.1093/sleep/zsx067.
- Martinez-Nicolas A, Madrid JA, García FJ, Campos M, Moreno-Casbas MT, Almada-Pagán PF, Lucas-Sánchez A, Rol MA. Circadian monitoring as an aging predictor. *Sci Rep*. **2018**. 8:15027.
- Martinez-Nicolas A, Ortiz-Tudela E, Rol MA, Madrid JA. Uncovering different masking factors on wrist skin temperature rhythm in free-living subjects. *PLoS One*. **2013**. 8(4):e61142.
- Mendelsohn AR, Larrick JW. Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases. *Rejuvenation Res*. **2013**. 16: 518-523.
- Miller BH, McDearmon EL, Panda S, Hayes KR, Zhang J, Andrews JL, Antoch MP, Walker JR, Esser KA, Hogenesch JB, Takahashi JS. Circadian and CLOCK-controlled regulation of the mouse transcriptome and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2007**. 104:3342-3347.
- Montaigne D, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, Ninni S, Klein C, Ortmans S, Seunes C, Potelle C, Berthier A, Gheeraert C, Piveteau C, Deprez R, Eeckhoutte J, Duez H, Lacroix D, Deprez B, Jegou B, Koussa M, Edme JL, Lefebvre P, Staels B. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erba antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. *Lancet*. **2018**. 391:59-69.
- Moore RY, Eichler VB. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res*. **1972**. 42:201-206.
- Mullington JM, Abbott SM, Carroll JE, Davis CJ, Dijk DJ, Dinges DF, Gehrman PR, Ginsburg GS, Gozal D, Haack M, Lim DC, Macrea M, Pack AI, Plante DT, Teske JA, Zee PC. Developing Biomarker Arrays Predicting Sleep and Circadian-Coupled Risks to Health. *Sleep*. **2016**. 39:727-736.
- Ortiz-Tudela E, Innominato PF, Rol MA, Lévi F, Madrid JA. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*. **2016**. 16:285. doi: 10.1186/s12885-016-2319-9.
- Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MÁ, Madrid JA. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol*. **2010**. 6(11):e1000996.

- Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolas A, Díaz-Mardomingo C, García-Herranz S, Pereda-Pérez I, Valencia A, Peraita H, Venero C, Madrid JA, Rol MA. The characterization of biological rhythms in mild cognitive impairment. *Biomed Res Int*. **2014**. 2014:524971.
- Ortiz-Tudela E, Martínez-Nicolas A, Albares J, Segarra F, Campos M, Estivill E, Rol MA, Madrid JA. Ambulatory circadian monitoring (ACM) based on thermometry, motor activity and body position (TAP): a comparison with polysomnography. *Physiol Behav*. **2014**. 126:30-38.
- Otalora BB, Hagenauer MH, Rol MA, Madrid JA, Lee TM. Period gene expression in the brain of a dual-phasing rodent, the *Octodon degus*. *J Biol Rhythms*. **2013**. 28:249-61.
- Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, Caspi A. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes (Lond)*. **2015**. 39:842-848.
- Phillips AJK, Vidafar P, Burns AC, McGlashan EM, Anderson C, Rajaratnam SMW, Lockley SW, Cain SW. High sensitivity and interindividual variability in the response of the human circadian system to evening light. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2019**. doi: 10.1073/pnas.1901824116.
- Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, Hayes WP, Rollag MD. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1998**. 95:340-345.
- Provencio I, Rodríguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*. **2000**. 20:600-605.
- Reinberg A, 2006. Ritmos biológicos en el sistema respiratorio. Asma nocturna. En: Cronobiología Básica y Clínica. Editec@Red, Madrid.
- Rodríguez-Morilla B, Madrid JA, Molina E, Pérez-Navarro J, Correa Á. Blue-Enriched Light Enhances Alertness but Impairs Accurate Performance in Evening Chronotypes Driving in the Morning. *Front Psychol*. **2018**. 9:688.
- Roenneberg T, Wirz-Justice A, Mrosovsky M. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. **2003**. 18:80-90.
- Rubio-Sastre P, Scheer FA, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep*. **2014**. 37:1715-1719.
- Salido GM, Madrid JA, Martín EA, Esteller A, López MA. Circadian rhythmicity in the 'basal' pancreatic secretion of the domestic fowl. *Chronobiol Int*. **1984**. 1:173-176.

