



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Prevención de la Cronodisrupción Producida por
el Trabajo a Turnos

Dña. María Josefa Martínez Madrid
2017



Laboratorio de Cronobiología.

Departamento de Fisiología.

Facultad de Biología

Universidad de Murcia

Prevención de la Cronodisrupción producida por el trabajo a turnos

Memoria presentada por María Josefa Martínez Madrid
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Directores de Tesis:

Dr. JUAN ANTONIO MADRID PÉREZ. Catedrático de Fisiología.

Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia, España.

Dra. MARÍA DE LOS ÁNGELES ROL DE LAMA. Profesora Titular. Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia, España.

Murcia, Mayo 2017.

AGRADECIMIENTOS

Porque lo importante de esta vida no es lo que conseguimos, sino con quién lo celebramos. Por eso, no encuentro mejor forma de empezar esta tesis doctoral, que agradeciendo a todas aquellas personas que de una forma u otra han formado parte de ella. Porque llegado este momento, lo más valioso no es cómo se ha hecho, sino junto a quien ha ido cobrando forma.

Gracias a mi familia

Empezando por mi familia, quienes siempre han estado ahí, han creído en mí cuando hasta yo misma he dudado. Papá, mamá, GRACIAS por darme todo sin esperar nada a cambio, GRACIAS por apagarme el flexo cada noche para que dejara de estudiar y “obligarme” a acostarme cada noche, porque eso me daba fuerzas para seguir un rato más. Saber que valorabais mi esfuerzo me daba inyecciones de energía para volver con grandes recompensas. Y como no, GRACIAS HERMANA, gracias por ser como eres, por mantener la sonrisa y el buen humor para animarme, cuando los nervios me minan la moral y solo tengo conversaciones de monosílabos para ofrecerte. GRACIAS, porque si hoy estoy aquí es sobre todo por ti, porque tú me has hecho creer que puedo, siempre, desde preescolar hasta hoy. En cada presentación del instituto y universidad has estado en la última fila, con una sonrisa de oreja a oreja para hacerme sentir que lo estaba haciendo genial, aunque la voz me temblara y las frases se me fueran, pero tú SIEMPRE has creído en mí. Sinceramente, creo que no lo hacía bien por mí, sino por quien tú me hacías ser.

Antonio, mi cuarto pilar desde hace ya más de 14 años. GRACIAS por estar dispuesto a todo, a mis lágrimas y mis risas, a mis triunfos y mis fracasos, porque junto a ti todo es un éxito. Las lágrimas contigo se convierten en alimento para hacerme más fuerte y lo mejor de todo es que siempre terminan en risas. Gracias porque al final de cada día estoy deseando llegar a casa para celebrar contigo cada logro.

Gracias a mis abuelos, primos, primas, titos, titas y madrina, Encarnita, Antonio y Mari Carmen, mis primitas mágicas, quienes creen que tengo respuestas para todas sus dudas y

gracias a ellos crezco cada día como persona y como bióloga, porque vosotros me recordáis por qué un día decidí emprender este camino.

Gracias a mis dupleras

Antes de llegar cada noche a nuestra querida casa rosa, llegaba a un dúplex en la Calle Ría de Noya que me dio los mejores años de mi carrera. No solo porque me permitió olvidarme del “querido” Meroño, sino porque allí estaba la mejor compañía que se podía esperar después de un largo día de clases, prácticas y horas de departamento. Si, si, allí estaban mi hermana, mis primitos, Romina y Juan Pedro, Lorena, Sandra, luego llegó mi hermanita mediana Raquel, qué sería de las tardes de estudio sin la coca cola-aspersor. Ay Mixta, si no es por ti, que es por mi... Haberte quedado, ¿no?

Gracias por las tardes de estudio, las noches de cartas a la luz de las velas y las cenas de relax (y no relax) en familia.

Y tras una mudanza exprés... allí estaban mis Rumpelstiltskins Mamen y Sara junto a las que pasé noches y noches de Supervivencia, ¿eh, Mamen? y con ellas en casita llamaron a la puerta María Reina y María Molina, y así completamos la gran familia. Gracias porque parecer que llegas a casa estando fuera de ella se agradece mucho, gracias por esos días de estudio (las noches no eran lo mío...), gracias por esos momentos de cocina de bote en bote, gracias por haber hecho de Ría de Noya 1 y 3 un hogar. Y sin vivir en aquella casa (según el contrato), Jana, gracias por toooooodos los días de estudio en verano, mis apuntes no serían los mismo sin tus interesantes anotaciones y como no, gracias por la noches de “El duro” con vino dulce.

Gracias a mis hadas

Antes de llegar a casa... hay un largo día, ¿qué pasaba entre las cuatro paredes de la Facultad de Biología? Allí, pasaron cosas maravillosas, allí conocí a mi Rockerica Yeclana, gracias de nuevo a mi hermana, quien dijo: “Tienes que conocer a esa chica, que me han dicho que es muy buena...” ¿Buena?, te quedaste corta hermana, Laura es ENORME. Sacó lo mejor de mí en la carrera y a día de hoy lo sigue haciendo. GRACIAS Laura por hacerme vivir la carrera

con la mayor ilusión del mundo, porque hacer trabajos contigo, estudiar, hacer problemas de genética... fue tan enriquecedor... Y pensar que tú no querías estar en Biología... lo siento, pero tenías que estar, porque tenías que conocer a alguien que te admira como nadie.

La carrera terminó, pero las 4 paredes en las que pasaba el día eran las mismas, y allí seguían pasando cosas increíbles, porque allí estabais vosotros, si, si, Eli, María Ángeles, Bea y seguís estando Raquel, Dani, Antonio, Alejandro, Cristóbal... Gracias por tantos y tantos momentos, no solo llenos de datos en Excel sino más que enriquecidos de dulces y aperitivos con un toque magistral de buen rollo. Gracias Eli por animarme a ir a esa primera cena aunque no conocía a nadie, gracias Bea por tus magníficas imitaciones y gestos que tengo grabadas en la retina y oído. Gracias María Ángeles por convertirte en un modelo a seguir, eres increíble, nunca dejaré de admirar tu trabajo. Gracias a "mi Raque", qué sería de mi sin mis frases a medias, terminadas con tus canciones, cuando la sala estaba a punto de quedarse en blanco y negro, llegaste tú a todo color. Y como no, gracias Dani, creador de los mejores manjares, y testigo de los mejores momentos, porque todos los grandes momentos en los que hay risas y buen rollo, ahí estás tú. Y recientemente en nuestra sala, pero desde hace ya bastante tiempo, la señorita posturas. Gracias Pura por inundarnos con tu sonrisa, con tu locura y tu buen humor, y gracias porque cuando el estrés me puede, tu pasión por la ciencia me inspira y me recuerda porque estoy aquí.

Antes de llegar a estas 4 paredes estaba en otras, en las que pasaron muuuchos años, que parecieron días, porque fue en la mejor compañía. Si, si, esas son mis niñas, Rebeca no tengo recuerdos desde que nací en los que no te conociera, gracias por haber formado parte de todos y cada uno de mis pasos desde el primero. Marien, gracias por haberte cruzado en mi camino, y gracias por dejarme compartir el tuyo. Isa, desde el primer día que te vi pensé, "qué cara de buena chica", y así es, eres todo amor, no cambies nunca. Y pensar que las dos estabais toda la vida a un monte de distancia, y yo sin saberlo... Lucía, recuerdo aquellos primeros días de instituto, no sabíamos cómo podía acabar eso desde que escribí *aquello* en la pizarra, ¿eh? Jeje, pero lo mejor de todo es que aquello dio lugar a una amistad maravillosa, que casi empezó en un fantástico viaje de estudios. Bea, la "GRAN-pequeña del grupo", llegaste la última, pero fue para quedarte, gracias porque junto a ti sobran las

palabras, no necesito decir cómo estoy para que me preguntes qué te pasa. Gracias chicas por todos los momentos que vivimos (y los que quedan por vivir), que me hicieron crecer hasta llegar a estar escribiendo esto. Gracias porque siempre he recibido vuestro apoyo y confianza. Gracias Amal y Loren por las noches y “findes” enteros acompañando a Antonio mientras yo estudiaba y por vuestras llamadas de ánimo.

Gracias a todos porque siempre estáis ahí y gracias por creer en mí.

Gracias a mis mentores

Por supuesto, nada de esto habría sido posible sin vosotros, GRACIAS JUAN ANTONIO Y MARIAN, por inspirarme cada vez que nos sentamos en esa mesa redonda de la primera planta. Gracias porque desde el primer día que os escuché en clase pensé, “yo quiero hacer lo que ellos hacen y sentir lo que ellos sienten: PASIÓN”. Pasión por lo que hacen, porque todo lo hacen de maravilla. Os admiro muchísimo, os agradezco infinitamente que hayáis confiado en mí. Y os doy las gracias por hacer posible que este camino que termina ahora, dé lugar a uno que empieza y que espero sea muy muy largo.

Gracias a todos los colaboradores

Gracias a todos los voluntarios y compañeros que habéis formado parte los estudios, porque sin vosotros no hubiera sido posible. Gracias Maite Moreno, Teresa Gómez... Reunirme o hablar con vosotras siempre me llena de energía.

Y en definitiva, gracias a todos los que de una forma u otra formáis parte de mi vida, porque esta Tesis nace del trocito que cada uno de vosotros habéis puesto en mi camino.

A mis padres, a mi amía y a mi iño,
por vuestro apoyo incondicional

Índice

Introducción	1
Historia y principios de la Cronobiología.....	1
Los ritmos biológicos y sus propiedades	2
Funcionamiento del Sistema Circadiano en Mamíferos	4
Entradas.....	4
Reloj interno.....	5
Salidas.....	8
Evaluación del estado del sistema circadiano	8
Melatonina	9
Temperatura corporal	10
Actividad Motora.....	11
Ritmo de sueño-vigilia	12
Sistema circadiano y salud	15
Cronodisrupción	15
Tipología circadiana.....	16
Trabajo a turnos	17
Jet lag/social jet lag	18
Cronoterapia	19
Objetivos	23
Objetivo general.....	23
Objetivos Específicos.....	23
Capítulo experimental 1	29
Capítulo experimental 2	61
Capítulo experimental 3	91
Capítulo experimental 4	117
Capítulo experimental 5	131
Discusión	161
Conclusiones.....	167
Conclusión general	169
Referencias generales	173
Anexos	193
Producción científica obtenida de la presente tesis doctoral.....	193

Anexo 1.....	197
Anexo 2.....	199
Anexo 3.....	205
Anexo 4.....	207
Anexo 5.....	209

INTRODUCCIÓN

Introducción

Historia y principios de la Cronobiología

Desde sus orígenes, la Fisiología humana se ha basado en el concepto de la constancia del medio interno, paradigma introducido por Claude Bernard, que culminó en 1932 con la introducción por Walter Cannon del principio de homeostasis. Según este principio, la vida es posible gracias a que todas las variables biológicas se mantienen constantes y cada proceso fisiológico trabaja para mantener esta estabilidad del entorno interno. La importancia y el éxito de este paradigma han retrasado el asentamiento de la Cronobiología como disciplina científica hasta mediados del Siglo XX, gracias a los trabajos pioneros de Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff y Erwin Bünning, sobre la independencia relativa de la temperatura ambiental y la respuesta de fase (Daan y Pittendrigh, 1976, Pittendrigh, 1954, Pittendrigh, 1958), la sincronización (Aschoff et al., 1967, Aschoff et al., 1969, Aschoff y col. 1972) y la herencia del período de los ritmos biológicos (Bünning, 1935; Bünning & Stern, 1930).

La existencia de ritmos biológicos en todos los organismos se explica por el hecho de que desde el origen de la vida en nuestro planeta, los organismos han estado expuestos a fluctuaciones ambientales rítmicas. La rotación de la Tierra sobre su propio eje genera el día y la noche, es decir, el ciclo luz-oscuridad con una periodicidad de 24 horas, mientras que la rotación de la Tierra alrededor del sol da lugar a las estaciones, generando un ciclo anual (Figura 1). La presencia de mecanismos endógenos de sincronización en los organismos, que permiten prever los cambios cíclicos del medio ambiente, proporciona una ventaja adaptativa al individuo, ya que, permiten, por ejemplo, evitar posibles lesiones como el daño del ADN producido por los rayos ultravioleta y otras ondas electromagnéticas, que los procesos metabólicos antagonistas ocurran en diferentes momentos y que eventos cíclicos como la cría, la migración o la hibernación puedan prepararse con anterioridad. Por lo tanto, no es sorprendente que la selección natural haya favorecido la presencia de relojes biológicos en los organismos a través de todas las líneas de la evolución, de procariotas a los seres humanos.

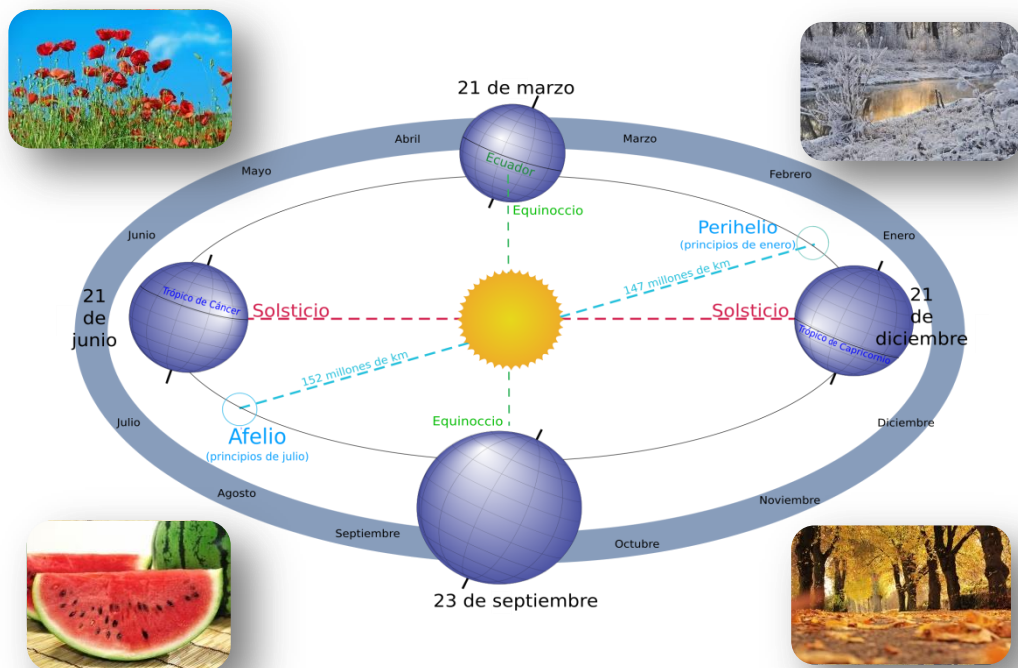


Figura 1. Representación esquemática de la de la Tierra alrededor del Sol que da lugar a las distintas estaciones, indicando en qué momento tienen lugar los solsticios (cuando la duración del día o de la noche son las máximas) y equinoccios (igual duración del día y la noche) de verano e invierno. Estos cambios cíclicos han permitido a los seres vivos desarrollar relojes biológicos que favorecen la anticipación a estas oscilaciones.

Estos relojes biológicos generan oscilaciones con períodos de aproximadamente 24 horas (circadianas), acompasando la fisiología, el comportamiento y el metabolismo, y permitiendo a los organismos anticiparse a los cambios diarios en su entorno, y especialmente a la alternancia luz-oscuridad debida a la rotación de la Tierra. El campo de la ciencia que estudia estos procesos temporales (ritmos biológicos) se denomina Cronobiología, una palabra derivada de tres términos griegos: "kronos-bio-logos" que significan "tiempo- vida- ciencia" (DeCoursey, 2004).

Los ritmos biológicos y sus propiedades

A pesar de que estos ciclos ambientales sean la razón por la cual la selección natural facilitó la existencia de relojes biológicos, los ritmos biológicos no están generados por las señales ambientales cíclicas. De hecho, la característica más importante de los ritmos biológicos es que persisten en entornos constantes, es decir su origen es endógeno y depende de un reloj

interno (Pittendrigh, 1960). Así, los ritmos biológicos no están impulsados por las señales ambientales, sino sincronizados con ellas.

Cada especie tiene un período endógeno intrínseco específico (τ = tau). En los seres humanos, este período es de ligeramente superior a las 24 horas. Así, con el fin de generar ritmos sincronizados con el entorno, los relojes biológicos tienen la capacidad de encarrilarse por varias de estas señales cíclicas externas, llamadas *zeitgeber* (del alemán: "dador de tiempo").

El *zeitgeber* más importante para la mayoría de los organismos vivos es el ciclo luz-oscuridad, cuya información alcanza directamente al marcapasos central. Sin embargo, en los seres humanos, la exposición a otros sincronizadores, como el ejercicio físico, los contactos sociales o el horario de alimentación también son relevantes para sincronizar el reloj biológico (Mendoza, 2007; Roenneberg et al., 2013).

Cada ritmo biológico posee un período característico que permite clasificarlos en tres categorías (Refinetti, 2010):

- Ritmos Infradianos: cuya frecuencia de oscilación es menor de un ciclo por día y por lo tanto, cuentan con períodos superiores a 28 horas. Un buen ejemplo de esta categoría es el ciclo menstrual en mujeres (con un período de aproximadamente 28 días).
- Ritmos circadianos: del latín *circa* = alrededor y *diem* = día, con un período de oscilación de entre 20 y 28 horas. Ejemplos de estos ritmos son el de la temperatura corporal, el patrón de sueño-vigilia o de presión sanguínea, la secreción de la mayoría de las hormonas, como la melatonina o el cortisol, ... En los seres humanos, los ritmos circadianos son los más estudiados debido a sus implicaciones en la salud y sus efectos en determinadas enfermedades.
- Ritmos ultradianos: presentan una frecuencia de oscilación de más de un ciclo por día (período <20 horas). En los seres humanos, hay varios ejemplos de estos ritmos, como la secreción de la hormona luteinizante (LH) o la actividad eléctrica del cerebro.

Otra característica importante de los ritmos biológicos es que cada uno posee una fase específica (Pittendrigh y Daan, 1976), actuando en el organismo como un instrumento de una compleja orquesta. Cada instrumento debe intervenir en un momento determinado y no todos al mismo tiempo. El mantenimiento de la fase estable entre instrumentos (ritmos) conduce a una situación ideal de "orden temporal interno", esencial para mantener la melodía de la orquesta y el bienestar en el organismo. La situación opuesta surge cuando los instrumentos intervienen en momentos inadecuados dando lugar a una disrupción circadiana o "cronodisrupción" (Erren y Reiter, 2009).

Funcionamiento del Sistema Circadiano en Mamíferos

El sistema circadiano consiste en un conjunto de estructuras cerebrales y periféricas encargadas de generar y mantener una organización temporal en los organismos, y su sincronización con los ciclos ambientales de 24h. El sistema circadiano puede conceptualizarse como integrado por tres componentes: las entradas, el marcapasos y las salidas (Figura 2). El marcapasos central recibe entradas de las señales ambientales o *zeitgebers*, que reajustan y encarrilan su actividad. Así, la actividad sincronizada del marcapasos genera una señal circadiana coherente que se comunica, a través de diferentes vías de salida, con el sistema efector para regular los ritmos circadianos. Estos ritmos pueden tener un efecto de retroalimentación sobre el sistema circadiano que los genera, modificando su actividad.

Entradas

Las vías de entrada llevan información sobre el ciclo luz-oscuridad al marcapasos central. Esta vía comienza en un tipo particular de células ganglionares retinianas que contienen melanopsina (que las hace intrínsecamente fotosensibles). Estas células son excitadas directamente por luz azul (Berson et al., 2002) y envían la información al núcleo supraquiasmático (SCN) a través del tracto retinohipotalámico (RHT) (Figura 3). Además de esta señal fótica, el RHT recibe entradas de conos y bastones (Dacey et al., 2005, Jusuf et al., 2007). Otros sincronizadores, como los ciclos de alimentación, el ejercicio físico programado y las actividades sociales, también están conectados al marcapasos central y a los osciladores periféricos, contribuyendo a su sincronización (Van Someren & Riemersma-Van der Lek,

2007); sin embargo, sólo se ha demostrado para el caso del ciclo luz-oscuridad que se trata de una condición necesaria y suficiente para la sincronización circadiana.

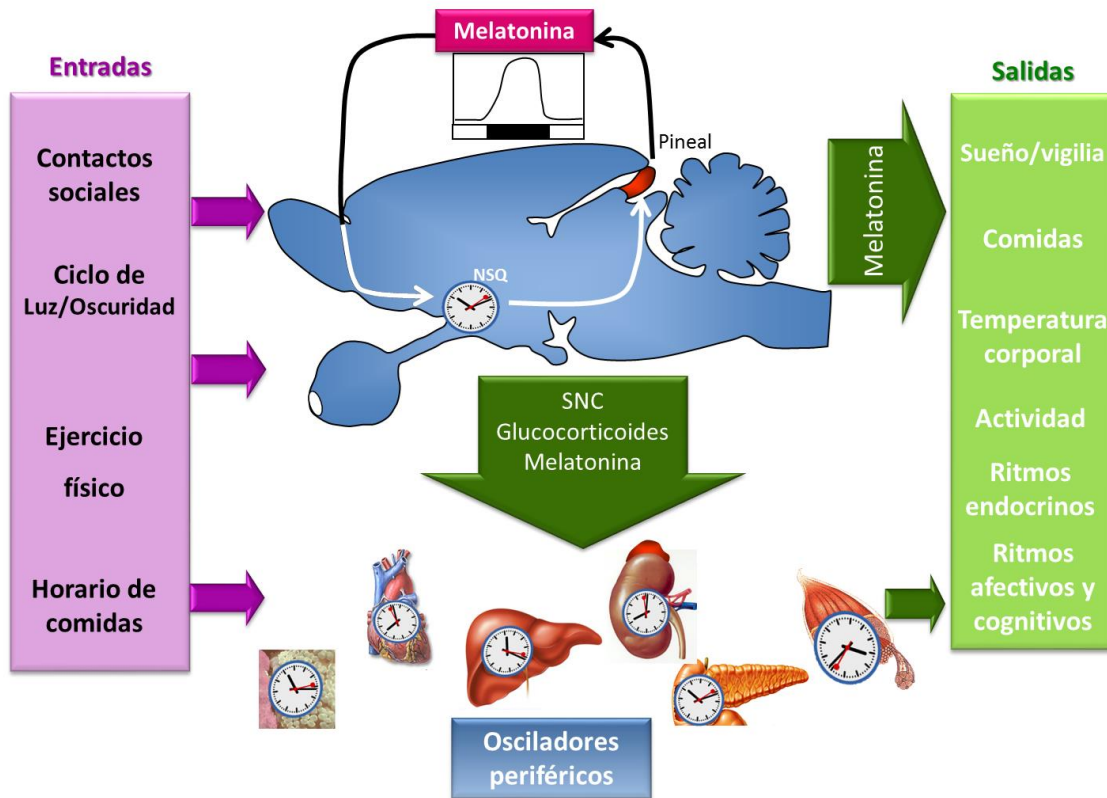


Figura 2. Organización del sistema circadiano, donde se muestran los principales componentes: las entradas, el marcapasos central y las salidas. Ver el texto para más detalles. Modificado de Hardeland R; Madrid JA, Tan X; Reiter R. *J. Pineal Res.*2012;52:139-166

Reloj interno

La maquinaria oscilatoria, incluye un marcapasos central, el SCN (Moore & Eichler, 1972) y osciladores periféricos localizados en la mayoría de tejidos y células (Stratmann & Schibler, 2006). Sus ritmos están generados por un bucle de retroalimentación transcripcional-translacional entre dos grupos de genes de reloj (elementos positivos y negativos). El gen *Circadian locomotor output cycles kaput (Clock)* y el *Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (Bmal1)*, actuando como elementos positivos, son responsables de la síntesis de dos factores de transcripción que, tras su heterodimerización, inducen la expresión de los componentes negativos del reloj circadiano molecular, como son las isoformas de *Period (Per 1, 2, 3)* y *Cryptochrome (Cry1 y Cry2)* y una subfamilia de

receptores nucleares 1 (*Rev-Erb α*) (Buhr & Takahashi, 2013; 2). Un gen del reloj, conocido como *Chrono*, se ha añadido recientemente a esta lista. Parece funcionar como un represor transcripcional del bucle de retroalimentación negativa en el reloj de mamíferos (Figura 4). *Chrono* se une a la región reguladora de los genes del reloj, y su ocupación oscila de manera circadiana (Goriki et al., 2014).

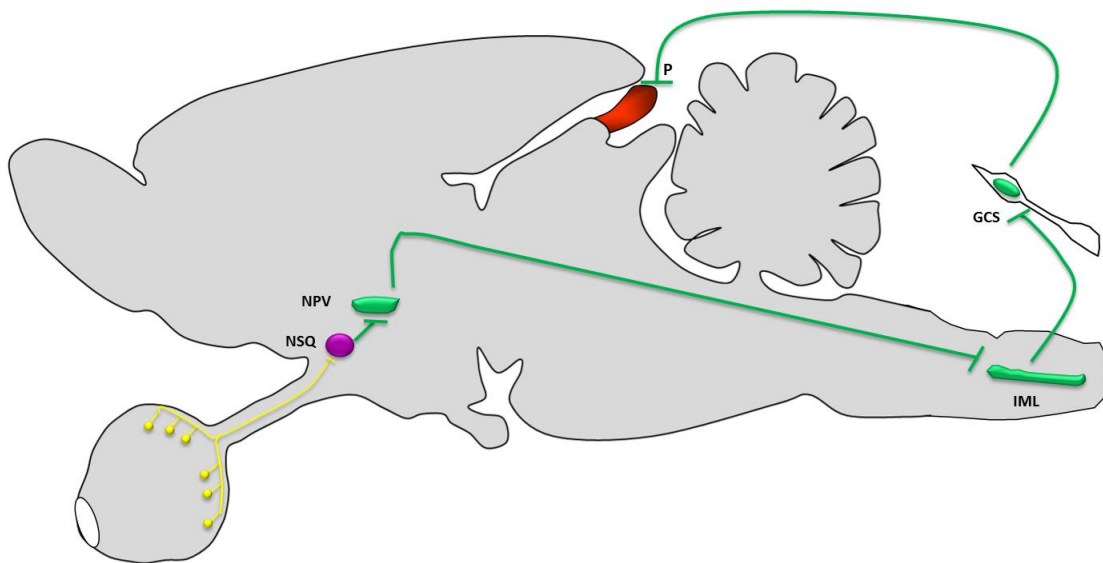


Figura 3. Esquema de las regiones cerebrales y circuitos inervados por las células ganglionares, intrínsecamente fotosensibles que conducen la señal luminosa hasta el NSQ (en morado). Los somas y axones de estas células están representados en amarillo. La línea verde indica el circuito polisináptico que regula la liberación de melatonina por la glándula pineal (P). Este circuito está formado por el núcleo paraventricular del hipotálamo (NPV), el núcleo intermediolateral de la médula espinal (IML) y el ganglio cervical superior (GCS). Modificado de Berson, 2003.

Las variantes del marcapasos central usan alternativamente no sólo genes ortólogos (por ejemplo, *Per 1, 2, 3, Cry1, 2, Bmal1, 2*), sino también genes parálogos, tales como *NPAS2* que puede sustituir a *CLOCK*. Las variantes pueden existir como osciladores que actúan en paralelo en el mismo órgano (Hardeland et al., 2012). Además, el núcleo central está asociado con numerosas proteínas accesorias, a menudo específicas de tejido, que también experimentan ritmos circadianos y adicionalmente se alimentan del oscilador central. Entre ellas, la nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) (Ramsey et al., 2009), el receptor

activado por proliferador de peroxisoma- γ (PPAR γ) (Chen et al., 2013), la sirtuina 1 (SIRT1) (Grimaldi et al., 2009; Et al., 2008), la proteína quinasa activada por AMP (AMPK) (Lee y Kim, 2013) y la proteína quinasa Ca (PKC α) (Nam et al., 2014; Robles et al., 2010) son de particular importancia porque conectan los osciladores con la detección metabólica y la función mitocondrial y también están controladas o moduladas por la melatonina (Hardeland, 2014).

Como sensores metabólicos, estos osciladores accesorios también son relevantes para la salud, especialmente en relación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, pero también en el contexto del envejecimiento (Hardeland, 2013). La conexión entre los osciladores circadianos y el mantenimiento de la salud se extiende a la prevención y la supresión del cáncer.

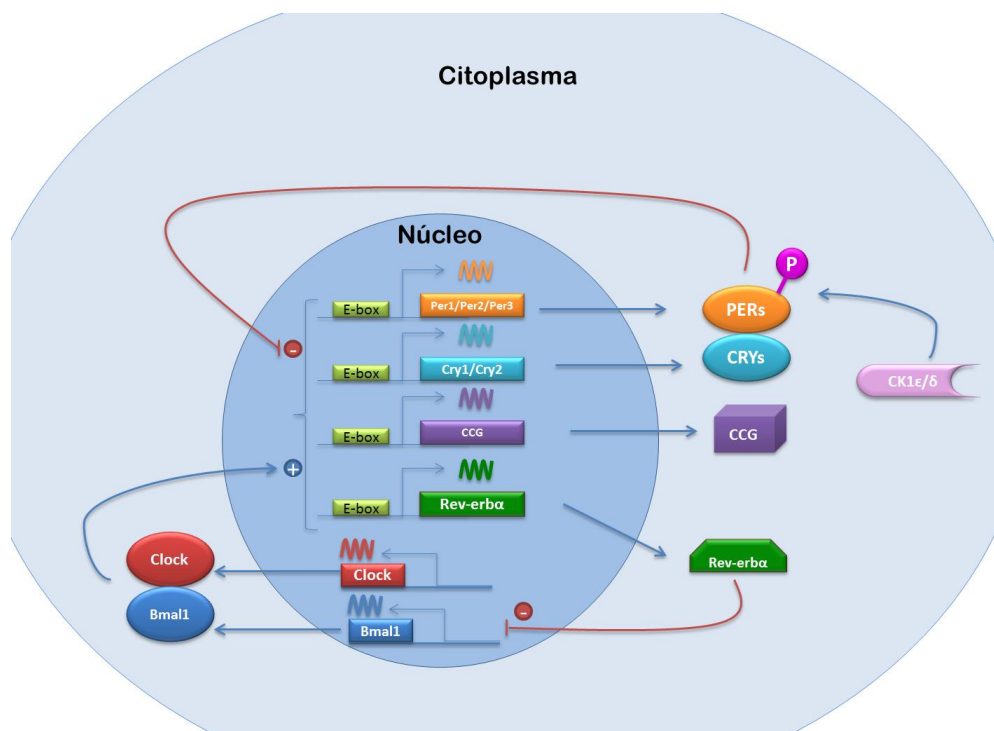


Figura 4. Maquinaria molecular del reloj circadiano. Los elementos positivos CLOCK y BMAL1 heteromerizan en el citoplasma, formando un complejo proteico. El heterodímero se transloca al núcleo y se une sobre el promotor de determinados genes (Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Rev-erba y muchos genes controlados por el reloj (CCGs: Clock Controlled Genes), regulando su expresión. El bucle de retroalimentación negativa depende principalmente de PER y CRY, que heteromerizan en el citoplasma, translocándose al núcleo e inhibiendo la transcripción de CLOCK/BMAL1.

Salidas

Las vías de salida son responsables de la coordinación de los ritmos circadianos de las diferentes funciones y partes del organismo. Éstos son el resultado de los mediadores humorales, tales como la prokineticina-2, que es capaz de generar el ritmo de la actividad locomotora (Zhou y Cheng, 2005), o la liberación de melatonina por la glándula pineal durante la oscuridad (Moore, 1996), señales fisiológicas como el ritmo de temperatura, y las salidas neurales, como el cambio rítmico en el balance parasimpático/simpático (Buijs et al. Al., 2003).

La melatonina es una molécula que está presente en todos los dominios biológicos, y ha sido adoptada durante la evolución como una "señal de oscuridad". Su función antioxidante original, así como su fotosensibilidad, hicieron que se consumiera durante el día (reduciendo las moléculas oxidadas), alcanzando así un máximo durante la noche (Hardeland et al., 1993). En los mamíferos, la melatonina es producida por la glándula pineal por la noche, y su secreción se inhibe más eficientemente por la luz a ~460-480nm. Es importante mencionar que estas salidas también pueden actuar como entradas en un bucle de retroalimentación.

Los estudios neuroanatómicos y funcionales apuntan a la existencia de vías nerviosas entre el SCN y el corazón, el páncreas, el hígado, la glándula tiroidea y la glándula pineal (Krisbeek et al., 2000, la Fleur et al., 2000). Utilizando estas vías de comunicación, el SCN puede activar o silenciar diferentes tejidos, dependiendo de su función en diferentes momentos del día.

El ciclo luz oscuridad ha proporcionado una señal de tiempo fiable durante millones de años hasta hace poco, cuando la vida moderna y la "sociedad de 24 horas" han intensificado la exposición a ambientes con iluminación artificial, tanto durante el día como durante la noche, retrasando a horas nocturnas tanto el trabajo como el tiempo libre favoreciendo la desincronización circadiana.

Evaluación del estado del sistema circadiano

Dada la importancia del sistema circadiano en el mantenimiento de la salud, es necesario desarrollar técnicas que permitan su evaluación objetiva, de igual forma que existen, por ejemplo, para evaluar la función respiratoria o cardiovascular.

El principal desafío con el que nos enfrentamos a la hora de evaluar el sistema circadiano es que su monitorización implica múltiples medidas que además no deben interferir con las rutinas diarias del sujeto.

Debido a la localización dentro del cerebro del reloj circadiano, es imposible realizar un estudio directo de sus características y propiedades. Por ello, determinados ritmos manifiestos especialmente fiables, cómodos, fáciles de medir y que dependen directamente del reloj principal, se utilizan como ritmos marcadores (Touitou & Haus, 1992), es decir como sistema de referencia para otros procesos rítmicos, lo que nos permite inferir el funcionamiento del reloj circadiano sin necesidad de emplear técnicas invasivas. Además, es recomendable que estos ritmos se puedan medir durante varios días completos con una frecuencia de muestreo elevada para disminuir la variabilidad inherente al estilo de vida de las personas (Sarabia, Rol, Mendiola, & Madrid, 2008).

De entre los ritmos marcadores más utilizados cabe destacar los ritmos secreción de melatonina y cortisol, los ritmos de temperatura central y periférica o de actividad física, si bien los primeros requieren participación activa por parte del individuo para su determinación.

Melatonina

De las principales salidas del reloj circadiano humano, la secreción de melatonina es la más importante. Ésta es una hormona pineal encargada de la transmisión de la señal temporal generada por el NSQ (Pevet & Challet, 2011). La ruta para la síntesis de melatonina comienza con el L-triptófano, que en dos etapas se convierte en serotonina. El paso siguiente, de serotonina a N-acetyl serotonina, catalizado por la arilalquilamina N-acetil transferasa (AA-NAT) es el proceso clave de la regulación de la síntesis de melatonina. Finalmente, la N-acetil serotonina es metilada por hidroxindol-Omethyltransferase (HI-OMT) a melatonina (R. Reiter et al., 2011). La enzima clave en la regulación (AANAT) está rítmicamente modulada mediante conexiones nerviosas desde el SCN hasta la glándula pineal a través de PVN, la columna intermediolateral de la médula espinal y el ganglio cervical superior (Benarroch, 2008; Pandi-Perumal et al. 2006). La actividad neuronal del PVN durante la noche promueve la secreción de melatonina mientras que la luz aumenta la actividad eléctrica del SCN, que a

su vez, inhibe las neuronas de PVN y, por lo tanto, la secreción de melatonina (Buijs & Kalsbeek, 2001; Teclemariam-Mesbah et al. 1999). Por lo tanto, la melatonina se produce durante la noche subjetiva siempre que la luz está ausente. Estas características permiten a los organismos utilizar la melatonina como reloj y calendario endocrino para saber cuándo ocurre la noche y en qué estación se encuentran.

La principal propiedad de la melatonina es su efecto cronobiótico que produce un avance de fase cuando se administra durante la noche y un retraso de fase cuando se administra durante la mañana (Lewy et al., 1998), pero posee otras propiedades como su actividad inmunomoduladora (Haldar & Ahmad, 2010), antioxidante (Reiter, 1995), anti-inflamatoria (Escames et al., 2006), neuroprotectora (Reiter et al., 1998) y antitumoral (Erren et al., 2003). Además, cuando la luz está presente en la noche, se inhibe en mayor o menor grado su secreción dependiendo del espectro (Brainard et al., 2001; Thapan et al., 2001), intensidad (McIntyre et al., 1989), duración (Czeisler, 1995), momento de la exposición (Skene, 2003) e historial previo de exposición a la luz del sujeto (Smith et al., 2004). Las luces más ricas en azul, las intensidades más altas, las exposiciones más largas, las que ocurren en la segunda mitad de la noche o la luz tenue durante los días anteriores se asocian a una mayor reducción en la secreción de melatonina (Erren & Reiter, 2009a; R. Reiter et al., 2011; Wakamura & Tokura, 2001).

Temperatura corporal

Uno de los ritmos marcadores más utilizados es el ritmo de temperatura central, cuyo perfil circadiano ha sido ampliamente descrito (Kräuchi *et al.*, 1997; Kräuchi, 2002; Waterhouse *et al.*, 2005) El ritmo de temperatura corporal central (TCC) se debe a un equilibrio entre pérdida y producción de calor. Así durante la noche se dan los valores más bajos de TCC mientras que durante el día se alcanza el máximo (Kräuchi & Wirz-Justice, 1994), encontrando una importante correlación con el ritmo de sueño. Sin embargo, recientemente se ha propuesto el ritmo de temperatura periférica como ritmo marcador puesto que presenta evidentes ventajas en su medida frente a la temperatura central, la cual se suele medir por vía rectal, tratándose de un método más cómodo, nada invasivo, y que nos permite realizar un registro continuado durante varios días, incluso mientras que el sujeto está dormido, sin necesidad de interrumpir su sueño ni las actividades que realiza

(Sarabia et al., 2008) y es igualmente indicador del estado del sistema circadiano (Sarabia et al., 2008, Ortiz-Tudela et al. 2010), ya que se trata de un ritmo robusto que además se correlaciona muy bien con el DLMO (M. a Bonmati-Carrion et al., 2014).

La temperatura corporal periférica (TCP), muestra un patrón casi inverso a la TCC, con valores altos durante la noche y bajos durante el día, gracias a la vasoconstricción (acción simpática) y la vasodilatación (acción parasimpática) (Sarabia et al., 2008) conducidas por el sistema nervioso, encontrando un punto en inflexión a la hora de levantarse (Kräuchi et al., 2005).

La termorregulación y el ritmo de sueño-vigilia están estrechamente relacionados, así la TCP aumenta con anterioridad al sueño y se mantiene elevada durante la noche. De hecho cuando nuestras extremidades están frías nos cuesta mucho dormir, puesto que nos impide disipar calor del interior del cuerpo, y no podemos bajar nuestra TCC (Martinez-Nicolas et al., 2017a). En el momento del despertar sufre una fuerte caída y sus niveles se mantienen bajos durante el día. En torno a las 21h, en el caso de la población española, aparece la zona de “mantenimiento de la vigilia”, momento en el que la temperatura periférica alcanza sus valores mínimos (Sarabia et al. 2008).

Actividad Motora

Tradicionalmente, el ritmo de actividad-reposo de los individuos se evaluaba casi exclusivamente en relación con el estudio del sueño y sus alteraciones. La actividad motora actúa a dos niveles respecto al sistema circadiano, en primer lugar representa una entrada de información al reloj (como un sincronizador), puesto que en parte está sujeto a control voluntario y puede modificar el funcionamiento del reloj (Edgar et al., 1991). Por otro lado, constituye una salida del reloj y puede evaluarse como ritmo marcador del sistema circadiano (Mormont et al., 2000).

Su actuación como sincronizador se comprueba al observarse una pérdida de encarrilamiento en experimentos de ausencia o muy baja actividad. Así, después de una estancia en cama forzada y prolongada, la temperatura central muestra una menor amplitud y desincronización con el ciclo LD medioambiental (Winget et al., 1972; Campbell, 1984). Pero, por otro lado, al ser una salida del sistema circadiano, la amplitud del ritmo reposo-

actividad también tiene un valor predictivo para la salud y bienestar humano (Mormont *et al.*, 2000), y aunque en estudios animales se considera desde hace tiempo como marcador del sistema circadiano, en humanos algunos autores propugnan que aún no ha alcanzado este nivel (Hofstra *et al.*, 2008).

La actigrafía es un método no invasivo de medida del ciclo de sueño-vigilia en humanos, ya que durante los periodos en los que el individuo está despierto, aparecen elevados niveles de actividad, comparados con aquellos momentos en los que el individuo está dormido. Normalmente, para su medida, se coloca un acelerómetro que detecta la actividad (actímetro) en la muñeca de la mano no dominante (Ortiz-Tudela, Martínez-Nicolas, Campos, Rol, & Madrid, 2010). No obstante, para obtener un patrón fiable es necesario un tiempo mínimo de muestreo de 5 días (Acebo *et al.*, 1999).

Ritmo de sueño-vigilia

Quizá uno de los ritmos de 24h más claro es el ritmo de sueño-vigilia, el cual tiene lugar casi de forma paralela al de actividad-reposo, ya que los períodos de descanso se asocian normalmente con el sueño (Pollak *et al.*, 2001).

En adultos sanos, el sueño se concentra en el período nocturno. Sin embargo, la duración y el momento del sueño se ven afectados por la edad y el sexo. Así, los niños y adultos presentan una mayor tendencia a la matutinidad, lo que significa que tienden a dormirse antes (Au & Reece, 2017). Sin embargo, la adolescencia y los primeros años de juventud, se asocian a un desplazamiento progresivo hacia la vespertinidad que continúa hasta los 20-25 años (Gaina *et al.*, 2006). Por último, a medida que envejecemos este ritmo se vuelve nuevamente matutino y se fragmenta por la noche, extendiéndose algunos episodios al día (Dijk *et al.*, 2000). Teniendo en cuenta el género, durante la edad adulta, la vespertinidad es más común en los hombres que en las mujeres (Roenneberg *et al.*, 2007).