- Sanchez-Vázquez, F. J., Madrid, J. A., & Zamora, S. (1995). Circadian Rhythms of Feeding Activity in Sea Bass, *Dicentrarchus labrax* L.: Dual Phasing Capacity of Diel Demand-Feeding Pattern. *Journal of Biological Rhythms*. **1995**. 10:256–266.
- Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*. **2008**. 95:570-580.
- Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, Lindgren E, Ramirez V, Zehra A, Freeman C, Miller G, Manza P, Srivastava T, De Santi S, Tomasi D, Benveniste H, Volkow ND. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2018**. 115:4483-4488.
- Skeldon AC, Phillips AJ, Dijk DJ. The effects of self-selected light-dark cycles and social constraints on human sleep and circadian timing: a modeling approach. *Sci Rep*. **2017**. 7:45158.
- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime Chronotherapy with Conventional Hypertension Medications to Target Increased Asleep Blood Pressure Results in Markedly Better Chronoprevention of Cardiovascular and Other Risks than Customary On-awakening Therapy. *Heart Fail Clin*. **2017**. 13:775-792.
- Soler G, Bautista JM, Madrid JA, Salido GM. Circadian rhythms in enzymatic activity of rat liver arginase and glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Chronobiologia*. **1988**. 15:205-212.
- Tuñón MJ, González P, López P, Salido GM, Madrid JA. Circadian rhythms in glutathione and glutathione-S transferase activity of rat liver. *Arch Int Physiol Biochim Biophys*. **1992**. 100:83-87.
- 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**. 42:280-290.
- Wagensberg J. Cómo perseverar cuando la incertidumbre aprieta bajo la ley general del cambio. *Pasajes*. **2004**. 4. <http://www.revistas culturales.com/articulos/24/pasajes/100/1/como-perseverar-cuando-la-incertidumbre-aprieta-bajo-la-ley-general-del-cambio.html>
- Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. **2006**. 23:497-509.

-Yuen JWM, Yan YKY, Wong VCW, Tam WWS, So KW, Chien WT. A Physical Health Profile of Youths Living with a "Hikikomori" Lifestyle. *Int J Environ Res Public Health*. **2018**.15: 315-330.

-Zhao D, Yu Y, Shen Y, Liu Q, Zhao Z, Sharma R, Reiter RJ. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **2019**.10:249.

-Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Carrión V, Alcántara-López MV, Madrid JA, López-Soler C, Sánchez-Solís M, Larqué E. Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers? *Eur J Clin Nutr*. **2014**. 68:931-937.

Discurso de contestación por parte del Académico de Número Exmo. Sr. D. Angel Pérez Ruzafa

CRONOBIOLOGÍA: entre la arritmia y la relatividad

Ilustrísimo Señor Secretario General de nuestra Academia de Ciencias,

Ilustrísimas Señoras y Señores Académicos,

Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades,

Querido Juan Antonio,

Señoras y Señores:

Tengo que empezar este discurso de contestación al que acaba de impartir de forma tan brillante nuestro nuevo académico, el Dr. Juan Antonio Madrid Pérez, pidiendo disculpas por la anomalía espacio-temporal y protocolaria que me ha llevado a estar presidiendo este acto y ser al mismo tiempo el encargado de realizar esta tarea. Cuando los académicos Angel Ferrández, Juan Guerra y yo mismo propusimos a Juan Antonio Madrid como candidato para incorporarse a la Academia de Ciencias de la Región de Murcia, hace casi un año, y yo asumiera la responsabilidad de impartir esta laudatio en defensa de sus méritos, de contrapunto a sus palabras y de bienvenida a esta institución, ni siquiera había pasado por mi cabeza la posibilidad de ofrecerme a formar parte del equipo que la coordinara en los próximos años. Cuando hace menos de un mes nos vimos en esta coyuntura, no había tiempo material para que otro académico asumiera esta responsabilidad. Sin embargo, debo decir, que, al margen de las circunstancias, o como diría el poeta Mario Benedetti, tal vez por ellas, me siento especialmente feliz de estar aquí ante ustedes ejerciendo esta labor. Conozco personalmente al profesor Madrid desde que llegó a la facultad de biología de Murcia en 1991 y, aunque nuestras líneas de investigación transcurren por caminos distintos, nos encontramos frecuentemente, siempre corriendo de un sitio a otro, entre clases y reuniones, como si, en un descuido, hubiéramos cruzado a “través del espejo” y nos viéramos inmersos en el país de la Reina Roja, en el que “hace falta correr todo cuanto uno pueda para permanecer en el mismo sitio y si se quiere llegar a otra parte hay que correr por lo menos dos veces más rápido”. Nuestras conversaciones de pasillo, han sido muchas sobre la vida universitaria, la formación de los alumnos, el sentido de lo que hacemos y de la vida que llevamos y la conciliación, casi imposible, de la vida profesional y familiar. Y es que comparto con él la profunda sensación de que no trabajamos en biología y en el tiempo libre ejercemos de padres o maridos, o viceversa, sino que somos biólogos,

somos padres y somos maridos, y uno no puede dejar de ser lo que es cuando está en un sitio u otro, incluso cuando una tarea nos aleja espacial o temporalmente de la otra, o podemos equivocarnos, o no estamos a la altura de las expectativas en cualquiera de nuestras responsabilidades. Y en eso, Juani y Conchi, nuestras mujeres, seguro que tienen mucho que reprocharnos, aunque lo lleven en silencio y nunca hayan dejado de ser el apoyo sin el que nada de lo que hemos hecho hubiera sido posible, ni tendría sentido.

Y es que el tiempo es implacable. Nos condiciona y nos limita. En ecología, disciplina en la que se estudian las relaciones entre los seres vivos y su entorno, incluyendo en éste, tanto el medio ambiente como otros individuos, el tiempo es considerado un recurso, tan necesario como el alimento o el espacio, que frecuentemente actúa como factor limitante. Los procesos, desde una reacción química hasta el desarrollo de un individuo o de un ecosistema, requieren un tiempo mínimo para poder completarse, y si dicho tiempo no está disponible, cualquier expectativa de futuro se verá truncada.

La eternidad es la única condición necesaria, y quizás también suficiente, para que todo sea posible. Cualquier evento, por ínfima que sea su probabilidad de ocurrir, será seguro si cuenta con ese margen temporal. Por el contrario, recuerdo que me dio mucho que pensar y me impactó una afirmación que le escuché a uno de los conferenciantes invitados personalmente por D. Alfonso Escámez a los cursos de Águilas de la Universidad del Mar, en la tertulia antes de la cena, hablando de un relevante abogado y político del ámbito nacional que, en su madurez, había empezado a escribir teatro. La valoración era que realmente se veía que tenía excelentes facultades... pero la sentencia era demoledora: ya no le queda tiempo suficiente para poder llegar a ser bueno. Confío, Juan Antonio, en que haya excepciones y podamos desarrollar, al menos satisfactoriamente, la inquietud que compartimos por la pintura.