La regulación del sueño se describió ya en 1982 como un modelo en el que interactúan dos procesos (Borbély, 1982). Por un lado, un proceso homeostático que genera una creciente presión para dormir desde el momento del despertar hasta el siguiente episodio de sueño que se disipa progresivamente desde el momento en que se empieza a dormir. Por otro lado existe un proceso circadiano que, independientemente de la carga homeostática, determina

la propensión al sueño dependiendo de la hora del día, siendo máxima durante la noche (Borbély, Daan, Wirz-Justice, & Deboer, 2016; Tononi & Cirelli, 2006). Sin embargo, el sueño es un proceso muy complejo también influenciado por el ciclo luz-oscuridad, el ritmo de secreción de melatonina y la sincronización social y laboral (Fisher et al., 2013).

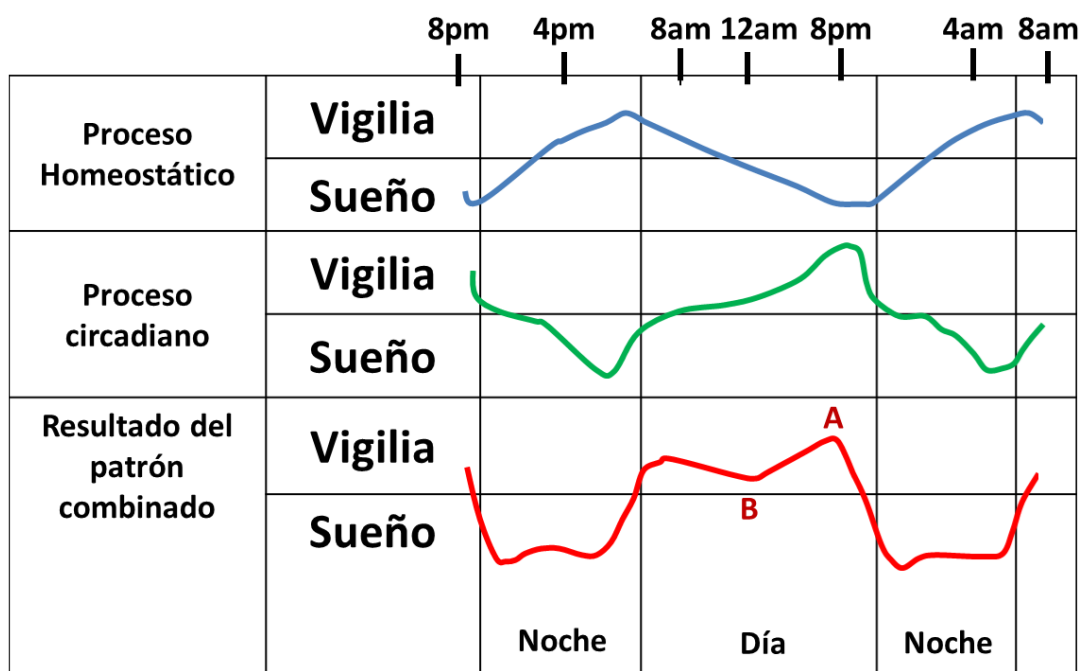


Figura 5. Representación gráfica de los dos principales procesos que interactúan en la conciliación del sueño. En la primera fila se muestra el proceso homeostático, en la segunda el proceso circadiano y en la tercera el resultado de ambos combinados, los cuales dan lugar a un patrón en el que podemos encontrar dos momentos importantes, A, que es la zona de caída de alerta y B que es la zona prohibida de sueño.

Durante una noche típica, el sueño consta de 3 ó 4 ciclos de 90 a 120 minutos de duración. Cada ciclo cuenta a su vez con varios niveles de diferente profundidad, divididos en no REM (*Rapid eye movement*) y sueño REM. El sueño no REM se subdivide en sueño ligero (etapas 1 y 2) y sueño profundo o lento, SWS (*Slow wave sleep* o etapa 3). El sueño REM es un período con gran actividad cerebral, aunque los músculos están paralizados (Morris et al., 2012; Silber et al., 2007). El SWS predomina durante la primera mitad de la noche y, por el contrario, durante la segunda mitad es más frecuente el sueño REM (Morris et al., 2012). Esta arquitectura del sueño cambia durante el envejecimiento sano y patológico (Pace-

Schott y Spencer, 2011; Zeitzer, 2013). Con el envejecimiento, tiene lugar un avance de fase y un aumento de la fragmentación de los ritmos (Ortiz-Tudela et al., 2014).

No se conoce muy bien cuál es la función del sueño, sin embargo, se apunta su papel en la consolidación de la memoria (Rasch y Born, 2013), así como en la depuración cerebral de los productos de desecho potencialmente neurotóxicos (Xie et al., 2013), por lo que los problemas de sueño han dado lugar a que se desarrollen complejas metodologías para su análisis, siendo la polisomnografía (PSG) el *Gold Standard* para los estudios de sueño (Ancoli-Israel et al., 2003). Sin embargo, el alto costo del equipo, la necesidad de especialistas capacitados y las limitaciones para los sujetos durante su monitorización, obligan a buscar procedimientos alternativos para detectar trastornos del ritmo circadiano facilitando las recomendaciones a seguir (Ortiz-Tudela et al., 2010). Por ello, se han propuesto el empleo de otros dispositivos, entre los que destacan los actímetros, que colocados generalmente en la muñeca, registran la actividad del sujeto a lo largo del día, semanas o incluso meses (Sadeh & Acebo, 2002). Pero no sólo se utilizan actímetros, sino que cada vez se ha extendido más el uso de aplicaciones móviles con este fin (Fox & Duggan, 2012). Estas técnicas son una alternativa más económica y fácilmente aceptada por los sujetos (Grigsby-Toussaint et al., 2017). En 2007 la Academia Americana de Medicina del Sueño (AASM) declaró la actigrafía como “clínicamente apropiada” para el estudio de varias patologías relacionadas con el sueño y trastornos del ritmo circadiano (Morgenthaler et al., 2007). Numerosos estudios emplean la actigrafía para evaluar la calidad del sueño y por lo tanto, se ha propuesto como método fiable para discernir los períodos de sueño-vigilia (Ancoli-Israel et al., 2003). De hecho, ha demostrado ser muy sensible para la detección del sueño en base a los periodos de inmovilidad, pero su capacidad para evaluar correctamente las fases de sueño y los despertares tranquilos se ve reducida (Pollak et al., 2001). Por ello, la incorporación de la monitorización de la temperatura de la piel, como señal complementaria en la detección de sueño, cada vez está siendo más y mejor aceptada. En este sentido, se ha propuesto el gradiente de temperatura superficial distal-proximal como un buen predictor de la latencia del inicio del sueño (Kräuchi y Wirz-Justice, 2001) y como un buen predictor del sueño y de la fase del sujeto (Sarabia et al 2008, Bonmatí-Carrion et al 2014, Mullington et al 2016). Fisiológicamente, el inicio del sueño se asocia a una caída de la temperatura

corporal central, y para que esto ocurra, la temperatura periférica tiene que aumentar por la activación de la vasodilatación periférica (Kräuchi et al., 2005, Van Someren, 2004). Como resultado, el ritmo periférico de temperatura precede al ritmo de temperatura central (Van Someren, 2006). Por lo tanto, las técnicas que combinan tanto la temperatura como la actimetría aumentarían presumiblemente la precisión de la detección del sueño.

Además, todos los ritmos marcadores anteriormente citados son ritmos fiables, pero no están exentos de los efectos moduladores de otras variables como la actividad, la luz o el sueño, por lo que es además recomendable registrar más de un ritmo marcador a la vez, lo que ayuda a corregir las imprecisiones de cada una de las variables (Kolodyazhniy et al., 2012, 2011; Ortiz-Tudela et al., 2010). Por ello, para el registro de los ritmos en humanos en esta Tesis utilizamos el dispositivo Kronowise® que permite registrar de forma cómoda los ritmos de temperatura de la piel, actividad física, posición, exposición a la luz, sueño, y variables integradas, como el TAP, descrita por Ortiz-Tudela et al (2010).

Sistema circadiano y salud

Cronodisrupción

El término de cronodisrupción hace referencia a un deterioro prolongado de los ritmos fisiológicos, conductuales y bioquímicos del organismo (Erren & Reiter 2009b). Este deterioro puede verse reflejado en un avance o retraso de fase, una fragmentación de los ritmos, una pérdida de la ritmicidad o la pérdida de relación de fase estable entre los distintos ritmos de un sujeto (Erren & Reiter, 2009b, 2013; Garaulet & Madrid, 2010; R. J. Reiter et al., 2007).

Diversos estudios muestran que estas alteraciones dan lugar a un mayor crecimiento tumoral (Ben-shlomo, Kyriacou, & Le, 2010; Ortiz-Tudela, Bonmatí-Carrión, De la Fuente, & Mendiola, 2012), así como a un aumento del riesgo de sufrir obesidad y síndrome metabólico (Garaulet & Madrid, 2009). Además se ha relacionado con el desarrollo de un envejecimiento prematuro debido a la acumulación de daño oxidativo (Ortiz-Tudela et al., 2012).

Desde un punto de vista operativo, la cronodisrupción se ha descrito como la ruptura del nexo fisiológico entre los tiempos interno y externo (Erren & Reiter, 2013). Por ello, es fundamental disponer de herramientas que cuantifiquen la relación entre los diferentes tiempos (interno, social y ambiental) que condicionan el orden temporal de nuestros ritmos biológicos, y por tanto nuestra salud circadiana. Ello permitirá generar una retroalimentación para corregir los posibles desajustes, mediante el uso de un test tal y como se propone en el capítulo 3 de esta tesis doctoral, o bien, mediante índices objetivos. En este sentido, autores como Erren & Reiter (2013) han propuesto un cálculo del grado de cronodisrupción basado en la comparación entre el tiempo interno en base al tiempo de sueño, y el tiempo externo, obtenido a partir de los horarios de trabajo. También ha sido muy utilizado el Índice de Función Circadiana (CFI), descrito por Ortiz-Tudela et al., 2010, que proporciona una puntuación cuantitativa de un ritmo circadiano basada en tres parámetros, que son la amplitud relativa del ritmo, la estabilidad interdiaria y la variabilidad intradiaria, pudiendo clasificar determinados poblaciones, como pacientes con cáncer, recién nacidos, individuos con síndrome metabólico, etc., en función del estado de su sistema circadiano (Ortiz-Tudela et al., 2014, Zornoza Moreno et al., 2011, Corbalán-Tutau et al., 2011).

Tipología circadiana

La mayoría de las personas tienen fuertes preferencias horarias (matutinas, vespertinas, indefinidas) a la hora de realizar sus actividades diarias, hecho que se conoce como tipología circadiana (Martin, Hébert, Ledoux, Gaudreault, & Laberge, 2012). El sujeto con una tipología matutina extrema, comúnmente conocido como “Alondra”, se levanta y acuesta pronto, presentando los máximos de actividad en la primera mitad del día, mientras que el vespertino extremo, comúnmente conocido como “Búho” se levanta y acuesta tarde y sus máximos se desplazan hacia la tarde e incluso a las primeras horas nocturnas (Adan & Natale, 2002; Randler, 2008). La actividad de los sujetos con tipología indefinida, a la que pertenece aproximadamente el 60% de la población suele situarse en una situación intermedia y se halla más sincronizada a las exigencias sociolaborales de nuestra sociedad (Urbán, Magyaródi, & Rigó, 2011).

Pero estos extremos no deben considerarse como dos situaciones totalmente contrastantes ya que, la influencia genética es responsable de esta tipología en un 50%, mientras que el

otro 50% se debe a otros factores como la edad, el género, la cultura, el ambiente, etc... (Antunes, Jornada, Ramalho, & Hidalgo, 2010; Randler, 2008; Urbán et al., 2011). Como se describe en el primer capítulo experimental de esta tesis, los jóvenes muestran una gran tendencia a la vespertinidad, situación que va cambiando con el avance de la edad. Además, se ha observado que los hombres generalmente muestran una tipología más vespertina que las mujeres (Antúnez, Navarro, & Adan, 2014).

Según algunos estudios los individuos vespertinos muestran mayor grado de inteligencia, mejor capacidad de memoria y una mayor velocidad de reacción (Cavallera & Giudici, 2008). Sin embargo, también presentan mayores niveles de insomnio, ansiedad y depresión durante la adolescencia, (Alvaro, Roberts, & Harris, 2014), ya que los horarios escolares a los que están sujetos entran en conflicto con su tiempo interno, lo que les puede conducir a una deuda de sueño creciente durante la semana que se trata de compensar los fines de semana, llegando a sufrir trastornos comparables a una situación de *Jet Lag* por viajes transmeridianos, que en este caso se denomina "Jet Lag Social" (Wittmann, Dinich, Mellow, & Roenneberg, 2006).

Trabajo a turnos

Aproximadamente el 15-20% de los trabajadores de Europa y Estados Unidos se encuentra inmerso en trabajos a turnos que incluye trabajo nocturno. La prevalencia supera el 30% en las áreas de manufacturación, minería, transporte, salud, comunicaciones y hostelería (Kelleher, Rao, & Maguire, 2014).

El trabajo a turnos da lugar a una de las situaciones más características de cronodisrupción, ya que viven en un constante estado de *Jet Lag*, que afecta a su salud. De hecho, en 2010, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) clasificó el trabajo a turnos como un posible carcinógeno humano (grupo 2A) (IARC, 2010; Innominato, Lévi, & Bjarnason, 2010), además de ser el causante del aumento de riesgo de desarrollar síndrome metabólico, obesidad (Evans y Davidson, 2013; Garaulet y Madrid, 2010), problemas cardiovasculares, trastornos del estado de ánimo (Evans y Davidson, 2013), trastornos afectivos y cognitivos (Cochrane et al., 2012; Evans y Davidson, 2013), así como un envejecimiento acelerado (Evans y Davidson, Kondratova y Kondratov, 2012, Ortiz-Tudela et al., 2012).

El sistema circadiano está involucrado en las principales vías celulares de la división celular, por lo que una perturbación en la exposición al ciclo de luz/oscuridad, está posiblemente vinculada a alteraciones en la homeostasis del ciclo celular (R. J. Reiter et al., 2007). Así, se ha descrito en ratón que la exposición a pulsos de luz durante la noche altera los puntos de control de daño en el DNA y desregula la proliferación celular, lo que llevaría a la aparición de células malignas (Ben-shlomo et al., 2010). Es más, varios estudios indican que la exposición a la luz durante la noche afecta el nivel de transcripción de un número sustancial de genes asociados a la progresión del ciclo celular, proliferación celular y tumorigénesis (Ben-Shlomo, 2014). Se ha demostrado que alterar el ritmo circadiano de producción de hormonas en humanos, como la leptina (Escribano, Moreno, Tasset, & Túnez, 2014), y más en particular de la melatonina, se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer en los trabajadores a turnos (Megdal, Kroenke, Laden, Pukkala, & Schernhammer, 2005; R. J. Reiter et al., 2007; Stevens, 1987). Esta situación se ve agravada por sincronizadores como los horarios de comidas (Mistlberger et al., 2008; Stokkan, Yamazaki, Tei, Sakaki, & Menaker, 2001) y actividades inusuales que proporcionan una información inapropiada y confusa al reloj.

Jet lag/social jet lag

La Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño (ICSD-2), considera el *jet lag* como un trastorno Circadiano de Sueño (CRSD) (Aasm, 2005), que no solo está generado por viajes que se realizan de forma rápida atravesando numerosas zonas horarias, impidiendo que nos adaptemos al horario local, (Waterhouse, Reilly, Atkinson, & Edwards, 2007; Winget, DeRoshia, Markley, & Holley, 1984), sino que también los horarios sociales establecidos por el trabajo y las actividades de ocio durante los días libres, pueden dar lugar a este tipo de trastorno.

Los síntomas más comunes del jet Lag, incluyen: aumento de la latencia de sueño, y aumento del sueño de ondas lentas disminución del tiempo de sueño REM la primera noche después del viaje, desincronización de los ritmos, ansiedad y estados depresivos, molestias gastrointestinales y cardiovasculares, mareos e irregularidades menstruales en la mujer, (Brown, Pandi-Perumal, Trakht, & Cardinali, 2009).

El Jet Lag se produce principalmente cuando viajamos de oeste a este, ya que viajar en esa dirección requiere que nuestros ritmos se adelanten, lo cual es muy costoso para nuestro sistema circadiano, ya que nuestro período tiende a exceder las 24h, por lo que estaríamos actuando en contra de nuestro reloj. En cambio, si viajamos de este a oeste, retrasamos nuestro reloj, por lo que resulta más fácil adaptarnos a esta situación. Nuestro sistema circadiano presenta una mayor flexibilidad a la hora de retrasar nuestro ritmo (hasta 2 horas por día), sin apenas notarlo, que al adelantarlo (de 1 a 1'5 horas al día) (KOLLA & AUGER, 2011).

El jet lag puede tratarse con luminoterapia y/o administración de melatonina. En el caso de los vuelos hacia el este, un avance gradual del horario de sueño utilizando luz brillante de forma intermitente (5000 lux 30 min encendida, 30 min apagada) por la mañana, junto con el uso de melatonina por la tarde puede ayudar a adelantar los ritmos circadianos antes del vuelo, previniendo o reduciendo el riesgo de sufrir jet lag posteriormente (Crowley & Eastman, 2015; Eastman, Gazda, Burgess, Crowley, & Fogg, 2005). Un número limitado de estudios han demostrado que la combinación de melatonina, exposición a luz natural y ejercicio tienen un efecto potente en la resincronización de los ritmos y la reducción de los síntomas del Jet Lag. Sin embargo, dado el predominante papel de la luz en la regulación de los ritmos circadianos, sorprende que sean pocos los estudios que hayan documentado sistemáticamente el efecto de la luz sobre el jet lag (Brown et al., 2009).

Cronoterapia

Hoy en día la cronodisrupción se está convirtiendo en un problema de salud pública, ya que cada vez son más los trastornos asociados al sistema circadiano. Por ello, resulta imprescindible desarrollar terapias que nos ayuden a restablecer el orden temporal interno. Hasta el momento, estas terapias se basan en fortalecer los sincronizadores del reloj, aumentando el contraste entre el día y la noche, con ayuda de luminoterapia e incluso de melatonina, si es necesario, estableciendo horarios de ejercicio físico o regulando los horarios de comidas (Eus J W Van Someren & Riemersma-Van Der Lek, 2007).

La mejora del estado del sistema circadiano lleva consigo una mejora de diversos trastornos como el trastorno afectivo estacional, los estados depresivos (Wirz-Justice, 1986), o trastornos de sueño como el retraso de fase (Lewy, Emens, Jackman, & Yuhas, 2006).

OBJETIVOS

Objetivos

Objetivo general

Conocer la prevalencia de la alteración de los ritmos circadianos en distintos grupos de población en función de sus características internas (cronotipo) y externas (horarios de trabajo) y desarrollar herramientas y poner en marcha iniciativas para contrarrestar estos trastornos mejorando la salud y el bienestar en las personas.

Objetivos Específicos

- Determinar el nivel de cronodisrupción asociado a los diferentes cronotipos mediante una técnica de registro objetiva basada en la monitorización circadiana ambulatoria (MCA).
- Comparar las clasificaciones de los cronotipos obtenidos mediante MCA con los resultados de diferentes procedimientos clásicos más utilizados basados en cuestionarios.
- Determinar los índices que mejor representan el grado de alteración del orden temporal interno.

Objetivo 2

- Evaluar el grado de cronodisrupción del personal de enfermería que trabaja a turnos en las unidades de medicina, cirugía y cuidados intensivos de hospitales del Sistema Nacional de Salud mediante monitorización circadiana ambulatoria.
- Caracterizar el impacto de los distintos turnos de trabajo sobre el sistema circadiano en función del cronotipo mediante MCA.

Objetivo 3

- Crear un cuestionario que permita evaluar el grado de sincronización entre el tiempo interno, el tiempo social y el tiempo ambiental.
- Calcular un índice global de desincronización que cuantifique la desincronización interna-social, interna-ambiental y social-ambiental.

- Emitir recomendaciones en base a los resultados del test, con el fin de centrar el periodo de sueño en una franja horaria compatible con los horarios impuestos por el tiempo social/laboral.

Objetivo 4

- Desarrollar una aplicación para dispositivos móviles que permita ayudar a corregir las alteraciones del sistema circadiano, con el fin de mejorar la calidad del sueño y el rendimiento diurno, el nivel de actividad y su patrón de exposición a la luz proporcionando al usuario feedback para adaptar sus ritmos a los horarios establecidos por su trabajo o compromisos sociales.

Objetivo 5

- Trasladar a la Sociedad los resultados de investigación basados en el conocimiento científico y el desarrollo de productos y procesos innovadores tecnológicos alcanzados por este grupo investigación mediante la creación de una Empresa de Base Tecnológica (EBT)-Universidad de Murcia que nos permita ayudar a mejorar la salud y el bienestar de las personas.

CAPÍTULOS

EXPERIMENTALES

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 1

Capítulo experimental 1

EVALUACIÓN DE LA CRONODISRUPCIÓN EN CRNOTIPOS HUMANOS MEDIANTE MONITORIZACIÓN CIRCADIANA AMBULATORIA

María José Martínez Madrid' María Ángeles Rol de Lama, Juan Antonio Madrid Pérez

Resumen

La mayoría de estudios sobre tipología circadiana se han llevado a cabo mediante el empleo de test subjetivos como el de matutinidad vespertinidad (MEQ) y el cuestionario de cronotipos de Munich (MCTQ). Por otro lado, no existe información sobre la incidencia de cronodisrupción (CD), evaluada mediante técnicas de monitorización ambulatoria circadiana (MCA), en los diferentes cronotipos. Por ello, el principal objetivo de este trabajo ha sido determinar el grado de CD asociado a los cronotipos humanos, usando MCA, así como comparar los distintos métodos de clasificación de cronotipos, actualmente utilizados, con los marcadores de fase determinados objetivamente mediante MCA. Para llevar a cabo este estudio, se contó con la participación de un total de 226 voluntarios sanos (18-32 años; 124 mujeres), registrándose durante una semana, simultáneamente, los ritmos de temperatura (T), actividad (A) y posición (P), mediante un dispositivo multicanal (KronowiseTM, Cronolab, Univ. de Murcia). Además, los voluntarios completaron el MEQ y un diario de sueño. Los parámetros rítmicos fueron analizados mediante el programa Circadianware (Univ. de Murcia). Para una clasificación cronotípica objetiva se seleccionó el centro de las cinco horas de la variable integrada TAP (L5). Y se ha desarrollado un índice de CD basado en la integración de la amplitud relativa y fragmentación del ritmo de TAP y desincronización interna entre T y A. La tipología circadiana vespertina se asocia significativamente a una mayor CD con respecto a los cronotipos matutinos.

Los principales resultados obtenidos mostraron que el grado de vespertinidad, determinado mediante el centro de L5 del TAP se correlaciona con el índice de CD calculado a partir de los ritmos de T, A y P registrados mediante MCA.

Introducción

La investigación sobre la tipología circadiana tiene importantes aplicaciones prácticas en ámbitos como el diseño de horarios laborales (C. S. Smith, Reilly, & Midkiff, 1989) (Furnham & Hughes, 1999), rendimiento deportivo (R. S. Smith, Guilleminault, & Efron, 1997) (Kuffer, Groß, Erren, & Erren, 2015) y el fracaso escolar (van der Vinne et al., 2015). De hecho, según Tankova (Tankova, Adan, & Buela-Casal, 1994) las personas matutinas y vespertinas difieren en la acrofase de sus principales funciones fisiológicas. Estas preferencias horarias o cronotipo, si bien están condicionadas genéticamente, también están moduladas por la edad (Erren & Reiter, 2013), el género, los hábitos culturales y la localización geográfica, entre otros factores. . Desde la década de los 70 se han ido confeccionando cuestionarios de autoevaluación para clasificar a los sujetos de acuerdo con su tipología circadiana, tales como el *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ, (Horne & Ostberg, 1976)) o la *Diurnal Type Scale* (DTS, (Torsvall & Akerstedt, 1980)). Estas escalas marcaron un punto importante en la investigación sobre cronotipos, pero cada vez más se está valorando la necesidad de desarrollar técnicas que sean mucho más objetivas (Kolodyazhniy et al., 2012). De todas estas escalas, la más utilizada, ha sido la de *Morningness-Eveningness Questionnaire*-MEQ (Bielen, Melada, & Markelic, 2015), que permite clasificar a los sujetos en tres grupos: matutinos, indefinidos y vespertinos atendiendo a la puntuación obtenida tras contestar a una serie de ítems sobre preferencias horarias.

Independientemente de la tipología circadiana, el ritmo circadiano puede verse alterado por trastornos del sueño, el trastorno afectivo estacional y el trabajo a turnos (Mongrain, Carrier, & Dumont, 2006; Sack et al., 2007) , de ahí la importancia de encontrar un marcador de fase circadiano objetivo obtenido en condiciones reales y habituales del sujeto.

En mamíferos, el sistema circadiano funciona como un reloj de cuerda antiguo; así, consta de una maquinaria interna, manecillas para marcar la hora al resto del organismo, y un mecanismo para darle cuerda y ponerlo en hora. Este reloj tiende a retrasar o a adelantar diariamente, por lo que se hace necesario ponerlo en hora cada día mediante señales sincronizadoras ambientales. La maquinaria interna está compuesta por un marcapasos

central o reloj circadiano, localizado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (NSQs). Este reloj está formado por tan sólo unas 10.000 neuronas por núcleo, siendo cada una de ellas un oscilador en sí misma (Antle & Silver, 2005). El reloj circadiano transmite la señal temporal al resto del organismo gracias a hormonas como la melatonina, producida en la glándula pineal en situaciones de oscuridad, y otros factores humorales difusibles como el cortisol y a conexiones nerviosas selectivas del sistema nervioso vegetativo (Froy & Miskin, 2007).

En la mayoría de las personas, este marcapasos retrasa debido a que su periodo endógeno (*tau*) es de aproximadamente 24,5 horas (Aschoff, 1979). En condiciones normales de vida, este retraso no se produce puesto que, determinados factores ambientales denominados sincronizadores, o *zeitgebers* (dador de tiempo en alemán), ajustan diariamente el marcapasos a través de diversas vías de entrada al reloj (E. J W Van Someren & Riemersma-Van Der Lek, 2007). Sin embargo, si las condiciones ambientales a las que nos exponemos habitualmente no se adaptan a nuestras preferencias horarias, puede producirse una alteración del funcionamiento del sistema circadiano conocida como cronodisrupción (Bielen et al., 2015).

La cronodisrupción (CD) hace referencia a un deterioro prolongado de los ritmos circadianos que puede detectarse de distintas formas. En primer lugar, como un trastorno de la organización temporal interna, que se puede presentar como una desincronización entre las fases de los diferentes ritmos como el del ritmo de sueño-vigilia, el de temperatura corporal o el de actividad. En segundo lugar, la CD puede manifestarse como una atenuación de los ritmos circadianos debido a causas internas o externas. Y en tercer lugar, la CD podría generarse como consecuencia del desajuste entre las fases de los ritmos internos (tiempo interno) y la de los sincronizadores externos (tiempo ambiental y social), como ocurre en el caso de los trabajadores en turnos rotatorios, en las personas ciegas o en sujetos expuestos a un *jet lag* social (Maria Angeles Bonmati-Carrion et al., 2014).

Las condiciones ambientales típicas de las sociedades desarrolladas, caracterizadas por la pérdida de contraste entre el día y la noche producida en parte por el uso de iluminación artificial nocturna, favorecen la aparición de cronotipos extremos, particularmente vespertinos, a diferencia de la iluminación natural que reduce el rango de

manifestaciones cronotípicas(Touitou, Reinberg, & Touitou, 2017) . Los cronotipos vespertinos, además de estar fuertemente desincronizados del ciclo de luz-oscuridad ambiental, suelen ser mostrar hábitos de vida más irregulares, lo que les haría más proclives a sufrir un mayor grado de cronodisrupción(Touitou et al., 2017).

El principal objetivo de este trabajo ha sido determinar el nivel de cronodisrupción asociado a los diferentes cronotipos mediante una técnica de registro objetiva basada en la monitorización circadiana ambulatoria (MCA). Metodología que nos permitirá, en primer lugar obtener un índice marcador de la fase del sistema circadiano y por tanto su tipología circadiana, analizando los ritmos de temperatura de la piel, actividad motora y posición corporal. Se compararán, además, las clasificaciones de los cronotipos obtenidos mediante MCA(Ortiz-Tudela et al., 2010) con los resultados de diferentes procedimientos basados en cuestionarios, (test de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg-MEQ (Horne & Ostberg, 1976), y el Munich Chronotype Questionnaire-MCTQ (Allebrandt & Roenneberg, 2008). En segundo lugar, nos permitirá determinarlos índices que mejor representan la cronodisrupción circadiana.

Sujetos de estudio y Metodología

Para llevar a cabo este trabajo se contó con la colaboración de 220 estudiantes de universitarios (Universidad de Murcia), con edades comprendidas entre los 18 y 40 años. Todos los participantes eran sujetos sanos y sin problemas físicos que pudieran condicionar su sueño (como por ejemplo asma, síndrome de piernas inquietas, apnea obstructiva del sueño,...). Además, se les pidió que mantuvieran su estilo de vida habitual (sobre todo en cuanto al horario de comidas y sueño) durante la semana del estudio.

Este estudio cumple los principios bioéticos estipulados en la declaración de Helsinki. Los datos de todos los participantes se incluyeron en una base de datos y se protegieron de acuerdo a la ley española 15/1999 del 13 de Septiembre. Además, todos los participantes recibieron la información de las características del estudio y cumplimentaron y firmaron el consentimiento informado para la inclusión en el estudio (Anexo 1).

Escalas subjetivas

El día del inicio del estudio los voluntarios completaron el test de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg-MEQ, traducido al castellano (Anexo 2) (Horne & Ostberg, 1976) el cual nos permite mediante 19 preguntas clasificar a cada individuo en función de su tipología circadiana (vespertino, indefinido o matutino) y el Munich Chronotype Questionnaire-MCTQ (Allebrandt & Roenneberg, 2008) (Anexo 3). Además, a lo largo de la semana del estudio los voluntarios fueron completando un diario de sueño y comidas diseñado por el laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia en el que los sujetos recogían diariamente, mediante anotación manual, los siguiente datos: hora de acostarse en la cama, hora de dormir, hora de despertar, hora en la que el sujeto se levantaba de la cama, siestas y horario de las tres comidas principales (Anexo 4). El diario incluía un apartado para reflejar cualquier observación que los voluntarios consideraran relevante, así como la realización de ejercicio físico intenso o la retirada de los sensores.

Monitorización Circadiana Ambulatoria (MCA)

Cada sujeto fue monitorizado durante una semana completa, registrándose simultáneamente los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca, de actividad motora y posición corporal, utilizando un dispositivo multicanal (Kronowise®), Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia) de gran autonomía y pequeño tamaño. Lo que permitió que los sujetos continuaran con sus actividades cotidianas. Kronowise® (KW3) es un dispositivo “wearable”, que evalúa la aparición de alteraciones cronobiológicas, incluyendo el ritmo de sueño-vigilia, con un seguimiento a lo largo de una semana completa ya que el dispositivo tiene una capacidad de registro de más de 20 días.

Kronowise® (KW3) se coloca a la altura de la muñeca en la mano no dominante. Esta localización específica permite evitar el efecto que la mayor actividad de la mano dominante pudiera tener sobre la temperatura (T) (Sarabia et al., 2008) y la actividad (A). Está compuesto por un sensor de temperatura, que abarcaba un rango desde 15 °C hasta 45 °C con una precisión de 0,125 °C, siendo el intervalo de muestreo de 10 minutos, y un acelerómetro de 3 ejes con un rango de medida de $\pm 3g$ y una frecuencia de muestreo de un

dato cada 30 segundos, que proporciona información sobre la posición de los ejes X, Y y Z, siendo el eje X el paralelo al eje longitudinal del antebrazo, definiéndose 2 variables: posición corporal (P) y actividad motora (A). Los valores de la posición del cuerpo se definen con respecto al eje X y oscilan entre 0º y 90º, representando 0º la horizontalidad y 90º la máxima verticalidad. La actividad motora se definió como el número de grados de cambio de posición del sensor de actividad con respecto al momento previo (en nuestro caso los 30 segundos anteriores). Este sensor, al igual que el de temperatura, puede programarse para registrar a intervalos regulares. Los sujetos debieron llevar el Kronowise® (KW3) durante 7 días en los cuales sólo debían quitarse el sensor para su aseo personal.

Análisis de Datos

Los datos obtenidos del dispositivo Kronowise® (KW3) fueron filtrados y analizados mediante el software Circadianware© desarrollado por el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia implementado en la plataforma (Kronowizard, <https://kronowizard.um.es/>).

A partir de las variables temperatura, actividad y posición (T, A y P) se calculó la variable integrada TAP utilizando el procedimiento descrito en Ortiz-Tudela et al. 2010(Ortiz-Tudela et al., 2010). En la que los valores de las tres variables se normalizan entre 0 y 1 utilizando los percentiles individuales 95 y 5. Los valores normalizados de temperatura se invierten, puesto que aumentan durante la noche, cuando la A y la P presentan sus valores más bajos. De esta forma, los valores máximos de las tres variables ocurren en el mismo momento del día. Así valores altos (cercaos a 1) de TAP indican un alto nivel de activación física y mental, mientras que valores bajos (cercaos a 0) se relacionan con el momento de descanso y sueño del sujeto (Ortiz-Tudela et al., 2010).

Esta variable integrada TAP, minimiza los artefactos de los registros individuales de las variables individuales, siendo además, un procedimiento para analizar de forma integral el sistema circadiano, ya que no solo engloba una de las variables con fuerte componente endógeno, como es la T, sino otras más dependientes de los hábitos del sujeto, como es el caso de la A y la P.

Determinación del Marcador de Cronodisrupción Circadiano (MCC)

Con el fin de establecer un MCC que nos permita determinar el grado de cronodisrupción de cada cronotipo se calcularon diversos índices no paramétricos descritos por Witting (Witting, Kwa, Eikelenboom, Mirmiran, & Swaab, 1990) a partir de los cuales se ha desarrollado un nuevo Índice de Salud Circadiana (ISC). También se calculó la Desincronización Interna (DI) descrita por Ortiz-Tudela (Ortiz-Tudela et al., 2016), así como el centro y la duración de sueño comparando los días libres y los días de clase/trabajo.

Índices no paramétricos

- **Estabilidad Interdiaria (IS):** cuantifica la estabilidad del ritmo entre los distintos días de registro con independencia de la forma de onda del ritmo, y se calcula según la siguiente fórmula (Witting et al., 1990):

$$IS = \frac{n \sum_{h=1}^n (\bar{x}_h - \bar{x})^2}{p \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Siendo n el número total de datos, p el número de datos por día, \bar{x}_h el valor medio de ese punto horario, \bar{x} el valor medio del total de datos y x_i el dato individual.

Los valores de IS varían entre cero para un ruido gaussiano y uno para una estabilidad interdiaria perfecta, lo que sucede cuando la onda se repite exactamente igual cada día.

- **Variabilidad Intradia (IV):** indica la fragmentación del ritmo, y depende de la frecuencia y extensión de transiciones entre los valores altos y los bajos, según la siguiente fórmula (Witting et al., 1990):

$$IV = \frac{n \sum_{i=2}^n (x_i - x_{i-1})^2}{(n-1) \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

Siendo, n el número total de datos, \bar{x} el valor medio del total de datos, x_i el dato individual y x_{i-1} el dato anterior a x_i

Los valores de IV son cercanos a cero cuando se trata de una onda sinusoidal perfecta y en torno a dos para el caso de un ruido gaussiano.

• **Amplitud Normalizada (AN):** este índice hace referencia a la diferencia entre el máximo de la A y la P, determinado por M10 (media de las 10 horas consecutivas de valores más altos) y el mínimo del ritmo, determinado por L5, (media de 5 horas consecutivas de valores más bajos). M10 max y L5 min se calcularon como el valor del percentil 95 para M10 y el 5 para L5 del conjunto de sujetos incluidos en el estudio.

$$AN = \frac{M10 - L5}{M10max + L5min}$$

Sin embargo, dado que el ritmo circadiano de T es opuesto al del resto de variables, la fórmula utilizada queda de la siguiente forma:

$$AN = \frac{M5 - L10}{L10max + M5min}$$

Donde M5 hace referencia a la media de las 5 horas consecutivas de valores más altos y L10 a la media de 5 horas consecutivas de valores más bajos.

En el caso del TAP no es necesario normalizar, ya que esta variable ya está normalizada, por lo que la fórmula quedaría de la siguiente forma:

$$AN = M10 - L5$$

Además, también se considera a qué hora se encuentra el valor central de M10, M5, L10 y L5, utilizándose como indicadores de fase circadiana para cada variable estudiada y que se corresponden con HM10, HM5, HL10 y HL5, respectivamente.

Índice de Salud Circadiana

Consideramos que para que un índice represente correctamente el estado de salud del sistema circadiano de un sujeto, debe valorar las tres características principales de un ritmo saludable (como son el contraste entre el día y la noche (AN), la estabilidad entre días, es decir la regularidad del ritmo (IS) y la fase del mismo. Para el cálculo de este último

componente se determinó la diferencia entre un marcador de tiempo interno (HL5 del TAP) y el centro de la oscuridad natural (1:30 h promedio entre horario de invierno y verano).

El índice de salud circadiana (ISC) integra los índices AN, IS y Fase calculados sobre la base del análisis no paramétrico del TAP, aunque podría calcularse o para cualquiera de las variables individuales. A continuación se indica la fórmula de cálculo:

$$ISC = \frac{AN + IS + (1 - Fase)}{3}$$

Donde la Fase, para el caso de la A, P y TAP es:

$$Fase = \frac{|HL5 - 1,5|}{12}$$

Para el caso de la T es:

$$Fase = \frac{|HM5 - 1,5|}{12}$$

donde las horas se expresan en fracción decimal.

Desincronización Interna

Con el fin de explorar la alteración del orden temporal interno en los sujetos se calculó la DI, siendo ésta la diferencia absoluta entre los marcadores de fase HM5 de la T (hora en la que la temperatura presenta la media más alta de una franja de 5 horas) y HL5 de la A (hora en la que la actividad presenta la media más baja de una franja de 5 horas). En una situación ideal, ambos marcadores de fase deben estar sincronizados, siendo el valor de DI igual a 0, y en el peor de los casos, la diferencia puede llegar a ser de 12h, asignando un valor de DI igual a 1(Ortiz-Tudela et al., 2016).

Índice de Profundidad de Sueño (IPS)

Otro de los aspectos importantes al estudiar la cronodisrupción es la calidad y profundidad de sueño del sujeto. Para ello, calculamos un índice de profundidad de sueño a partir del

valor de L5 del TAP, expresado en un rango de 0 a 10, donde 10 es un sueño muy profundo y reparador y que se corresponde con la siguiente fórmula:

$$IPS = (1 - L5TAP) * 10$$

Variables de sueño declarado

A partir del diario de sueño que los sujetos fueron completando a lo largo de la semana se pudo extraer la hora del Centro de Sueño, siendo ésta:

$$CS = \frac{\text{HoraFinalSueño} - \text{HoraInicioSueño}}{2} + \text{HoraInicioSueño}$$

Y la duración de sueño calculado por separado para los días de semana (días de clase/trabajo) y los fines de semana (días libres).

Análisis Estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software estadístico SPSS® 19.0. Para los análisis de los índices no paramétricos e índices de cronodisrupción se utilizó un ANOVA de dos vías para medidas repetidas con comparaciones a posteriori (Bonferroni). Las diferencias se consideran estadísticamente significativas para una $p < 0,05$.

Resultados

Una vez procesados los datos de temperatura, actividad motora y posición corporal se clasificaron los sujetos en función del valor del centro de L5 del TAP (HL5) ya que éste coincide con el momento de mayor profundidad de sueño. Debido a la mayor objetividad proporcionada por los datos cronobiológicos que se obtienen con el dispositivo Kronowise® con respecto a los cuestionarios, se estableció la MCA como base para la clasificación de los distintos cronotipos. Estos valores se correlacionaron con las clasificaciones obtenidas mediante los cuestionarios más comúnmente utilizados: Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg-MEQ, y Munich Chronotype Questionnaire-MCTQ.

A partir de los valores de la HL5 del TAP, se establecieron tres categorías: seleccionándose el 10% inferior de los sujetos como matutinos, ya que presentaban el centro de su sueño más adelantado, el 20% central como indefinidos y el 10% superior como vespertinos, Figura 1(a).

La distribución de los valores de HL5 del TAP se aproximó a una curva normal con porcentajes similares de individuos con puntuaciones extremas. Sin embargo, la distribución de los sujetos clasificados según el test de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg-MEQ, muestra una tendencia hacia una mayor frecuencia de cronotipos vespertinos, estableciendo como matutinos únicamente un 6% de la población estudiada (Figura 1b). Del mismo modo, el cuestionario de Munich-MCTQ, también mostró un ligero sesgo hacia los cronotipos más vespertinos Figura 1(c).

La correlación observada entre los dos clasificadores basados en cuestionarios subjetivos (MCTQ y MEQ) fue la más baja de todas ($r=0.34$), siendo la más elevada la obtenida entre MCA y MCTQ ($r=0.519$), mientras que la observada entre MCA y MEQ fue intermedia ($r=0.40$).