En este mismo contexto, en el ámbito de la ecología, existe el principio de exclusión competitiva, que predice que cuando dos especies compiten por los mismos recursos, una de ellas terminará desplazando a la otra. Como en la naturaleza competir es siempre una mala idea, porque en las guerras solo ganan los que no entran en ellas, una manera efectiva de eludir dicha competencia es utilizar, para el desarrollo de los ciclos de vida o la actividad, tiempos distintos, ya sean estacionales, ya nictimerales. Pero, en todo caso, yo les diría que, si ustedes se empeñan en competir con alguien, la manera más sutil de salir victorioso es robarle tiempo, hacer que tenga que dedicar su atención a tareas y preocupaciones inútiles.

Una de las paradojas del tiempo es que, siendo aparente y monótonamente continuo y unidireccional, esa imparabile e irreversible flecha temporal descrita por Eddington y sobre la que reflexionaron Hawking y Penrose, la terminamos percibiendo bajo la forma de pautas y ritmos que se entrecruzan a distintas escalas. Si eso forma parte de su naturaleza intrínseca o si es fruto de nuestra necesidad de dar sentido a nuestra vida y huir de la monotonía claustrofóbica de la uniformidad, es algo que quizás no lleguen a demostrar nunca los físicos ni los neurobiólogos, pero lo cierto es que, por más que la segunda ley de la termodinámica insista en que la entropía siempre aumenta, lo que

implica que todo tiende al desorden, y como consecuencia a ser homogéneo, el universo no solo se nos muestra con grumos y discontinuidades espaciales, sino también con pulsos y ciclos temporales. Como nos ha mostrado de manera magistral el profesor Madrid, los ritmos marcan nuestra vida.

Los seres vivos basan su supervivencia en comprenderlos. El cerebro humano ha evolucionado de forma muy singular como adaptación a la necesidad de encontrar los patrones y regularidades que subyacen en un mundo aparentemente caótico. Siempre he dicho que la verdadera inteligencia no es la capacidad de resolver problemas, sino la de no llegar a tenerlos. Es decir, anticiparlos y evitarlos. Recuerdo que, durante una expedición a la Antártida, visitando una pingüinera, la colonia ya estaba muy reducida porque muchos de sus miembros ya habían iniciado la migración antes de que llegara el invierno. Quedaban algunas madres alimentando frenéticamente a sus pollos, ya relativamente muy crecidos. Los investigadores que realizaban allí sus proyectos nos comentaban, con un toque de asumida resignación, que esos ya no sobrevivirían. Era demasiado tarde, no tendrían tiempo de acumular suficiente grasa para afrontar el esfuerzo migratorio. La importancia de la anticipación y la inexorable limitación del tiempo disponible se unían de forma cruel.

Esa necesidad de interpretar patrones y anticipar acontecimientos, puede llegar a ser enfermiza en los animales con cerebros desarrollados, y por supuesto en los humanos, y nos engancha tanto que es la base de las patologías relacionadas con el juego y la dependencia que éste genera. Sin llegar a esos extremos, en ella está también la base de los pasatiempos y de las manifestaciones artísticas. En ella se funden la esencia de la ciencia y el arte. Mientras que la ciencia se esfuerza por detectar e interpretar patrones, el arte los crea para que nuestro cerebro se enganche inconscientemente en ellos y en su interpretación. Por eso jugar con el tempo y los ritmos, entrelazados a múltiples escalas temporales, es la base de cualquier manifestación artística que se desarrolle secuencialmente, desde una melodía a una *performance*, desde una poesía o una novela a una obra de teatro, una película o una serie televisiva en la que las historias de un capítulo se aceleran y se desaceleran a pulsos y se entrelazan con las de los distintos personajes a lo largo de semanas o varias temporadas.

Este es el ámbito en el que nuestro nuevo académico ha desarrollado su actividad investigadora: la detección, interpretación y el sentido adaptativo o funcional de los tempos de la vida, la Cronobiología.

La intensidad y resultados de dicha actividad se traducen en un *curriculum vitae* excepcional, jalonado de éxitos y logros muy significativos.

El Dr. Juan Antonio Madrid es catedrático de Fisiología y Cronobiología en la Universidad de Murcia. Licenciado en Biología por la Universidad de Granada en 1979 con Premio extraordinario de Licenciatura. Doctor en Fisiología por la misma universidad en 1983, también con Premio extraordinario de Doctorado. Ya durante ese periodo, orientó su investigación a lo que era entonces un nuevo campo científico, que fue desarrollando sucesivamente en las Universidades de Granada, Extremadura, París VI y, finalmente, en

Murcia. Ser uno de los pioneros de esta ciencia en España desde universidades como las de Extremadura o Murcia, tradicionalmente sin demasiadas infraestructuras ni financiación, no es nada fácil. Pero, como hace unas semanas nos comentaba también otro de nuestros Académicos más galardonados, el profesor Pablo Artal, investigar en la periferia de la periferia es posible. Yo añadiría, además, que algo debe tener de bueno cuando empezamos a contar con referentes como ambos. Si la única manera de contrarrestar la segunda ley de la termodinámica es superar resistencias que nos permiten desarrollar un trabajo que, a su vez, nos permite alcanzar un nivel cada vez más alto de estructura, física o mental, que nos hace más competitivos, Murcia resulta el lugar perfecto.

Y, como él mismo ha reconocido, cito literalmente, “el carácter novedoso de esta ciencia, nacida tímidamente en los años 1970, me planteó importantes dificultades en cuanto a formación, financiación de proyectos y publicación de resultados”.

La dedicación y el trabajo desarrollado por Juan Antonio Madrid no puede comprimirse en una sesión de investidura. Sus seis sexenios de investigación (1980-2016) abarcan la dirección de 28 tesis doctorales, 10 de ellas internacionales/europeas (7 con premios extraordinarios de doctorado y 2 con premios de la Fundación Robles Chillida), 5 patentes y 4 registros de propiedad intelectual, 6 libros, 35 capítulos de libro, y 257 artículos científicos, que han sido citados más de 7800 veces, alcanzando un índice h de 52. Solo en los 5 últimos años su producción alcanza un índice h de 30, algo que el 90 % de los investigadores en el mundo seguramente no alcanzará en toda su carrera.

La proyección y vocación internacional de Juan Antonio Madrid, y que hacen que Murcia sea un referente en su campo, queda patente en el hecho de que sus artículos han sido escritos en colaboración con más de 300 autores de 100 instituciones distintas de 22 países, incluyendo la edición del primer libro de texto completo sobre "Cronobiología básica y clínica" en español (2007), en colaboración con más de 60 prestigiosos cronobiólogos de Europa y EEUU.

Esta producción emana de la participación en 41 proyectos competitivos, como investigador principal, 14 contratos con empresas y 3 redes de investigación, lo que ha dado lugar a ser reconocido como Grupo de Excelencia Regional.

Su afán por que la investigación básica tenga una repercusión directa en la sociedad le ha llevado a ser socio fundador y responsable de I+D de dos empresas *spin-off* centradas en la evaluación del sueño y los ritmos biológicos: CHRONBIOTECH entre 2008 y 2012 y KRONOHEALTH desde 2017 hasta el presente.

Su actividad intensa le ha hecho merecedor de 10 premios de transferencia e investigación científica.

Pero, como en las buenas series televisivas o en las mejores novelas, dicho *curriculum vitae* se ha desarrollado a lo largo de una secuencia temporal arrítmica, frenética y llena de vicisitudes.