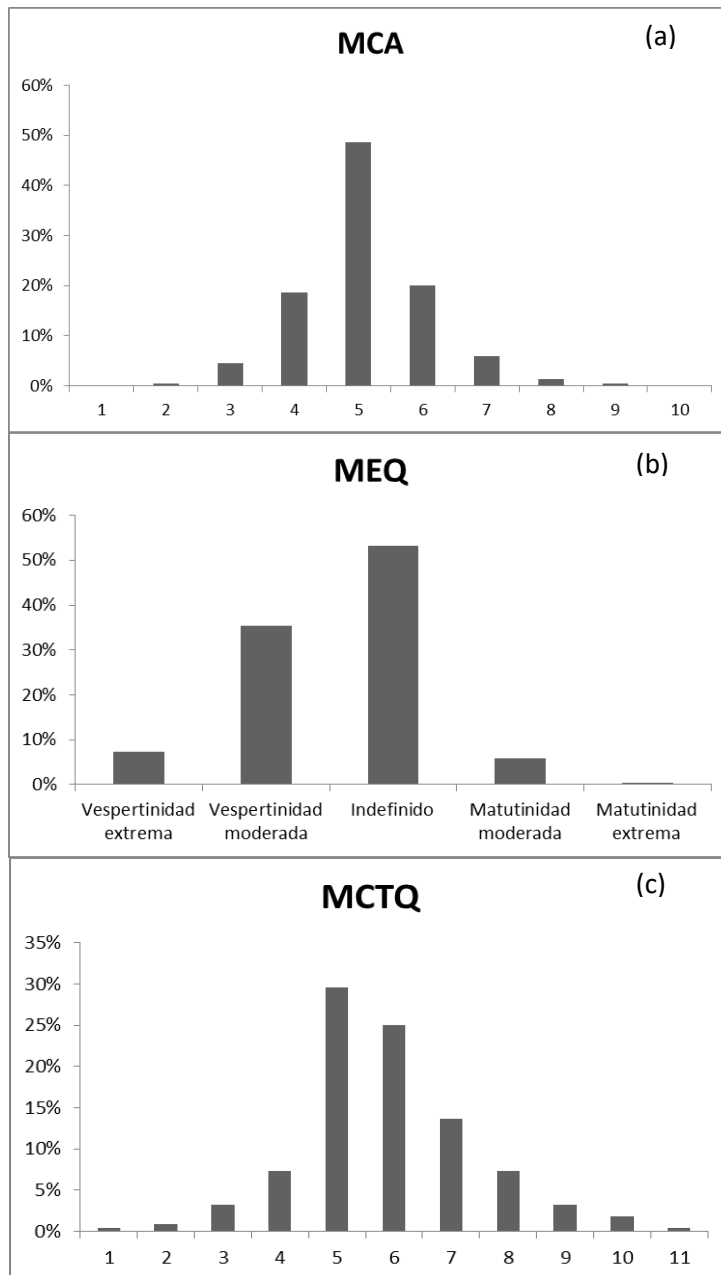


Figura 1. Distribución de los sujetos estudiados en función de los distintos criterios de determinación de cronotipos, siendo estos MCA (a), MEQ (b) y MCTQ (c). En el eje X se representan los distintos grupos de cronotipos en función de la puntuación obtenida. Así, en el caso de a y c, cuanto mayor el valor de X, más vespertinos son los sujetos situados en ese grupo, ya que esta puntuación hace referencia al valor del centro de sueño. Mientras que en b, cuanto mayor es el valor de X, los sujetos presentan un cronotipo más matutino. En Y se representa el porcentaje de sujetos incluidos en cada una de estas clases.

Descripción de Cronotipos mediante MCA

El análisis de las distintas variables estudiadas mientras los sujetos desarrollaban sus actividades cotidianas, muestra una gran variación en su patrón circadiano entre días de semana y entresemana, por lo que se hace necesario el registro durante al menos un período de 7 días, pudiendo combinar así días de trabajo y días libres (Figura 2).

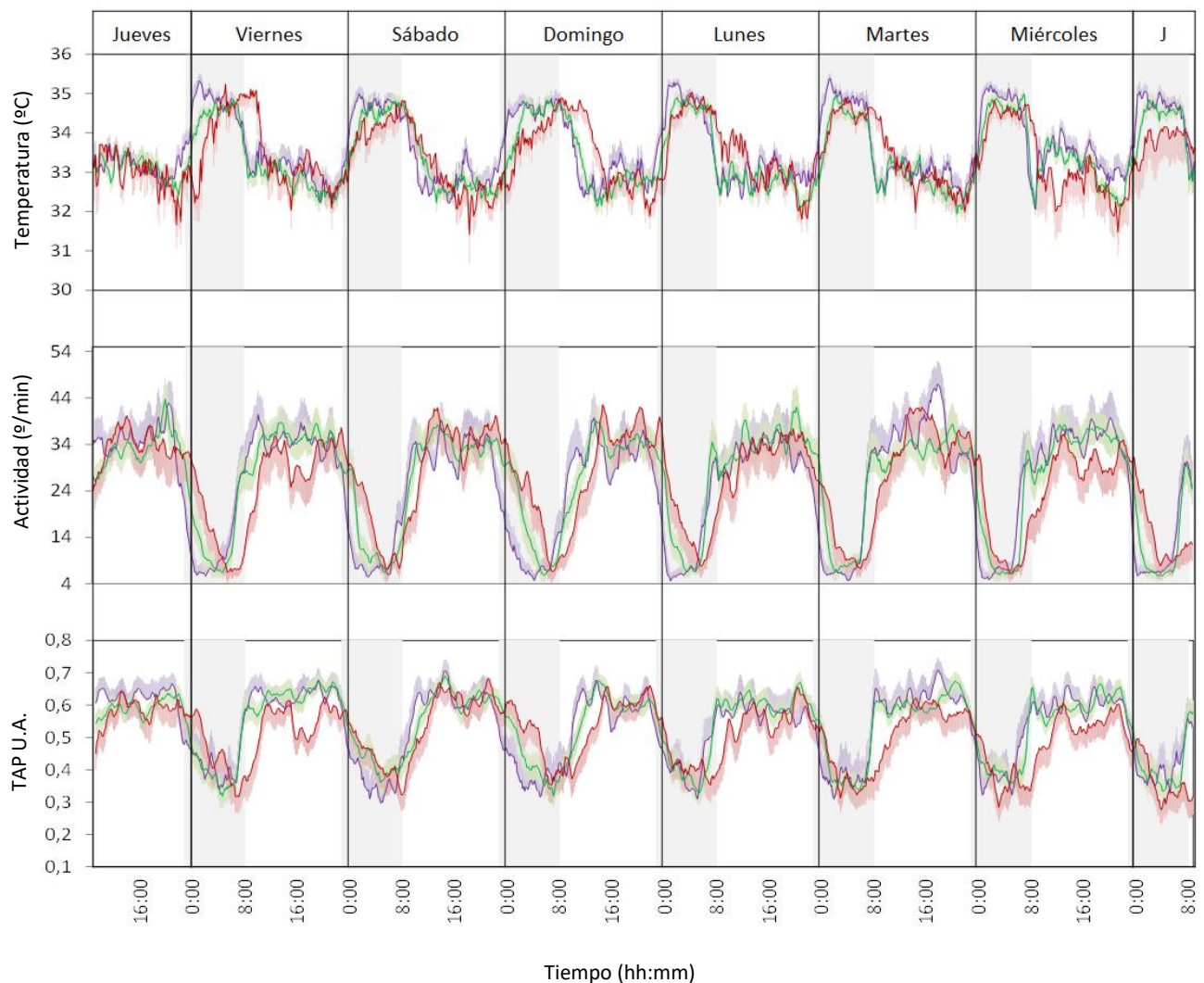


Figura 2. Evolución del patrón de T (a), A (b) y TAP (c) medio en los 220 participantes, clasificados en función de su cronotipo, (Matutinos en morado, Indefinidos en verde y Vespertinos en rojo) registrada durante una semana completa sin restricciones a su horario habitual. Las tres variables se expresan como media \pm EEM. La hora local está representada en el eje horizontal. La banda sombreada indica el período de sueño típico del estilo de vida español (de 23:00 a 08:00h).

En la figura 3 se representan las ondas medias de T, A y TAP de los distintos grupos atendiendo a la clasificación obtenida según la HL5 obtenida por MCA. Mientras que en la tabla 1 se muestran los índices no paramétricos calculados para cada una de las variables.

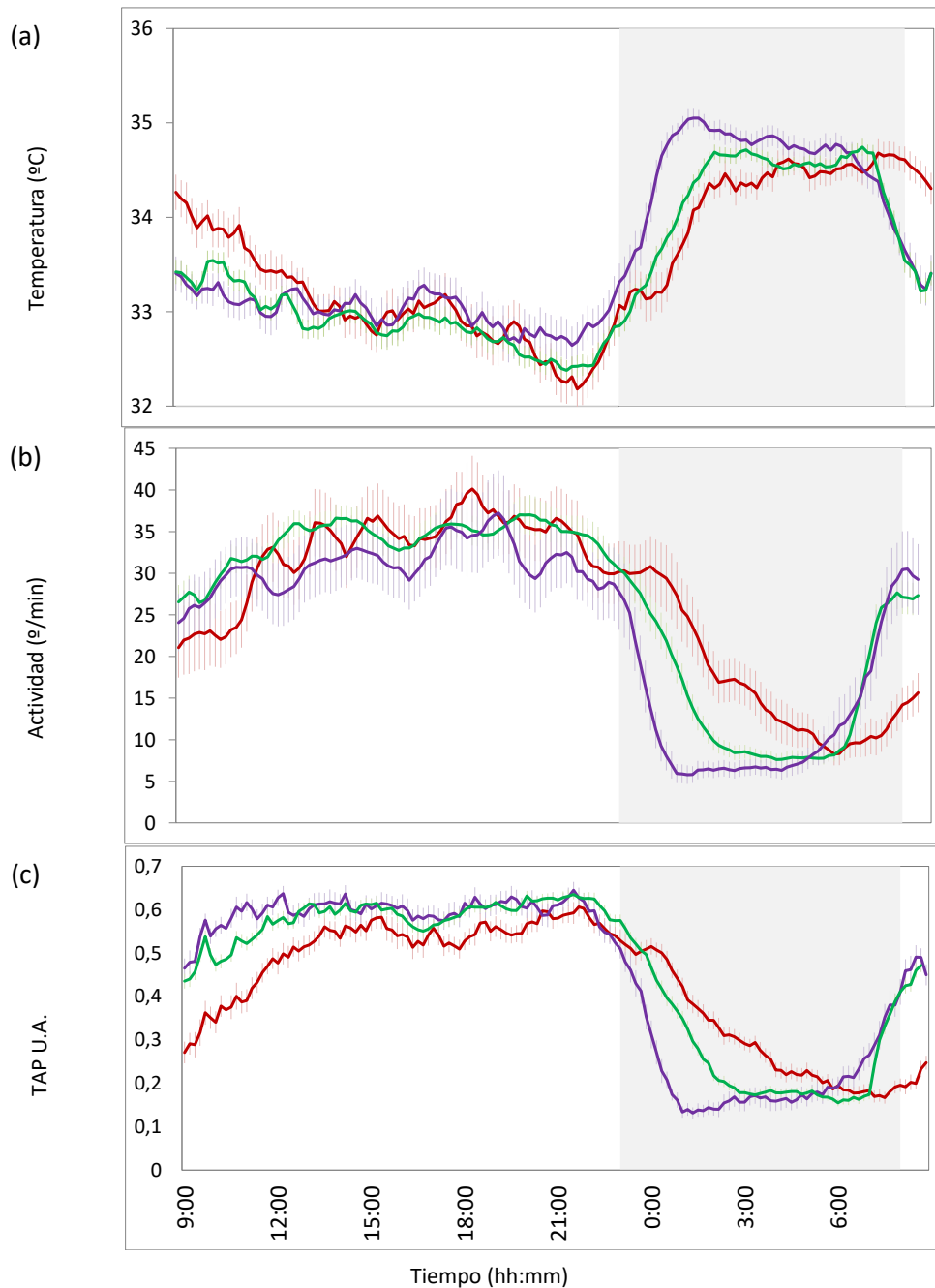


Figura 3. Onda media del ritmo de Temperatura corporal periférica (a), Actividad motora (b) y TAP (c), en sujetos matutinos (línea morada), indefinidos (línea verde) y vespertinos (línea roja). Las tres variables se expresan como media \pm EEM. La hora local está representada en el eje horizontal. La banda sombreada indica el período de sueño típico del estilo de vida español (de 23:00 a 08:00 h).

Como era de esperar, la temperatura periférica aumenta con anterioridad al inicio del sueño, se mantiene elevada durante el periodo nocturno y vuelve a bajar tras el despertar. Pero como podemos observar en la figura 3 (a), el perfil del ritmo de temperatura periférica es distinto en función de la tipología circadiana del individuo. Así, en los individuos matutinos la temperatura periférica se eleva antes que en sujetos vespertinos e indefinidos, alcanzando a su vez valores más altos por la noche que los otros dos grupos, aunque sin mostrar diferencias significativas. Los matutinos, al igual que los indefinidos, presentan una caída más brusca de la temperatura al despertar. Por el contrario, los sujetos vespertinos aunque no alcanzan temperaturas tan elevadas por la noche, presentan mayores valores durante la primera mitad de día. Como se muestra en la Tabla 1 (a), este grupo presenta un valor de HM5 para la T más retrasado que el resto de los grupos.

La Figura 3 (b) muestra los datos correspondientes a la onda media de la actividad motora, con valores elevados durante el día y mínimos que, mayoritariamente, coinciden con los episodios de sueño declarado por los sujetos. En el caso de los vespertinos puede observarse un claro retraso de fase caracterizado por una hora de L5 retrasada con respecto a matutinos e indefinidos (Tabla 1 b). Mientras que los matutinos e indefinidos presentan un descenso de la actividad sobre las 23h, los vespertinos no presentan este descenso hasta aproximadamente dos horas más tarde, (Figura 3 b).

El ritmo del TAP se ha representado en la Figura 3 (c). Como puede apreciarse esta variable integrada alcanza valores bajos fundamentalmente durante la noche, cuando la actividad y la posición son mínimas y la temperatura corporal periférica alcanza sus máximos. De nuevo, pueden observarse diferencias entre matutinos y vespertinos. Los vespertinos presentan los valores de más bajos de TAP significativamente más tarde que los otros dos grupos, como muestra el L5 de esta variable. Además, los valores de TAP durante la noche son significativamente más altos en el cronotipo vespertino. Por su parte, los indefinidos presentan valores intermedios entre los matutinos y los vespertinos (Tabla 1 c).

Nivel de cronodisrupción asociada al cronotipo

Con el fin de reunir todos los marcadores circadianos que definen la Cronodisrupción en un único valor, se ha elaborado un índice de salud circadiana (ISC) que engloba la regularidad del ritmo (IS), el contraste entre día y noche (AN) y la fase (F) del TAP. El ISC aumenta progresivamente desde valores bajos, observados en el cronotipo vespertino, a los más elevados del matutino, pasando por valores intermedios para los indefinidos, siendo sus diferencias estadísticamente significativas (Figura 4^a). Además se estudió la coherencia entre el marcador de fase del ritmo de T (HM5) y el de A (HL5), mediante el cálculo del índice de desincronización interna (DI) descrito por Ortiz-Tudela et al (Ortiz-Tudela et al., 2016). De nuevo, los peores resultados se obtuvieron para el cronotipo vespertino, no encontrándose diferencias entre matutinos e indefinidos (Figura 4b).

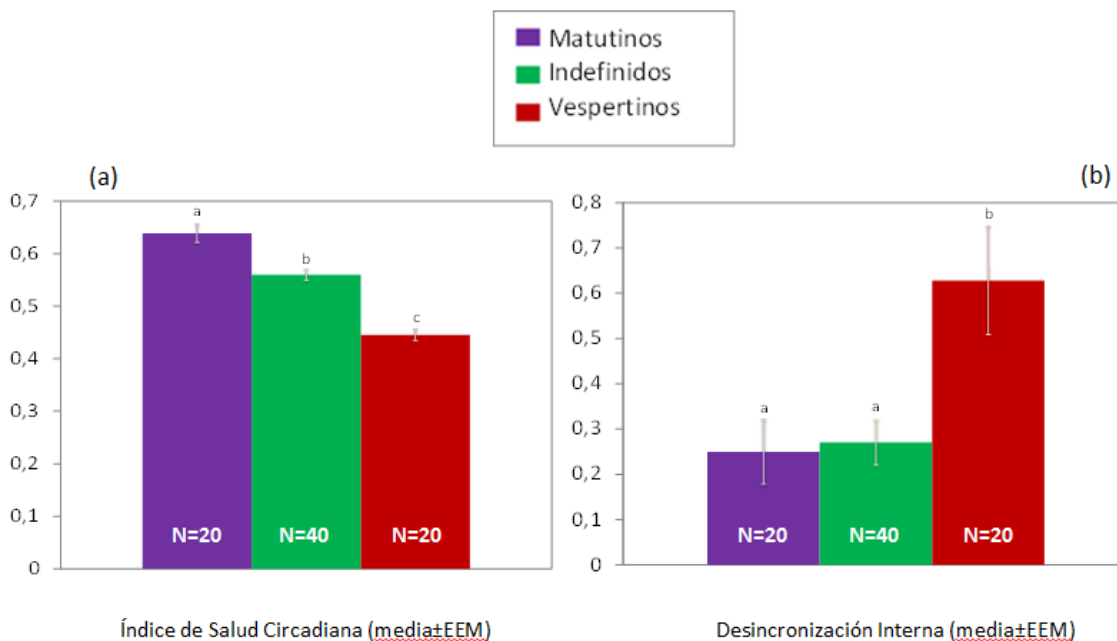


Figura 4. Índice de Salud Circadiana (media ± EEM) (a) y Desincronización Interna (media ± EEM) (b) para cada uno de los cronotipos para cada uno de los Cronotipos. Ambos índices son expresados de 0 a 1, siendo 1 el máximo valor para el Índice de Salud Circadiana (a) y el máximo valor de Desincronización interna (b). Matutinos (morado), indefinidos (verde) y vespertinos (rojo). Tras la realización de un ANOVA se muestran letras distintas junto a los valores representan diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación <0,05.

Posteriormente se procedió a caracterizar el patrón de sueño-vigilia de cada uno de los cronotipos, ya que las alteraciones en este ritmo circadiano pueden ser causa y/o consecuencia de un cierto grado de cronodisrupción del sistema circadiano. Para ello, en primer lugar se comparó la profundidad de sueño (IPS) en los distintos cronotipos. Como se muestra en la Figura 5, el grupo vespertino fue el que mostró un menor índice de profundidad con respecto a los otros dos grupos.

A partir de los diarios de sueño que los sujetos fueron completando a lo largo de la semana se pudo extraer la hora del centro de sueño y la duración del sueño, pudiendo diferenciar entre los días de trabajo y los días libres, lo que permite evaluar el comportamiento de los sujetos en presencia y en ausencia de horarios establecidos. Como podemos observar en la Figura 6 (a), existe una importante gradación en la hora central de sueño con diferencias significativas entre los horarios de sueño en los distintos cronotipos, tanto en días de trabajo como en días libres. En todos los casos se observa un retraso adicional durante los días libres con respecto a los días de trabajo, especialmente en el caso de los vespertinos, en los que el centro de sueño se sitúa en las 07:30 durante los días libres.

Análisis del patrón de sueño-vigilia

Sin embargo, en el caso de la duración de sueño, únicamente encontramos diferencias significativas entre indefinidos y vespertinos, siendo los indefinidos los que menos tiempo de sueño declaran. No se ha observado una clara tendencia en función de la matutinidad o vespertinidad de los cronotipos, pero sí que un aumento en todos los cronotipos del tiempo de sueño durante los días libres, lo que sugiere una cierta privación de sueño generado por los días de trabajo.

	T			A			TAP		
	V	I	M	V	I	M	V	I	M
IS	0,38 ^a ±0,03	0,40 ^a ±0,02	0,44 ^a ±0,03	0,32 ^a ±0,02	0,32 ^a ±0,04	0,41 ^a ±0,02	0,39 ^b ±0,02	0,51 ^a ±0,02	0,58 ^a ±0,03
IV	0,19 ^a ±0,02	0,18 ^a ±0,02	0,19 ^a ±0,02	0,61 ^a ±0,03	0,55 ^a ±0,06	0,66 ^a ±0,04	0,25 ^a ±0,02	0,25 ^a ±0,01	0,25 ^a ±0,03
AN	0,48 ^a ±0,05	0,49 ^a ±0,03	0,50 ^a ±0,04	0,58 ^a ±0,03	0,60 ^a ±0,02	0,63 ^a ±0,036	0,61 ^a ±0,03	0,72 ^b ±0,02	0,77 ^b ±0,04
L10 (T) L5 (A y TAP)	18:27 ^b ±0:25	17:53 ^b ±0:18	15:54 ^a ±0:39	6:16 ^c ±0:13	3:26 ^b ±0:24	3:24 ^a ±0:07	6:33 ^c ±0:09	4:34 ^b ±0:00	2:58 ^a ±0:07
M5 (T) M10 (A y TAP)	6:10 ^c ±0:33	4:11 ^b ±0:11	2:54 ^a ±0:13	18:05 ^a ±0:22	14:17 ^a ±1:21	16:10 ^a ±0:24	18:09 ^b ±0:24	17:17 ^{ab} ±0:12	16:21 ^a ±0:25
VL10 (T) VL5 (A y TAP)	32,72 ^a ±0,18	32,69 ^a ±0,10	32,88 ^a ±0,17	10,31 ^b ±0,76	7,56 ^{ab} ±0,63	6,59 ^a ±0,51	0,20 ^b ±0,01	0,18 ^{ab} ±0,01	0,15 ^a ±0,01
VM5 (T) VM10 (A y TAP)	34,63 ^a ±0,12	34,67 ^a ±0,06	34,89 ^a ±0,09	36,91 ^a ±1,41	30,30 ^a ±2,72	34,87 ^a ±1,81	0,57 ^b ±0,01	0,61 ^a ±0,01	0,62 ^a ±0,02

Tabla 1. Análisis no paramétrico del ritmo de temperatura periférica (a), actividad motora (b) y TAP (c) de cada uno de los cronotipos: vespertinos (V), indefinidos (I), matutinos (M). IS hace referencia a la estabilidad interdiaria, IV a la variabilidad intradiaria, AN a la amplitud normalizada, L5/10 a la hora central de las 5/10 horas consecutivas de valores mínimos para cada variable, (hh:mm). M5/10 a la hora central de las 5/10 horas consecutivas de máximos valores para cada variable (hh:mm). VL5/10 y VM5/10 se refieren a cada valor de variable para L5/10 y M5/10. Todas las variables excepto L5/10 y M5/10 se expresan en unidades arbitrarias. Todos los valores se expresan como media ±EEM. Tras la realización de un ANOVA se muestran letras distintas junto a los valores representan diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación <0,05.

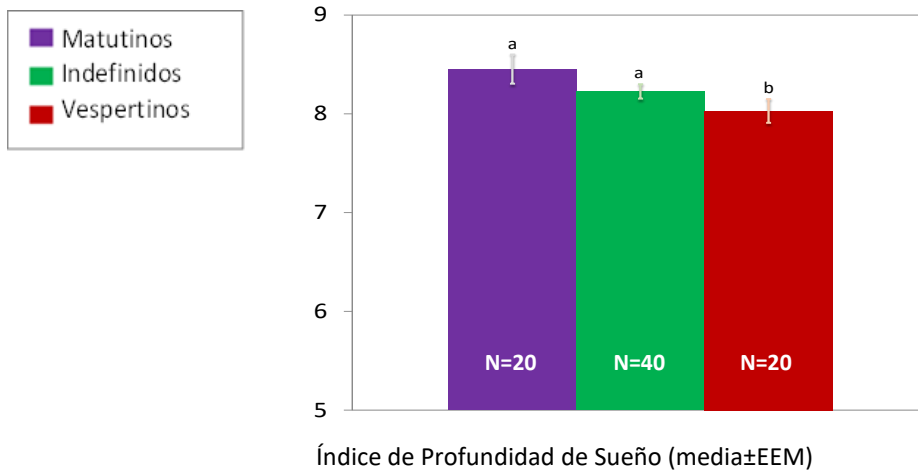


Figura 5. Índice de Profundidad de Sueño (media ± EEM) .Valor del IPS para cada uno de los Cronotipos. Matutinos (morado), indefinidos (verde) y vespertinos (rojo). Tras la realización de un ANOVA se muestran letras distintas junto a los valores representan diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación <0,05.

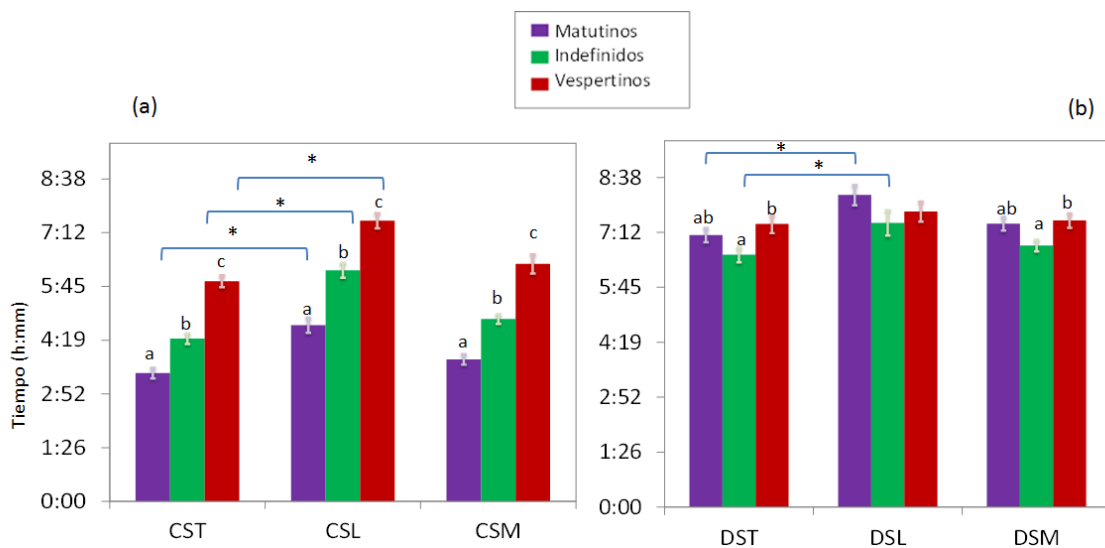


Figura 6. Centro de Sueño (a) y duración de sueño (b) (media ± EEM) de los diferentes cronotipos. Ambos parámetros se han calculado para los días libres (CSL) y los días de trabajo (CST), así como para la media de la semana completa (CSM). Matutinos (morado), indefinidos (verde) y vespertinos (rojo). Tras la realización de un ANOVA se muestran letras distintas junto a los valores, así como la * indican diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación <0,05.

Discusión

Los resultados obtenidos demuestran que los cronotipos se pueden diferenciar objetivamente mediante la monitorización de cualquiera de las variables registradas mediante MCA: temperatura, actividad motora y TAP. Sin embargo, es la variable integrada TAP la que muestra diferencias más consistentes entre cronotipos. De los tres cronotipos, es el vespertino el que presenta mayores índices de cronodisrupción, asociados a una menor profundidad de sueño, mientras que el cronotipo indefinido muestra características próximas al matutino en su horario de despertar y similares al vespertino en su horario de ir a dormir.

La caracterización de los cronotipos se ha realizado clásicamente utilizando test como de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg(Horne & Ostberg, 1976), y el Munich Chronotype Questionnaire-MCTQ(Allebrandt & Roenneberg, 2008). Sin embargo, dado su carácter subjetivo, sus resultados pueden verse afectados por los recuerdos o los prejuicios de los sujetos. Así, por ejemplo, las respuestas podrían estar condicionadas por lo que se espera que sea el comportamiento más saludable o por la imprecisión en el recuerdo de los hábitos reales. Por ello, es necesario disponer de técnicas alternativas que permitan dicha clasificación de un modo objetivo. Conocer el cronotipo, o tiempo interno de los individuos mediante técnicas objetivas, ambulatorias y no invasivas es una de las cuestiones pendientes en los estudios cronobiológicos en humanos(Kuffer et al., 2015; Roenneberg, Wirz-Justice, & Mellow, 2003). Su determinación es de gran ayuda a la hora de programar cronoterapias basadas en la luz, administración de melatonina, o en la adaptación de los turnos de trabajo a las características de los trabajadores(Furnham & Hughes, 1999; C. S. Smith et al., 1989), por citar solo algunos ejemplos.

Otro de los problemas que presenta la utilización de test basados en categorías, como es el caso del MEQ, es que la clasificación de los sujetos de una determinada población está muy influenciada por la cultura y latitud geográfica en la que viven los sujetos(Goulet, Mongrain, Desrosiers, Paquet, & Dumont, 2007), por lo que es necesario redefinir los puntos de corte de los cronotipos para cada población estudiada. De no ser así, al aplicarse a una población del sur de España, como la registrada de este trabajo, el MEQ proporciona una distribución muy desigual de las tres tipologías circadianas, estando muy desplazados los resultados

hacia la vespertinidad. El test MCTQ, genera una puntuación basada en la hora del centro de sueño de los días libres corregida por el déficit de sueño que puede haberse generado en los días de trabajo. De este modo se genera un continuo de puntuaciones horarias que puede desplazarse en función de la población estudiada. Sin embargo, al depender mayoritariamente del horario de sueño de los días libres, sus resultados pueden verse muy afectados por los hábitos sociales de la población estudiada y por la fiabilidad con la que los encuestados recuerdan y traducen sus hábitos de sueño. Por ejemplo, es habitual entre jóvenes condicionar sus horarios en los días libres a las salidas de ocio nocturnas y no a su tiempo interno.

Para evitar, por un lado la subjetividad en las respuestas y por otro los problemas derivados de la categorización en grupos discretos, proponemos un procedimiento basado en el cálculo de la hora central de reposo considerando la media de los siete días de la semana, calculada mediante la variable integrada TAP. Este parámetro permite obtener un histograma de frecuencias que se aproxima mucho más a una distribución normal que las obtenidas mediante los test MCTQ y MEQ. Además es objetiva, e integra tanto días libres como de trabajo en la proporción individual de cada sujeto reflejando lo que supone una semana de su vida habitual. A partir de esta distribución normal, se pueden establecer puntos de corte basados en deciles extremos e intermedios, que si bien no contemplan la totalidad de los sujetos, sí que permiten diferenciar las principales características cronobiológicas de los cronotipos. La variable integrada TAP se construye a partir de los datos normalizados de tres variables como son, la temperatura de la piel distal, la actividad motora y la posición corporal(Ortiz-Tudela et al., 2016, 2010). La temperatura de la piel de la muñeca es un buen indicador de la vasodilatación periférica mediada por el balance simpático/parasimpático(Sarabia et al., 2008). Se trata de la variable que mejor se correlaciona con un marcador de fase objetivo como el DLMO(M. A. Bonmati-Carrion et al., 2014), si bien, según nuestros resultados su correlación con el diario de sueño es menor que las variables actividad motora, posición y TAP. Esto puede deberse a la elevada dependencia de la temperatura de componentes endógenos que se modifican mucho menos por la voluntad del sujeto que la actividad motora o la posición corporal. Sin embargo, el marcador de fase HM5 de temperatura muestra diferencias estadísticamente significativas y graduadas

entre todos los cronotipos, lo que sugiere la validez de esta variable como clasificador cronotípico.

Por su parte la actividad motora y la posición corporal, si bien son considerados como variables de salida del sistema circadiano(Zhou & Cheng, 2005), son más dependientes de la voluntad del sujeto que la temperatura(Ortiz-Tudela et al., 2010) también en este caso se observó una gradación en el marcador de fase de L5 de la actividad motora y la posición.

La complementariedad de las tres variables primarias T, A y P es la que justifica que fuese la variable integrada TAP la que mostrara una mayor robustez a la hora de clasificar a los sujetos según sus horarios, por lo que ha sido la seleccionada para el establecimiento de los grupos utilizados para la caracterización cronotípica.

Para determinar el grado de salud circadiana de los diferentes cronotipos se han tenido en cuenta tres características que definen un ritmo circadiano robusto y que en gran medida son dependientes de los hábitos de vida del sujeto: regularidad, elevado contraste día/noche y sincronización con el ciclo luz-oscuridad ambiental(Martinez-Nicolas, Ortiz-Tudela, Madrid, & Rol, 2011; Ortiz-Tudela et al., 2016, 2012). Los hábitos de vida regulares permiten al sistema circadiano anticipar los acontecimientos periódicos a los que se enfrenta el individuo cada día, como por ejemplo el despertar, horarios de comidas o de actividad física. Esta anticipación confiere una ventaja adaptativa a los organismos ante situaciones estresantes que puedan afectar a su salud y supervivencia(Pittendrigh, 1960). Como marcador de regularidad se ha seleccionado el índice de estabilidad interdiaria o (IS). El contraste entre la actividad, luz y alimentación diurna y el reposo, oscuridad y ayuno nocturnos potencia la fuerza de las señales sincronizadoras externas, lo que aumenta la amplitud y sincronización interna de los diferentes ritmos biológicos(Martinez-Nicolas, Madrid, & Rol, 2014), por ello se ha seleccionado como indicador de contraste la amplitud normalizada de cada variable(Martinez-Nicolas et al., 2014). Finalmente, el sistema circadiano de una especie diurna como la humana, ha de sincronizar su periodo de sueño a la noche y su actividad al día natural de modo que la calidad del sueño y la producción de melatonina(M. A. Bonmati-Carrion et al., 2014) se vea potenciada por la oscuridad y quietud propias de la noche natural. Por ello, se ha seleccionado la coincidencia de fase entre el centro del periodo de reposo y el centro de la oscuridad natural como marcador de sincronización ambiental.

El cronotipo vespertino fue el que mostró significativamente el peor ISC con respecto a indefinidos y matutinos, mientras que el matutino obtuvo puntuaciones significativamente mayores que los otros dos cronotipos. Los vespertinos muestran un patrón en todos sus ritmos, y especialmente en el TAP, más aplanado que el resto de cronotipos, debido a una disminución de la regularidad y contraste entre el día y la noche y un aumento de la desincronización con el ambiente. La menor robustez de los ritmos T, A y P caracterizada por el ISC de vespertinos se traduce en alteraciones en dos indicadores de salud relacionados con las salidas del sistema circadiano: la profundidad del sueño (Martinez-Nicolas et al., 2017a) y la desincronización interna entre el ritmo de temperatura y el de actividad. Los condicionantes sociales que determinan el establecimiento de horarios que no se adecuan a las preferencias del cronotipo vespertino da lugar a que tengan que dormir en una banda distinta a la óptima de acuerdo con su tiempo interno, lo que provoca que la profundidad y calidad de sueño se vea disminuida, especialmente durante los días de trabajo.

Resulta llamativo que todos los sujetos muestren un retraso de fase durante los días libres del fin de semana con independencia del cronotipo. Este hecho podría estar relacionado con los condicionantes sociales derivados de los hábitos de ocio, extremadamente nocturnos de los jóvenes objeto del estudio, lo que justifica la existencia de *jet-lag* social en todos los cronotipos y con el horario oficial de España, que en el momento del estudio era de GMT+2, y por tanto retrasado dos horas con respecto al solar. Así, los matutinos, estarían mejor adaptados a los horarios de clase por la mañana, pero tendrían que forzar sus preferencias al adaptarse a los horarios de ocio de los fines de semana. Por el contrario, los vespertinos tendrían problemas para asistir a clase a primera hora de la mañana (llegando a faltar con frecuencia a primera hora), pero se encontrarían perfectamente en sincronía con los horarios de ocio de los días libres.

Esta situación de desincronización entre preferencias horarias y horarios establecidos por las obligaciones diarias da lugar a la pérdida de la relación de fase entre la T y A, como veíamos en los resultados, siendo significativamente mayor en el caso de los vespertinos que en matutinos e indefinidos. La desincronización interna entre temperatura y actividad se asocia a situaciones patológicas, habiéndose descrito por vez primera en pacientes con cáncer colorrectal (Ortiz-Tudela et al., 2016), y más tarde en pacientes con apnea obstructiva de

sueño (Martínez-Nicolas et al., 2017b). En este caso, aparece asociada a los vespertinos, lo que confirma el mayor grado de cronodisrupción asociado a este cronotipo.

Por tanto, podemos concluir que la MCA de T^a, actividad y posición corporal, permite la obtención de un marcador de fase objetivo, no invasivo y ambulatorio, a partir del cual se pueden clasificar los cronotipos humanos evitando los sesgos asociados a los test subjetivos tradicionales. Si bien todos los cronotipos de los jóvenes estudiados muestran en menor o mayor medida *jet-lag* social, los vespertinos son los que presentan una mayor fragilidad circadiana, lo que se traduce en menor profundidad de sueño y en una mayor desincronización interna entre temperatura y actividad motora. Sería necesario desarrollar procedimientos para determinar objetivamente, además del tiempo interno, el resto de tiempos que pueden afectar a la sincronización circadiana, como son el tiempo social (dependiente de horarios de trabajo y/o de ocio) y el ambiental (dependiente de los horarios de luz-oscuridad).

Referencias

- Allebrandt, K. V., & Roenneberg, T. (2008). The search for circadian clock components in humans: New perspectives for association studies. In *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (Vol. 41, pp. 716–721). Brazilian Journal of Medical and Biological Research.
- Antle, M. C., & Silver, R. (2005). Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock. *Trends in Neurosciences*, 28(3), 145–51.
- Aschoff, J. (1979). Circadian rhythms: influences of internal and external factors on the period measured in constant conditions. *Zeitschrift Fur Tierpsychologie*, 49(3), 225–249.
- Bielen, J., Melada, A., & Markelic, I. (2015). Depression and Circadian Typology. *Psychiatria Danubina*, 27(2), 190–192.
- Bonmati-Carrion, M. A., Arguelles-Prieto, R., Martínez-Madrid, M. J., Reiter, R., Hardeland, R., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2014, December 17). Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Bonmati-Carrion, M. A., Middleton, B., Revell, V., Skene, D. J., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2014). Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology International*, 31(1), 37–51.

- Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2013). Revisiting chronodisruption: When the physiological nexus between internal and external times splits in humans. *Naturwissenschaften*, *100*(4), 291–298.
- Froy, O., & Miskin, R. (2007). The interrelations among feeding, circadian rhythms and ageing. *Progress in Neurobiology*, *82*(3), 142–50.
- Furnham, A., & Hughes, K. (1999). Individual difference correlates of nightwork and shift-work rotation. *Personality and Individual Differences*, *26*(5), 941–959.
- Goulet, G., Mongrain, V., Desrosiers, C., Paquet, J., & Dumont, M. (2007). Daily light exposure in morning-type and evening-type individuals. *Journal of Biological Rhythms*, *22*(2), 151–8.
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, *4*(2), 97–110.
- Kolodyazhniy, V., Späti, J., Frey, S., Götz, T., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., ... Wilhelm, F. H. (2012). An improved method for estimating human circadian phase derived from multichannel ambulatory monitoring and artificial neural networks. *Chronobiology International*, *29*(8), 1078–97.
- Kuffer, L., Groß, J. V., Erren, M., & Erren, T. C. (2015). Chronotype, sports and public health. *Chronobiology International*, *32*(9), 1325–1327.
- Martinez-Nicolas, A., Guaita, M., Santamaría, J., Montserrat, J. M., Rol, M. Á., & Madrid, J. A. (2017a). Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep disordered breathing: The effect of CPAP. *Sleep*.
- Martinez-Nicolas, A., Guaita, M., Santamaría, J., Montserrat, J. M., Rol, M. Á., & Madrid, J. A. (2017b). Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep disordered breathing: The effect of CPAP. *Sleep*.
- Martinez-Nicolas, A., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2014). Day–night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology International*, *31*(3), 382–393.
- Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology International*, *28*(7), 617–29.
- Mongrain, V., Carrier, J., & Dumont, M. (2006). Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness – eveningness. *Journal of Sleep Research*, *15*, 162–166.
- Ortiz-Tudela, E., Bonmatí-Carrión, M. D. L. Á., De la Fuente, M., & Mendiola, P. (2012). [Chronodisruption and ageing]. *Revista Española de Geriatria Y Gerontología*, *47*(4), 168–73.

- Ortiz-Tudela, E., Innominato, P. F., Rol, M. A., Lévi, F., Madrid, J. A., Swaab, D., ... Lévi, F. (2016). Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*, *16*(1), 285.
- Ortiz-Tudela, E., Martinez-Nicolas, A., Campos, M., Rol, M. Á., & Madrid, J. A. (2010). A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Computational Biology*, *6*(11), e1000996.
- PITTENDRIGH, C. S. (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, *25*, 159–84.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Mellow, M. (2003). Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, *18*(1), 80–90.
- Sack, R. L., Auckley, D., Auger, R. R., Carskadon, M. a, Wright, K. P., Vitiello, M. V, & Zhdanova, I. V. (2007). Circadian rhythm sleep disorders: part I, basic principles, shift work and jet lag disorders. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, *30*(11), 1460–1483.
- Sarabia, J. a, Rol, M. a, Mendiola, P., & Madrid, J. a. (2008). Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & Behavior*, *95*(4), 570–80.
- Smith, C. S., Reilly, C., & Midkiff, K. (1989). Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *Journal of Applied Psychology*, *74*(5), 728–738.
- Smith, R. S., Guilleminault, C., & Efron, B. (1997). Circadian rhythms and enhanced athletic performance in the National Football League. *Sleep (Rochester)*, *20*(5), 362–365.
- Tankova, I., Adan, A., & Buela-Casal, G. (1994). Circadian typology and individual differences. A review. *Personality and Individual Differences*, *16*(5), 671–684.
- Torsvall, L., & Akerstedt, T. (1980). A diurnal type scale. Construction, consistency and validation in shift work. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, *6*(4), 283–90.
- Touitou, Y., Reinberg, A., & Touitou, D. (2017). Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sciences*, *173*, 94–106.
- van der Vinne, V., Zerbini, G., Siersema, A., Pieper, A., Mellow, M., Hut, R. A., ... Kantermann, T. (2015). Timing of examinations affects school performance differently in early and late chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, *30*(1), 53–60.
- Van Someren, E. J. W., & Riemersma-Van Der Lek, R. F. (2007). Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Medicine Reviews*.

Witting, W., Kwa, I. H., Eikelenboom, P., Mirmiran, M., & Swaab, D. F. (1990). Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 27(6), 563–572.