Juan Antonio Madrid Pérez nació en Cartagena, el 25 de agosto de 1957 y, como él mismo me confesaba en una ocasión y ha recogido en su discurso, aunque barajó otras opciones como Matemáticas, Arquitectura o Agrónomos, su vocación por la biología estaba casi predestinada, como nos ha sucedido a muchos biólogos de nuestra generación, por el vínculo afectivo a un paisaje concreto que determinó su infancia, la rambla del Cañar, al pie de Peñas Blancas, entre Isla Plana y la Azohía. Al no existir aún la licenciatura de Biología en Murcia, tras estudiarse a fondo las guías de carreras que se publicaban por aquellas fechas, optó por Granada, dispuesto a ser quizás ornitólogo o quizás mejor botánico, para seguir las enseñanzas de su madre, maestra de profesión, y de su madrina, que le enseñaba las plantas medicinales y a diferenciarlas por los olores. Pero su vocación cristalizó en 3º de carrera al cursar la asignatura de Fisiología animal y descubrir el atractivo de la experimentación en el laboratorio. Casi al final de la licenciatura conoció a su mujer, Juani, estudiante de Psicología y que, desde entonces, ha compartido con él esta aventura que es justificar una vida.

Su trayectoria investigadora se inició como Becario de investigación (FPI) en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada (1980-82) y, ya antes de defender su tesis doctoral, pasó a Profesor ayudante (1982-84). Apenas un año tras la defensa de su tesis surgió una oportunidad que probablemente, acomodados a la inercia de lo fácil, la mayoría habría dejado pasar.

La Universidad se ha caracterizado siempre por una apariencia de saturación de plazas y falta de oportunidades. Los doctorandos y becarios de siempre hemos vivido bajo el estigma de que no se convocan plazas nuevas. Nada ha cambiado en ese sentido, aunque algunos creen que el pasado siempre fue mejor. Esos años estuvieron marcados por las huelgas de los Profesores No Numerarios (PNNs) que reivindicaban un puesto estable. Muchos se jubilaban, tras años de renovaciones inciertas, sin haberlo conseguido. El entonces Rector de Granada declaró que un buen número de ellos serían despedidos. Y en esa coyuntura, entre el tener ya un contrato de ayudante, que abría una carrera con expectativas, y la incertidumbre de la continuidad siendo el último incorporado al escalafón del departamento, llegó su colega y amigo Ginés Salido con la noticia de que la Universidad de Extremadura convocaba plazas para su recientemente implantada Facultad de Veterinaria. No dudaron en coger el coche y conducir, por las carreteras del sur de España de los años 1980, los 700 km que los separaban de Cáceres para entrevistarse personalmente con el Decano comisario encargado de organizar la titulación. La determinación demostrada ayudó sin duda a que consiguieran el puesto y ese mismo año, ya casado con Juani que abandonó, para seguirlo en esa aventura, su trabajo en un gabinete de Psicología, se trasladó como Profesor Colaborador (1984-85) al Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Extremadura. Fueron inicios duros. En cuestión de días, él y Ginés pasaron de seguir los pasos de los investigadores veteranos en un grupo ya consolidado, a asumir las responsabilidades en solitario y donde la falta de medios solo se veía compensada con la oportunidad y el reto que suponían montar algo nuevo desde cero. Ya a los 15 días de llegar estaban impartiendo la asignatura a 250 alumnos. Eso implicaba pasar las noches, en el hostel en el que se alojaban, preparando las clases de la semana siguiente.

En apenas un año pasó a Profesor Titular Interino y al siguiente logró la estabilidad laboral como Profesor Titular (1986-91). Así transcurrieron 6 años, en los que nació su primer hijo, Carlos, actualmente neurólogo por la Universidad de Murcia y trabajando en Granada. La única infraestructura de investigación con la que contaban era un espacio de nueve metros cuadrados, en unas viejas instalaciones de una granja de cerdos de una antigua escuela laboral. Allí, con frigoríficos obtenidos en chatarrerías, a los que les instalaron sistemas de iluminación, lograron realizar los primeros experimentos y obtuvieron las primeras series de datos, cuyos ajustes a funciones manejables se hacían con programas escritos por ellos mismos, a base de interacciones buscando los mínimos cuadrados, utilizando los Expectrum y Comodore que empezaban a comercializarse a mediados de 1980.

Pero la distancia con Murcia y, siendo hijo único, el estar perdiéndose la vejez de sus padres pesaba demasiado. La rambla del Cañar seguía llamándolo. Y nuevamente se cruzó una de esas oportunidades que quien no quiere complicarse la vida volvería a dejar pasar. En la década de 1980 había empezado una actividad en la Universidad de Murcia, de la mano del profesor Salvador Zamora, que ha terminado siendo un referente a nivel nacional e internacional, las Aulas del Mar. Juan Antonio, que fue invitado a impartir una conferencia en el aula de Acuicultura, supo de la convocatoria de una plaza de titular en el departamento de Fisiología Animal de esta Universidad y no lo pensó dos veces. Era la oportunidad de volver a su Región de origen, y en 1991 logró la plaza de Profesor Titular en el Departamento de Fisiología, compartido por las Facultades de Biología y Medicina, en Universidad de Murcia. Sin embargo, no pudo celebrarlo como hubiera querido. El mismo día que ganó la oposición le detectaron un cáncer a su madre, que a la postre supondría su fallecimiento. Pero pese al dolor que un proceso cancerígeno conlleva, al menos, estando ya en Murcia, pudo acompañarla durante los meses que duró ese trance.

Al margen de las circunstancias personales, que siempre condicionan nuestra vida y actividad profesional, la plaza en Murcia suponía volver a empezar de cero. Su padre le ayudó a construir, con materiales comprados en el Carrefour, nuevas cámaras de aislamiento en las que someter a las ratas a distintos ciclos de luz. Juan Antonio demostró flexibilidad y generosidad al adaptar su línea de investigación a la del departamento, en esos años centrado en la acuicultura, estudiando los ritmos en la alimentación de peces, y, por su parte, los investigadores del departamento con su director el profesor Zamora a la cabeza, en lugar de mostrar recelos o reivindicar privilegios adquiridos, demostraron una gran generosidad y estar muy alejados de la mediocridad de quien impone sus derechos o sus criterios a quien se incorpora a un grupo, sabiendo aprovechar el enorme potencial que venía de la mano de Juan Antonio Madrid.

En Murcia consolidó su carrera y nació su segundo hijo, Eduardo, que ha optado por dedicarse a la física. Aquí conformó un grupo de investigación con proyección internacional en todas las ramas que han derivado de él y que se han independizado con igual proyección, utilizado también la cronobiología en sus aplicaciones a la nutrición

humana o la acuicultura. Desde entonces el profesor Madrid ha asumido numerosas responsabilidades y puestos de gestión. Entre 2013 y 2017 ha sido Director del Laboratorio de Cronobiología de la Red Temática de Investigación Cooperativa sobre el Envejecimiento y Fragilidad RETICEF. Desde 2014 es Director del Laboratorio de Cronobiología y Nutrición en el Instituto de Investigaciones Biomédicas-IMIB-Arrixaca-Universidad de Murcia, y desde 2017 es Director del Laboratorio de Cronobiología CIBERFES del Instituto de Salud Carlos III.

Como él mismo nos ha demostrado con su discurso de entrada a esta Academia, Juan Antonio Madrid siente pasión por su línea de investigación.

Ya durante el doctorado en Granada fue cuando intuyó la importancia de los ritmos biológicos al comprobar que la secreción pancreática exocrina mostraba un ritmo circadiano que se mantenía en condiciones ambientales constantes.

Entonces dedicó su atención a la realización de estudios de laboratorio centrados en los mecanismos por los que el marcapasos circadiano se sincronizaba a la luz y al horario de alimentación. Trabajando con ratas comprobó que, forzando ciclos de luz-oscuridad diferentes de 24 horas, los ritmos se disociaban en dos componentes, uno condicionado o acoplado a la luz y otro libre. El marcapasos circadiano se comportaba como un sistema multioscilario y no un reloj único, como se creía en aquel momento (Physiol. 1998. R372-R383).