Zhou, Q.-Y., & Cheng, M. Y. (2005). Prokineticin 2 and circadian clock output. *The FEBS Journal*, 272(22), 5703–9.

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 2

Capítulo experimental 2

TRABAJO A TURNOS EN PERSONAL DE ENFERMERÍA. INFLUENCIA DEL TIPO DE TURNO SOBRE MARCADORES DE CRONODISRUPCIÓN.

M^a José Martínez Madrid, María Ángeles Rol, Teresa Gómez-García, Teresa Moreno Casbas, Manuel Campos, Juan Antonio Madrid Pérez

Resumen

Actualmente, cerca de un 20% de la población europea, se encuentra inmersa en algún tipo de trabajo a turnos, en los que de forma estable o esporádica deben trabajar durante la noche en contra de lo que dictamina su reloj biológico. Una parte de estos trabajadores sufren distintos trastornos del ritmo circadiano agrupados en la denominación SWD (del inglés, *shift work disorders*). Por lo tanto, es necesaria una investigación epidemiológica para conseguir una forma aceptable de evaluar los síntomas de los SWD con el fin de estudiar su prevalencia, su asociación con problemas de salud en función del tipo de turnicidad y de otros factores relevantes para comprender mejor cómo paliar los trastornos que sufre este colectivo.

Para llevar a cabo este trabajo se contó con la colaboración de 483 enfermeras, con edades comprendidas entre los 22 y 62 años, encuadradas en uno de los siguientes turnos de trabajo: fijo de día, fijo de noche, mañana con noches, tarde con noches, antiestrés y rotatorio completo. Cada sujeto fue monitorizado durante un periodo de 10 días, registrándose simultáneamente los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca, de actividad motora, posición corporal y exposición a la luz, mediante un dispositivo multicanal (KronowiseTM, Chronolab, Univ. de Murcia). Tras el registro, se evaluó, tanto para cada sujeto como para la totalidad del grupo, la robustez circadiana mediante el índice de función circadiana, la estabilidad del ritmo entre los distintos días de registro, la profundidad de sueño, y la sincronización de su reloj interno con el ambiente.

La evaluación del estatus del sistema circadiano en el personal de enfermería mediante MCA evidenció que los sujetos incluidos tanto en el turno fijo de mañana como los turnos rotatorios presentan mayor estabilidad, y un sueño más profundo y de mayor calidad. Por el contrario, un turno fijo de noche, al contrario de lo que se podría esperar, por ser un turno fijo, es el que produce mayor inestabilidad en los ritmos y el sueño más superficial de todos los turnos estudiados. Estos resultados apuntan a favor de los turnos rotatorios y antiestrés como alternativa a los turnos de noche fijos, con el fin de reducir el impacto cronodisruptor del trabajo nocturno.

Introducción

Actualmente, cerca de un 20% de la población europea trabaja a turnos, por lo que de forma rutinaria, deben trabajar durante la noche en contra de su reloj biológico. Debido a ello, son propensos a sufrir distintos trastornos agrupados en la denominación *SWD* (del inglés, *shift work disorders*) (Asaoka et al. 2013; Wang et al. 2011; Proper et al. 2016).

El *SWD* afecta a entre el 10 y el 44,3% de los trabajadores a turnos, según diversos estudios (Chapdelaine et al. 2012; Kamdar et al. 2013), y se caracteriza por una excesiva somnolencia y/o insomnio asociado al trabajo a turnos (Di Milia et al. 2013), aumentando así el riesgo de sufrir accidentes y errores laborales (Boivin & Boudreau 2014; Asaoka et al. 2013), la tasa de absentismo (Neil-Sztramko et al. 2014) y la dificultad para concentrarse. También se asocia a un mayor riesgo de depresión y ansiedad (Turner et al. 2010), afectando de un modo significativo a la calidad de vida de los trabajadores (Shao et al. 2010). De hecho, se ha relacionado con numerosos problemas de salud, entre los que destacan enfermedades cardiovasculares (Esquirol et al. 2011), problemas gastrointestinales, reproductivos (Gamble et al. 2013; Mahoney 2010), sobrepeso, obesidad y mayor riesgo de incidencia de algunos tipos de cáncer (Antunes et al. 2010; Erren et al. 2010). Tres de los mecanismos propuestos para explicar el mayor riesgo de sufrir estas enfermedades son la desincronización circadiana, la privación crónica de sueño y la supresión, inducida por la luz, de la síntesis de melatonina durante los turnos de noche (Smith & Eastman 2012; Perez-Olmos & Ibanez-Pinilla 2014).

No obstante, los individuos difieren en su tolerancia al trabajo a turnos (Åkerstedt 2013), ya que afecta de forma distinta tanto a la calidad de sueño como a otros parámetros de salud. Entre los factores que influyen se incluyen: el género, la edad (Costa & Di Milia 2008), la personalidad, el cronotipo, la capacidad para dormir y trabajar en horas no habituales y la resistencia al estrés (Costa & Di Milia 2008; Saksvik et al. 2011; Perez-Olmos & Ibanez-Pinilla 2014), por lo que es conveniente tenerlos en cuenta a la hora de programar las rotaciones de los turnos de trabajo (Postnova et al. 2013).

De hecho, se han propuesto diversos tipos de turnos de trabajo tratando de optimizar el rendimiento y minimizar la cronodisrupción (o alteración de la relación de fase de los ritmos internos y los ciclos ambientales) (Jesús et al. 2012), pero siempre limitados por no poder objetivar, con medidas fiables y válidas, el grado de deterioro de los ritmos circadianos de los sujetos mientras mantienen su “rutina” habitual. Así, son muchos los estudios que evalúan los trastornos producidos por el trabajo a turnos mediante métodos subjetivos como son los cuestionarios de sueño, y adecuación tolerancia al puesto de trabajo (Asaoka et al. 2013). Sin embargo, recientemente se ha propuesto la monitorización circadiana ambulatoria de la temperatura de la piel, actividad y posición, una técnica validada frente a los diarios de sueño y la polisomnografía (Ortiz-Tudela et al. 2014; Ortiz-Tudela et al. 2010a; Bonmati-Carrion et al. 2014; Bonmati-Carrion et al. 2015), junto con el índice de funcionamiento circadiano o CFI como una herramienta muy adecuada para determinar la CD asociada a patologías tales como menopausia (Gómez-Santos et al. 2016), al síndrome metabólico (Corbalán-Tutau et al. 2012; Corbalán-Tutau et al. 2014; Corbalán-Tutau et al. 2015), la hipertensión (Blazquez et al. 2012; Martinez-Nicolas et al. 2015) apnea obstructiva de sueño, cáncer colorrectal (Ortiz-Tudela et al. 2016; Ortiz-Tudela et al. 2014) o el envejecimiento (Batinga et al. 2015) , posiblemente también en trabajadores a turnos(Moreno-Casbas et al. 2014).

Además, para determinar el grado de cronodisrupción en trabajadores a turnos, es necesario modificar los procedimientos clásicos, basados únicamente en el análisis de la onda media, y considerar la variabilidad interdiaria consecuencia de la alternancia de los días laborables y no laborables, y así poder diferenciar las alteraciones debidas al propio turno de trabajo de las generadas por un estilo de vida irregular no asociado a los cambios nocturnos.

Por ello, el principal objetivo de este estudio es caracterizar el impacto de la turnicidad sobre el sistema circadiano, mediante monitorización circadiana ambulatoria (MCA) en el personal de enfermería, y establecer así que turnos resultan más cronodisruptores junto con las características que definen a los sujetos que mejor y peor se adaptan a cada turno. Además, se compararán dos métodos de análisis uno clásico basado en la onda media

semanal y otro en los onda diaria, considerando no sólo el tipo de turno y sino también el número de días trabajados.

Materiales y métodos

Sujetos

Para llevar a cabo este trabajo se contó con la colaboración de 483 enfermeros, de 8 hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud con edades comprendidas entre los 22 y 62 años, con 8 turnos distintos de trabajo: fijo de 8h durante el día (8D), fijo de 12h durante el día día (12D), fijo de 8h durante la noche (FN), fijo de 12h durante la noche (12N), fijo mañana con una semana de noche (MN), fijo tarde con una semana de noche (TN), antiestrés (AS) y rotatorio completo (R3). Estos dos últimos según los siguientes esquemas:

1) Turno antiestrés:

L	M	X	J	V	S	D
M	M	T	T	N	L	L

2) **Turno rotatorio completo:** El horario laboral implica turnos de mañana, tarde y noche de forma rotatoria, ya sea con cadencia establecida o no. No obstante, lo más habitual es que las rotaciones de turno tengan periodicidad semanal.

L	M	X	J	V	S	D
M	M	M	M	M	M	M
T	T	T	T	T	T	T
N	N	N	N	N	N	N
L	L	L	L	L	L	L

Para facilitar el análisis se reagruparon en cuatro clases de turnos, (figura 1): fijo de mañana (TM), con un total de 100 sujetos, que agrupa los dos turnos fijos durante el día de 8h y de 12h; fijo de noche (TN), con 53 sujetos, que incluye el los dos turnos fijos durante la noche de 8h y 12h; rotatorio (TR), con un total de 257 sujetos en turnos antiestrés y rotatorio completo; y mañana o tarde con noches (M/TconN), con 73 sujetos, que agrupa los turnos fijos de mañana o tarde con noches.

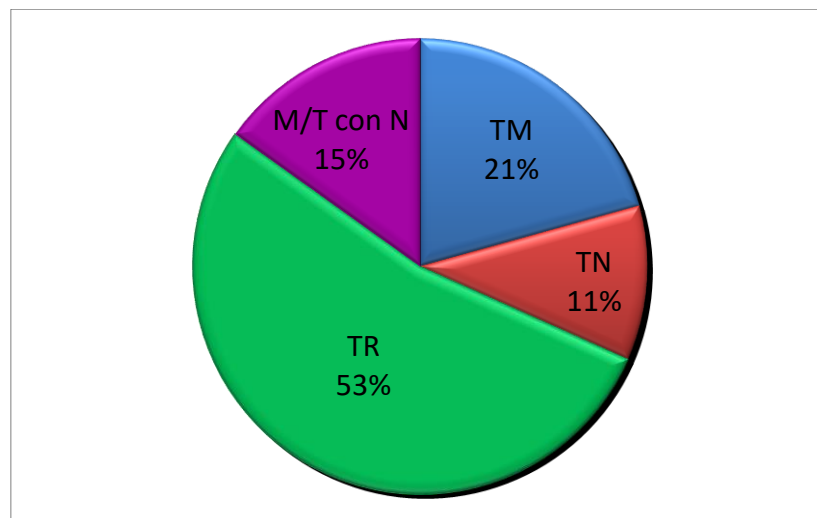


Figura 1. Distribución de los sujetos en los distintos turnos. En el gráfico se representa el porcentaje de sujetos incluido en cada uno de los turnos: turno de mañana (TM) representado en azul (n=100), turno de noche (TN) en rojo (n=53), turno rotatorio (TR) en verde (n=257) y en púrpura se representa el turno de mañana o tardes con noches (n=73).

Todos los participantes eran sujetos sanos y sin problemas físicos que pudieran condicionar el sueño (como por ejemplo asma, síndrome de piernas inquietas, apnea obstructiva del sueño,...). Este estudio cumple los principios bioéticos estipulados en la declaración de Helsinki. Los datos de todos los participantes se incluyeron en una base de datos y se protegieron de acuerdo a la ley española 15/1999 del 13 de Septiembre. Además, todos los participantes recibieron la información de las características del estudio y cumplimentaron y firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

Diario de sueño y comidas

A lo largo de la semana del estudio los voluntarios completaron un diario de sueño y comidas diseñado por el laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia (Ortiz-Tudela et al. 2010a) en el que los sujetos recogían diariamente, mediante anotación manual, los siguientes datos: horario de la jornada laboral, hora de acostarse en la cama, hora de dormir, hora de despertar, hora en la que el sujeto se levantaba de la cama, siestas y horario de las tres comidas principales.

Monitorización Circadiana Ambulatoria (MCA)

Cada sujeto fue monitorizado durante una semana completa, registrándose simultáneamente los ritmos de temperatura de la piel de la muñeca, de actividad motora y posición corporal, utilizando un dispositivo multicanal *wearable*, (Kronowise[®], Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia) de gran autonomía y pequeño tamaño. Lo que permitió que los sujetos continuaran con sus actividades cotidianas.

Kronowise[®] (KW3) se coloca en la muñeca de la mano no dominante. Esta localización específica permite evitar el efecto que la mayor actividad de la mano dominante pudiera tener sobre la temperatura (T) (Sarabia et al. 2008) y la actividad (A). Está compuesto por un sensor de temperatura, que abarcaba un rango desde 15 °C hasta 45 °C con una precisión de 0,125 °C, siendo el intervalo de muestreo de 10 minutos, y un acelerómetro de 3 ejes con un rango de medida de $\pm 3g$ y una frecuencia de muestreo de un dato cada 30 segundos, que proporciona información sobre la posición de los ejes X, Y y Z, siendo el eje X el paralelo al eje longitudinal del antebrazo, definiéndose 2 variables: posición corporal (P) y actividad motora (A). Los valores de la posición del cuerpo se definen con respecto al eje X y oscilan entre 0° y 90°, representando 0° la horizontalidad y 90° la máxima verticalidad. La actividad motora se definió como el número de grados de cambio de posición del sensor de actividad con respecto al momento previo (en nuestro caso los 30 segundos anteriores). Este sensor, al igual que el de temperatura, puede programarse para registrar a intervalos regulares. Los sujetos debieron llevar el Kronowise[®] (KW3) durante 7 días y sólo se lo debían quitar para su aseo personal.

Análisis de los datos

Los datos obtenidos del dispositivo Kronowise® (KW3) se filtraron y analizados mediante el software Circadianware© desarrollado por el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia e implementado en la plataforma de análisis *on-line* Kronowizard, (<https://kronowizard.um.es/>).

A partir de las variables temperatura, actividad y posición (T, A y P) se calculó la variable integrada TAP utilizando el procedimiento descrito en Ortiz-Tudela et al. 2010 (Ortiz-Tudela et al. 2010b). En la que los valores de las tres variables se normalizan entre 0 y 1 utilizando los percentiles individuales 95 y 5. Los valores normalizados de temperatura se invierten, puesto que está aumenta durante la noche, cuando la A y la P presentan sus valores más bajos. De esta forma, los valores máximos de las tres variables ocurren en el mismo momento del día. Valores altos (cercaos a 1) de TAP indican un alto nivel de activación física y mental, mientras que valores bajos (cercaos a 0) indican sueño (Ortiz-Tudela et al. 2010b).

Con el fin de caracterizar el impacto de los diferentes turnos sobre el sistema circadiano, se evaluó, tanto para cada sujeto como para el total del grupo, los siguientes parámetros:

La **estabilidad** del ritmo entre los distintos días de registro (IS) con independencia de la forma de onda del ritmo, la cual se calcula según la siguiente fórmula (Witting et al. 1990):

$$IS = \frac{n \sum_{h=1}^n (\bar{x}_h - \bar{x})^2}{p \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}$$

La **amplitud** normalizada del ritmo de cada variable (AN). Este índice hace referencia a la diferencia entre el máximo de la variable, determinado por M10 (media de las 10 horas consecutivas de valores más altos) y el mínimo del ritmo, determinado por L5, (media de 5 horas consecutivas de valores más bajos). M10 max y L5 min se calcularon como el valor del percentil 95 para M10 y el 5 para L5 del conjunto de sujetos incluidos en el estudio.

$$AN = \frac{M10 - L5}{M10max + L5min}$$

Para la variable TAP, ya normalizada para su cálculo, la fórmula quedaría: $AN = M10 - L5$

Y la **fase** del ritmo (F), donde la Fase, para el caso de la A, P y TAP es:

$$Fase = \frac{|HL5 - 1,5|}{12}$$

Y para el caso de la T es:

$$Fase = \frac{|HM5 - 1,5|}{12}$$

donde las horas se expresan en fracción decimal.

Proponemos un índice que mide la robustez circadiana, denominado el **índice de salud circadiana (CHI)** para cada una de las variables (T, A, P, TAP, S y L), que integra los índices AN, IS y F calculados sobre la base del análisis no paramétrico de cada una de las variables. A continuación se indica la fórmula de cálculo:

$$ISC = \frac{AN + IS + (1 - F)}{3}$$

Para el cálculo de la fase se determinó la diferencia entre un marcador de tiempo interno (HL5 del TAP) y el centro de la oscuridad natural (1:30 h promedio entre horario de invierno y verano).

$ISC = \frac{AN + IS + (1 - F)}{3}$ Además se han comparado los valores de profundidad de sueño (RS o *Restfulness Sleep*), obtenido a partir del valor del L5 (las 5 horas consecutivas de mínimos valores) del TAP, expresado en una puntuación de 0 a 10, (donde 10 indica una buena calidad del sueño), y el grado de desincronización (DI) entre el ritmo de T (más endógeno) y el de A (tanto entrada como salida del reloj interno).

Para poder comparar los dos métodos de análisis, uno basado en la media semanal y otro en los valores día a día, se calcularon los valores de M10 (media de las 10 horas consecutivas de valores más altos) y L5 (media de las 5 horas consecutivas de valores más bajos) del TAP y el momento central de M10 y L5 del TAP, para cada uno de los turnos., y se realizaron

correlaciones lineales entre los valores de IS y de AN del ritmo de TAP según el tipo de análisis .

Finalmente se seleccionaron los 10 sujetos con mejor puntuación de CHI para la variable TAP y los 10 sujetos con peor puntuación para este mismo parámetro con el fin de establecer las principales características que definen a los sujetos que mejor y peor se adaptan a cada turno. Para la representación de la matriz mostrada en la figura 6 se normalizaron los valores de 0 a 1, y se adjudicó un valor de 0,1 a cada celda de la matriz, asociando a cada una un color, siguiendo la siguiente leyenda:

0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	---

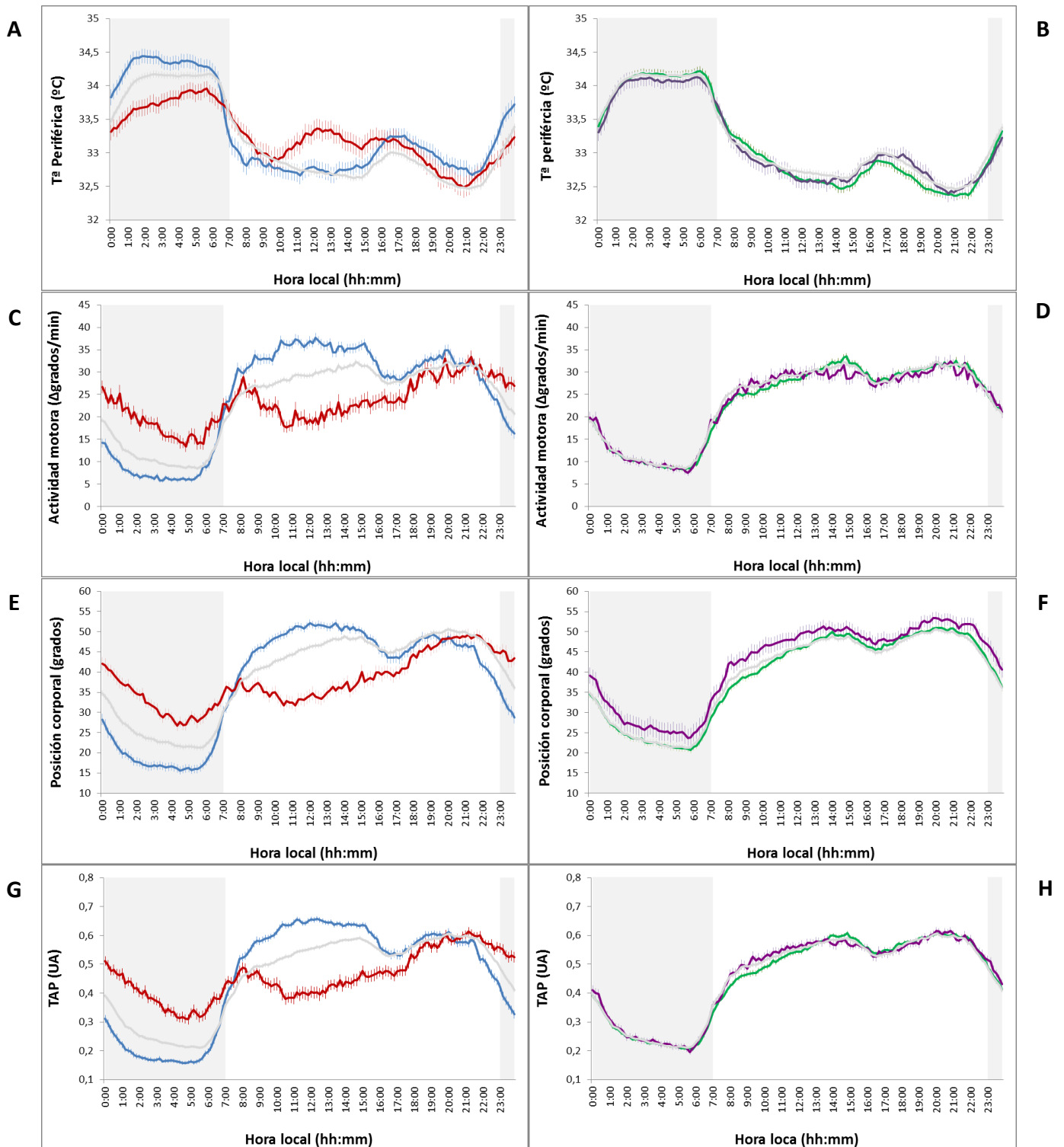
Análisis Estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete de software SPSS® 19.0. Para analizar los índices no paramétricos e índices de cronodisrupción en función de la turnicidad y la tolerancia al turno se utilizó un ANOVA de dos vías con comparaciones a posteriori (Bonferroni). Para la comparación entre los dos métodos de análisis se realizó una prueba t de Student con el mismo software estadístico. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas para una $p < 0,05$.

Las correlaciones lineales se realizaron con el complemento de análisis de datos del paquete de software Excel. Se consideraron estadísticamente significativas para una $p < 0,05$.

Resultados:

En primer lugar caracterizamos los ritmos circadianos de las variables registradas mediante monitorización circadiana ambulatoria (MCA) de los sujetos de estudio en función del turno en el que estaban incluidos: turno fijo de mañana (TM), turno fijo de noche (TN), y los turnos rotatorio (TR) y de mañana o tardes con noches (M/T con N), cuyas ondas medias se representan en figura 2.



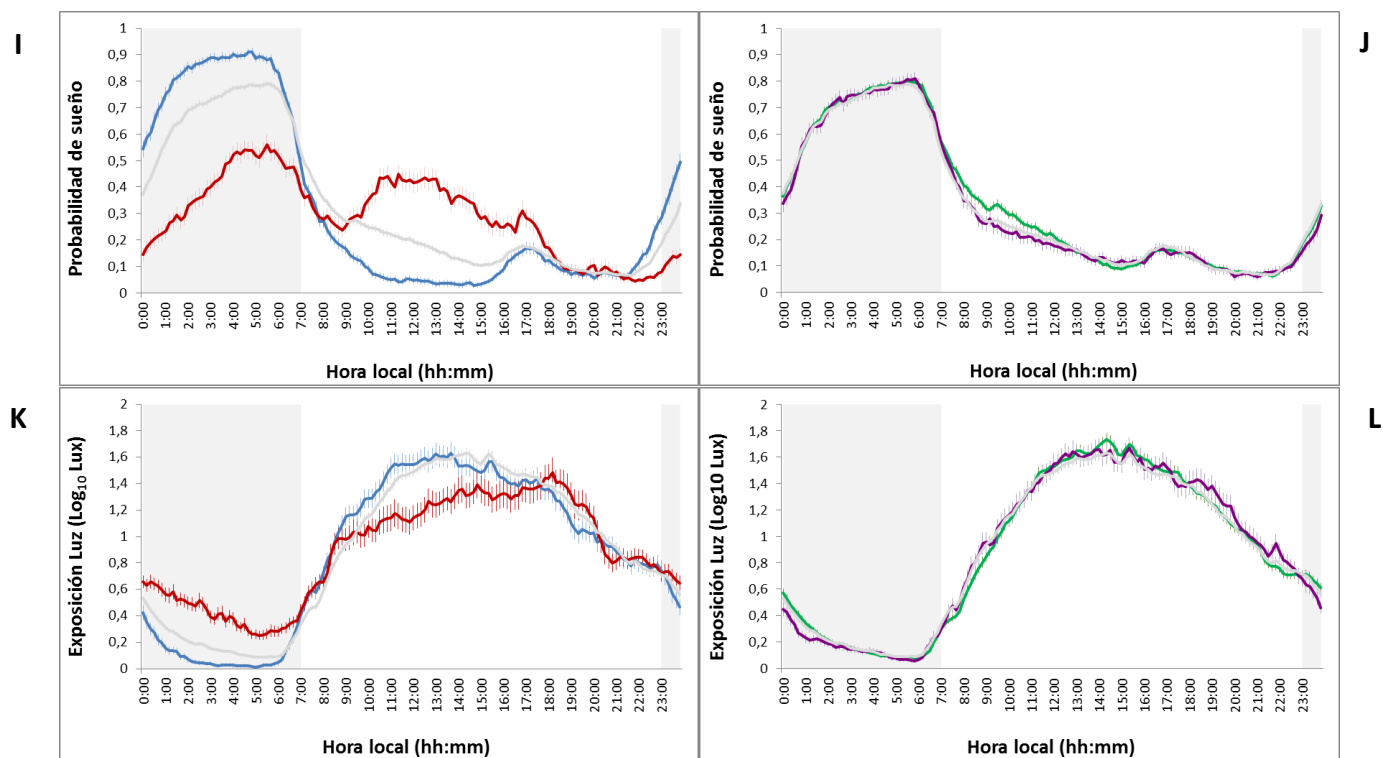


Figura 2. Onda media del patrón de temperatura periférica (A y B), actividad motora (C y D), posición (E y F), TAP (G y H), sueño (I y J) y exposición a la luz (K y L). A la izquierda se representan los turnos fijos de mañana (n=100) en azul y noche (n=53) en rojo. A la derecha se representan los turnos rotatorio (n=257) (verde) y los turnos M/T con noches (n=73) en púrpura. En todas las figuras se representa como referencia el patrón medio de todos los sujetos que participaron en el estudio (n=483) para cada variable. Las variables se expresan como media \pm EEM. La hora local está representada en el eje horizontal. La banda sombreada indica el período de sueño típico de la población de estudio (de 23:00 a 07:00 h).

Como se aprecia en los distintos registros, los valores medios de las variables apenas varían entre los turnos rotatorios (TR y M/T con N), sin embargo, las diferencias entre los dos turnos fijos (TM y TN) se maximizan durante la noche y durante la primera mitad del día. Además, el turno de mañana presenta mayor amplitud (con mayores diferencias entre el día y la noche), mientras que el de noche muestra un perfil más aplanado, resultado de la irregularidad entre sus días de trabajo y libres.

La onda diaria semanal (figura 3A) de los trabajadores con turno de mañana es más regular, dando lugar a una onda media individual (4A) con un mayor contraste entre día y noche. Mientras que la onda semanal de los trabajadores con turno rotatorio (3B) es más irregular, resultando como en el ejemplo de la figura 4B en una onda media más aplanada, en la que no se puede diferenciar entre valores de día y noche, a pesar de que algunos días el contraste día-noche si es patente.

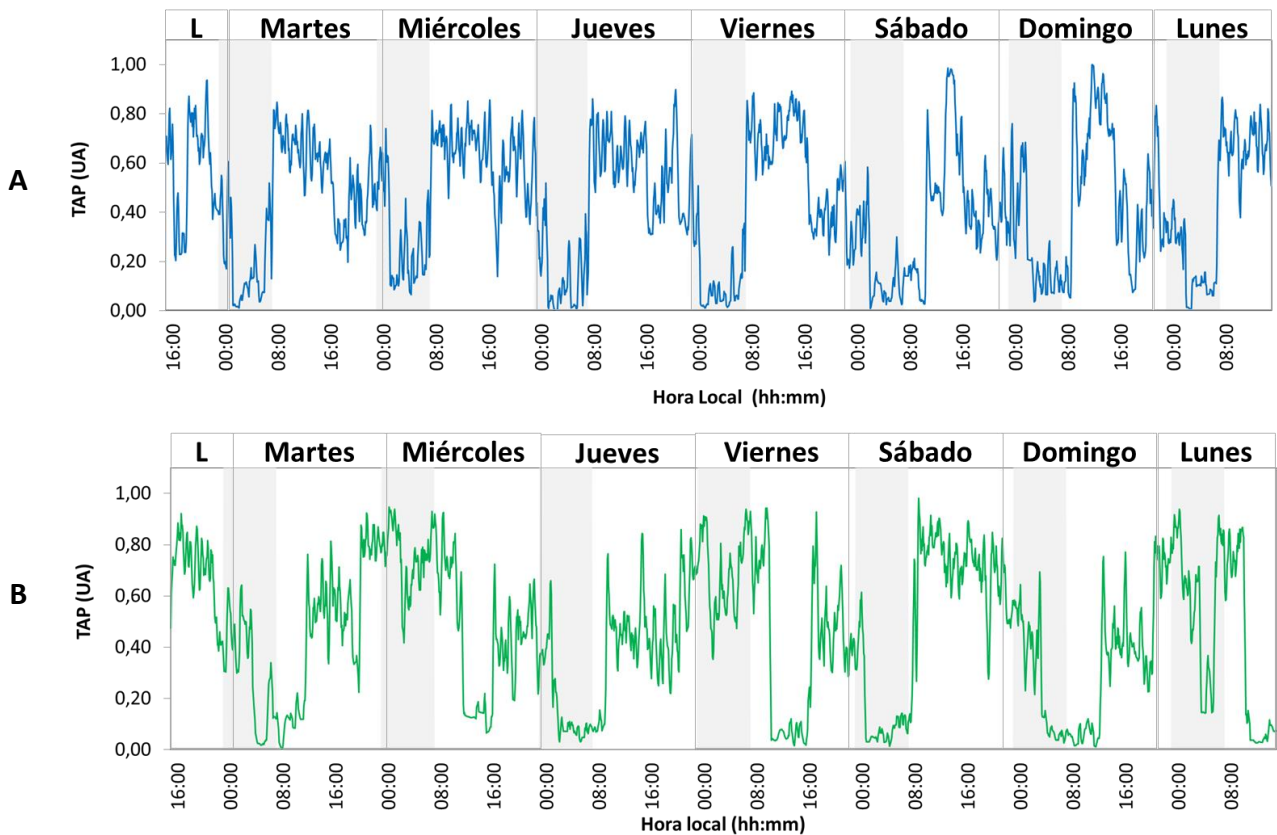


Figura 3. Onda semanal del patrón de TAP. En 3A se representa un ejemplo individual de un sujeto en turno de mañana (azul). En 3B se representa un ejemplo individual de un sujeto en turno rotatorio (verde). La hora local está representada en el eje horizontal. La banda sombreada indica el período de sueño típico de la población de estudio (de 23:00 a 07:00 h).

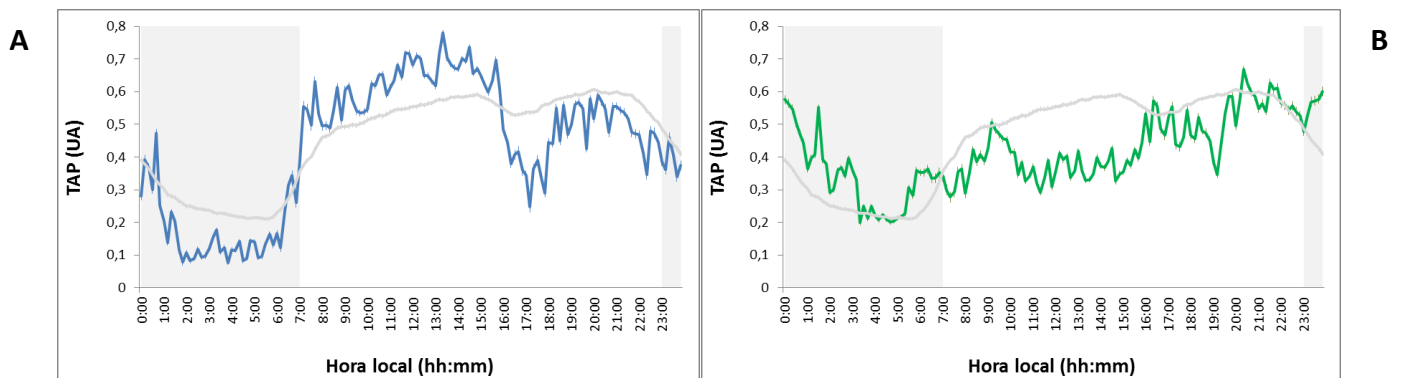


Figura 4. Onda media del patrón de TAP. En 4A se representa un ejemplo individual de un sujeto en turno de mañana (azul). En 4B se representa un ejemplo individual de un sujeto en turno rotatorio (verde). En ambas figuras se representa en gris el patrón promedio de TAP de todos los sujetos que participaron en el estudio (n=483). La variable TAP se expresa como media \pm EEM. La hora local está representada en el eje horizontal. La banda sombreada indica el período de sueño típico de la población de estudio (de 23:00 a 07:00 h).

Por ello, en el caso de los turnos con horarios rotatorios (TR y M /T con N), o fijos con noches calculamos los máximos y mínimos de cada variable tanto en la onda media como día a día. Como podemos ver en la Tabla 1, en todos los turnos los valores de M10 del TAP son más altos al analizar día a día, mientras que en los turnos TN y TR el valor de L5 es significativamente menor cuando se calcula día a día.

Turno	Método	TM	TN	TR	M/T con N
Valor M10 TAP	DD	0,71±0,004 ^a	0,70±0,006 ^a	0,72±0,003 ^a	0,72±0,008 ^a
	OM	0,62±0,006 ^b	0,55±0,008 ^b	0,60±0,004 ^b	0,59±0,01 ^b
Valor L5 TAP	DD	0,21±0,004 ^a	0,24±0,009 ^a	0,21±0,003 ^a	0,22±0,005 ^a
	OM	0,16±0,004 ^b	0,30±0,01 ^b	0,22±0,004 ^b	0,22±0,008 ^a

Tabla 1. Comparación de los dos métodos de análisis para cada uno de los turnos, mediante el cálculo de los índices día a día (DD) y sobre la onda media (OM). Para comparar ambos métodos se representa el valor de M10 y L5 del TAP, expresados como media ± EEM. Letras distintas junto a los valores indican diferencias estadísticamente significativas entre medias con un nivel de significación <0,05 (prueba t de Student).

Así, cuando correlacionamos la diferencia obtenida en el valor de L5 y M10 del TAP según se calcularan sobre la onda media o día a día frente a la regularidad del TAP (IS), (Figura 5) encontramos que la diferencia en L5 es significativamente mayor y la de M10 significativamente menor, cuanto más estables son los sujetos.

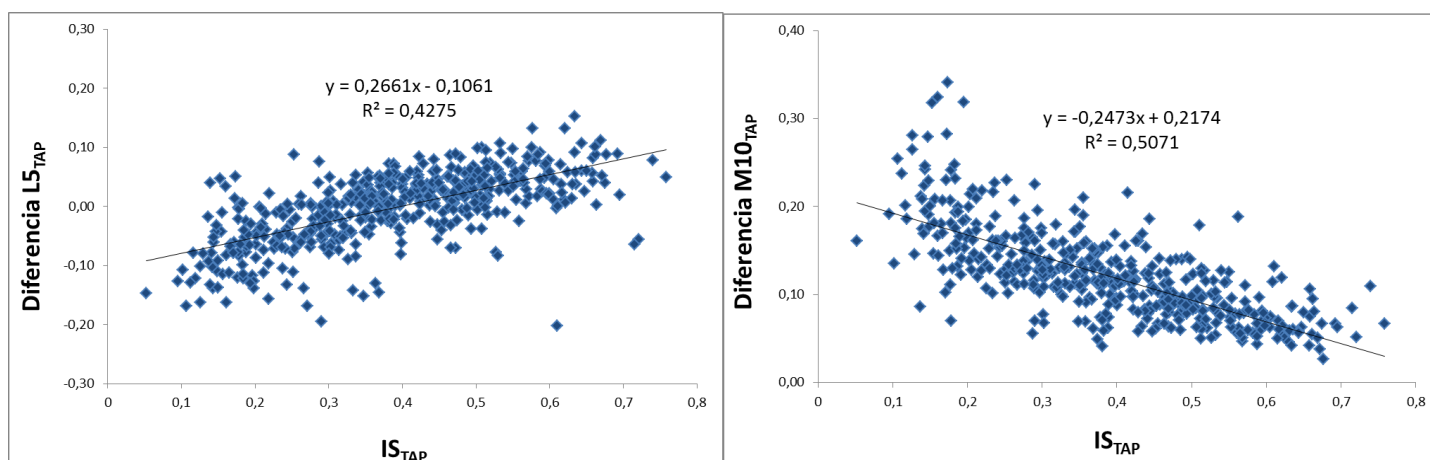
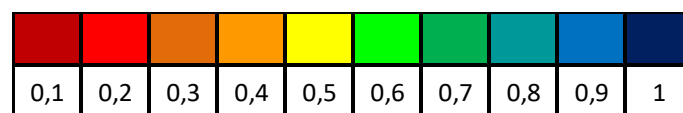


Figura 5. **Análisis de regresión del valor de IS del TAP** frente a la diferencia del cálculo de L5 del TAP (5A) y M10 del TAP (5B) mediante los dos métodos de análisis, restando el valor obtenido a partir de la OM al valor obtenido día a día. (L5/M10_{TAPDD}-L5/M10_{TAPOM}). Las correlaciones se calcularon teniendo en cuenta todos los datos (n=483).

Con el fin de poder establecer qué turno es el más cronodisruptor, representamos (figura 6): el IS del TAP (que indica la **regularidad** del ritmo entre los distintos días de registro con independencia de la forma de onda del ritmo), la AN del TAP, (que indica el **contraste** entre el día y la noche), y la **fase** del ritmo (F), que hace referencia a la sincronización con el tiempo ambiental, que se integran en el índice CHI, cuyo valor mide la **robustez circadiana**.

La representación de estos índices en una matriz nos permite visualizar la capacidad cronodisruptora de cada turno. Así, en los turnos que perjudican el sistema circadiano prevalecerían los colores de la gama del naranja y rojo, como ocurre con el turno fijo de noche, mientras que los turnos menos disruptores son mayoritarios los colores de la gama del azul y verde, como ocurre con el turno fijo de mañana, y la situación intermedia que suponen los turnos rotatorio y M/T con noches.



	Mañana						Noche						Rotatorio						M/T y noches					
	T	A	P	TAP	S	L	T	A	P	TAP	S	L	T	A	P	TAP	S	L	T	A	P	TAP	S	L
IS	[Verde]						[Rojo]						[Amarillo]						[Naranja]					
AN	[Amarillo]						[Rojo]						[Amarillo]						[Naranja]					
F	[Azul]						[Rojo]						[Verde]						[Verde]					
CHI	[Verde]						[Rojo]						[Amarillo]						[Amarillo]					
Valor CHI	0,67	0,77	0,77	0,80	0,83	0,66	0,23	0,16	0,24	0,10	0,13	0,27	0,53	0,50	0,52	0,50	0,52	0,54	0,51	0,47	0,46	0,48	0,50	0,49

Figura 6. **Microarrays de la capacidad cronodisruptora de cada turno.** Matriz gráfica de la población estudiada, ordenada según el turno y los índices marcadores del sistema circadiano. De izquierda a derecha se muestran los resultados obtenidos para los turnos fijo de mañana (n=100), fijo de noche (n=53), rotatorio (n=257) y mañana o tarde con noches (n=73), caracterizados por la puntuación de los índices IS, AN, F y CHI del TAP, normalizados de 0 a 1 y representados por la escala de colores que se muestra arriba de la figura.

En la figura 7A se muestran los valores de profundidad de sueño (restfulness sleep, RS), expresado en valores de 0 a 10, (10 indica una buena calidad del sueño). Como se puede apreciar, el turno fijo de noche presenta valores de profundidad de sueño significativamente más bajos que el resto de turnos tanto fijos como rotatorios, sin que se observen diferencias significativas entre el resto de turnos.

En la figura 7B se representa el grado de desincronización interna (DI) entre un marcador de fase del ritmo de temperatura (M5H) y el ritmo de actividad motora (L5H). De nuevo, el

turno fijo de noche, muestra una mayor desincronización interna, con diferencias significativas respecto al resto de grupos.

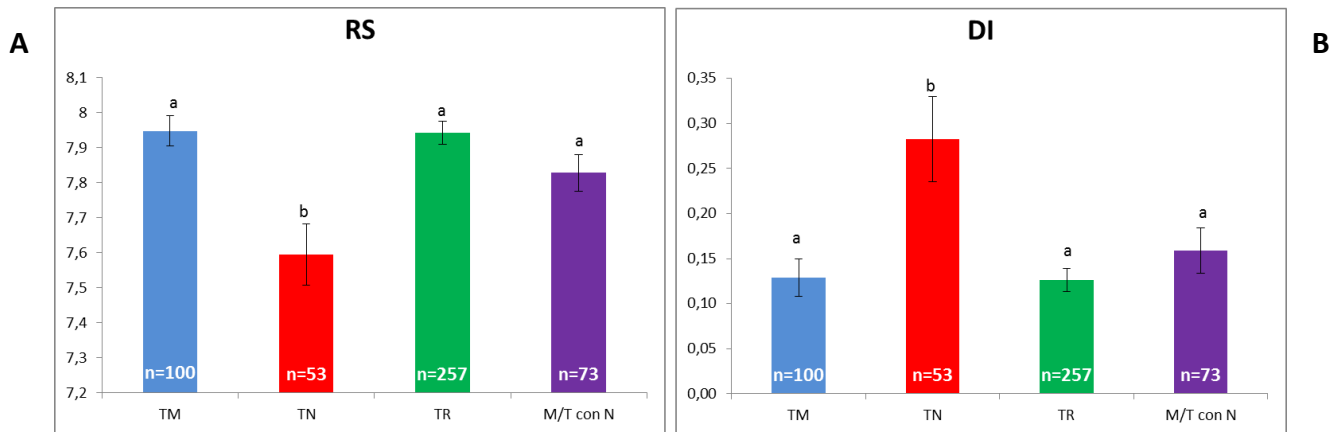


Figura 7. Índice de profundidad de sueño (restfulness sleep, RS) (media ± EEM), expresado en una escala de 0 a 10 (7A) y desincronización interna (DI) (media ± EEM), expresado en una escala de 0 a 1 (7B), para cada uno de los turnos. Turno fijo de mañana (TM) en azul, turno fijo de noche (TN) en rojo, turno rotatorio (TR) en verde y turno de mañana o tarde con noches (M/ con N) en púrpura. Letras distintas junto a los valores indican diferencias estadísticamente significativas con un nivel de significación <0,05 (ANOVA).