Otro hallazgo excepcional fue el descubrimiento de las inversiones espontáneas de fase de los ritmos circadianos (J. Biol.Rhythms, 1995. 10: 256-266), es decir, una especie con comportamiento diurno podía invertir su ciclo de actividad a nocturno en un solo día. Sus resultados mostraban que por debajo del marcapasos circadiano debía existir un mecanismo inversor que permitía cambiar completamente los ritmos de comportamiento alimentario y motor sin que se afectase dicho marcapasos. La aplicación de estos estudios a la alimentación de peces, ya desde la Universidad de Murcia, fue reconocida con el Primer y Segundo Premio Nacional de Investigación en Acuicultura en 1998 y 1999, respectivamente.

La semilla que permitió que la segunda mitad de su carrera investigadora se centrara en la traslación de los resultados del laboratorio a las aplicaciones médicas, especialmente a la detección y prevención de la Cronodisrupción, quedó sembrada ya en un curso de formación específica en Cronobiología Médica, cursado tras el doctorado en la Universidad París VI, bajo la dirección de uno de los padres de la Cronobiología, el profesor Alan Reinberg. En dicho curso realizó unas prácticas en el Hospital de Oncología bajo la tutoría de Francis Levy, otro de los pioneros de la cronobiología que llegaría a ser un buen amigo suyo. Allí su mente quedó atrapada en un gráfico en el que se observaba que la eficacia de los tratamientos en niños era muy distinta dependiendo de la hora del día en la que se suministraban.

Como consecuencia, su actividad más reciente se ha centrado en desarrollar la Cronobiología Médica, trabajando simultáneamente en cuatro campos: docente, investigador, clínico y divulgación científica.

Tres han sido las principales líneas en este área, la monitorización ambulatoria de ritmos y sueño, el análisis y detección de la Cronodisrupción y el desarrollo de estrategias para prevenirla.

No voy a entrar en esta laudatio y discurso de contestación a profundizar o resumir los principales avances en esas líneas, porque el profesor Madrid ya los ha esbozado en el suyo y difícilmente podría superar ni la rigurosidad científica, ni la claridad divulgativa que emanan del profundo conocimiento que nuestro nuevo académico tiene de un campo que él mismo ha contribuido a desarrollar. Además, no debo extenderme más.

Como nos recuerda el Eclesiastés (Eclesiastés 3:1-15), *“Todo tiene su momento, y cada cosa su tiempo bajo el cielo.*

*Su tiempo el nacer,
y su tiempo el morir;
su tiempo el plantar,
y su tiempo el arrancar lo plantado;
Su tiempo el matar,
y su tiempo el sanar;
su tiempo el destruir,
y su tiempo el edificar;
Su tiempo el llorar,
y su tiempo el reír...
su tiempo el hablar,
y su tiempo el callar ...”*

Además, el tiempo es relativo, y si la brillante y amena exposición del profesor Madrid nos lo ha hecho excesivamente breve, dejándonos con deseos de saber más, alargar la mía podría causar el efecto contrario. Estamos a punto de cruzar el solsticio de verano y si algo nos ha dejado claro la conferencia del profesor Juan Antonio Madrid es la importancia de la adaptación de los ciclos biológicos a los ritmos del universo, incluyendo los estacionales. La cultura, en su dimensión biológica, es uno de los mecanismos adaptativos más fuertes de que dispone la especie humana, tan poderoso como la genética, mucho más flexible a la escala intergeneracional y de transmisión lamarkiana, sin recurrir a la epigenética. Y esa cultura nos advierte que, en tiempos de melones, misas cortas y sin sermones... por lo que no me queda más que felicitarnos por la incorporación del profesor Madrid a la Academia, en la que ya es un referente y su trabajo esencial para que la promoción de la ciencia en nuestra Región de Murcia siga su curso temporal. A la continuidad de su trayectoria como investigador se incorpora ahora el tiempo de su trabajo como Académico y a mí solo me queda decir “he dicho”.



**Este trabajo ha sido
publicado con el
patrocinio
de la Comunidad
Autónoma de la Región
de Murcia.**