Finalmente se ha seleccionado una submuestra, conformada por los 10 sujetos de cada turno con las puntuaciones más altas obtenidas para el índice de salud circadiana (CHI) y los 10 sujetos de cada turno con las puntuaciones más bajas de éste índice. Con este análisis se pretende identificar las características que presentan los sujetos que mejor y peor se adaptan a cada turno. En la tabla 2 se muestran las principales variables que caracterizan tanto el estado del sistema circadiano de los sujetos como su comportamiento ante el turno que realizaron durante los días de registro.

Como podemos observar en la tabla 2 los sujetos que trabajan más noches a lo largo de 10 días (tanto en el grupo A como en el B) presentan valores más bajos de CHI, menor estabilidad del ritmo (IS_{TAP}), menor CFI_{TAP} , que el resto de turnos en los que el número de noches es significativamente menor. Ya que, como era de esperar, el nivel de luz recibida y la actividad durante la noche es mayor al trabajar de noche. Sorprendentemente, el número de horas de sueño total no es significativamente menor que en el resto de turnos, sin embargo, la profundidad de sueño sí empeora notablemente, a la vez que la hora central de sueño se retrasa.

Turno	TM		TN		TR		M/T con N	
	A	B	A	B	A	B	A	B
NºN	0±0a	0±0a	2,6±0,34a	4,10±0,23b	0,7±0,30a	2,70±0,21b	0,4±0,22a	2,60±0,34b
Cronotipo	3,53±0,71a	7,67±1,61b	5,36±0,71a	9,33±1,60b	5,02±0,54a	7,66±1,31a	5,21±0,71a	6,86±1,04a
CHI (0-1)	0,70±0,00a	0,50±0,01b	0,50±0,02a	0,31±0,01b	0,70±0,02a	0,37±0,01b	0,64±0,01a	0,40±0,01b
IS_{TAP} (0-1)	0,66±0,01a	0,31±0,03b	0,31±0,03a	0,15±0,01b	0,69±0,03a	0,18±0,01b	0,57±0,02a	0,18±0,03b
LD(Log₁₀Lux)	1,64±0,20a	1,38±0,20a	1,53±0,18a	1,22±0,14a	1,78±0,13a	1,38±0,17a	1,65±0,17a	1,29±0,18a
LN(Log₁₀Lux)	0,01±0,00a	0,04±0,02a	0,15±0,04a	0,33±0,06b	0,02±0,01a	0,20±0,03b	0,02±0,09a	0,18±0,005b
AD(% respecto a normalidad)	102,80±5,41a	83,45±8,28b	82,79±5,01a	74,90±5,34a	106,42±4,09a	79,78±3,28b	105,45±4,96a	80,95±3,41b
AN(% respecto a normalidad)	165,64±34,68a	263,90±50,11a	315,47±27,58a	515,06±56,51b	164,76±33,5a	490,32±27,62b	228,87±20,11a	403,25±49,96b
HtS(h)	8,06±0,43a	8,01±0,50a	7,10±0,53a	7,10±0,71a	8,13±0,33a	7,87±0,55a	7,69±0,44a	7,10±0,85a
RS(%)	86,41±1,01a	80,75±1,35b	76,30±1,39a	63,11±1,57b	86,34±1,05a	69,19±1,0b	82,86±1,10a	69,35±1,27b
HcS(h)	3,02±0,21a	4,67±0,38a	4,07±0,32a	9,06±1,56b	3,51±0,47a	8,28±0,82b	3,98±0,19a	6,41±1,13b
CFI_{TAP} (0-1)	0,71±0,01a	0,51±0,01b	0,51±0,02a	0,33±0,02b	0,73±0,02a	0,41±0,01b	0,65±0,14a	0,40±0,02b

Tabla 2. **Características de los sujetos mejor (A) y peor (B) adaptados a su turno:** Número de noches que realizan a lo largo de 10 días (NºN), cronotipo medio del conjunto de sujetos (Cronotipo), índice de salud circadiana (CHI), estabilidad de la variable integrada (ISTAP), exposición a la luz durante el día (LD), exposición a la luz durante la noche (LN), actividad durante el día (AD), actividad durante la noche (AN), horas de sueño totales (HtS), profundidad de sueño (RS), hora central de sueño (HcS), y el índice de funcionamiento circadiano calculado a partir de la OM (CFI_{TAP}). Todas las variables están expresadas como media ± EEM. Letras distintas muestran diferencias significativas entre turnos de un grupo y otro con un nivel de significación <0,05 (ANOVA de dos factores).

A pesar de estar sometidos a turnos rotatorios, los sujetos clasificados como buenos (A) muestran buenas puntuaciones de robustez circadiana (CHI=0,70±0,02, CFI=0,73±0,02), estabilidad (ISTAP=0,69±0,03), lo cual se ve reflejado en su OM (Figura 8C), siendo algunas de estas incluso mejores que las obtenidas en el turno fijo de mañana. Además, los mejor adaptados al TR muestran mayor tiempo de sueño (8,13±0,33 h), aunque la diferencia no es significativa, asociadas a una elevada profundidad de sueño (semejante al valor obtenido para el TM). Estos buenos índices se han obtenido en sujetos que han trabajado solamente una media de 0.7 noches en los 10 días de registro. Estos índices se asocian a un elevado contraste entre el día y la noche en lo que se refiere a la exposición a señales sincronizadoras. Los sujetos mejor adaptados a sus turnos muestran mayor actividad motora durante el día y menor durante la noche, así como una elevada exposición a la luz durante el día y a oscuridad durante la noche.

Las diferencias entre los sujetos mejor y peor adaptados a los turnos se pueden apreciar con mayor detalle en la figura 8, donde se representan las ondas medias de 24 horas de TAP de cada uno de los grupos. Los sujetos con peores puntuaciones de CHI en cada turno muestran un ritmo más aplanado, con valores de TAP altos durante la noche y por debajo de la media durante el día.

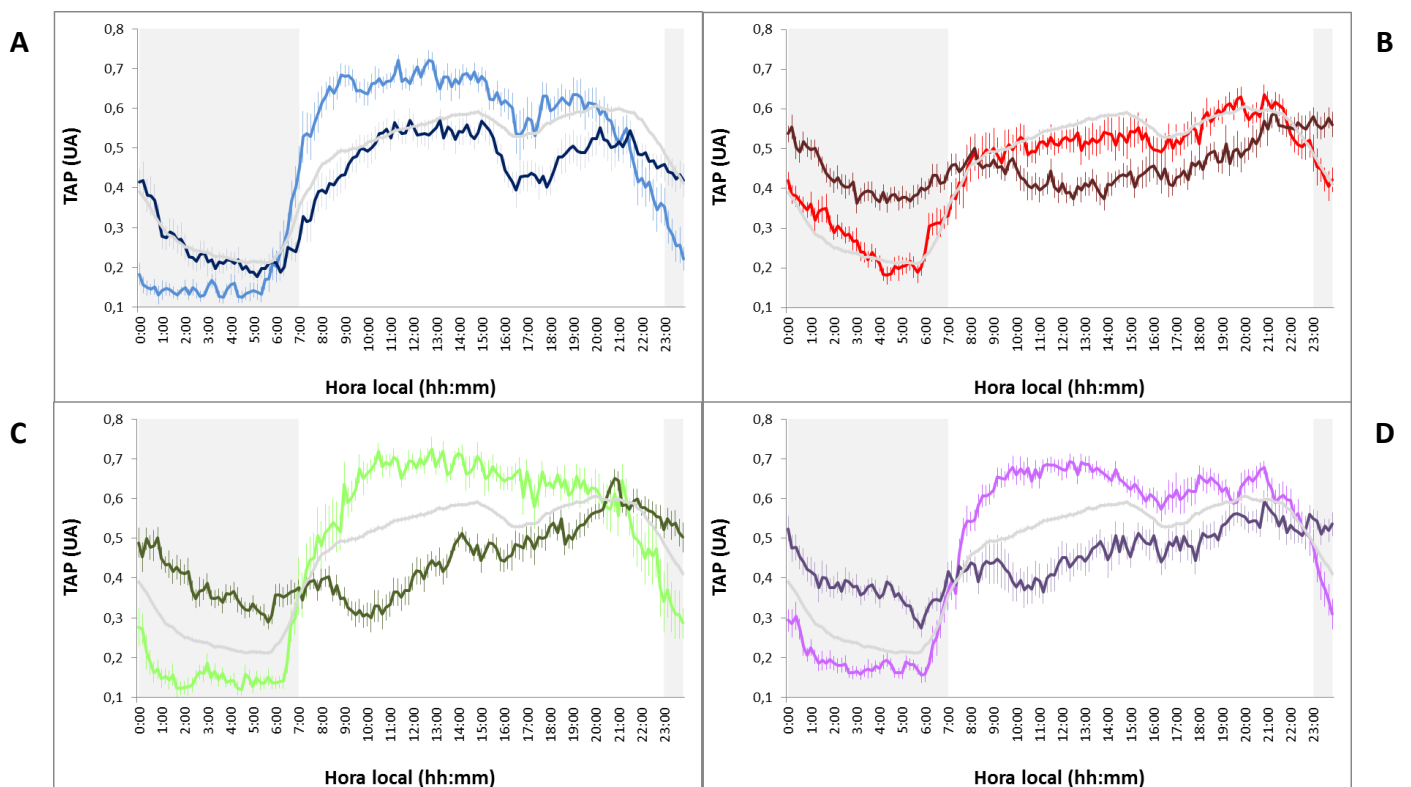


Figura 8. Onda media del patrón de TAP. En 8A se representa el patrón de los 10 sujetos con mejor (azul claro) y peor (azul oscuro) puntuación en el CHI incluidos en el turno de mañana. En 8B se representa el patrón de los 10 sujetos con mejor (rojo claro) y peor (rojo oscuro) puntuación en el CHI incluidos en el turno de noche. En 8C se representa el patrón de los 10 sujetos con mejor (verde claro) y peor (azul oscuro) puntuación en el CHI incluidos en el turno rotatorio. En 8D se representa el patrón de los 10 sujetos con mejor (púrpura claro) y peor (púrpura oscuro) puntuación en el CHI incluidos en el turno de mañana o tardes con noches. En todas las figuras se muestra el patrón de TAP medio de todos los sujetos que participaron en el estudio (línea gris). La variable TAP se expresa como media \pm EEM. La hora local está representada en el eje horizontal. La banda sombreada indica el período de sueño típico de la población de estudio (de 23:00 a 07:00 h).

Discusión

Los resultados obtenidos demuestran que los distintos turnos pueden ser caracterizados en función del impacto que ejercen sobre el sistema circadiano, pudiendo

establecer así, qué turno es el más cronodisruptor. En este sentido es más determinante el número de noches trabajadas que el carácter fijo o rotatorio del turno a la hora de explicar el grado de cronodisrupción asociado al trabajo a turnos (Perez-Olmos & Ibanez-Pinilla 2014). Los sujetos que desde el punto de vista cronobiológico, mejor toleran los diferentes turnos de trabajo muestran unas características similares, como son: un cronotipo intermedio o matutino, mayor regularidad en sus hábitos de vida, reciben más luz de día y oscuridad por la noche y realizan más actividad física durante el día (Togo et al. 2017). Este tipo de estudios, basado en el registro en condiciones reales de trabajo, más que los experimentos simulados de laboratorio, permitirán extraer conclusiones para adaptar los trabajadores al turno que, en función de sus características individuales, que les sea más compatible.

La realización de un trabajo en horas que de forma natural son ocupadas por el sueño, constituye un factor de estrés para el organismo, dado el carácter diurno del ser humano (Anderiesen et al. 2014; Neil-Sztramko et al. 2014). Por tanto, el trabajo a turnos es difícil de compatibilizar con el mantenimiento de un sistema circadiano robusto (Sack et al. 2007). Uno de los ritmos que con mayor facilidad se ven alterados es el ritmo de sueño-vigilia. De acuerdo con el modelo de Borbély y Wirz-Justice 1982, el sueño está regulado por dos procesos, homeostático y circadiano. El componente homeostático representa la progresiva necesidad de dormir a medida que transcurren más horas en vigilia y la desaparición del sueño cuando se ha dormido un mínimo número de horas. A este componente se le superpone, modulándolo, el proceso circadiano que potencia la vigilia al final de la tarde (en contra de la presión homeostática para dormir) y mantiene el sueño en la segunda parte de la noche, una vez que ha desaparecido la necesidad de dormir (Ono & Yamanaka 2017). La alteración de este delicado equilibrio, ocasionado por ejemplo, por un trabajo en turno de noche, induce un sueño, más corto y menos profundo y reparador.

El análisis cronobiológico clásico se basa en el ajuste de modelos paramétricos y no paramétricos a los datos rítmicos, priorizando el componente circadiano, ya que los análisis se realizan sobre ondas medias en las que no tiene cabida el hecho de que una persona duerma en diferentes momentos cada día (Ortiz-Tudela et al. 2010a; Martinez-Nicolas et al.

2017; Rodriguez-Morilla et al. 2013; Dijk & Czeisler 1995; Questionnaire & Questionnaire 2007). Sin embargo, cuando la presión homeostática es fuerte y las condiciones ambientales son adecuadas la persona puede dormir en cualquier momento. Es por ello por lo que el análisis de los ritmos de trabajadores a turnos debe incluir, tanto el análisis convencional basado en una onda media global (buen reflejo del componente circadiano del sueño), como el análisis considerando los momentos en los que el individuo duerme cada día, con independencia de la hora a la que lo hace (indicativo del componente homeostático). Nuestros resultados muestran que cuando los sujetos son regulares, ambos análisis producen resultados similares, sin embargo, a medida que aumenta la irregularidad de hábitos (aumento del número de noches trabajadas), la diferencia entre ambos análisis es mayor.

Se han publicado un buen número de estudios epidemiológicos sobre los efectos del trabajo a turnos utilizando test subjetivos para su valoración. También son numerosos los estudios de laboratorio en los que de forma controlada real o simulada se generan las condiciones de un trabajo a turnos para determinar sus efectos y establecer medidas correctoras (Folkard 2008; Chapdelaine et al. 2012). Sin embargo, son muy pocos los trabajos que se han llevado a cabo en condiciones reales, utilizando técnicas objetivas y en un elevado número de sujetos como el que se presenta aquí. En estas condiciones hay que destacar la gran dificultad de estandarización de los turnos, incluso en una misma institución como es la sanidad pública de un país, lo que hace que las condiciones naturalísticas en las que se ha llevado a cabo este trabajo permitan extraer conclusiones mucho más ajustadas a la realidad que los modelos desarrollados hasta ahora.

Precisamente uno de los resultados obtenidos está en desacuerdo con un hecho comúnmente aceptado, que es el que un turno estable desde el punto de vista cronobiológico ha de ser mejor que los que alternan horarios (Parkes 2014). Así, los peores índices de salud circadiana, de profundidad de sueño y de desincronización interna han sido los obtenidos en trabajadores en turno de noche fijo, frente al resto de turnos. Siendo el turno fijo de mañana el que mejores resultados ha mostrado, sin que existan diferencias significativas entre el turno de mañana con noches, tarde con noches y rotatorio. La razón

por la cual el turno de noche es el más cronodisruptor hay que atribuirla a que el número de noches trabajadas suele ser inferior 4 noches sobre 10 días registrados y durante estos días, los trabajadores vuelven a sus rutinas diurnas, lo que les sitúa en un permanente jet-lag. Los turnos rotatorios, al implicar un menor número de noches, permiten el mantenimiento de un sistema circadiano sincronizado con el día al igual que ocurre con el turno fijo de mañana (Perez-Olmos & Ibanez-Pinilla 2014).

Si el trabajador está sometido a un turno fijo de noche, lo ideal es que los días libres mantenga ese horario. Una serie de estudios de laboratorio y de campo han demostrado que la exposición a la luz en la noche atenúa los índices subjetivos y objetivos de somnolencia, al tiempo que mejora el estado de alerta y rendimiento. La mayor parte de estos estudios utilizan luz brillante de más de 1000 lux, pero los efectos de alerta de la luz podrían alcanzarse con niveles de luz ambiental de sólo 100 a 200 lux en los sujetos que previamente han sido adaptados a una luz tenue (Smith & Eastman 2012). El trabajador debe estar dispuesto a "renunciar" a sus mañanas por lo que turno fijo de noche es un turno que interfiere mucho con el estilo de vida establecido como "normal", impidiendo la participación en la mayoría de eventos familiares y sociales, lo cual, en ocasiones, es complicado.

Obviamente, el trabajador debe tener la colaboración de la familia con el fin de llegar a la cama tan pronto como sea posible después del trabajo nocturno, y una vez en casa las condiciones deben ser adecuadas, con ello nos referimos a, mantener la máxima oscuridad, por ejemplo, con cortinas negras de gran espesor. También se pueden utilizar antifaces para los ojos, pero en ocasiones se desprenden durante el sueño.

De acuerdo con nuestros resultados, los trabajadores con turno fijo de noche no mantienen su horario nocturno los días libres, por lo que en la práctica se convierte en un turno cambiante, durante el cual, a lo largo de una semana realiza un cierto número de noches y los días libres cambia a un horario diurno. Esto es lógico, ya que nuestra sociedad es mayormente diurna, por lo que resulta difícil que estos sujetos puedan invertir totalmente su ciclo, comportándose como sujetos nocturnos en todo momento.

Por el contrario, los turnos rotatorios, tanto de mañana o tarde con noches, como, sobre todo, rotatorio completo, y antiestrés han resultado ser mucho menos cronodisruptores a pesar de ser turnos con horarios de trabajo menos estables. Esto podría deberse a que el número de noches que realizan en cada ciclo es menor, pudiendo recuperarse después de cada turno de noche, ya que disponen de días libres.

Con independencia del tipo de turno al que esté adscrito un determinado trabajador, existe un perfil común entre los sujetos con mayor y menor cronodisrupción. A igualdad de turno los sujetos mejor adaptados son de cronotipo matutino o indefinido (Togo et al. 2017), con hábitos de vida caracterizados por mayor regularidad, que realizan más actividad física y se exponen a mayor intensidad luminosa durante el día y a más oscuridad durante la noche. A estos factores propios del individuo se une un factor externo de primer orden en importancia a la hora de explicar el grado de cronodisrupción, el número de noches trabajado en el periodo de registro (Waage et al. 2014; Flo et al. 2012; Mirick & Davis 2008).

Tras la evaluación del sistema circadiano en el personal de enfermería mediante MCA se evidenció que los sujetos incluidos tanto en el turno fijo de mañana como el turno rotatorio presentan mayor estabilidad, y un sueño más profundo y de mayor calidad durante la noche, por lo que presentan menor cronodisrupción. Sin embargo, un turno fijo de noche, al contrario de lo que se podría esperar, por ser un turno fijo, produce mayor inestabilidad en los ritmos y un sueño más superficial.

Por tanto, podemos concluir que aquellos tipos de turnos que permiten, y aquellos individuos que son capaces de, mantener una mayor regularidad, un mejor contraste entre el día y la noche en cuanto a actividad física y exposición a luz y una adecuada sincronización ambiental, son los que muestran los mejores índices de salud circadiana. Por ello, como implicaciones para la práctica clínica, sería recomendable, en los turnos que incluyen noches, utilizar turnos rotatorios de tipo antiestrés o rotatorio completo en lugar de turno fijo de noche.

Agradecimientos:

Estudio financiado por: RD12/0043/0011, RD12/0043/0006, SAF2013-49132-C2-1-R e IPT-2011-0833-900000, incluyendo cofinanciación con Fondos FEDER.

Bibliografía:

Åkerstedt, T., 2013. Shift Work. In Clete Kushida, ed. *Encyclopedia of Sleep*. Academic Press, pp. 197–201.

Anderiesen, H. et al., 2014. A systematic review--physical activity in dementia: the influence of the nursing home environment. *Applied ergonomics*, 45(6), pp.1678–86.

Antunes, L. da C. et al., 2010. Correlation of shift work and waist circumference, body mass index, chronotype and depressive symptoms. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 54(7), pp.652–656.

Asaoka, S. et al., 2013. Factors associated with shift work disorder in nurses working with rapid-rotation schedules in Japan: the nurses' sleep health project. *Chronobiology international*, 30(4), pp.628–36.

Batinga, H. et al., 2015. Ontogeny and aging of the distal skin temperature rhythm in humans. *AGE*, 37(2), p.29.

Blazquez, A. et al., 2012. Chronobiology International Wrist Skin Temperature, Motor Activity, and Body Position as Determinants of the Circadian Pattern of Blood Pressure. *Chronobiology International*, 296, pp.747–756.

Boivin, D.B. & Boudreau, P., 2014. Impacts of shift work on sleep and circadian rhythms. *Pathologie-biologie*, 62(5), pp.292–301.

Bonmati-Carrion, M.A. et al., 2014. Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology International*, 31(1), pp.37–51.

Bonmati-Carrion, M.A. et al., 2015. Validation of an innovative method, based on tilt sensing, for the assessment of activity and body position. *Chronobiology international*, 32(5), pp.701–10.

Borbély, A.A. & Wirz-Justice, A., 1982. Sleep, sleep deprivation and depression. A hypothesis derived from a model of sleep regulation. *Human neurobiology*, 1(3), pp.205–10.

Chapdelaine, S., Paquet, J. & Dumont, M., 2012. Effects of partial circadian adjustments on

- sleep and vigilance quality during simulated night work. *Journal of sleep research*.
- Corbalán-Tutau, D. et al., 2014. Daily profile in two circadian markers "melatonin and cortisol" and associations with metabolic syndrome components. *Physiology & behavior*, 123, pp.231–5.
- Corbalán-Tutau, M.D. et al., 2015. Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clinical Nutrition*, 34(3), pp.477–483.
- Corbalán-Tutau, M.D., Madrid, J.A. & Garaulet, M., 2012. Timing and duration of sleep and meals in obese and normal weight women. Association with increase blood pressure. *Appetite*, 59(1), pp.9–16.
- Costa, G. & Di Milia, L., 2008. Aging and shift work: a complex problem to face. *Chronobiology international*, 25(2), pp.165–81.
- Dijk, D.J. & Czeisler, C. a, 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 15(5 Pt 1), pp.3526–38.
- Erren, T.C. et al., 2010. Shift work and cancer: the evidence and the challenge. *Deutsches Arzteblatt international*, 107(38), pp.657–662.
- Esquirol, Y. et al., 2011. Shift work and cardiovascular risk factors: new knowledge from the past decade. *Archives of cardiovascular diseases*, 104(12), pp.636–68.
- Flo, E. et al., 2012. Shift work disorder in nurses--assessment, prevalence and related health problems. *PLoS one*, 7(4), p.e33981.
- Folkard, S., 2008. Shift work, safety, and aging. *Chronobiology international*, 25(2), pp.183–98.
- Gamble, K.L., Resuehr, D. & Johnson, C.H., 2013. Shift work and circadian dysregulation of reproduction. *Frontiers in endocrinology*, 4(August), p.92.
- Gómez-Santos, C. et al., 2016. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. *Menopause*, 23(6), pp.682–690.
- Jesús, J. et al., 2012. Efecto de la implantación de turnos de enfermería «a demanda» sobre las horas de absentismo. *Gac Sanit*, 26(5), pp.480–482.
- Kamdar, B.B. et al., 2013. Night-shift work and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 138(1), pp.291–301.
- Mahoney, M.M., 2010. Shift work, jet lag, and female reproduction. *International Journal of Endocrinology*, 2010.

- Martinez-Nicolas, A. et al., 2017. Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep disordered breathing: The effect of CPAP. *Sleep*.
- Martinez-Nicolas, A. et al., 2015. Daytime variation in ambient temperature affects skin temperatures and blood pressure: Ambulatory winter/summer comparison in healthy young women. *Physiology & Behavior*, 149, pp.203–211.
- Di Milia, L. et al., 2013. Shift Work Disorder in a Random Population Sample - Prevalence and Comorbidities. *PLoS ONE*, 8(1).
- Mirick, D.K. & Davis, S., 2008. Melatonin as a biomarker of circadian dysregulation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 17(12), pp.3306–13.
- Moreno-Casbas, M.T. et al., 2014. Sleepiness in Spanish nursing staff - influence of chronotype and care unit in circadian rhythm impairment: research protocol. *Journal of Advanced Nursing*, 70(1), pp.211–219.
- Neil-Sztramko, S.E. et al., 2014. Health-related interventions among night shift workers: A critical review of the literature. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 40(6), pp.543–556.
- Ono, D. & Yamanaka, A., 2017. Hypothalamic regulation of the sleep/wake cycle. *Neuroscience Research*.
- Ortiz-Tudela, E. et al., 2010a. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Computational Biology*, 6(11).
- Ortiz-Tudela, E. et al., 2010b. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS computational biology*, 6(11), p.e1000996.
- Ortiz-Tudela, E. et al., 2016. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*, 16(1), p.285.
- Ortiz-Tudela, E. et al., 2014. The Characterization of Biological Rhythms in Mild Cognitive Impairment.
- Parkes, K.R., 2014. Shift Rotation, Overtime, Age, and Anxiety as Predictors of Offshore Sleep Patterns. *Journal of occupational health psychology*.
- Perez-Olmos, I. & Ibanez-Pinilla, M., 2014. Night shifts, sleep deprivation, and attention performance in medical students. *International journal of medical education*, 5, pp.56–62.
- Postnova, S., Robinson, P.A. & Postnov, D.D., 2013. Adaptation to Shift Work: Physiologically

Based Modeling of the Effects of Lighting and Shifts' Start Time. *PLoS ONE*, 8(1).

- Proper, K.I. et al., 2016. The relationship between shift work and metabolic risk factors: A systematic review of longitudinal studies. *American Journal of Preventive Medicine*, 50(5), pp.e147–e157.
- Questionnaire, M.C. & Questionnaire, M., 2007. How to measure circadian rhythms in humans.
- Rodriguez-Morilla, B. et al., 2013. Assessing the delayed sleep phase disorder by ambulatory circadian monitoring. *Sleep Medicine*, Volume 14, p.28.
- Sack, R.L. et al., 2007. Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders. *Assessment*, 30, pp.1460–1483.
- Saksvik, I.B. et al., 2011. Individual differences in tolerance to shift work--a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 15(4), pp.221–35.
- Sarabia, J. a et al., 2008. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & behavior*, 95(4), pp.570–80.
- Shao, M.-F. et al., 2010. Sleep quality and quality of life in female shift-working nurses. *Journal of Advanced Nursing*, 66(7), pp.1565–1572.
- Smith, M.R. & Eastman, C.I., 2012. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nature and science of sleep*, 4, pp.111–32.
- Togo, F., Yoshizaki, T. & Komatsu, T., 2017. Association between depressive symptoms and morningness-eveningness, sleep duration and rotating shift work in Japanese nurses. *Chronobiology International*, 34(3), pp.349–359.
- Turner, P.L., Van Someren, E.J.W. & Mainster, M. a, 2010. The role of environmental light in sleep and health: effects of ocular aging and cataract surgery. *Sleep medicine reviews*, 14(4), pp.269–80.
- Waage, S. et al., 2014. Predictors of shift work disorder among nurses: a longitudinal study. *Sleep medicine*.
- Wang, X.-S. et al., 2011. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occupational medicine (Oxford, England)*, 61(2), pp.78–89.
- Witting, W. et al., 1990. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 27(6), pp.563–572.

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 3

Capítulo experimental 3

DESARROLLO DE UN TEST PARA LA MEDIDA DEL GRADO DE CRONODISRUPCIÓN: TEST DE LOS TRES TIEMPOS.

Juan Antonio Madrid Pérez, Manuel Campos Martínez, María José Martínez Madrid, Beatriz Rodríguez Morilla, María de los Ángeles Rol de Lama

Registro de la propiedad intelectual: Nº de Solicitud MU-555-2016. Fecha 12/07/2016 Hora 10:15

Tipo de obra: Literaria (científica)

Resumen

Este test permite evaluar el grado de sincronización entre el tiempo interno, que hace referencia al que marca el reloj biológico y se basa las preferencias de horario de sueño, el tiempo social determinado por las obligaciones laborales y/o sociales y el tiempo ambiental que depende del ciclo luz-oscuridad natural del lugar en el que vive habitualmente. El resultado del test propone recomendaciones. Para ello se requiere que el paciente aporte información como la edad, sexo y lugar de residencia, horario y días de trabajo, sueño, y tiempo necesario para prepararse. Tras evaluar cada uno de los tiempos se emite una recomendación horaria en caso de que exista desincronización entre: i) el tiempo interno y el social; ii) entre el interno y el ambiental; iii) y entre el social y el ambiental; que permita centrar el periodo de sueño de forma que sea compatible con llegar a tiempo al trabajo y dormir el tiempo recomendado. También se calcula un índice global de desincronización que integra la desincronización interna-social, la interna-ambiental y la social-ambiental. La situación ideal es aquella en la que los tres tiempos coinciden y, por tanto, este índice tiene un valor de 0. Adicionalmente, se proporciona información sobre la duración del sueño comparada con las recomendaciones para su edad, propuestas por la Academia Americana de Sueño, sobre su cronotipo o tendencia natural a mostrar un horario de sueño particular, y se indica si el sujeto sufre o no de *jet-lag* social.

Introducción

En las sociedades preindustriales, el periodo de sueño espontáneo (tiempo interno) tenía lugar durante la noche natural, mientras que la actividad se distribuía mayoritariamente durante las horas de luz solar. En esta situación el sistema circadiano permanecía sincronizado al ciclo natural de luz-oscuridad (tiempo ambiental). Sin embargo, con el advenimiento de la sociedad industrializada a partir de la invención de la máquina de vapor y más tarde con la expansión del alumbrado eléctrico, los horarios de trabajo comenzaron a desincronizarse con respecto al ciclo de luz-oscuridad natural, llegando a cubrir la totalidad de este ciclo con la implantación de los turnos de trabajo (tiempo social de carácter laboral) (Bonmati-Carrion et al., 2014; Russel J Reiter et al., 2007). Mucho más recientemente, el desplazamiento de los horarios de ocio hacia horas cada vez más nocturnas (tiempo social de ocio), ha supuesto un nuevo impacto en la sincronización del reloj biológico (Bonmati-Carrion et al., 2014). El desajuste entre estos tres tiempos, interno, social y ambiental constituye una de las causas de la aparición de alteraciones circadianas y de sueño, englobadas en el término Cronodisrupción (CD) (Ben-shlomo, Kyriacou, & Le, 2010). Esta disfunción circadiana se ha definido como una alteración relevante del funcionamiento del sistema circadiano; es decir, del orden temporal interno de los ritmos de variables bioquímicas, fisiológicas y comportamentales. Puede manifestarse como una reducción anormal en la amplitud de los ritmos (e incluso ausencia total del ritmo), como una alteración persistente en la relación normal de fase entre los ritmos internos y el ciclo ambiental día-noche, o como una desincronización entre diferentes ritmos internos que deben estar sincronizados entre sí para el correcto funcionamiento de los procesos fisiológicos (Erren & Reiter, 2009a).

La CD constituye una condición que predispone a la aparición y agravamiento de diferentes patologías entre las que se encuentran, envejecimiento acelerado (R J Reiter, n.d.), insomnio (Obayashi, Saeki, & Kurumatani, 2014), enfermedad cardiovascular (Ha & Park, 2005; Zimberg, Fernandes Junior, Crispim, Tufik, & de Mello, 2012), trastornos cognitivos (Yamadera et al., 2000), diabetes (Pan, Schernhammer, Sun, & Hu, 2011; Szosland, 2010), depresión (Bonmati-Carrion et al., 2014; Erren & Reiter, 2009b), inmunodepresión y ciertos

tipos de cáncer (Davis, Mirick, & Stevens, 2001; Erren & Morfeld, 2014; Grundy et al., 2013; Kamdar, Tergas, Mateen, Bhayani, & Oh, 2013; Stevens, 2009). El desajuste entre los ritmos endógenos y los sincronizadores externos también es responsable de la manifestación clínica conocida como *jet-lag social*, que la *American Academy of Sleep Medicine* engloba ya en 2005, entre las nueve patologías de sueño de origen circadiano,

Así, el *jet-lag* se considera un trastorno del ritmo circadiano de sueño (TRCS) según la Clasificación Internacional de Trastornos de Sueño (CITS) (Aasm, 2005), que puede generarse por viajes en los que se cruzan demasiado rápido varios husos horarios (*jet-lag* propiamente dicho), dificultando la adaptación del sistema circadiano, por lo que los ritmos quedan, al menos parcialmente, sincronizados con el entorno anterior al viaje (Waterhouse, Reilly, Atkinson, & Edwards, 2007; Winget, DeRoshia, Markley, & Holley, 1984). Pero además, el *jet-lag* también puede ocasionarse por la existencia de una diferencia superior a dos horas entre los horarios de sueño en los días libres y los de los días de trabajo (Bonmati-Carrion et al., 2014). Se asocia a un estilo de vida poco saludable y frecuentemente es el resultado de la desincronización de una o varias señales temporales que afectan al sistema circadiano (*jet-lag social*).

Nuestros horarios, tanto de trabajo como sociales, en ocasiones interfieren con nuestras preferencias de horarios sueño. En el caso de cronotipos vespertinos (con tendencia a dormir y levantarse más tarde de lo considerado normal socialmente hablando), aquellos trabajos o actividades sociales que les obligan a madrugar, conducen a una deuda de sueño creciente durante los días de entresemana o de trabajo, que tiende compensarse en los fines de semana o días libres. De hecho, gran parte de nuestra sociedad cambia sus hábitos de sueño y actividad con una diferencia de varias horas entresemana y los fines de semana o días libres, provocando que estas personas sufran un importante *jet-lag social*. (Wittmann, Dinich, Merrow, & Roenneberg, 2006)

Los síntomas más comunes del *jet-lag social* incluyen la desincronización del ritmo de sueño, ansiedad y estados depresivos, molestias gastrointestinales y cardiovasculares, mareos e irregularidad menstrual en las mujeres (Brown, Pandi-Perumal, Trakht, & Cardinali, 2009).

Diversos estudios indican que la combinación de melatonina y exposición a la luz, ya sea natural o artificial, así como la práctica de ejercicio físico a determinadas horas del día tienen un potente efecto en la resincronización de los ritmos y la reducción de los síntomas del *jet-lag* (Bonmati-Carrion et al., 2014).

Para poder determinar las causas y el nivel de estrés al que está sometido nuestro sistema circadiano, es fundamental disponer de herramientas que cuantifiquen la interacción entre los diferentes tiempos (interno, social y ambiental) que condicionan el orden temporal de nuestros ritmos biológicos, y por tanto nuestra salud circadiana proporcionando *feedback* para corregir los posibles desajustes.

Objetivos

Desarrollar un test que permita evaluar el grado de sincronización entre el tiempo interno, (que hace referencia al que marca el reloj biológico y se basa en las preferencias de horario de sueño), el tiempo social (determinado por las obligaciones laborales y/o sociales), y el tiempo ambiental (que depende del ciclo luz-oscuridad natural del lugar en el que vive habitualmente).

Tras evaluar cada uno de los tiempos se emite una recomendación de cambio de horarios en caso de que exista desincronización entre:

- i) el tiempo interno y el social
- ii) entre el tiempo interno y el ambiental
- iii) y entre el tiempo social y el ambiental

Estas recomendaciones están orientadas a centrar el periodo de sueño de forma que sea compatible con llegar a tiempo al trabajo y dormir el tiempo recomendado. También se calcula un índice global de desincronización que integra la desincronización interna-social, la interna-ambiental y la social-ambiental. La situación ideal es aquella en la que los tres tiempos coinciden y, por tanto, este índice tiene un valor de 0. Adicionalmente, se proporciona información sobre la duración del sueño comparada con las recomendaciones

para su edad, (según la Academia Americana del Sueño), sobre su cronotipo o tendencia natural a mostrar un horario de sueño particular, y se indica si el sujeto sufre o no de *jet-lag* social.

Además este test ha sido implementado en el apartado del “Taller del relojero” de la página web del grupo de investigación Cronolab, con el fin de facilitar el acceso a todos los participantes en estudios de investigación, pacientes de las clínicas con las que colaboramos y a cualquier interesado en medir la sincronización de sus tres tiempos. Se puede acceder al mismo a través del siguiente enlace:

<http://www.um.es/cronobiologia/taller-del-relojero/autoevaluacion/test-tres-tiempos/>

METODOLOGÍA

Para la realización del test, se precisa de una mínima información aportada por el sujeto (Figura 1) complementada o no por información objetiva procedente de sensores que monitoricen sus hábitos de vida en relación con horarios de sueño actividad y exposición a la luz natural.

INFORMACIÓN APORTADA POR EL SUJETO:

- Edad, sexo y lugar de residencia.
- Hora habitual de despertarse durante los días de trabajo. (Desp.T)
- Hora de inicio del sueño en días de trabajo. (Dorm. T)
- Hora habitual de despertar durante los días libres. (Desp. L)
- Hora de inicio del sueño en días libres. (Dorm. L)
- ¿A qué hora comienza a trabajar? (HIT)
- ¿A qué hora acaba su trabajo? (HFT)
- ¿Cuánto tarda en llegar desde su casa al trabajo? (Tviaje)
- ¿Cuánto tiempo necesita desde que se despierta hasta que sale de casa? (TSalir)
- ¿Cuántos días trabaja a la semana? (NDT)
- Hora actual de salida del sol (HS)
- Hora actual de puesta del sol (HP)

TEST DE LOS 3 TIEMPOS

Con esta prueba, diseñada en el Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia, le ofrecemos la posibilidad de conocer el grado de desincronización entre sus tres tiempos: el TIEMPO INTERNO, que es el que marca su reloj biológico; el TIEMPO SOCIAL, al que le obligan sus obligaciones laborales y sociales y el TIEMPO AMBIENTAL, que es el determinado por la luz y oscuridad generada por el ciclo solar. La situación ideal es aquella en la que sus tres tiempos coincidan y, por tanto, no está sometido a ningún tipo de estrés cronobiológico.

Edad*	<input type="text"/>	Peso*	<input type="text" value="En kg"/>	Altura*	<input type="text" value="En centímetros"/>
Sexo*	<input type="text" value="Hombre"/> <input type="button" value="v"/>	País*	<input type="text" value="Seleccione un"/> <input type="button" value="v"/>	Ciudad*	<input type="text"/>

IMPORTANTE: introduzca sus horarios en formato 24h

Bloque 1: tiempo interno

Días laborables

Me acuesto a las horas.

Me despierto a las horas

Días no laborables

Me acuesto a las horas.

Me despierto a las horas

Bloque 2: tiempo social

Empleo a trabajar a las horas.

Salgo de trabajar a las horas.

Tardo en llegar de mi casa al trabajo horas.

Necesito horas desde que me despierto hasta que salgo de casa.

Trabajo días a la semana.

Bloque 3: tiempo ambiental

Salida del sol horas.

Puesta del sol horas.

Para calcular su tiempo ambiental, diríjase al siguiente enlace [Time and date](#) y siga estos tres pasos

Figura 1. Información requerida para la realización del test que debe de aportar el sujeto. En esta figura se muestra tal y como aparece implementada en la web de Cronolab.

Los horarios de inicio y final de sueño se utilizan para calcular el centro de sueño del sujeto, pero si se dispone de los datos reales obtenidos mediante el dispositivo de monitorización circadiana ambulatoria Kronowise® podemos obtener un cálculo de desincronización mucho más objetivo y exacto. En concreto, cuando se trate de trabajadores a turnos que cambian frecuentemente sus horarios es conveniente calcular las desincronizaciones día a día, ya que afectará en gran medida el número de días que trabajen en un turno u otro o que por el contrario libren.

PROCEDIMIENTO PARA EL CÁLCULO DE LOS TRES TIEMPOS:

TIEMPO INTERNO

El tiempo interno es el que dicta nuestro reloj biológico cuando no está modificado por obligaciones sociales. Se expresa como la hora central del sueño cuando este no está condicionado por horarios de trabajo o de ocio. Se evalúa según el procedimiento descrito inicialmente por Till Roenneberg (Roenneberg, Wirz-Justice, & Mellow, 2003), que calcula la hora habitual en la que tiene lugar el centro del sueño en días libres corregida con la deuda de sueño de los días de trabajo.

TIEMPO SOCIAL

Es el tiempo impuesto por las obligaciones sociales, determinadas principalmente por los horarios de trabajo, pero también por el ocio. Se expresa como la hora central ideal del sueño, que es compatible con los horarios de trabajo y que permite una duración adecuada del periodo de sueño. Calculamos dos tiempos sociales:

- 1) El impuesto por el inicio de trabajo, que determina la hora más tardía en la que se puede centrar el periodo de sueño, que permite haber dormido lo suficiente según el grupo de edad y llegar puntualmente al trabajo.

2) El condicionado por el final del trabajo, que es la hora más temprana en la que centrar el periodo de sueño tras haber finalizado su trabajo y considerando lo que se tarda en llegar a casa.

Para cada persona, en función de sus horarios de trabajo existe un rango de tiempos sociales comprendido entre el tiempo condicionado por el inicio del trabajo y el tiempo condicionado por el final. Entre estos dos límites, el individuo puede elegir cualquier tiempo según sus tendencias cronotípicas; sin embargo, lo habitual es dormir hasta poco antes del inicio del trabajo diurno, y poco después del mismo en los trabajos nocturnos.

TIEMPO AMBIENTAL

El tiempo ambiental indica el ciclo de luz/oscuridad natural solar que corresponde a la zona geográfica en la que vivimos. Se determina como el centro de la oscuridad natural considerando la hora local de salida y puesta del sol.

DESINCRONIZACION ENTRE LOS TRES TIEMPOS

Desincronización Interna-Social (DIS)

La desincronización entre el tiempo interno y el social produce una reducción en el tiempo y en la calidad del sueño, generando cansancio y excesiva somnolencia diurna. Se asocia a problemas metabólicos, de estado de ánimo y de rendimiento físico y mental. La situación ideal es aquella en la que el tiempo interno está comprendido dentro del rango delimitado por el tiempo social final y el tiempo social inicial, lo que permite un sueño reparador y suficiente.

Desincronización Interna-Ambiental (DIA)

El momento más adecuado para un sueño reparador es aquel que coincide total o parcialmente con la fase de oscuridad. Dormir fuera de esta fase se asocia a mayor intensidad de ruido y exceso de luz y temperatura, por lo que la calidad del sueño es menor. La situación ideal es aquella en la que el tiempo interno coincide con el tiempo ambiental.

Por ello, es conveniente que los horarios de sueño se encuentren sincronizados con la oscuridad del ciclo solar natural.

Desincronización Social-Ambiental (DSA)

Existen horarios de trabajo y ocio que son incompatibles con el tiempo ambiental impuesto por el ciclo solar, como ocurre con un trabajo en turno de noche, o en una salida nocturna. Los trabajos ideales y compromisos sociales son aquellos que permiten que el tiempo social o de trabajo coincida con el ambiental.

RESULTADOS DEL TEST

Valoración global del grado de desincronización (DIAS)

Proponemos **un índice de Cronodisrupción de los tres tiempos (DIAS) o 3T Cronodisruption index**, que se obtiene de la suma de los valores obtenidos para la desincronización interna-social, la interna-ambiental y la desincronización ambiental-social dividida por 36 (se considera que la máxima desincronización posible en cada uno de los tiempos es de 12 horas), por tanto, un valor de 1 se corresponde con la máxima desincronización posible (de 12 horas) en cada una de las comparaciones y un valor de 0 para una completa coincidencia horaria.

APLICACIÓN A UNA SERIE DE CASOS PRÁCTICOS

En la figura 2 se muestran los resultados obtenidos del test aplicado a un ejemplo de sujeto con un horario de trabajo fijo, por lo que utilizamos el test implementado en la web de Cronolab.



Tiempo interno vs tiempo social

¿Qué significa?

La desincronización entre el tiempo social y el interno causa, una reducción en el tiempo y calidad de sueño, cansancio y somnolencia diurna. Lo que se asocia a problemas metabólicos, de estado de ánimo y de rendimiento mental. La situación ideal es aquella en la que su tiempo social es igual o superior a su tiempo interno, ya que esto le permitirá un sueño reparador y suficiente.

Su resultado

Su tiempo interno está sincronizado con su tiempo social, trate de mantener sus horarios actuales

Tiempo interno vs tiempo ambiental

¿Qué significa?

El momento más adecuado para un sueño reparador es aquel que coincide en todo o en parte con la fase de oscuridad. Dormir fuera de esta fase se asocia a mayor intensidad de ruido y exceso de luz, por lo que la calidad del sueño es menor. La situación ideal es aquella en la que su tiempo interno coincide con el tiempo ambiental.

Su resultado

Su tiempo interno está sincronizado con su tiempo ambiental, trate de mantener sus horarios actuales.

Tiempo social vs tiempo ambiental

¿Qué significa?

Existen horarios de trabajo que son más o menos compatibles con el tiempo ambiental impuesto por el ciclo solar, como ocurre con un turno de noche. La situación ideal es aquella en la que su tiempo social coincide con el tiempo ambiental.

Su resultado

Su tiempo social está sincronizado con su tiempo ambiental, trate de mantener sus horarios actuales.

Figura 2. Resultados obtenidos tras la realización del test de los 3 Tiempos para un sujeto sano, con un trabajo fijo de 09:00h a 15:00h y un horario de sueño de 23:00h-07:00h (días de trabajo) y de 1:00h-08:00h (días libres), trabajando 5 días a la semana.

Como podemos ver, en la figura 2, con un horario de trabajo fijo de 09:00h a 15:00h, y si durante los fines de semana no se modifican excesivamente los horarios, el sujeto no muestra ningún tipo de desincronización.

Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, en el caso de los trabajadores a turnos, la realización de este test tal y como se plantea en la web no sería del todo adecuada, ya que el tiempo interno y social cambiará en función del turno que tenga cada día. Por tanto, como mejora al test registrado en propiedad intelectual se plantea la adaptación a trabajadores a turnos incluyendo las variables objetivas registradas mediante el dispositivo Kronowise® y calculadas día a día. Para la aplicación del test 3T en estas situaciones se emplean datos reales (casos 1A, 2A, 3A y 4A) extraídos del registro del personal de

enfermería del Sistema Nacional de Salud, y paralelamente, se aplica el test a cuatro casos ficticios (casos 1B, 2B, 3B y 4B) con los mismos turnos de trabajo que en los casos anteriores, pero cambiando el cronotipo de los sujetos. Esta simulación práctica se ha llevado a cabo con el fin de determinar si las sincronizaciones entre los tiempos mejoran o empeoran dependiendo del cronotipo individual; además, nos permitirá valorar si el test de los 3 tiempos podría ser utilizado como herramienta para adecuar de una forma sencilla y rápida los turnos de trabajo a los empleados que mejor se adapten a cada horario, aumentando así la productividad de los mismos (Cheng, Tallent, John Bender, Michelle Tran, & Drake, 2017) y disminuyendo el riesgo de sufrir accidentes laborales (Postnova, Robinson, & Postnov, 2013) y otros trastornos asociados al trabajo a turnos como síndrome metabólico, cáncer, (Erren et al., 2010; Flo et al., 2012; Kamdar et al., 2013; Yong & Nasterlack, 2012).

Con el fin de adaptar este test al trabajo a turnos, además de utilizar los datos objetivos derivados de los equipos de monitorización circadiana ambulatoria, se han modificado dos de los anteriores índices de desincronización (DIS y DSA), lo que permite tener en cuenta los horarios de trabajo de cada día, y no los horarios sociales que considerábamos anteriormente de forma general. Estos nuevos índices son la Desincronización Interna-Trabajo (DIT), que modifica el índice DIS al llevar a cabo el cálculo día a día trabajado, donde una situación ideal es aquella en la que el tiempo interno está comprendido dentro del rango delimitado por el horario de trabajo final y el horario de trabajo inicial, lo que permite un sueño reparador y suficiente. La Desincronización Trabajo-Ambiental (DTA), modificación de DSA en la que se tiene en cuenta el horario de cada día trabajado, donde una situación ideal es en la que el horario de trabajo coincide con las horas de luz natural y la valoración global del grado de desincronización en trabajos a turnos (DIAT), en la que, como ocurría con DIAS, un valor de 1 se corresponde con la máxima desincronización posible (de 12 horas) en cada una de las comparaciones y un valor de 0 para una completa coincidencia horaria.

Caso 1. Caso real con cronotipo indefinido en turno de mañana (1A) y simulación con cambio de cronotipo (1B).

En este caso se muestran los resultados obtenidos para una enfermera de 57 años, con cronotipo indefinido, residente en Palencia, con turno fijo de mañana, que comienza a las 08:00h y termina a las 15:00h. El registro tuvo lugar a lo largo de 10 días, entre el 20 y el 30 de Octubre de 2013. Durante este periodo trabajó 8 días y libró 2 (1A). En 1B se realiza una simulación con el mismo horario de trabajo, y en las mismas condiciones ambientales, pero cambiando el cronotipo del sujeto a matutino extremo, lo que significa que su tiempo interno cambia.

Como podemos observar en la Tabla 1A, esta enfermera presenta una desincronización entre su tiempo interno y el social y ambiental. No está completamente adaptada a su horario de trabajo, ya que los días libres cambia notablemente la hora de levantarse y acostarse, lo cual es indicativo de estar sufriendo *jet lag* social; además, el tiempo de sueño durante los días de trabajo está por debajo de lo que esta persona en particular necesita. Esto es debido a que sus preferencias horarias establecidas internamente por su cronotipo no se adecuan a los horarios de trabajo.

Sin embargo, en igualdad de condiciones, en la simulación 1B, la enfermera únicamente presenta una ligera desincronización y ha desaparecido el *jet-lag* social gracias únicamente a la adecuación de un horario de trabajo compatible con su cronotipo.

Caso 2. Caso real con cronotipo indefinido en turno fijo de noche (2A) y simulación con cambio a cronotipo vespertino (2B).

En este caso se muestran los resultados obtenidos para un enfermero de 56 años, con cronotipo indefinido, residente en Barcelona, con turno fijo de noche, que comienza a las 22:00h y termina a las 08:00h. El registro tuvo lugar entre el 9 y el 19 de Octubre de 2013, por lo que fue de 10 días, de los cuales, trabajó 5 y libró 5 (2A).

Resultados				
Índices	Caso Real 1A		Simulación 1B	
Tiempo de sueño Real vs Adecuado (h)	-0,87	Duerme algo menos de lo normal para su edad	-0,5	Duerme algo menos de lo normal para su edad
DIT	3,37	Sus tiempos interno y de trabajo están desincronizados, trate de corregir esta situación	1,5	Sus tiempos interno y de trabajo están ligeramente desincronizados
DIA	1,96	Sus tiempos interno y ambiental están sincronizados, siga así	0,54	Sus tiempos interno y ambiental están sincronizados, siga así
DTA	1,90	Su horario de trabajo es compatible con el ciclo luz-oscuridad natural	1,90	Su horario de trabajo es compatible con el ciclo luz-oscuridad natural
Jet Lag Social	2,10	Usted está experimentando una situación conocida como <i>jet lag social</i>	0	Usted no sufre de <i>jet-lag social</i>
Cronotipo	4	Indefinido	1,5	Matutino extremo
DIAT	0,22	Sus tres tiempos están desincronizados	0,14	Sus tres tiempos están algo desincronizados

Tabla 1. Situación real (1A) de una enfermera con cronotipo indefinido en turno de mañana y caso práctico simulado de una enfermera con cronotipo matutino extremo (1B) en las mismas condiciones laborales y ambientales que 1A.

En 2B se muestra la simulación con el mismo horario de trabajo, y en las mismas condiciones ambientales, pero cambiando el cronotipo del sujeto a vespertino extremo..

En este ejemplo (2A) el enfermero presenta una importante desincronización entre sus tres tiempos. Sus preferencias horarias están completamente desacopladas a su horario de trabajo, ya que los días libres cambia totalmente la hora de levantarse y acostarse, lo cual es indicativo de estar sufriendo un fuerte *jet lag social*. Sin embargo en la simulación 2B, a pesar de estar trabajando en las mismas condiciones que el caso anterior, se aprecia como la DIT baja, el tiempo de sueño mejora, y el *jet lag* disminuye notablemente, ya que esta

simulación se ha calculado con un cronotipo vespertino extremo, asumiendo por tanto, que los días libres mantiene un horario de sueño similar al de los días de trabajo.

Por el contrario, vemos que la DIAT empeora, ya que este índice integra también la DIA , y en esta simulación la desincronización interna-ambiental empeora ya que al permanecer relativamente adaptado a un horario de trabajo nocturno, no es posible a la vez permanecer sincronizado con el ciclo ambiental natural. Los efectos negativos de la desincronización ambiental podrían paliarse utilizando determinadas herramientas para simular un ciclo de luz-oscuridad particular mediante luz artificial brillante durante la noche para favorecer que la persona permanezca activa y evitar la luz natural durante el día para poder descansar.

Resultados				
Índices	Caso Real 2A		Simulación 2B	
Tiempo de sueño Real vs Adecuado (h)	-2,15	Duerme bastante menos de lo normal para su edad, consulte a su médico	-1,79	Duerme menos de lo normal para su edad, consulte a su médico
DIT	5,98	Sus tiempos interno y de trabajo muy desincronizados, trate de corregir esta situación	3,56	Sus tiempos interno y de trabajo están desincronizados, trate de corregir esta situación
DIA	1,44	Sus tiempos interno y ambiental están sincronizados, siga así	5,40	Sus tiempos interno y ambiental están muy desincronizados, trate de corregir esta situación
DTA	5,95	Su horario de trabajo está muy alejado del ciclo luz-oscuridad natural	5,95	Su horario de trabajo está muy alejado del ciclo luz-oscuridad natural
Jet Lag Social	11,30	Usted está experimentando una situación conocida como <i>jet lag</i> social	7,35	Usted está experimentando una situación conocida como <i>jet lag</i> social
Cronotipo	3,04	Indefinido	7,00	Vespertino extremo
DIAT	0,50	Sus tres tiempos están muy desincronizados	0,71	Sus tres tiempos están muy desincronizados

Tabla 2. Situación real (2A) de un enfermero con cronotipo indefinido en turno fijo de noche y caso práctico simulado de un enfermero con cronotipo vespertino extremo (2B) en las mismas condiciones laborales y ambientales que 2A.

Caso 3. Caso real con cronotipo vespertino extremo en turno fijo de noche (3A) y simulación con cambio de cronotipo a matutino extremo (3B).

En este caso tenemos una situación contraria a la expuesta en el caso 2. En 3A se muestran los resultados obtenidos para una enfermera de 27 años, con cronotipo vespertino extremo, residente en Barcelona, con turno fijo de noche, el cual empieza a las 22:00h y termina a las 08:00h. El registro tuvo lugar entre los días 11 y 20 de Junio de 2013 de los cuales, trabajó 4 y libró 6. En 3B podemos observar la simulación con el mismo horario de trabajo, y en las mismas condiciones ambientales, pero cambiando el cronotipo del sujeto a matutino extremo.

Resultados				
Índices	Caso Real 3A		Simulación 3B	
Tiempo de sueño Real vs Adecuado (h)	-0,35	Duerme algo menos de lo normal para su edad	-1	Duerme algo menos de lo normal para su edad
DIT	4,51	Sus tiempos interno y de trabajo están muy desincronizados, trate de corregir esta situación	6,23	Sus tiempos interno y de trabajo están extremadamente desincronizados; debe corregir cuanto antes esta situación
DIA	5,25	Sus tiempos interno y ambiental están muy desincronizados, trate de corregir esta situación	0,80	Sus tiempos interno y ambiental están sincronizados, siga así
DTA	6,20	Su horario de trabajo está extremadamente alejado del ciclo luz-oscuridad natural	6,20	Su horario de trabajo está extremadamente alejado del ciclo luz-oscuridad natural
Jet Lag Social	0,35	Usted no sufre de <i>jet-lag</i> social	4,5	Usted está experimentando una situación conocida como <i>jet lag</i> social
Cronotipo	7,10	Vespertino extremo	1,10	Matutino extremo
DIAT	0,45	Sus tres tiempos están muy desincronizados	0,50	Sus tres tiempos están muy desincronizados

Tabla 3. Situación real (3A) de una enfermera con cronotipo vespertino extremo en turno fijo de noche y caso práctico simulado de una enfermera con cronotipo matutino extremo (3B) en las mismas condiciones laborales y ambientales que 3A.

Como podemos observar en 3A, a pesar de mostrar altos índices de desincronización global y por el trabajo, debido a que muestra una importante desincronización ambiental, no presenta *jet lag* social y las horas de sueño no distan mucho de lo recomendado. Sin embargo, al hacer la simulación con estas mismas condiciones de trabajo para un cronotipo matutino extremo (3B) observamos como la desincronización con el ambiente disminuye, pero el *jet lag* social aumenta.

Caso 4. Caso real con cronotipo vespertino en turno rotatorio (4A) y simulación con cambio a cronotipo matutino (4B).

En este último caso real (4A) se muestran los resultados obtenidos para una enfermera de 32 años, con cronotipo vespertino residente en Palencia, con turno rotatorio, trabajando a lo largo de la semana en turnos de mañana, los cuales empiezan a las 08:00h y terminan a las 15:00h, turnos de tarde, que empiezan a las 15:00h y acaban a las 22:00h, y turnos de noche, que empiezan a las 22:00h y acaban a las 08:00h. El registro tuvo lugar entre los días 12 y 21 de Diciembre de 2013, de los cuales, trabajó 2 días de mañana, 1 de tarde, 1 de noche y libró 6. En 4B se muestra la simulación con el mismo horario de trabajo, y en las mismas condiciones ambientales, pero cambiando el cronotipo del sujeto a matutino.

Como se muestra en 4A, y al contrario de lo que cabría esperar, por ser un turno rotatorio, esta enfermera no sufre *jet lag* social a pesar de tener un turno tan cambiante en horarios, debido al escaso número de días que trabaja en desincronía con su tiempo interno y con el tiempo ambiental, pudiendo recuperar su ritmo y su tiempo de sueño durante los días libres, situación que empeora en la simulación. Sin embargo su estado general mejoraría tras el cambio a cronotipo matutino, ya que tanto DIT como DIA disminuyen notablemente, mejorando, por tanto, el índice que DIAT, que también disminuye.

Tras el análisis de estos resultados, podemos concluir que una adecuación del horario de trabajo a las preferencias cronotípicas de cada trabajador, mejorarían notablemente su calidad de vida y de trabajo. Quedando patente, que estas decisiones son fáciles de tomar con la ayuda de este test, el cual se realiza en muy poco tiempo y aporta mucha información.

Resultados				
Índices	Caso Real 4A		Simulación 4B	
Tiempo de sueño Real vs Adecuado (h)	0,47	Duerme lo normal para su edad	0,47	Duerme lo normal para su edad
DIT	3,19	Sus tiempos interno y de trabajo están desincronizados, trate de corregir esta situación	0,75	Sus tiempos interno y social están sincronizados, siga así
DIA	4,49	Sus tiempos interno y ambiental están muy desincronizados, trate de corregir esta situación	0,32	Sus tiempos interno y ambiental están sincronizados, siga así
DTA	4,61	Su horario de trabajo está muy alejado del ciclo luz-oscuridad natural	4,61	Su horario de trabajo/ocio está muy alejado del ciclo luz-oscuridad natural
Jet Lag Social	1,04	Usted no sufre de <i>jet-lag</i> social	2,81	Usted está experimentando una situación conocida como <i>jet lag</i> social
Cronotipo	5,77	Vespertino	1,6	Matutino
DIAT	0,32	Sus tres tiempos están muy desincronizados	0,22	Sus tres tiempos están desincronizados

Tabla 4. Situación real (4A) de una enfermera con cronotipo vespertino en turno rotatorio y caso práctico simulado de una enfermera con cronotipo matutino (4B) en las mismas condiciones laborales y ambientales que 4A.

Además, tal y como ya expusimos en el capítulo 2 de esta tesis, cuando se requiera cubrir horarios nocturnos, y no se cuente con la disponibilidad de personal vespertino sin otras cargas sociales para poder adaptarse al turno, invirtiendo sus ritmos, sería recomendable hacerlo con turnos rotatorios, ya que al disminuir el número de días de trabajo en un horario distinto al interno, se disminuye el impacto negativo que estos ejercen sobre el sujeto.

Bibliografía

- Aasm. (2005). *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. (ICSD-2)*. (M. J. Thorpy, Ed.), *Diagnostic Coding Manual*. American Academy of Sleep Medicine.
- Ben-shlomo, R., Kyriacou, C. P., & Le, L. (2010). Chronodisruption Alter Expression of Tumorigenesis Associated Transcripts in Mouse Brain Directly Promotes Associated with Detected in several tumors, *7(2)*, 41–50.
- Bonmati-Carrion, M. A., Arguelles-Prieto, R., Martinez-Madrid, M. J., Reiter, R., Hardeland, R., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2014, December 17). Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
- Brown, G. M., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., & Cardinali, D. P. (2009). Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Medicine and Infectious Disease, 7(2)*, 69–81.
- Cheng, P., Tallent, G., John Bender, T., Michelle Tran, K., & Drake, C. L. (2017). Shift Work and Cognitive Flexibility: Decomposing Task Performance. *JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS, 32(2)*, 143–153.
- Davis, S., Mirick, D. K., & Stevens, R. G. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute, 93(20)*, 1557–62.
- Erren, T. C., Falaturi, P., Morfeld, P., Knauth, P., Reiter, R. J., & Piekarski, C. (2010). Shift work and cancer: the evidence and the challenge. *Deutsches Arzteblatt International, 107(38)*, 657–662.
- Erren, T. C., & Morfeld, P. (2014). Computing chronodisruption: how to avoid potential chronobiological errors in epidemiological studies of shift work and cancer. *Chronobiology International, 31(4)*, 589–99.
- Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009a). Defining chronodisruption. *Journal of Pineal Research,*

46(3), 245–247.

Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009b). Light Hygiene: Time to make preventive use of insights - old and new - into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health. *Medical Hypotheses*, 73(4), 537–541.

Flo, E., Pallesen, S., Magerøy, N., Moen, B. E., Grønli, J., Hilde Nordhus, I., & Bjorvatn, B. (2012). Shift work disorder in nurses--assessment, prevalence and related health problems. *PloS One*, 7(4), e33981.

Grundy, A., Richardson, H., Burstyn, I., Lohrisch, C., SenGupta, S. K., Lai, A. S., ... Aronson, K. J. (2013). Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occupational and Environmental Medicine*, 70(12), 831–8.

Ha, M., & Park, J. (2005). Shiftwork and Metabolic Risk Factors of Cardiovascular Disease. *J Occup HealthJ Occup Health*, 47(47), 89–95.

Kamdar, B. B., Tergas, A. I., Mateen, F. J., Bhayani, N. H., & Oh, J. (2013). Night-shift work and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 138(1), 291–301.

Obayashi, K., Saeki, K., & Kurumatani, N. (2014). Association between light exposure at night and insomnia in the general elderly population: The HEIJO-KYO cohort. *Chronobiology International*, 31(9), 976–982.

Pan, A., Schernhammer, E. S., Sun, Q., & Hu, F. B. (2011). Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women. *PLoS Medicine*, 8(12).

Postnova, S., Robinson, P. A., & Postnov, D. D. (2013). Adaptation to Shift Work: Physiologically Based Modeling of the Effects of Lighting and Shifts' Start Time. *PLoS ONE*, 8(1).

Reiter, R. J. (n.d.). The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data. *Experimental Gerontology*, 30(3–4), 199–212.

- Reiter, R. J., Tan, D., Korkmaz, A., Erren, T. C., Piekarski, C., Tamura, H., & Manchester, L. C. (2007). Light at Night , Chronodisruption , Melatonin Suppression , and Cancer Risk : A Review, *13*(4), 303–328.
- Roenneberg, T., Wirz-Justice, A., & Mellow, M. (2003). Life between Clocks: Daily Temporal Patterns of Human Chronotypes. *Journal of Biological Rhythms*, *18*(1), 80–90.
- Stevens, R. G. (2009). Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *International Journal of Epidemiology*, *38*(4), 963–70.
- Szosland, D. (2010). Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, *23*(3), 287–91.
- Waterhouse, J., Reilly, T., Atkinson, G., & Edwards, B. (2007). Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet*.
- Winget, C. M., DeRoshia, C. W., Markley, C. L., & Holley, D. C. (1984). A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *55*(12), 1085–1096.
- Wittmann, M., Dinich, J., Mellow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, *23*(1–2), 497–509.
- Yamadera, H., Ito, T., Suzuki, H., Asayama, K., Ito, R., & Endo, S. (2000). Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *54*(3), 352–353.
- Yong, M., & Nasterlack, M. (2012). Shift work and cancer: state of science and practical consequences. *Arhiv Za Higijenu Rada I Toksikologiju*, *63*(2), 153–60.
- Zimberg, I. Z., Fernandes Junior, S. A., Crispim, C. A., Tufik, S., & de Mello, M. T. (2012). Metabolic impact of shift work. *Work (Reading, Mass.)*, *41 Suppl 1*, 4376–83.

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 4

Capítulo experimental 4

IMPLEMENTACIÓN DEL TRATAMIENTO CONDUCTUAL DE LAS ALTERACIONES DE SUEÑO DE ORIGEN CIRCADIANO EN UN REGISTRO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL, CONSISTENTE EN UNA APLICACIÓN PARA MÓVILES DENOMINADA KRONOHELPER.

Campos Martínez M, Madrid Pérez JA, Morales Nicolás A, Martínez Madrid MJ, Rol de Lama MA

Universidad de Murcia, Murcia, España

Registro de la propiedad intelectual: Número de asiento registral 08/2015/327
(Anexo 5)

Tipo de obra: Programa de ordenador

Resumen

Las alteraciones de sueño de origen circadiano son cada vez más frecuentes. La terapia comportamental, orientada a potenciar la ritmicidad del sistema circadiano, constituye la primera alternativa para su tratamiento. Sin embargo, la eficacia de los cambios de conducta a partir del consejo médico es muy reducida. Por ello se hace necesario disponer de herramientas interactivas para el tratamiento conductual de las alteraciones de sueño de origen circadiano. Por ello, el principal objetivo de este trabajo es desarrollar una aplicación para dispositivos móviles que permita la corrección de las ASC con el fin de mejorar la calidad de su sueño.

Con lo cual, se ha desarrollado una aplicación en Java, (Android 4.3 y posteriores) para smartphone y tablet, denominada Kronohelper. La aplicación utiliza los datos proporcionados por el dispositivo Kronowise y analiza el desfase entre los tres tiempos que afectan al sujeto: el tiempo biológico, el tiempo social y el tiempo ambiental. Gracias a su interfaz gráfica se proporciona información sobre los ritmos de sueño y actividad física y del patrón de luz al que se expone el sujeto, proponiendo objetivos para cada franja horaria con el fin de corregir las alteraciones de sueño de origen circadiano.

Pudiendo concluir que esta aplicación permite de un modo sencillo y objetivo entrenar a los sujetos de forma personalizada en la aplicación de las normas de higiene de sueño y buenos hábitos circadianos. Son necesarios estudios controlados en los que se demuestre la eficacia de esta herramienta en la corrección de las alteraciones de sueño de origen circadiano.

Introducción

La aplicación para móviles Kronohelper es un asistente que permite visualizar de forma esquematizada y resumida la evolución de los principales parámetros cronobiológicos de un usuario (temperatura, luz recibida diurna/nocturna, actividad y sueño). Adicionalmente Kronohelper sugiere recomendaciones a partir de los datos personales proporcionados por el usuario y los datos recopilados por unos sensores externos (actualmente estos sensores se encuentran integrados en un reloj o pulsera, Kronowise).

Los ritmos circadianos están producidos por el sistema circadiano, un conjunto de estructuras encargadas de generar y sincronizar los ritmos entre sí y con los ciclos ambientales. El sistema circadiano se encarga de dirigir temporalmente todos los procesos que ocurren en el organismo (Van Someren & Riemersma-Van Der Lek, 2007). Así, si el sistema circadiano goza de buena salud, los diferentes ritmos biológicos estarán sincronizados mientras que en situaciones patológicas se desajustan. Entre estas señales sincronizadoras se encuentran el ciclo de luz-oscuridad, el ritmo de sueño-vigilia, el horario de comidas, el ejercicio físico, los contactos sociales,...

Por ello, la terapia comportamental, orientada a potenciar la ritmicidad del sistema circadiano (Martinez-Nicolas, Madrid, & Rol, 2014; Martinez-Nicolas, Ortiz-Tudela, Madrid, & Rol, 2011), constituye la primera alternativa para su tratamiento. Sin embargo, la eficacia de los cambios de conducta a partir del consejo médico es muy reducida, por lo que se hace necesario disponer de herramientas interactivas para el tratamiento conductual de las alteraciones del sistema circadiano (Kolla, Mansukhani, & Mansukhani, 2016).

Así, el principal objetivo de este trabajo consiste en el desarrollo de una aplicación para dispositivos móviles que permita la corrección de las alteraciones del sistema circadiano con el fin de mejorar la calidad del sueño y el rendimiento diurno, pudiendo adaptar los ritmos de cada sujeto a los horarios establecidos por su trabajo o compromisos sociales.

Lenguaje de programación y entorno operativo

Para desarrollar el programa Kronohelper se ha utilizado el lenguaje de programación Java 6 para dispositivos Android. La mayor parte del programa está desarrollado en Java, XML y la parte de generación del esquema de la base de datos y las consultas se ha utilizado el lenguaje SQL.

El programa se ha desarrollado para instalarse y ejecutarse en un sistema operativo Android 4.3.1 o superior. Se ha utilizado el entorno de desarrollo SDK versión 18 bajo el IDE Eclipse.

Descripción de la aplicación Kronohelper

Esta aplicación desarrollada en Java, para smartphone y tablet, utiliza los datos proporcionados por el dispositivo Kronowise® y analiza el desfase entre los tres tiempos que afectan al sujeto: el tiempo biológico, el tiempo social y el tiempo ambiental. Gracias a su interfaz gráfica se proporciona información sobre los ritmos de sueño, la actividad física y del patrón de luz al que se expone el sujeto, proponiendo objetivos para cada franja horaria con el fin de corregir las alteraciones del sistema circadiano. Para ello sugiere recomendaciones diarias al usuario sobre el sueño, luz diurna/nocturna y actividad, y muestra de forma esquemática y visual el resumen de los últimos días de los principales parámetros cronobiológicos. Además, la app permite la conexión a un dispositivo externo (pulsera) para cargar los datos cronobiológicos del usuario. La conexión con este dispositivo se realiza con un interfaz *Bluetooth Low Energy* (BLE). Adicionalmente, la aplicación también puede cargar los datos desde un fichero vía USB. La interfaz de usuario está disponible en Español.

Pantallas de la aplicación

Pantalla de estado (Figura 1)

Muestra el estado actual del usuario, los datos del día anterior y las recomendaciones para el día de hoy, tanto para sueño, luz, actividad y activación del usuario. También se incluye la edad biológica del sistema circadiano usuario calculada a partir de su edad biológica real y sus hábitos de conducta que pueden aumentar o disminuir su edad, es decir hacer que su sistema circadiano envejezca o rejuvenezca.



Figura 1. Situación actual y recomendaciones en relación con el ritmo de sueño-vigilia, actividad física y exposición a la luz durante el día, junto con la onda media del nivel de activación correspondiente a los últimos 7 días (línea rosada), el registro de las últimas 24h (línea roja) y la media de la población (línea azul). En la parte superior se indica la edad biológica del sistema circadiano del usuario en función de sus hábitos.

Pulsando en cada uno de los tipos de recomendación se mostrará información más detallada en otra pantalla:

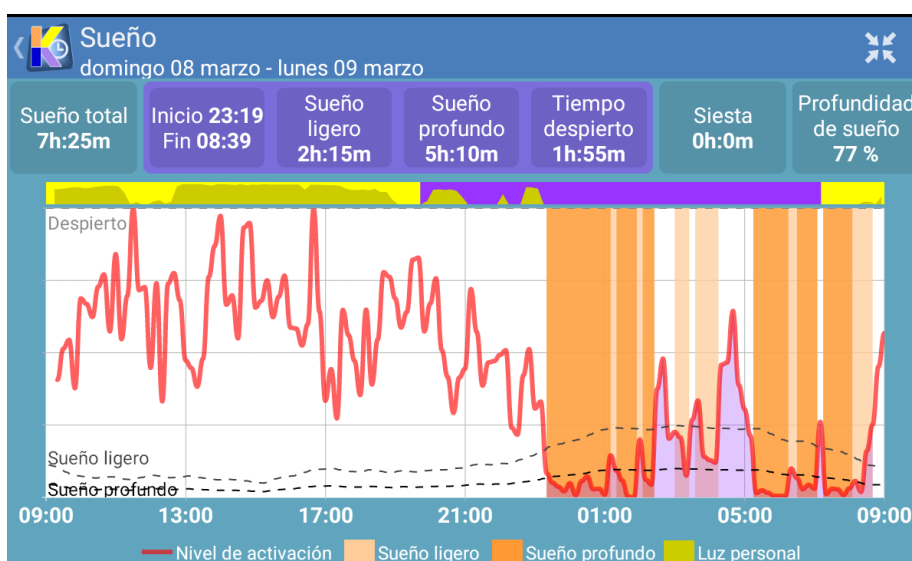


Figura 2. Nivel de activación física y mental durante las últimas 24 horas (línea roja), exposición a la luz (área sombreada amarilla superior), horario de luz-oscuridad natural

(barra amarilla-morada superior), **sueño profundo** (barras naranja intensas), **sueño ligero** (barras naranja claras) y **principales indicadores de calidad y horario de sueño** (rectángulos en la parte superior).

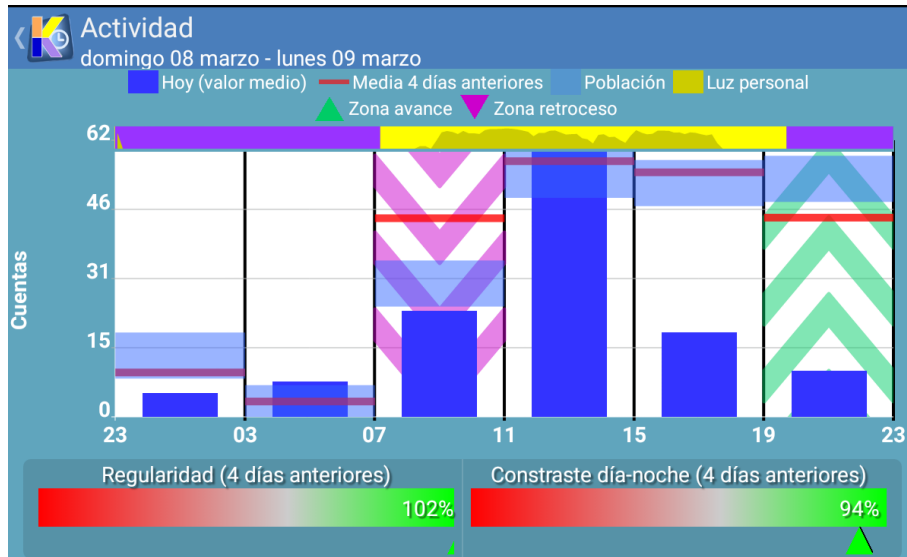


Figura 3. Detalle del ritmo de actividad física (cuentas) durante las últimas 24 horas en función de las diferentes franjas horarias (barras azules), la media de los 4 últimos días (línea roja) o de la población (banda azul clara). En la parte superior se indica el horario de luz-oscuridad natural con una barra amarilla-morada. En la parte inferior se indica el valor de regularidad y contraste con respecto a la media de la población. Las flechas moradas indican en qué momento del día la actividad produce retraso de fase y las verdes en qué momento produce avance.

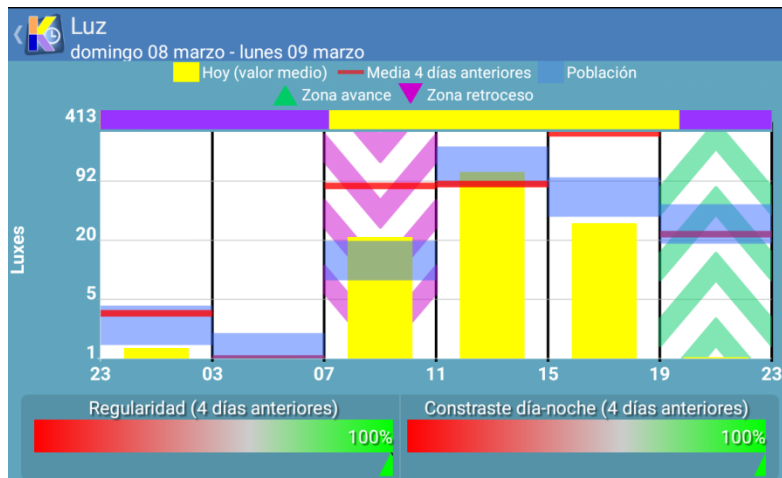


Figura 4. Detalle del ritmo de exposición a la luz (luxes) durante las últimas 24 horas en función de las diferentes franjas horarias (barras amarillas), la media de los 4 últimos días (línea roja) o de la población (banda azul clara). En la parte superior se indica el horario de luz-oscuridad natural con una barra amarilla-morada. En la parte inferior se indica el valor de regularidad y contraste con respecto a la media de la población. Las flechas moradas indican en qué momento del día la luz produce retraso de fase y las verdes en qué momento produce avance.

Pantalla de indicadores de tiempos

En esta pantalla (Figura 5) se muestra un resumen de los tiempos en los últimos 4 días, incluyendo las horas de sueño deseables que fija el usuario en la pantalla de datos personales, las horas de sueño real, y el desajuste entre ambas, las horas de luz natural según el lugar en el que vivimos lugar, la exposición a luz que recibe el usuario y desajuste entre ambas, el cronotipo del individuo y la desincronización general entre sus distintos tiempos.



Figura 5. Panel de indicadores de tiempos reales e ideales. A. Desajuste del tiempo biológico y el tiempo deseado: incluye el horario de sueño deseado (quesito morado), el patrón de sueño de los últimos 4 días (quesito verde), la hora del centro del sueño deseado y real (puntas de flecha verde y moradas) y el desajuste entre ambas. También incluye la hora deseada de levantarse (hh:mm) y la hora límite para levantarse y llegar a tiempo al trabajo (hh:mm) tiempo. **B. Patrón de exposición a la luz del usuario y patrón de luz natural,** incluyendo el momento (hh:mm) del centro de la noche en ambos casos. **C. Cronotipo del usuario,** según e el momento (hh:mm) del centro de la coche en ambos casos.

Pantalla de pulsera y pantalla de ajustes

En la pantalla de pulsera podemos conectarnos con la pulsera vía *Bluetooth* e importar los datos registrados. También permite ejecutar algunos comandos de la pulsera. En la pantalla de ajustes, el usuario introduce sus datos personales que incluyen: fecha de nacimiento; dónde vive; si trabaja; su horario habitual de sueño en días libres y días laborables; su horario de trabajo; a qué hora quiere levantarse; cuántos días trabaja a la semana; qué turno de trabajo tiene (diurno, nocturno, rotatorio); a qué hora comienza y termina su jornada laboral; cuánto tiempo tarda en llegar al trabajo desde su casa; cuánto tarda en volver y cuánto tiempo necesita desde que se levanta hasta que sale hacia su trabajo. En esta pantalla también se pueden importar datos desde un fichero previamente almacenado,

borrar los datos del registro o cargar datos de ejemplo. También se muestra el momento en el que empieza y finaliza el registro sobre el que se ofrece la información.

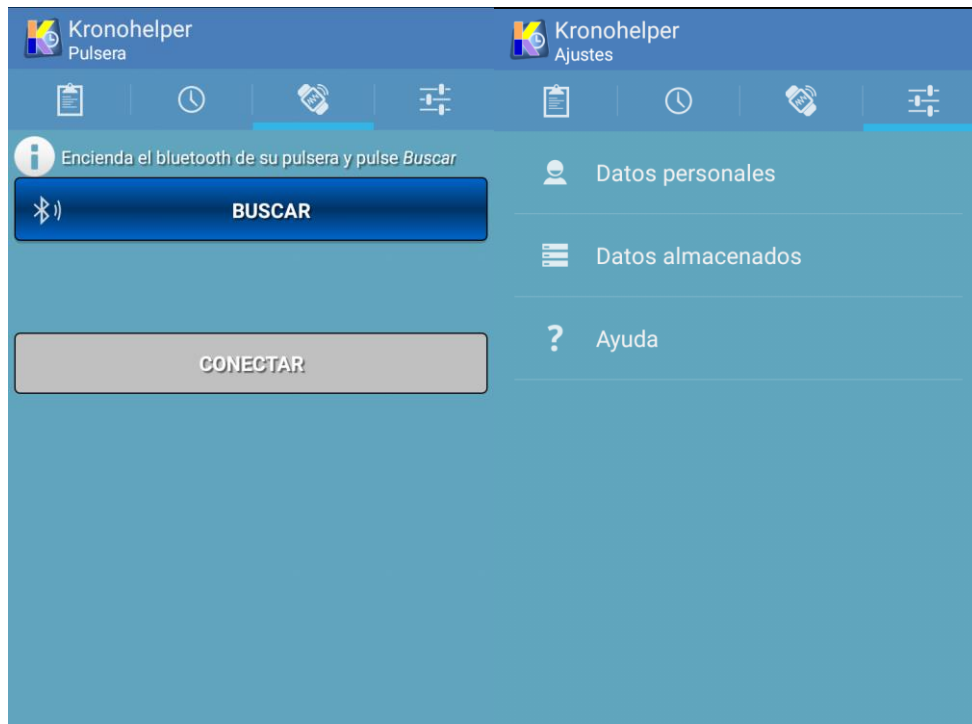


Figura 6. A. Pantalla de pulsera, permite establecer la conexión/desconexión con el dispositivo kronowise® vía *Bluetooth*. **A. Pantalla de ajustes**, permite introducir los datos personales, gestionar los datos almacenados o desplegar la ayuda de la aplicación.

Conclusión

Esta aplicación permite de un modo sencillo y objetivo entrenar a los sujetos de forma personalizada en mantener unas normas de higiene de sueño y buenos hábitos circadianos.

Bibliografía

Kolla, B. P., Mansukhani, S., & Mansukhani, M. P. (2016). Consumer sleep tracking devices: a review of mechanisms, validity and utility. *Expert Review of Medical Devices*, *13*(5), 497–506.

Martinez-Nicolas, A., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2014). Day–night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology International*, *31*(3), 382–393.

Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology International*, *28*(7), 617–29.

Van Someren, E. J. W., & Riemersma-Van Der Lek, R. F. (2007). Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Medicine Reviews*, *11*(6), 465–84.

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.003>

CAPÍTULO EXPERIMENTAL 5

Capítulo experimental 5

CONSTITUCIÓN DE UNA EMPRESA DE BASE TECNOLÓGICA

Cronolab-Universidad de Murcia:

KRONOHEALTH SL

María José Martínez Madrid, Juan Antonio Madrid Pérez, Manuel Campos Martínez,
María de los Ángeles Rol de Lama

Fecha de constitución: 22/02/2017

NIF: B73953044

Resumen

A lo largo de años de investigación básica con voluntarios de todas las edades, analizado cientos de sujetos, muchas personas han acudido a nosotros buscando ayuda para algunos problemas o nos han pedido asesoramiento para multitud de trastornos cotidianos que, en mayor o menor medida nos afectan a todos: problemas de sueño, jet-lag, un descenso de la calidad de vida con la edad, etc...

Actualmente se sabe que la inmensa mayoría de los fenómenos que ocurren en el interior de nuestro organismo sufren una oscilación, que se repite a lo largo de un periodo de 24h (circadiano: cerca de un día). El Sistema Circadiano es el encargado de orquestar las fluctuaciones de la multitud de procesos que se produce en nuestro cuerpo a través de un “marcapasos” principal situado en nuestro cerebro que funciona gracias a un “reloj molecular”. El correcto ajuste de este reloj es el que permite mantener un estado de buena salud.

El Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia durante 20 años ha investigado cómo actúan, como se pueden modificar y cómo se pueden reparar los “relojes” del sistema circadiano y a partir de este grupo nace Kronohealth, con el fin de ofrecer una combinación de servicios única, sin competencia en el mercado, abarcando además, a un gran sector de la población cuyas necesidades no están cubiertas para ofrecer a la población asesoramiento en diversos campos relacionados con la Cronobiología médica.

OBJETO Y ACTIVIDADES DE LA EMPRESA

El Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia centra su investigación en cómo actúan, como se evalúa el funcionamiento y cómo se pueden reparar los “relojes” del sistema circadiano. Esta experiencia nos ha permitido obtener el conocimiento necesario para asesoramiento en diversos campos relacionados con la salud. Kronohealth, pretende cubrir las necesidades en la sociedad en materia de trabajo a turnos, medicina del sueño, cronoterapia y mejora de hábitos.

Kronohealth S.L., se crea además con la idea de desarrollar, producir y comercializar herramientas que permitan evaluar la pérdida del orden temporal interno, ya que las alteraciones de los ritmos biológicos son responsables del agravamiento de enfermedades como la diabetes, las afecciones cardiovasculares o ciertos tipos de cáncer, ya que hasta el momento no existían herramientas que pudieran evaluar de forma integral el estatus del sistema circadiano y la aparición de alteraciones en los relojes biológicos, de modo que, desarrollamos un abordaje metodológico, basado en el registro de los ritmos de temperatura, actividad física, posición corporal y exposición a la luz que no se había abordado con anterioridad.

Kronohealth S.L., ofrece una combinación de servicios única, sin competencia en el mercado. Distinguimos 4 servicios destinados a informar, diagnosticar, analizar y tratar cualquier trastorno del sistema circadiano:

Asesoramiento circadiano.

Monitorización circadiana ambulatoria y análisis del sueño.

Investigación y Desarrollo Tecnológico.

Formación.

El equipo promotor y creador del sistema está compuesto por:

Juan Antonio Madrid Pérez: Catedrático de Fisiología de la Universidad de Murcia. Es el investigador principal del Laboratorio de Cronobiología de la Universidad de Murcia, autor de más de 120 artículos en revistas internacionales y de 30 libros y capítulos de libros sobre Cronobiología. En este momento en la base de datos ISI Web of Knowledge J.A. Madrid aparece como el primer investigador español en aportaciones científicas en el campo de “Circadian rhythms” y el nº 30 a nivel mundial. Por estos motivos estará encargado de la dirección científica y del Departamento de I+D+i.

M^a Ángeles Rol de Lama: Profesora Titular de Fisiología en la Universidad de Murcia, desde el año 2004, realizó su Tesis doctoral en la Facultad de Medicina, y cuenta con un amplio curriculum en la investigación en el campo de la cronobiología. Ha sido la responsable del desarrollo de la línea de investigación en envejecimiento del sistema circadiano. Por estos motivos estará encargada de la dirección científica y del Departamento de Formación.

María José Martínez Madrid: Gerente de Kronohealth. Licenciada en Biología, con un máster en Tecnología e Investigación en Ciencias Biomédicas, y actualmente realizando el doctorado sobre Cronodisrupción en trabajadores a turnos, en el Grupo de Cronobiología de la Universidad de Murcia.

Manuel Campos Martínez: Profesor Contratado Doctor de la Universidad de Murcia, inició su labor como investigador en 2001 en el grupo de Inteligencia Artificial e Ingeniería del Conocimiento de la Facultad de Informática. Su campo de investigación principal es el análisis inteligente de datos y los sistemas de ayuda a la decisión clínicos. Ha sido responsable de un proyecto regional de análisis de datos de ritmos circadianos junto con Juan Antonio Madrid y María Ángeles Rol de Lama entre otros, y también es el responsable del software de análisis de datos que utilizamos. Por estos motivos, será el responsable de la dirección técnica en análisis de datos.

MISIÓN, VISIÓN Y VALORES

MISIÓN

La misión de Kronohealth, S.L., es contribuir a la salud física y mental de las personas, así como al bienestar de las mismas ofreciendo un servicio de análisis y asesoramiento circadiano tanto para complementar una forma de vida saludable, como para perfeccionar determinados tratamientos médicos, actuando desde centros especializados hasta directamente con el cliente.

VISIÓN

Kronohealth, S.L., debe ser una empresa reconocida como líder en el campo de la asesoría circadiana a nivel nacional y en un futuro próximo ampliar horizontes a nivel internacional, sirviendo de apoyo a numerosos especialistas del campo de la medicina, la nutrición y el deporte.

VALORES

Kronohealth, S.L., valora la importancia del bienestar humano, ayudando al cliente a lograr sus metas personales, que den lugar a una mayor calidad de vida. Fomenta el trabajo en equipo, para integrar diversas disciplinas que posibiliten compartir información y conocimientos que ayuden a alcanzar el objetivo. Además, protege la importancia de la investigación e innovación en el campo de la salud, por lo que todas las acciones están apoyadas en evidencias científicas que aseguran un buen resultado para el cliente.

Para el diseño del modelo de negocio se ha utilizado el “Business Model Canvas”, metodología desarrollada por Alexander Osterwalder y publicada en el libro “Business Model Generation” , cuyo esquema se indica en la figura 1.



Figura 1. Esquema que resumen la metodología *Business Model Canvas*, la cual visualiza el modelo de negocio según los nueve campos mostrados en la figura en sólo una 'hoja', resultando un documento que ofrece directamente una visión global (el 'helicopter view') de la idea de negocio, mostrando claramente las interconexiones entre los diferentes elementos.

MERCADO / CLIENTES

Kronohealth S.L., crea valor para cualquier persona preocupada por su salud que quiera mejorar su calidad de vida.

Distinguimos 4 grandes segmentos de clientes potenciales en función del servicio a ofrecer :

Segmento 1: Empresas relacionadas con salud y bienestar.

Este segmento está compuesto por empresas dedicadas a la mejora de la salud y el bienestar del público en general, y que pueden ofrecer los servicios de Kronohealth S.L. en sus propias instalaciones incrementado el valor de su producto e incluye:

Farmacias.

Clínicas del Sueño.

Centros dietéticos.

Gimnasios.

Clínicas *antiaging*.

Segmento 2: Clubes y asociaciones deportivas, y deportistas de alto rendimiento.

Este segmento engloba todo lo relacionado con deportistas de alto nivel que deseen optimizar su rendimiento físico.

Clubs y asociaciones de cualquier colectivo deportivo.

Deportistas de alto rendimiento que de forma independiente quieran hacer uso de los productos Kronohealth S.L.

Segmento 3: Empresas, personas u organismos públicos con turnos de trabajo 24/7 (activos 24 horas/día, 7 días/semana).

Este segmento incluye empresas y profesionales que por las características de su tipo de trabajo necesitan optimar su rutina adecuando sus horarios ya sea por movilidad geográfica (*jet-lag*) o por rotaciones en los turnos de trabajo, como por ejemplo:

Compañías aéreas y pilotos aéreos.

Organismos Internacionales y embajadas.

Directivos que viajan con asiduidad cruzando varios husos horarios.

Empresas/personas que trabajen en turnos rotativos.

Conductores y empresas de logística.

Hospitales, bomberos y cuerpos de seguridad.

Empresas que deseen hacer estudios de iluminación en ambientes laborales.

Servicios periciales a Mutuas de accidentes, inspecciones de trabajo y departamentos y empresas de riesgos laborales.

Segmento 4: Empresas de productos relacionados con la salud circadiana (ej. fabricantes de colchones) que quieran dar un valor añadido a sus productos mediante el desarrollo tecnológico en colaboración con el equipo de Kronohealth S.L. o recibiendo su asesoramiento.

MERCADO

El mercado de Kronohealth S.L., es un mercado mundial, no saturado y en constante crecimiento.

El ciclo de vida de los productos y servicios que ofrece se encuentra en una fase de introducción porque las ventas son bajas, hay pocos competidores, los precios que se pueden fijar son altos y los gastos en promoción y distribución son altos.

La curva de experiencia es pronunciada para el servicio de asesoría circadiana y análisis del sueño porque los informes de las empresas sirven como aval para futuros clientes. Una vez desarrollados los equipos y el software se obtiene la mayor eficiencia en la obtención de informes. La curva de experiencia de I+D+i del equipo de medida es más pronunciada porque una mayor experiencia permitirá desarrollar y perfeccionar el sensor, y esto implicará una disminución de los costes. La formación también tendrá una curva de experiencia pronunciada puesto que es un proceso de mejora continua del temario, que se debe actualizar acorde a los avances en Cronobiología.

El mercado es favorable para Kronohealth S.L. y ofrece grandes oportunidades de crecimiento y desarrollo del producto.

COMPETENCIA

La competencia la vamos a analizar por productos. Distinguimos cuatro productos-servicios:

Asesoría Circadiana.

A nivel nacional existe *Circadies* (spin-off de la Universidad Complutense de Madrid creada en 2005) que ofrece servicios de consultoría para adaptar organizaciones y empresas al ritmo de trabajo 24/7, además ofrece servicios periciales para investigar si la somnolencia y/o la fatiga son las causas de los accidentes laborales declaradas en los informes a las mutuas de accidentes. Aunque su actividad principal se centra en la formación a deportistas, ejecutivos y otros colectivos profesionales.

A nivel internacional el principal competidor y líder en el sector es *Circadian Technologies* (empresa estadounidense creada en 1983), esta empresa está presente en varios países con oficinas en América, Europa, Asia y Australia. La principal actividad de *Circadian Technologies* es formar y dar soluciones a empresas, directivos y trabajadores sometidos a ritmos de trabajo 24/7 para que este sea menos perjudicial para los empleados, disminuyendo los accidentes laborales y aumentando los beneficios de la empresa. Entre sus servicios, incluye consultoría para litigios de accidente laborales ocasionados por fatiga. Y además, han desarrollado un software para cada línea de trabajo.

Monitorización ambulatoria Circadiana y Análisis del sueño (Polisomnografía–PSG).

A nivel nacional la medicina pública es la principal competidora que puede ofrecer el servicio de análisis del sueño ambulatorio. Aunque no se suelen realizar este tipo de pruebas por el coste que supone, por ser técnicas relativamente novedosas y por falta de personal especializado. De modo que, la sanidad pública, no abarca todos los clientes potenciales ya que solo se hacen pruebas a los pacientes más graves y se limitan a pruebas de polisomnografía que requieren hospitalización.

Las clínicas privadas y unidades del sueño repartidas por todo el territorio nacional son otros potenciales competidores. En este sector es referente la clínica del sueño Estivill de Barcelona, ya que el Dr. Eduard Estivill es una figura importante a nivel nacional e internacional, siendo el autor de varios libros de divulgación muy conocidos. Existe posibilidad de realizar un acuerdo de cooperación con esta clínica, ya que el Dr. Estivill ha colaborado en varias ocasiones con el Grupo de Investigación de la Universidad de Murcia.

Investigación y Desarrollo de Equipos de Medida y Análisis

La competencia es alta en la venta de dispositivos, hay muchas marcas muy bien posicionadas en el mercado que ofrecen este tipo de productos, como Apple, Actigraph, GENEActive, y Phillips. Nos encontramos ante un mercado concentrado en el que pocas empresas tienen altas cuotas de mercado y por lo tanto resulta difícil entrar. Se hace necesario la necesidad de crear una imagen de marca.

La investigación y desarrollo de los dispositivos de medida aplicados/integrados en otros productos como los colchones no tiene competencia y son proyectos que se pueden desarrollar en asociación con otras empresas incluso con otros departamentos de la universidad.

La mayoría de los equipos se venden con un software para el análisis de sueño (Apple, Actigraph, Actiwatch). Sin embargo ninguno alcanza los niveles de detección de sueño que logramos con nuestros algoritmos. Tampoco ninguno emite en sus informes de evaluación recomendaciones personalizadas por lo que en ese sentido gozamos de una excelente posición. También contamos con índices específicos de fragilidad circadiana y edad cronobiológica que nos diferencian de otros competidores facilitando indicadores de fácil uso en la población en general y en la clínica en particular. Aún así se debe realizar un esfuerzo en la imagen de marca para trasladar la calidad del servicio al cliente. Nuestros actuales clientes conocen también nuestro servicio de postventa que cuidamos de forma esperada a diferencia de otros competidores más difíciles de acceder (precisamente las grandes marcas).

Formación.

Clasificamos la competencia de formación en Cronobiología en dos grupos: por un lado la formación directa a empresas y/o particulares, y por otro la posibilidad de crear un master universitario en cronobiología en la Universidad de Murcia.

a) Formación a empresas y/o particulares.

Tanto la empresa nacional Circadies como la internacional *Circadian Technologies* ofrecen formación a empresas entre sus servicios. Para la empresa Circadies la formación es uno de

sus principales servicios incluyendo: empresario, ejecutivos, personal de recursos humanos, juristas y deportistas. *Circadian Technologies* ofrece también formación, pero no es su actividad principal. Esta empresa organiza seminarios y ofrece formación *on-line*, además de formación a empresas 24/7.

b) Master Universitario en Cronobiología.

Actualmente no existe ningún master de Cronobiología en España, ni en español, así que la competencia en España y América Latina es nula. Se podrían ofrecer los contenidos *on-line* para abarcar el mercado Latino Americano, ya que los másteres *on-line* europeos despiertan gran interés en Latinoamérica.

La modalidad presencial del máster cuenta con un aspecto muy favorable desde la aprobación del Plan Bolonia puesto que muchos de los graduados quieren especializarse en algún campo y alumnos de Biología, Biotecnología, Farmacia, Ciencias del Deporte, Nutrición, Medicina y Psicología además de investigadores de Cronobiología serían potenciales clientes.

Rivalidad entre los competidores existentes:

Analizamos la rivalidad de los 4 productos/servicios de forma conjunta, matizando las posibles diferencias en alguno de los productos cuando sea necesario:

Gran número de competidores o igualmente equilibrados: en asesoría circadiana hay dos principales competidores, a nivel nacional uno ubicado en Madrid, y a nivel internacional competimos con otro con sede principal en EEUU y otras sedes repartidas por todo el mundo, por lo que hay pocos competidores y no están igualmente equilibrados.

En los equipos de medida los competidores son numerosos y las cuotas de mercado no están equilibradas, hay pocas empresas que concentran muchas ventas.

Crecimiento lento del sector industrial: no existen datos contrastados del crecimiento en el sector de la Cronobiología. Sin embargo, podemos afirmar que los servicios de salud y

bienestar son cada vez más demandados en las sociedades desarrolladas y es un sector atractivo para posibles nuevos competidores.

Costes fijos: los costes fijos son relativamente bajos, una vez realizada la compra inicial del equipo de medida, el personal necesario para utilizar el equipo es reducido.

Costes almacenamiento: los costes de almacenamiento no son elevados.

Falta de diferenciación: en asesoría circadiana la diferenciación es posible debido al poco número de competidores y estar cada uno especializado en distintas áreas, pero en realidad los resultados dados por una empresa u otra son difícilmente diferenciables. En los equipos de medida existe cierta diferenciación, pero a medida que aparecen competidores esta diferenciación puede ser menos notable.

Incrementos importantes en la capacidad: al ser empresas de nueva creación van creciendo conforme aumentan la demanda, por lo que no tienen grandes capacidades de producción sin ser utilizada.

Competidores diversos: en asesoría circadiana existen competidores diversos que ofrecen productos similares. Los dos competidores ya mencionados (uno internacional y otro nacional) tienen un posicionamiento diferente. En el sector de equipos de medida el número de competidores es mayor, ofrecen servicios similares y los que tienen mayores cuotas de mercado están posicionados a nivel internacional.

Intereses estratégicos elevados: el servicio de asesoría circadiana tiene pocos competidores por lo que no es necesario competir por clientes potenciales actualmente, esto significa que no hay conflictos de intereses estratégicos. En el sector de equipos de medida el sector ha experimentado un gran crecimiento, pero la competencia también lo ha hecho y sí pueden surgir conflictos de intereses estratégicos.

Fuertes barreras de salida:

Activos especializados: los activos del sector son activos especializados.

Costes fijos de salida: los costes fijos de salida son bajos, supondría el coste de equipos en stock, y el personal dedicado a la actividad, que normalmente serán personas que tengan otras ocupaciones complementarias.

Interrelaciones estratégicas: al tratarse de un sector emergente con empresas de nueva creación no es probable que existan interrelaciones estratégicas entre los departamentos de las empresas del sector.

Barreras emocionales: pueden existir barreras emocionales con clientes con los que se tiene una colaboración cercana.

Restricciones sociales o gubernamentales: no existe ningún tipo de restricción social ni gubernamental a la salida de la empresa.

Conclusión, en asesoría circadiana debido al escaso número de competidores, el crecimiento en la demanda de servicios de salud y bienestar y la diferenciación hacen que la rivalidad sea baja. Sin embargo en los equipos de medida, el número de competidores es mayor, la demanda de este tipo de productos va en aumento y la diferenciación resulta más complicada, por lo que la rivalidad es más alta para los equipos de medida.

Barreras de entrada a nuevos competidores:

Analizamos las barreras de entrada de los 4 productos/servicios de forma conjunta, matizando las posibles diferencias en alguno de los productos cuando sea necesario:

Economías de escala: Las economías de escala se pueden alcanzar con el aumento del volumen de ventas, cuantas más veces utilicemos el equipo y el software para obtener informes mayores serán los ingresos que obtendremos con los mismos costes fijos. Hay pocas empresas grandes que se dediquen a la asesoría circadiana, por lo que las economías de escala no deben suponer una barrera para Kronohealth S.L., pero sí para sus futuros competidores que necesitarán alcanzar el volumen de ventas de Kronohealth S.L. para reducir sus costes.

La formación también es susceptible de economía de escala porque a mayor número de alumnos en una clase, obtenemos más ingresos con el mismo coste fijo de contratar un profesor/a y ocupar un aula, y el temario, aunque debe ser actualizado.

Diferenciación del producto: el producto de Kronohealth S.L. es diferenciable de la competencia a nivel nacional porque ofrece prestaciones diferentes al resto de equipos existentes. Además ofrece nuevas aplicaciones de este producto/servicio a otros productos complementarios dándoles un valor añadido innovador. Sin embargo, para el usuario final el producto/servicio resulta más difícil ser diferenciado y debe hacerse un esfuerzo para trasladar esa calidad.

Requisitos de capital: la inversión inicial es baja, la fabricación del producto y el coste de gestión del software no son elevados dado el esfuerzo previo realizado antes de constituir la empresa, de modo que aunque supone una barrera importante nuevos competidores, si deben realizar un mayor esfuerzo económico para situarse al nivel en el que nos encontramos. Tampoco en formación los requisitos de capital son una barrera de entrada ya que pueden surgir nuevos competidores ofreciendo masters o cursos de formación en asesoría circadiana.

Costes cambiantes: al ser un producto novedoso con unas prestaciones exclusivas y en parte un servicio intangible, el cliente deposita una confianza que puede resultar una barrera a la hora de cambiar de proveedor. Esto supone una ventaja para Kronohealth S.L. La formación sí es susceptible a los costes cambiantes, los clientes de estos cursos pueden optar por otros cursos similares si les conviene por cuestiones geográficas, de temario u otros motivos.

Acceso a los canales de distribución: los canales de distribución de momento son farmacias, clínicas del sueño y empresas de colchones. Son canales de fácil acceso.

Desventajas en el coste independientes de las economías de escala:

Tecnología patentada: existen patentes para este tipo de productos. Kronohealth S.L., tiene patentes de sus equipos de medida.

Acceso favorable a materias primas: para producir los equipos de medida es necesario contar con proveedores especializados, son empresas con las que se debe colaborar muy de cerca.

Ubicaciones favorables: en principio no existen ubicaciones favorables ya que los productos pueden ser distribuidos por toda España sin perder su calidad.

Subvenciones: actualmente existen subvenciones y/o financiación pública para proyectos de I+D+i. Además, también hay subvenciones para la creación de empresas tanto a nivel regional como estatal.

Curva de experiencia: es un sector en desarrollo, de modo que, los gastos que se hagan en I+D+i serán fácilmente amortizables por el crecimiento que le todavía le queda por experimentar a este sector.

Política Gubernamental: actualmente no existe ninguna ley que prohíba el desarrollo e investigación en el campo de la Cronobiología, ni impida el desarrollo de equipos de medida.

Concluimos que existe una amenaza intermedia de entrada de competidores potenciales. No se espera una entrada rápida de competidores, al menos a corto plazo. Las barreras de entrada no son muy altas, siendo una de las más importantes la diferenciación.

PRODUCTO

Kronohealth S.L., ha creado unos algoritmos pioneros en su campo, que permiten evaluar la aparición de alteraciones en los relojes biológicos humanos incluyendo el ritmo de sueño-vigilia con un seguimiento de 7 días al cliente.

El análisis del ritmo biológico abre muchas oportunidades a la mejora de la calidad de vida de las personas, por un lado está orientado a tratar enfermedades como la diabetes, obesidad, afecciones cardiovasculares o ciertos tipos de cáncer. Por otro lado, la evaluación de los ciclos biológicos permite una mejora del sueño, del estado anímico, del rendimiento profesional y físico y una mejor adaptación a los horarios de trabajo.

El equipo de monitorización ambulatoria circadiana que se comercializa es un dispositivo compuesto por una cajita pequeña negra, con una forma que se adapta perfectamente a la muñeca con el fin de que el cliente pueda llevarlo durante 7 días sin ningún tipo de molestia o impedimento, además dispone de una correa de silicona negra también diseñada para que sea cómoda e higiénica, ya que puede limpiarse perfectamente sin que se estropee.

Este equipo registra las siguientes variables: actividad física, posición corporal, temperatura y luz ambiental.

Se entrega en una cajita metálica que asegura su seguridad durante el transporte. Junto con el equipo de monitorización se entrega el software para la programación y descarga de los datos.

Además del equipo de monitorización Kronohealth S.L. cuenta con algoritmos propios que constituyen secreto industrial y que se han implementado en una plataforma *online* que permite una detección de los periodos del sueño altamente fiable y emite distintos tipos de informes en función de las necesidades del cliente y que siempre incluyen recomendaciones personalizadas. Los propios informes son parte del producto que Kronohealth comercializa.

Tras la compra del equipo y/o el servicio de asesoramiento, el cliente cuenta con un servicio postventa muy completo, en el que se ofrece una garantía de dos años por el equipo, y un servicio de atención telefónica para resolver cualquier duda que le pueda surgir. Los clientes podrán beneficiarse de todas las actualizaciones que se realicen en la plataforma de realización de informes con el fin de seguir creciendo y poniendo en marcha los nuevos descubrimientos que se vayan desarrollando.

CANALES DE DISTRIBUCIÓN Y VENTAS

PRESENTE

Actualmente, Kronohealth S.L. tiene como principales clientes consultas médicas (clínicas del sueño, y consultas dietéticas), y grupos de investigación. Se establece contacto con estos colectivos asistiendo a congresos y reuniones periódicas anuales y a través de publicaciones en internet. Siempre manteniendo un contacto cercano.

Las reuniones en congresos de distintos campos es el canal con mejores resultados, ya que es dónde se puede explicar el producto haciendo hincapié en su base científica y se puede llegar a muchos profesionales a la vez. Posteriormente se mantiene el contacto por email.

Kronohealth S.L., comercializa sus productos a nivel nacional, tanto en la Región de Murcia como en algunas grandes ciudades de España.

FUTURO

El ámbito de actuación en el futuro será el total nacional a corto plazo y el internacional a medio y largo plazo.

Para conseguir llegar a todos los segmentos en cualquier parte del mundo es imprescindible la creación de una página web en varios idiomas (o al menos en inglés y español). En la web deben aparecer publicaciones científicas sobre asesoría circadiana y exponer casos de éxito en este campo para mantener informado al cliente de los últimos avances. La web debe ser interactiva con los clientes, donde se puedan abrir foros de debate y los clientes puedan exponer sus ideas y experiencias cuando hayan utilizado del producto.

La página web, además de ser un canal de ventas *on-line*, es un espacio de *feedback* de los clientes abierto a contar sus experiencias e ideas de mejora del producto.

Los congresos seguirían siendo un punto importante de contacto con los clientes más especializados en la materia, entendiendo el ámbito de actuación a los congresos antienviecimiento. Aunque para acceder a clientes como clínicas dietéticas, *antiaging*, centros deportivos o farmacias sería necesario estar presente en ferias de productos médicos y salud y bienestar que permitan aumentar el número de clientes potenciales. Otras ferias como las de colchones u otro tipo de productos donde Kronohealth S.L. encuentre una aplicación de su producto también sería importante acudir.

Los “puntos de venta” más cercanos al cliente final serían las farmacias, clínicas del sueño y dietéticas y centros deportivos, que ofrecerían el servicio de asesoramiento circadiano en sus propias instalaciones, por lo que se debe crear un stand fácilmente reconocible por el

consumidor final para que puedan identificar los puntos donde pueden recibir asesoría circadiana de Kronohealth S.L.

Crear una red comercial compuesta de 4 grupos, cada uno especializado en cada segmento de clientes, (Ver punto 4. Clientes).

Publicaciones en revistas de alto impacto científicas y empresariales. Publicar en revistas empresariales es importante para llegar a empresas 24/7, para ello se pueden contactar grupos de investigación de administración de empresas centrados en investigar la relación rendimiento del trabajador y fatiga o sueño.

En la siguiente tabla se refleja el posicionamiento competitivo presente y futuro de la empresa en el mercado:

Tabla 1: Posicionamiento competitivo presente y futuro en el mercado.

Par Producto / Mercado	Posicionamiento Competitivo	
	Presente	Futuro
Ámbito del Producto	Servicio de asesoramiento circadiano y mejora del rendimiento	Servicio de asesoramiento circadiano y mejora del rendimiento
Segmentación del Mercado por Clientes	<ul style="list-style-type: none"> - Clínicas de sueño. - Farmacias. - Grupos investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> - Empresas relacionadas con salud y bienestar. - Clubs y asociaciones deportivas y deportistas de alto rendimiento. - Empresas, personas u organismos públicos con turnos de trabajo 24/7 - Empresas de colchones. -Empresas de luminarias.
Ámbito Geográfico	España	Ampliar la presencia en el territorio nacional e internacional.

RELACIÓN CON LOS CLIENTES

Kronohealth S.L., mantiene una relación cercana, de apoyo, colaborativa y con *feedback*, con los clientes, buscando una relación duradera en el tiempo. Es una relación cordial, personalizada y de confianza.

Los servicios ofrecidos por Kronohealth S.L., forman parte de la rutina del cliente y son percibidos como un servicio de apoyo a su trabajo. Por lo que, en cualquiera de las consultas con los pacientes, estos servicios pueden estar integrados.

Poder negociador de los clientes:

Compra de grandes volúmenes en relación con las ventas: el volumen de compras que realiza cada cliente no representa una parte importante de las ventas de las empresas del sector.

Las compras representan una fracción importante de los costes del comprador: el producto y servicio de Kronohealth S.L. no suponen una parte importante de sus compras.

Diferenciación de producto: el producto/servicio puede ser diferenciado por los clientes, aunque no tanto por el consumidor final.

Baja rentabilidad de las empresas del sector: la rentabilidad de las empresas del sector salud y bienestar es alta, por lo que serán menos sensibles al coste de los tratamientos.

Integración hacia atrás: no existe una amenaza por parte de clínicas o farmacias de integrarse hacia atrás puesto que necesitan unos conocimientos y tecnología específicos que no poseen.

Importancia del producto en la calidad final: el producto/servicio ofrecido por Kronohealth S.L. es muy importante para la calidad que recibe el consumidor final.

Información de los clientes: los clientes tienen información reducida sobre los productos/servicios, aunque pueden obtener más información si así lo desean.

El coste de cambio a otros proveedores: en el presente es bajo al ser un producto novedoso con unas prestaciones exclusivas y en parte es un servicio intangible, el cliente deposita una confianza que puede resultar difícil cambiar de proveedor. A medio y largo plazo, con la aparición de nuevos competidores el coste de cambio puede ser menor si no se hace una buena diferenciación del producto.

En general, el poder negociador de los clientes es bajo al no haber productos sustitutivos actualmente, no existir amenaza de integración hacia atrás y disponer de poca información sobre el producto. Por otro lado hay que tener en cuenta que no es un producto “indispensable” para nuestros clientes, sino un valor añadido a su negocio.

Para el desarrollo del Modelo de Negocio y el Plan Económico – Financiero, que se detalla en los apartados siguientes, se ha contado con el asesoramiento de *Vertebra Gestión, S.L.* (*Empresa de Base Tecnológica del Departamento de Organización de Empresas de la Universidad de Murcia*).

FUENTES DE INGRESOS

Los productos / servicios ofrecidos por la empresa y por los que se obtienen ingresos son los siguientes:

PRODUCTO	DESCRIPCIÓN
Venta Kronowise	Equipos de medida
Alquiler Kronowise	Equipos de medida
Kronowizard- 20	Informes básicos automáticos
Kronowizard- 40	Informes semiautomáticos
Kronowizard- 75	Informes Premium del experto
Cursos de formación	Para empleados de farmacias, centros deportivos, clínicas
Kronobed	Equipo registro para ambientes y camas
Kronowizard bed	Informes para ambientes y camas
Kronolight	Luminaria circadiana (pendiente de fabricación)

El valor de mercado de estos productos/servicios es:

PRODUCTO	UNIDAD FÍSICA	PRECIO UNITARIO (Sin IVA)
Venta Kronowise	Unidades	500 €
Alquiler Kronowise	Unidades	80 €/mes
Kronowizard- 20	Unidades	20 €
Kronowizard- 40	Unidades	40 €
Kronowizard- 75	Unidades	75 €
Cursos de formación	Unidades	200 €/persona
Kronobed	Unidades	900 €
Kronowizard bed	Unidades	100 €

Aunque el margen con el que se trabaja es bueno, el volumen es bajo.

Actualmente se están obteniendo ingresos de cinco principales grupos de clientes:

1. Clínicas del sueño: en este tipo de clínicas se obtienen ingresos de dos productos, los equipos y los informes. Los equipos se pueden comprar (500 €/mes), o se pueden alquilar (80 €/mes). Los informes pueden ser automáticos (20€), semiautomáticos (40€/mes) o manuales (75€/mes). El principal inconveniente de este sector de consumidores es que realizan pedidos puntuales y en ocasiones sujetos a subvenciones públicas. Otro inconveniente es la necesidad de personal para realizar los informes.

2. Farmacias, centros dietéticos y deportivos: en este grupo de clientes los ingresos provienen de tres fuentes: cursos de formación, equipos e informes. El curso de formación es 200 €/persona, siendo gratis para los dueños de las farmacias, e incluye derecho a examen. Este es un ingreso puntual. Debe haber al menos dos equipos por centro (500 €/equipo) o alquilar dos equipos (160 €/mes) durante al menos un año. Además, se ofrece la

posibilidad de un pack para farmacias que incluye: 2 equipos, stand, formación e informes con un precio de venta de 1500 € y con un contrato de exclusividad durante 3 años.

Este grupo de clientes es más estable que el primero porque los ingresos son regulares y no hay necesidad de personal para realización de informes, ni gastos de envío puesto que sería venta directa en el centro. El principal inconveniente es la necesidad de un seguro para los equipos al pasar por tantas manos o bien solicitar una fianza a los clientes.

3. Venta de colchones: Contrato para la obtención de un porcentaje por la venta de cada colchón. El coste de distribución y publicidad correría a cuenta de la empresa de colchones. Este segmento requiere poco gasto y es cómodo, aunque el volumen de ventas es bastante bajo.

4. Proyectos de colaboración con hospitales: se están llevando a cabo proyectos de colaboración con hospitales como Vista Hermosa de Alicante y Quirón centrados en las unidades de sueño pero este campo debería ampliarse a la iluminación de las unidades de cuidados intensivos.

5. Seguros médicos y prevención de riesgos laborales: el contrato para este grupo de clientes es similar al grupo de farmacias, centros dietéticos y deportivos.

Los pagos por los equipos suelen ser puntuales, aunque esto depende de cada cliente. Los informes se pagan de forma periódica en bloques mensuales.

El sistema de pago se hace preferiblemente por transferencia bancaria. La gestión de cobros es ineficiente al no tener una persona durante todo el ciclo de la venta.

Actualmente, existe dependencia de fuentes de ingresos que podrían desaparecer en el futuro, por lo que sería conveniente diversificar estas fuentes.

El margen de ventas puede ser mayor puesto que el precio de venta podría ser mayor y los costes de producción pueden minorarse perfeccionando el producto o consiguiendo economías de escala al aumentar el volumen de ventas.

RECURSOS CLAVE

Los recursos clave para cumplir con la política empresarial de Kronohealth S.L. se apoyan en 4 pilares:

Recursos tecnológicos: para el mantenimiento y mejora de la Plataforma Kronowizard y los Equipos Kronowise.

Recursos humanos: Para el control y desempeño del trabajo diario. Actualmente muy pocos.

Recursos económicos: con los que cuenta la empresa son escasos.

Recursos intangibles: registros en la propiedad intelectual y patentes.

RECURSOS TECNOLÓGICOS

Los recursos tecnológicos de Kronohealth S.L., son difíciles de replicar para la competencia, sobre todo la plataforma. La disponibilidad en cantidad y tiempo correcto de estos recursos se cumple para la plataforma, pero con los equipos suele haber problemas de cantidad y tiempo debido a la dificultad de predicción que tienen.

RECURSOS HUMANOS

Los recursos humanos en Kronohealth S.L., son una de las claves para que el proyecto pueda llevarse a cabo y se consiga hacer sostenible en el tiempo.

El organigrama de la empresa está compuesto por:

Gerencia + Consejo de Dirección

Administración

Marketing + Comercial

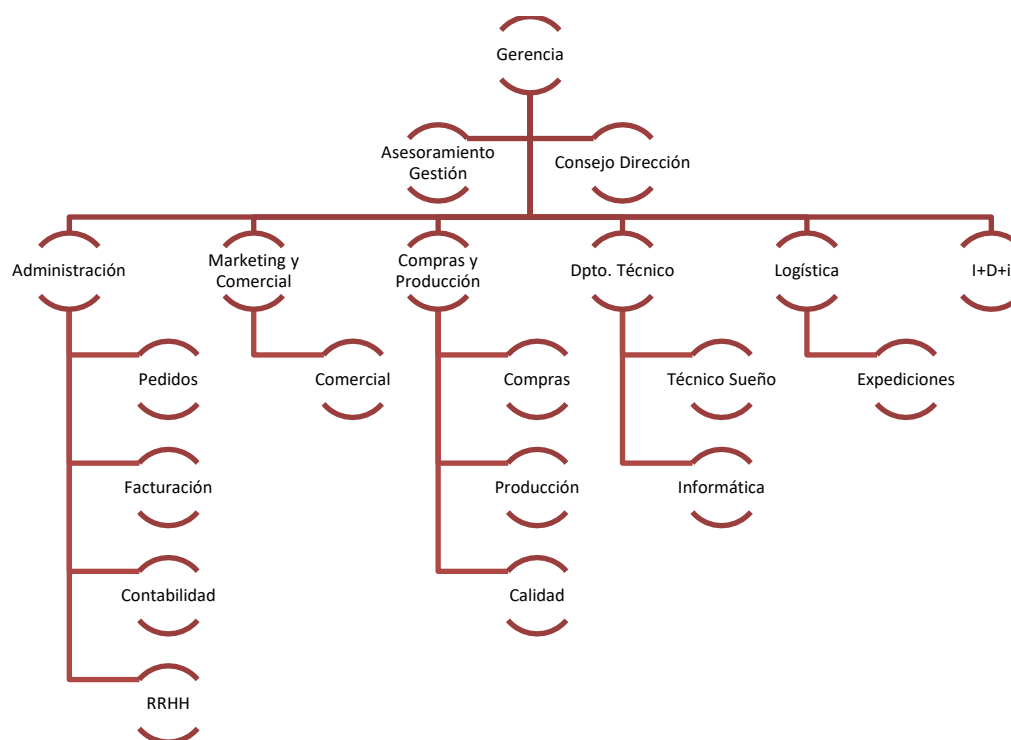
Compras + Producción

Dpto. Técnico

Logística

I+D+i

Actualmente y para el arranque del proyecto, los puestos de trabajo pueden ser desempeñados por 5 personas teniendo un coste total anual de 84.000 Euros.



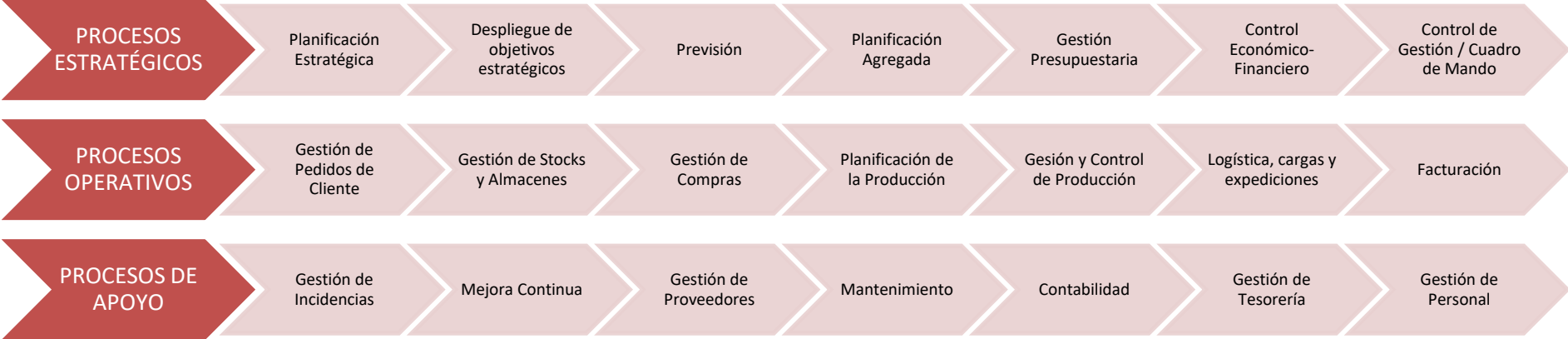
RECURSOS INTANGIBLES

Kronohealth S.L., tiene patentado el equipo Kronowise y registrado su nombre comercial, Kronolight, y Kronobed y registrados el software Circadianware y Kronohelper que suponen la base de la plataforma Kronowizard (secreto industrial). Aún quedan por registrar nombres comerciales y logos.

PROCESOS Y ACTIVIDADES CLAVE

MAPA DE PROCESOS

Se enumeran los procesos clave, ya sean realizados por Kronohealth, por socios estratégicos o por proveedores, para poder llevar a cabo el trabajo con éxito.



PROVEEDORES Y SOCIOS ESTRATÉGICOS

Los proveedores clave de Kronohealth S.L. están relacionados con el ensamblaje físico del producto, los componentes electrónicos y la producción de los equipos. A día de hoy se cuenta con proveedores de localización y trato cercanos, aunque se está trabajando de una forma más global en este aspecto para conseguir las mejores características técnicas y condiciones para nuestras necesidades.

Poder de negociación de los proveedores:

Concentración de empresas del sector: no existe una concentración de proveedores de productos para Kronohealth S.L.

Productos sustitutivos: no existen productos sustitutivos del principal producto necesario para producir el aparato de medida

Que no sean un cliente importante: Kronohealth se encuentra en una fase temprana y por el momento no tiene demasiada relevancia sobre los proveedores a los que se dirige.

Proveedores vendan un producto importante: El producto que vendemos tiene una alta proyección de futuro lo que despierta interés entre nuestros proveedores.

Amenaza de integración hacia delante: no existe amenaza de integración hacia delante, ya que se necesitan unos conocimientos muy específicos.

DISCUSIÓN

Discusión

Los trabajos realizados en esta tesis doctoral han permitido valorar la prevalencia de las alteraciones circadianas en distintos grupos de la población, encontrando un mayor grado de cronodisrupción asociado a una menor profundidad de sueño en el caso de los sujetos vespertinos y en el caso de trabajadores a turnos con horarios fijos de noche. Esta evaluación se ha podido llevar a cabo de forma objetiva mediante monitorización circadiana ambulatoria (MCA). Calculando la variable integrada TAP, que se construye a partir de los datos normalizados de tres variables como son, la temperatura de la piel distal, la actividad motora y la posición corporal (Ortiz-Tudela et al., 2016, 2010). La temperatura de la piel de la muñeca es un buen indicador de la vasodilatación periférica mediada por el balance simpático/parasimpático (Sarabia et al., 2008). Se trata de la variable que mejor se correlaciona con un marcador de fase objetivo como es el DLMO (M. A. Bonmati-Carrion et al., 2014). El marcador de fase HM5 de temperatura muestra diferencias estadísticamente significativas y graduadas entre todos los cronotipos, lo que sugiere la validez de esta variable como clasificador cronotípico.

La caracterización de los cronotipos se ha realizado clásicamente utilizando test como de Matutinidad-Vespertinidad de Horne y Östberg (Horne & Ostberg, 1976), y el Munich Chronotype Questionnaire-MCTQ (Allebrandt & Roenneberg, 2008). Sin embargo, dado su carácter subjetivo, sus resultados pueden verse afectados por los recuerdos o los prejuicios de los sujetos. Así, por ejemplo, las respuestas podrían estar condicionadas por lo que se espera que sea el comportamiento más saludable o por la imprecisión en el recuerdo de los hábitos reales. Por ello, es necesario disponer de técnicas alternativas que permitan dicha clasificación de un modo objetivo.

Poder determinar el cronotipo de una forma objetiva es de gran ayuda a la hora de programar cronoterapias basadas en la luz, administración de melatonina, o en la adaptación de los turnos de trabajo a las características de los trabajadores (Furnham & Hughes, 1999; C. S. Smith et al., 1989). Por lo que tendrá una gran utilidad para las

empresas que tengan jornadas 24/7, pudiendo adaptar a sus trabajadores a los horarios que más les convienen, disminuyendo el riesgo de sufrir accidentes (Postnova, Robinson, & Postnov, 2013) y aumentando la productividad (Cheng, Tallent, John Bender, Michelle Tran, & Drake, 2017).

Para determinar el grado de salud circadiana de los diferentes cronotipos se han tenido en cuenta tres características que definen un ritmo circadiano robusto y que en gran medida son dependientes de los hábitos de vida del sujeto: regularidad, elevado contraste día/noche y sincronización con el ciclo luz-oscuridad ambiental (Martinez-Nicolas et al., 2011; Ortiz-Tudela et al., 2016, 2012). Los hábitos de vida regulares permiten al sistema circadiano anticipar los acontecimientos periódicos a los que se enfrenta el individuo cada día, como por ejemplo el despertar, horarios de comidas o de actividad física. Esta anticipación confiere una ventaja adaptativa a los organismos ante situaciones estresantes que puedan afectar a su salud y supervivencia (PITTENDRIGH, 1960). Como marcador de regularidad se ha seleccionado el índice de estabilidad interdiaria o (IS). El contraste entre la actividad, luz y alimentación diurna y el reposo, oscuridad y ayuno nocturnos potencia la fuerza de las señales sincronizadoras externas, lo que aumenta la amplitud y sincronización interna de los diferentes ritmos biológicos (Martinez-Nicolas et al., 2014), por ello se ha seleccionado como indicador de contraste la amplitud normalizada de cada variable (Martinez-Nicolas et al., 2014). Finalmente, el sistema circadiano de una especie diurna como la humana, ha de sincronizar su periodo de sueño a la noche y su actividad al día natural de modo que la calidad del sueño y la producción de melatonina (M. A. Bonmati-Carrion et al., 2014) se vea potenciada por la oscuridad y quietud propias de la noche natural. Por ello, se ha seleccionado la coincidencia de fase entre el centro del periodo de reposo y el centro de la oscuridad natural como marcador de sincronización ambiental.

Los condicionantes sociales que determinan el establecimiento de horarios que no se adecuan a las preferencias de cada sujeto dan lugar a que tengan que dormir en una banda distinta a la óptima de acuerdo con su tiempo interno, lo que provoca que la

profundidad y calidad de sueño se vea disminuida. Estos horarios establecidos pueden deberse tanto al trabajo como a los hábitos de ocio, los cuales son extremadamente nocturnos entre los jóvenes. Así, los trabajadores con turno de mañana que sean matutinos, estarían mejor adaptados a los horarios de trabajo, pero tendrían que forzar sus preferencias al adaptarse a los horarios de ocio de los fines de semana. Por el contrario, los trabajadores vespertinos tendrían problemas para rendir a primera hora de la mañana, pero se encontrarían perfectamente en sincronía con los horarios de ocio de los días libres.

Esta situación de desincronización entre preferencias horarias y horarios establecidos por las obligaciones diarias da lugar a la pérdida de la relación de fase entre la T y A. La desincronización interna entre temperatura y actividad se asocia a situaciones patológicas, habiéndose descrito por vez primera en pacientes con cáncer colorrectal (Ortiz-Tudela et al., 2016), y más tarde en pacientes con apnea obstructiva de sueño (Martinez-Nicolas et al., 2017b).

Puesto que no siempre es posible obtener una medida objetiva del estado del sistema circadiano en un gran número de personas, el Test de los 3 Tiempos nos permitiría evaluar la adecuación de los distintos turnos de trabajo a cada empleado de una forma rápida y efectiva, ofreciendo además, las recomendaciones necesarias para adaptar sus horarios en la medida de lo posible. Además, la integración de este test en la web de Cronolab, permite al sujeto la reevaluación de su sincronización cada vez que lo necesite, ya sea por un cambio de turno, o por un desajuste de su tiempo interno.

Tras la evaluación del estado del sistema circadiano, ya sea de forma objetiva, mediante MCA o mediante cuestionarios, pueden aparecer diversos trastornos circadianos que deban ser tratados para asegurar una buena calidad de vida y un mayor rendimiento tanto personal como profesional.

Por ello, en esta tesis se proponen dos vías de actuación que no son excluyentes. Por un lado se ofrece una herramienta interactiva, como es la aplicación Kronohelper para

poder visualizar de forma esquematizada y resumida la evolución de los principales parámetros cronobiológicos de un usuario a la vez que se van obteniendo recomendaciones para la mejora de los ritmos circadianos y por tanto de la calidad de sueño y el rendimiento diurno. Así cualquier persona con un Smartphone puede realizar un seguimiento del estado de su sistema circadiano.

Sin embargo, las terapias orientadas a potenciar la ritmicidad del sistema circadiano, deben ser personalizadas, ya que las recomendaciones cambian según la edad, el sexo, el trabajo y el ambiente. Sin embargo, la eficacia de los cambios de conducta a partir del consejo médico es muy reducida, por lo que se hace necesario disponer de herramientas interactivas que ayuden en la tarea y faciliten (y controlen) la adherencia al tratamiento de los sujetos (Grigsby-Toussaint et al., 2017; Kolla et al., 2016), (Ver capítulo 4), pero, en ocasiones podemos encontrarnos con que el diagnóstico y tratamiento no es tan sencillo, y requiere de la valoración e intervención de un experto. Por ello, con la creación de Kronohealth, se pone a disposición de la sociedad un nuevo servicio de diagnóstico, asesoramiento y tratamiento de trastornos circadianos, a la vez que se trabaja en el desarrollo, producción y comercialización de herramientas para estos fines, contribuyendo a la salud física y mental de las personas.

Además Kronohealth pretende dar valor a todos los avances que se han hecho en este tipo de trastornos sobre los que tanto se ha publicado, pero que apenas son tratados en las consultas médicas (Ver capítulo 5), ya que la transferencia desde los Laboratorios de Cronobiología desde los centros de investigación ha sido muy escasa. La investigación aplicada ha cobrado un mayor auge en los últimos años (Edwin, 1998) ya que la evolución de las tecnologías de la información ejerce una gran presión sobre las instituciones (DeLong, Summers, DeLong, & Summers, 2001). De hecho, la creación de empresas de base tecnológica (EBT) o *spin-off* se posiciona como una de las principales rutas de transferencia de tecnología para la comercialización de resultados de investigación. Y es que estas instituciones son capaces de aportar valor a partir del conocimiento, lo cual es de vital importancia en el actual modelo económico (Díaz Borrego & Palma Martos, 2004).

Por otro lado, el desarrollo de EBT, como vía de financiación para la inversión en investigación de carácter aplicado se convierte en un atractivo que, a medio plazo y correctamente gestionada (González, Luis Otero, David Rodeiro Pazos, 2007), podría contrarrestar el estancamiento en la financiación pública que las universidades reciben del Estado (Rebecca Henderson, Adam B. Jaffe, & Manuel Trijtenberg, 1995). Por ello, como capítulo final de esta tesis doctoral, se ha abordado el tema de la transferencia de la investigación cronobiológica a través de la generación de una empresa participada por la Universidad de Murcia.

Conclusiones

Conclusión 1

La MCA de T, actividad y posición corporal, permite la obtención de un marcador de fase objetivo, no invasivo y ambulatorio, a partir del cual se pueden clasificar los cronotipos humanos evitando los sesgos asociados a los test subjetivos tradicionales.

Conclusión 2

Los sujetos con cronotipo vespertino son los que presentan una mayor fragilidad circadiana, lo que se traduce en menor profundidad de sueño y en una mayor desincronización interna entre temperatura y actividad motora. Sería necesario desarrollar procedimientos para determinar objetivamente, además del tiempo interno, el resto de tiempos que pueden afectar a la sincronización circadiana, como son el tiempo social (dependiente de horarios de trabajo y/o de ocio) y el ambiental (dependiente de los horarios de luz-oscuridad).

Conclusión 3

La evaluación del estatus del sistema circadiano en el personal de enfermería mediante MCA evidenció que los sujetos incluidos en turnos fijos de mañana presentan mayor estabilidad, y un sueño más profundo y de mayor calidad durante la noche. Por el contrario, un turno fijo de noche, al contrario de lo que se podría esperar, por ser un turno fijo, es el que produce mayor inestabilidad en los ritmos y un sueño más superficial de todos los turnos estudiados.

Conclusión 4

Los resultados obtenidos apuntan a favor de los turnos rotatorios y antiestrés como alternativa a los turnos de noche fijos, con el fin de reducir el impacto cronodisruptor del trabajo nocturno.

Conclusión 5

Con el Test de los 3 Tiempos podemos evaluar el grado de sincronización entre el tiempo interno, social y ambiental, mediante el aporte de una limitada cantidad de información por parte del sujeto. Además, este test ofrece unas recomendaciones personalizadas a cada caso, que permitiría al sujeto mejorar el índice obtenido tras llevarlas a cabo. Sin embargo, este test requiere unas ciertas modificaciones para poder utilizarlo en el caso de los trabajadores a turnos, pudiendo incluir cada uno de los campos solicitados con los valores de cada día según el turno que desempeñan.

Conclusión 6

La aplicación Kronohelper permite de un modo sencillo y objetivo entrenar a los sujetos de forma personalizada en mantener unas normas de higiene de sueño y buenos hábitos circadianos.

Conclusión 7

Con la creación de Kronohealth, como Empresa de Base Tecnológica se consigue acercar a la población los motivos y soluciones de los trastornos circadianos, los cuales son un problema de salud pública en la sociedad actual. Así, mediante las herramientas propuestas desde esta *spin off* se conseguirá contribuir a la salud física y mental de las personas, así como al bienestar de las mismas, a la vez que se ofrece un valor añadido a los especialistas que incluyan nuestra metodología en sus consultas.

Conclusión 8

En todas las metodologías llevadas a cabo por Kronohealth se fomenta el trabajo en equipo, para integrar diversas disciplinas que posibiliten compartir información y conocimientos que ayuden a alcanzar el objetivo. Además, protege la importancia de la investigación e innovación en el campo de la salud, por lo que todas las acciones están apoyadas en evidencias científicas que aseguran un buen resultado para el cliente.

Conclusión general

Para una mejor precisión en la valoración de las alteraciones de los ritmos circadianos de trabajadores a turnos resulta necesario el desarrollo de herramientas objetivas, sencillas e interactivas que nos permitan, determinar qué sujetos se adaptarán a cada turno en función de sus características internas y condiciones externas. Y paralelamente, se podrán diagnosticar y tratar aquellos trastornos producidos por trabajos con horarios a los que el sujeto no está correctamente adaptado, pudiendo mejorar su calidad de vida personal y su rendimiento profesional.

REFERENCIAS GENERALES

Referencias generales

Aasm. (2005). International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. (ICSD-2). (M. J. Thorpy, Ed.), Diagnostic Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine.

Acebo, C., Sadeh, A., Seifer, R., Tzischinsky, O., Wolfson, A. R., Hafer, A., & Carskadon, M. A. (1999). Estimating sleep patterns with activity monitoring in children and adolescents: how many nights are necessary for reliable measures? *Sleep (Rochester)*, 22(1), 95–103.

Adan, A., & Natale, V. (2002). Gender differences in morningness-eveningness preference. *Chronobiology International*, 19(4), 709–20.

Allebrandt, K. V., & Roenneberg, T. (2008). The search for circadian clock components in humans: New perspectives for association studies. In *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (Vol. 41, pp. 716–721). Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

Alvaro, P. K., Roberts, R. M., & Harris, J. K. (2014). The independent relationships between insomnia, depression, subtypes of anxiety, and chronotype during adolescence. *Sleep Medicine*, 15(8), 934–941.

Ancoli-Israel, S., Cole, R., Alessi, C., Chambers, M., Moorcroft, W., Pollak, C.P., 2003. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep (Rochester)* 26, 342–392.

Antunes, L. da C., Jornada, M. N. da, Ramalho, L., & Hidalgo, M. P. L. (2010). Correlation of shift work and waist circumference, body mass index, chronotype and depressive symptoms. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia E Metabologia*, 54(7), 652–656.

Antúnez, J. M., Navarro, J. F., & Adan, A. (2014). Morningness-eveningness and personality characteristics of young healthy adults. *Personality and Individual Differences*, 68, 136–142.

Aschoff J, Daan S, Figala J, Müller K. (1972). Precision of entrained circadian activity rhythms under natural photoperiodic conditions. *Naturwissenschaften*. 59:276-7.

Aschoff J, Gerecke U, Wever R. (1967). Desynchronization of human circadian rhythms. *Jpn J Physiol*. 17:450-7.

Aschoff J, Pöppel E, Wever R. (1969). Circadian rhythms in men under the influence of light-dark cycles of various periods. *Pflugers Arch*. 306:58-70.

Au, J., & Reece, J. (2017). The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218, 93–104.

Benarroch EE. (2008). Suprachiasmatic nucleus and melatonin: reciprocal interactions and clinical correlations. *Neurology*. 71: 594-598.

Ben-Shlomo, R. (2014). Impact of light/dark cycle patterns on oxidative stress in an adriamycin-induced nephropathy model in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 52(5), 399–403.

Ben-shlomo, R., Kyriacou, C. P., & Le, L. (2010). Chronodisruption Alter Expression of Tumorigenesis Associated Transcripts in Mouse Brain Directly Promotes Associated with Detected in several tumors, 7(2), 41–50.

Berson, D.M., Dunn, F.A., Takao, M., 2002. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science* 295, 1070–3.

Bonmati-Carrion, M. A., Middleton, B., Revell, V., Skene, D. J., Rol, M. A., & Madrid, J. A. (2014). Circadian phase assessment by ambulatory monitoring in humans: Correlation with dim light melatonin onset. *Chronobiology International*, 31(1), 37–51.

Borbély, A. A., Daan, S., Wirz-Justice, A., & Deboer, T. (2016). The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *Journal of Sleep Research*, 25(2), 131–143.

Borbély, A.A., (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.* 1, 195– 204.

Brainard, G.C.; Hanifin, J.P.; Greeson, J.M.; Byrne, B.; Glickman, G.; Gerner, E.; Rollag, M.D. Action spectrum for melatonin regulation in humans: Evidence for a novel circadian photoreceptor. *J. Neurosci.* 2001, 21, 6405–6412.

Brown, G. M., Pandi-Perumal, S. R., Trakht, I., & Cardinali, D. P. (2009). Melatonin and its relevance to jet lag. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 7(2), 69–81.

Buhr, E.D.; Takahashi, J.S. Molecular components of the Mammalian circadian clock. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2013, 217, 3–27.

Buijs RM & Kalsbeek A. (2001). Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci.* 2: 521-526.

Buijs, R.M.; la Fleur, S.E.; Wortel, J.; van Heyningen, C.; Zuiddam, L.; Mettenleiter, T.C.; Kalsbeek, A.; Nagai, K.; Nijijima, A. The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J. Comp. Neurol.* 2003, 464, 36–48.

Bünning E, Stern K. (1930). Über die tagesperiodischen bewegungen der primärblätter von *Phaseolus multiflorus*. II. Die bewegungen bei thermo-konstanz. *Ber Deutsche Bot Ges.* 48:227-52.

Bünning E. (1935). Zur Kenntnis der erblichen tagesperiodizität bei den primärblättern von *Phaseolus multiflorus*. *Jahrb wiss Bot.* 81:411-8.

Campbell, S. S. (1984). Duration and placement of sleep in a “disentrained” environment. *Psychophysiology*, 21(1), 106–113.

Cavallera, G. M., & Giudici, S. (2008). Morningness and eveningness personality: A survey in literature from 1995 up till 2006. *Personality and Individual Differences*, 44(1), 3–21. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2007.07.009>

Chen, L.; Yang, G. PPARs Integrate the mammalian clock and energy metabolism. *PPAR Res.* 2014, 2014, 653017.

Cheng, P., Tallent, G., John Bender, T., Michelle Tran, K., & Drake, C. L. (2017). Shift Work and Cognitive Flexibility: Decomposing Task Performance. *JOURNAL OF BIOLOGICAL RHYTHMS*, 32(2), 143–153.

Cochrane, A., Robertson, I.H., Coogan, A.N., 2012. Association between circadian rhythms, sleep and cognitive impairment in healthy older adults: an actigraphic study. *J. Neural Transm.* 119, 1233–9.

Corbalán-Tutau, M.D.; Madrid, J.A.; Ordovás, J.M.; Smith, C.E.; Nicolás, F.; Garaulet, M. Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normalweight women: Associations with metabolic syndrome features. *Chronobiol. Int.* 2011, 28, 425–433.

Crowley, S. J., & Eastman, C. I. (2015). Phase advancing human circadian rhythms with morning bright light, afternoon melatonin, and gradually shifted sleep: CAN we reduce morning bright-light duration? *Sleep Medicine*, 16(2), 288–297.

Czeisler, C.A.; Shanahan, T.L.; Klerman, E.B.; Martens, H.; Brotman, D.J.; Emens, J.S.; Klein, T.; Rizzo, J.F. Suppression of melatonin secretion in some blind patients by exposure to bright light. *N. Engl. J. Med.* 1995, 332, 6–11.

D.J., Nicholson, C., Iliff, J.J., Takano, T., Deane, R., Nedergaard, M., 2013. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342, 373–7.

Dacey, D. M.; Liao, H.-W.; Peterson, B. B.; Robinson, F. R.; Smith, V. C.; Pokorny, J.; Yau, K.-W.; Gamlin, P. D. Melanopsin-expressing ganglion cells in primate retina signal colour and irradiance and project to the LGN. *Nature* 2005, 433, 749–754.

Davis, S., Mirick, D. K., & Stevens, R. G. (2001). Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(20), 1557–62. Retrieved from

DeLong, J. B., Summers, L. H., DeLong, B. J. B., & Summers, L. H. (2001). The “new economy” : background, historical perspective, questions, and speculations. *Economic Review*, (Q IV), 29–59.

Díaz Borrego, E., & Palma Martos, L. (2004). Evaluación de la transferencia de tecnología. El caso de la investigación contratada en las universidades.

Dijk, D.J., Duffy, J.F., Czeisler, C. a, 2000. Contribution of circadian physiology and sleep homeostasis to age-related changes in human sleep. *Chronobiol. Int.* 17, 285–311.

Eastman, C. I., Gazda, C. J., Burgess, H. J., Crowley, S. J., & Fogg, L. F. (2005). Advancing circadian rhythms before eastward flight: a strategy to prevent or reduce jet lag. *Sleep*, 28(1), 33–44.

Edgar, D. M., & Dement, W. C. (1991). Regularly scheduled voluntary exercise synchronizes the mouse circadian clock. *American Journal Physiology*, 261(4:Pt 2), Pt 2):R928-33.

Edwin, M. (1998). Academic research and industrial innovation: An update of empirical findings. *Research Policy*, 26(7–8), 773–776.

Erren TC, Reiter RJ, & Piekarski C. (2003). Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften*. 90: 485-494.

Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2008). A generalized theory of carcinogenesis due to chronodisruption. *Neuro Endocrinology Letters*, 29(6), 815–821.

Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2009). Light Hygiene: Time to make preventive use of insights--old and new--into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health. *Medical Hypotheses*, 73(4), 537–41.

Erren, T. C., & Reiter, R. J. (2013). Revisiting chronodisruption: When the physiological nexus between internal and external times splits in humans. *Naturwissenschaften*, 100(4), 291–298.

Erren, T.C., Reiter, R.J., (2009). Defining chronodisruption. *J. Pineal Res.* 46, 245–7.

Erren, T.C.; Reiter, R.J. Revisiting chronodisruption: When the physiological nexus between internal and external times splits in humans. *Naturwissenschaften* (2013), 100, 291–298.

Escames G, Acuña-Castroviejo D, López LC, Tan DX, Maldonado MD, SánchezHidalgo M, León J, Reiter RJ. (2006). Pharmacological utility of melatonin in the treatment of septic shock: Experimental and clinical evidence. *J Pharm Pharmacol.* 58:1153-65.

Escribano, B. M., Moreno, A., Tasset, I., & Túnez, I. (2014). Impact of light/dark cycle patterns on oxidative stress in an adriamycin-induced nephropathy model in rats. *PLoS One*, 9(5), e97713.

Evans, J.A., Davidson, A.J., 2013. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 119, 283–323.

Fisher, S.P., Foster, R.G., Peirson, S.N., 2013. The circadian control of sleep. *Handb. Exp. Pharmacol.* 157–83.

Fox, S., & Duggan, M. (2012). Half of smartphone owners use their devices to get health information and one-fifth of smartphone owners have health apps.

Furnham, A., & Hughes, K. (1999). Individual difference correlates of nightwork and shift-work rotation. *Personality and Individual Differences*, 26(5), 941–959.

Gaina, A., Sekine, M., Kanayama, H., Takashi, Y., Hu, L., Sengoku, K., & Kagamimori, S. (2006). Morning-Evening Preference: Sleep Pattern Spectrum and Lifestyle Habits Among Japanese Junior High School Pupils. *Chronobiology International*, 23(3), 607–621.

Garaulet, M., & Madrid, J. A. (2009). Chronobiology, genetics and metabolic syndrome. *Current Opinion in Lipidology*, 20(2), 127–134.

Garaulet, M.; Madrid, J.A. (2010). Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 62, 967–978.

González, Luis Otero, David Rodeiro Pazos, A. R. S. (2007). La financiación de la investigación en las universidades públicas españolas:¿ una salida financiera? El Comportamiento de La Empresa Ante Entornos Dinámicos: XIX Congreso Anual Y XV Congreso Hispano Francés de AEDEM Asociación Española de Dirección Y Economía de La Empresa, 1–8.

Goriki, A.; Hatanaka, F.; Myung, J.; Kim, J.K.; Yoritaka, T.; Tanoue, S.; Abe, T.; Kiyonari, H.; Fujimoto, K.; Kato, Y.; et al. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. *PLoS Biol.*2014, 12, e1001839.

Grigsby-Toussaint, D. S., Shin, J. C., Reeves, D. M., Beattie, A., Auguste, E., & Jean-Louis, G. (2017). Sleep apps and behavioral constructs: A content analysis. *Preventive Medicine Reports*, 6, 126–129.

Grimaldi, B.; Nakahata, Y.; Kaluzova, M.; Masubuchi, S.; Sassone-Corsi, P. Chromatin remodeling, metabolism and circadian clocks: The interplay of CLOCK and SIRT1. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*2009, 41, 81–86

Haldar C, Ahmad R. (2010). Photoimmunomodulation and melatonin. *J Photochem Photobiol B.* 98:107-17.

Hardeland, R. Melatonin and circadian oscillators in aging—A dynamic approach to the multiply connected players. *Interdisc. Top.Gerontol.* 2014, 40, 128–140.

Hardeland, R., Madrid, J.A., Tan, D.-X., Reiter, R.J., 2012. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J. Pineal Res.* 52, 139–66.

Hardeland, R.; Poeggeler, B.; Balzer, I.; Behrmann, G. A hypothesis on the evolutionary origins of photoperiodism based on circadian rhythmicity of melatonin in phylogenetically distant organisms. In *Chronobiology & Chronomedicine*; Gutenbrunner, C., Hildebrandt, G., Moog, R., Eds.; Lang: Frankfurt, Germany, 1993; pp. 113–120.

Hofstra, W. a, & de Weerd, A. W. (2008). How to assess circadian rhythm in humans: a review of literature. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 13(3), 438–44.

Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, 4(2), 97–110.

IARC. (2010). Painting, Firefighting, and Shiftwork. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 98.

Innominato, P.F., Lévi, F. a, Bjarnason, G. a, 2010. Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62, 979–1001.

Jusuf, P. R.; Lee, S. C. S.; Hannibal, J.; Grünert, U. Characterization and synaptic connectivity of melanopsin-containing ganglion cells in the primate retina. *Eur. J. Neurosci.* 2007, 26, 2906–2921.

Kelleher, F. C., Rao, A., & Maguire, A. (2014). Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Letters*, 342(1), 9–18.

KOLLA, B. P., & AUGER, R. R. (2011). Jet lag and shift work sleep disorders: How to help reset the internal clock. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*.

Kolla, B. P., Mansukhani, S., & Mansukhani, M. P. (2016). Consumer sleep tracking devices: a review of mechanisms, validity and utility. *Expert Review of Medical Devices*, 13(5), 497–506.

Kolodyazhniy, V., Späti, J., Frey, S., Götz, T., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., Cajochen, C., Wilhelm, F.H., 2012. An improved method for estimating human circadian phase derived from multichannel ambulatory monitoring and artificial neural networks. *Chronobiol. Int.* 29, 1078–97.

Kolodyazhniy, V., Späti, J., Frey, S., Götz, T., Wirz-Justice, A., Kräuchi, K., Cajochen, C., Wilhelm, F.H., 2011. Estimation of human circadian phase via a multi-channel ambulatory monitoring system and a multiple regression model. *J. Biol. Rhythms* 26, 55–67.

Kondratova, A.A., Kondratov, R. V, 2012. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 325–35.

Kräuchi, K., Cajochen, C., Wirz-Justice, A., 2005. Thermophysiologic aspects of the three-process-model of sleepiness regulation. *Clin. Sports Med.* 24, 287–300, ix.

Kräuchi, K., Wirz-Justice, a, 1994. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am. J. Physiol.* 267, R819–R829.

Kräuchi, K., Wirz-Justice, A., 2001. Circadian clues to sleep onset mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 25, S92–6.

La Fleur, S.E.; Kalsbeek, A.; Wortel, J.; Buijs, R.M. Polysynaptic neural pathways between the hypothalamus, including the suprachiasmatic nucleus, and the liver. *Brain Res.* 2000, 871, 50–56.

Lee, Y.; Kim, E.-K. AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and clockwork. *Exp. Mol. Med.* 2013, 45, e33.

Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM, Moffit MT, & Sack RL. (1998). The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int.* 15: 71-83.

Lewy, A. J., Emens, J., Jackman, A., & Yuhas, K. (2006). Circadian Uses of Melatonin in Humans. *Chronobiology International*, 23(1–2), 403–412.

Martin, J. S., Hébert, M., Ledoux, E., Gaudreault, M., & Laberge, L. (2012). Relationship of chronotype to sleep, light exposure, and work-related fatigue in student workers. *Chronobiology International*, 29(3), 295–304.

Martinez-Nicolas, A., Guaita, M., Santamaría, J., Montserrat, J. M., Rol, M. Á., & Madrid, J. A. (2017). Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep disordered breathing: The effect of CPAP. *Sleep*.

Martinez-Nicolas, A., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2014). Day–night contrast as source of health for the human circadian system. *Chronobiology International*, 31(3), 382–393.

Martinez-Nicolas, A., Ortiz-Tudela, E., Madrid, J. A., & Rol, M. A. (2011). Crosstalk between environmental light and internal time in humans. *Chronobiology International*, 28(7), 617–29. <https://doi.org/10.3109/07420528.2011.593278>

McIntyre, I.M.; Norman, T.R.; Burrows, G.D.; Armstrong, S.M. Human melatonin suppression by light is intensity dependent. *J. Pineal Res.* 1989, 6, 149–156.

Megdal, S. P., Kroenke, C. H., Laden, F., Pukkala, E., & Schernhammer, E. S. (2005). Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)*, 41(13), 2023–32.

Mendoza J. (2007). Circadian clocks: Setting time by food. *J Neuroendocrinol.* 19:127-37.

Mistlberger, R. E., Yamazaki, S., Pendergast, J. S., Landry, G. J., Takumi, T., & Nakamura, W. (2008). Comment on “Differential rescue of light- and food-entrainable circadian rhythms”. *Science (New York, N.Y.)*, 322(5902), 675; author reply 675.

Moore, R.Y. Neural control of the pineal gland. *Behav. Brain Res.*(1996), 73, 125–130.

Moore, R.Y.; Eichler, V.B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res.*(1972), 42, 201–206.

Morgenthaler, T.I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, N.N., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson, A.L., Kapur, V., Maganti, R., Owens, J., Pancer, J., Swick, T.J., Zak, R., (2007). Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep (Rochester)* 30, 1445–1459.

Mormont, M. C., Waterhouse, J., Bleuzen, P., Giacchetti, S., Jami, A., Bogdan, A., ... Lévi, F. (2000). Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clinical Cancer Research (Vol. 6)*. 3038–3045.

Morris, C.J., Aeschbach, D., Scheer, F.A.J.L., 2012. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349, 91–104.

Ortiz-Tudela, E., Bonmatí-Carrión, M. D. L. Á., De la Fuente, M., & Mendiola, P. (2012). [Chronodisruption and ageing]. *Revista Española de Geriatria Y Gerontología*, 47(4), 168–73.

Ortiz-Tudela, E., Innominato, P. F., Rol, M. A., Lévi, F., Madrid, J. A., Swaab, D., Lévi, F. (2016). Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer*, 16(1), 285.

Ortiz-Tudela, E., Martinez-Nicolas, A., Campos, M., Rol, M. Á., & Madrid, J. A. (2010). A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (TAP) to

evaluate circadian system status in humans. *PLoS Computational Biology*, 6(11), e1000996. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000996>

Ortiz-Tudela, E., Martínez-Nicolas, A., Díaz-Mardomingo, C., García-Herranz, S., Pereda-Pérez, I., Valencia, A., ... Rol, M. A. (2014). The Characterization of Biological Rhythms in Mild Cognitive Impairment.

Ortiz-Tudela, E.; Iurisci, I.; Beau, J.; Karaboue, A.; Moreau, T.; Rol, M.A.; Madrid, J.A.; Lévi, F.; Innominato, P.F. The circadian rest-activity rhythm, a potential safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy. *Int. J. Cancer* 2014, 134, 2717–2725.

Pace-Schott, E.F., Spencer, R.M.C., 2011. Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Prog. Brain Res.* 191, 75–89.

Pandi-Perumal, S.R., Srinivasan, V., Maestroni, G.J.M., Cardinali, D.P., Poeggeler, B., Hardeland, R., 2006. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J.* 273, 2813–38.

Pevet P & Challet E. (2011). Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris.* 105: 170-182.

Pittendrigh CS. (1954). On temperature independence in the clock-system controlling emergence time in *Drosophila*. *Proc Nat Acad Sci.* 40:1018-29.

Pittendrigh CS. (1958). Perspectives in the study of biological clocks. In Buzati Traverso AA (Ed). *Perspectives in Marine Biology*. Berkeley, CA (USA): University of California Press, pp.239-68.

Pittendrigh CS. (1960). Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 25:159-84.

Pittendrigh, C.S., Daan, S., 1976. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents - V. Pacemaker Structure: A Clock for All Seasons. *J. Comp. Physiol.* ? A 106, 333–355.

Pollak, C.P., Tryon, W.W., Nagaraja, H., Dzwonczyk, R., 2001. How accurately does wrist actigraphy identify the states of sleep and wakefulness? *Sleep (Rochester)* 24, 957–965.

Postnova, S., Robinson, P. A., & Postnov, D. D. (2013). Adaptation to Shift Work: Physiologically Based Modeling of the Effects of Lighting and Shifts' Start Time. *PLoS ONE*, 8(1).

Ramsey, K.M.; Yoshino, J.; Brace, C.S.; Abrassart, D.; Kobayashi, Y.; Marcheva, B.; Hong, H.-K.; Chong, J.L.; Buhr, E.D.; Lee, C.; et al. Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science* 2009, 324, 651–654.

Randler, C. (2008). Morningness-eveningness, sleep-wake variables and big five personality factors. *Personality and Individual Differences*, 45(2), 191–196.

Rasch, B., Born, J., 2013. About sleep's role in memory. *Physiol. Rev.* 93, 681–766.

Rebecca Henderson, Adam B. Jaffe, & Manuel Trjtenberg. (1995). Universities as a source of commercial technology: detailed analysis of university patenting, 1965-1988 (No. 5068). Cambridge.

Refinetti, R., 2010. *Circadian Physiology, Second Edition* (Google eBook). CRC Press.

Reiter RJ. (1995). Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: Antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol.* 16:383-415.

Reiter, R. J., Tan, D., Korkmaz, A., Erren, T. C., Piekarski, C., Tamura, H., & Manchester, L. C. (2007). Light at Night , Chronodisruption , Melatonin Suppression , and Cancer Risk : A Review, 13(4), 303–328.

Reiter, R., Tan, D., SanchezBarcelo, E., Mediavilla, M., Gitto, E., & Korkmaz, A. (2011). Circadian mechanisms in the regulation of melatonin synthesis: disruption with light at night and the pathophysiological consequences. *Journal of Experimental and Integrative Medicine*, 1(1), 13.

Robles, M.S.; Boyault, C.; Knutti, D.; Padmanabhan, K.; Weitz, C.J. Identification of RACK1 and protein kinase Calpha as integral components of the mammalian circadian clock. *Science* (2010), 327, 463–466.

Roenneberg, T., Kantermann, T., Juda, M., Vetter, C., Allebrandt, K. V, (2013). Light and the human circadian clock. *Handb. Exp. Pharmacol.* 311–31.

Roenneberg, T., Kuehnle, T., Juda, M., Kantermann, T., Allebrandt, K., Gordijn, M., Mellow, M., (2007). Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med. Rev.* 11, 429–438.

Sadeh, A., & Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 113–24.

Sarabia, J. a, Rol, M. a, Mendiola, P., & Madrid, J. a. (2008). Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiology & Behavior*, 95(4), 570–80.

Schernhammer, E. S., Kroenke, C. H., Laden, F., & Hankinson, S. E. (2006). Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 17(1), 108–111.

Schernhammer, E. S., Laden, F., Speizer, F. E., Willett, W. C., Hunter, D. J., Kawachi, I., & Colditz, G. a. (2001). Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(20), 1563–8.

Schernhammer, E. S., Speizer, F. E., Walter, C., Hunter, D. J., Fuchs, C. S., & Colditz, G. A. (2003). Brief Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses ' Health Study, 95(11), 825–828.

Silber, M.H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M.H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M.M., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Keenan, S.A., Kryger, M.H., Penzel, T., Pressman, M.R., Iber, C., 2007. The visual scoring of sleep in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 3, 121–31.

Skene DJ. (2003). Optimization of light and melatonin to phase shift human circadian rhythms. *J Neuroendocrinol.* 15:438-41.

Smith KA, Schoen MW, Czeisler CA. (2004). Adaptation of human pineal melatonin suppression by recent photic history. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:3610-4.

Smith, C. S., Reilly, C., & Midkiff, K. (1989). Evaluation of three circadian rhythm questionnaires with suggestions for an improved measure of morningness. *Journal of Applied Psychology*, 74(5), 728–738.

Stevens, R. G. (1987). Electric power use and breast cancer: a hypothesis. *American Journal of Epidemiology*, 125(4), 556–561.

Stokkan, K. A., Yamazaki, S., Tei, H., Sakaki, Y., & Menaker, M. (2001). Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5503), 490–493.

Stratmann, M.; Schibler, U. Properties, entrainment, and physiological functions of mammalian peripheral oscillators. *J. Biol. Rhythm.* 2006, 21, 494–506.

Teclemariam-Mesbah R, Ter Host GJ, Postema F, Wortel J, Buijs RM. (1999). Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol.* 406:171-82.

Thapan, K.; Arendt, J.; Skene, D.J. An action spectrum for melatonin suppression: Evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J. Physiol.* 2001, 535, 261–267.

Thorpy, M., Chesson, A., Derderian, S., Kader, G., Millman, R., 1995. Practice parameters for the use of actigraphy in the clinical assessment of sleep disorders. American Sleep Disorders Association. *Sleep* 18, 285–7.

Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews.* 2006.

Touitou, Y., & Haus, E. (Eds.). (1992). *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Urbán, R., Magyaródi, T., & Rigó, A. (2011). Morningness-Eveningness, Chronotypes and Health-Impairing Behaviors in Adolescents. *Chronobiology International*, 28(3), 238–247.

Van Someren, E. J. W., & Riemersma-Van Der Lek, R. F. (2007). Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Medicine Reviews*, 11(6), 465–84.

Van Someren, E.J.W., (2004). Sleep propensity is modulated by circadian and behaviorinduced changes in cutaneous temperature. *J. Therm. Biol.* 29, 437–444.

Van Someren, E.J.W., (2006). Mechanisms and functions of coupling between sleep and temperature rhythms. *Prog. Brain Res.* 153, 309–324.

Van Someren, E.J.W.; Riemersma-van Der Lek, R.F. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med. Rev.* (2007), 11, 465–484.

Viswanathan, A. N., Hankinson, S. E., & Schernhammer, E. S. (2007). Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Research*, 67(21), 10618–10622.

Wakamura, T., & Tokura, H. (2001). Influence of bright light during daytime on sleep parameters in hospitalized elderly patients. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, 20(6), 345–51.

Waterhouse J, DeCoursey PJ. (2004). The relevance of circadian rhythms for human welfare. In Dunlap JC, Loros JJ, & DeCoursey PJ (Eds). *Chronobiology: Biological Timekeeping*. Sunderland, MA (USA): Sinauer Associates, pp. 325-56.

Waterhouse J, Kao S, Weinert D, Edwards B, Atkinson G, Reilly T. (2005). Measuring phase shifts in humans following a simulated time-zone transition: agreement between constant routine and purification methods. *Chronobiol Int.* 22:829-58.

Waterhouse, J., Reilly, T., Atkinson, G., & Edwards, B. (2007). Jet lag: trends and coping strategies. *Lancet*.

Winget, C. M., DeRoshia, C. W., Markley, C. L., & Holley, D. C. (1984). A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 55(12), 1085–1096.

Winget, C. M., Vernikos-Danellis, J., Cronin, S. E., Leach, C. S., Rambaut, P. C., & Mack, P. B. (1972). Circadian rhythm asynchrony in man during hypokinesia. *Journal of Applied Physiology*, 33, 640–643.

Wirz-Justice, A. (1986). Light Therapy for Depression: Present Status, Problems, and Perspectives. *Psychopathology*, 19(2), 136–141.

Wittmann, M., Dinich, J., Merrow, M., & Roenneberg, T. (2006). Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiology International*, 23(1–2), 497–509.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M.J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., Christensen, Zeitzer, J.M., 2013. Control of sleep and wakefulness in health and disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 119, 137–54.

Zhou, Q.-Y.; Cheng, M.Y. Prokineticin 2 and circadian clock output. *FEBS J.* 2005, 272, 5703–5709.

Zornoza-Moreno, M.; Fuentes-Hernández, S.; Sánchez-Solis, M.; Rol, M.Á.; Larqué, E.; Madrid, J.A. Assessment of circadian rhythms of both skin temperature and motor activity in infants during the first 6 months of life. *Chronobiol. Int.* 2011, 28, 330–337.

ANEXOS

Anexos

Producción científica obtenida de la presente tesis doctoral

Publicaciones

Nurses' sleep quality, work environment and quality of care in the Spanish National Health System: observational study among different shifts. Gómez-García, T., Ruzafa-Martínez, M., Fuentelsaz-Gallego, C., Madrid, J. A., Rol, M. A., Martínez-Madrid, M. J., Moreno-Casbas, T. (2016). *BMJ Open*, 6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012073>

Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. Bonmati-Carrion MA, Argüelles R, Martinez-Madrid MJ, Reiter RJ, Hardeland R, Rol MA, Madrid JA. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014, 15(12), 23448-23500

Cronodisrupción y trabajo a turnos. Martínez-Madrid, MJ., Moreno-Casbas, MT., Rol, MA. *Revista Eubacteria*, 2015, 33.

Comunicaciones en Congresos

IMFAR Annual Meeting. San Francisco (2017)

Pura Ballester Navarro, María José Martínez Madrid, Auxiliadora Javaloyes Sanchís , Noemí Fernández Cogollor, Pilar Gázquez Galera, Ana M Peiró Peiró. *Chronobiology in adulthood Autism Spectrum Disorder*.

23rd Congress of the ESRS. Bologna (2016)

Performance of a vestibular and massage intervention method for sportsmen suffering of sleep deficit. Cardiovascular response, Reaction time, Motivation and Sleep Quality effects. T. Zamora, I. Nebot, C. Pérez-Encinas, G. Pin, M.J. Martinez

XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. Valladolid (2016)

Martínez-Madrid MJ, Ballester-Navarro P, Martínez-Saíto E, Javaloyes-Sanchís A, Hernández Blasco L, Pérez-Martín A, Peiró AM. Sueño, trastorno del espectro autista y patrón de exposición a la luz. (Póster)

XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. Valladolid (2016)

Martínez-Madrid MJ, Gómez-García T, Moreno-Casbas MT, Campos M, Madrid JA, Rol de Lama MA. Asociación entre los ritmos de exposición a la luz y temperatura distal en personal de enfermería sometido a turnos de trabajo. (Comunicación Oral)

XXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. Valladolid (2016)

Martínez-Madrid MJ, Martínez-Nicolás A, Garatachea N, Mayolas C, Gómez E, Madrid JA, Rol De Lama MA. Longevidad y sistema circadiano: Centenarios. (Comunicación Oral)

Congreso Iberoamericano de Docencia. Murcia (2016)

Martínez-Nicolás A, Lucas-Sánchez A, Bonmatí-Carrión MA, Martínez-Madrid MJ, Blázquez-Manzanera A, Madrid-Pérez JA, Rol de Lama MA. El trabajo científico como método de enseñanza.

Congreso ARVO. Seattle (2016)

Vidal K, Duque-Chica G, Nagy B, Martínez-Madrid MJ, Hidalgo P, Moura AL, Paranhos A, Rol de Lama M, Madrid JA., Ventura D. Evidence of circadian biological rhythm alteration in glaucoma patients. (Poster).

XIX Encuentro Internacional de Investigación en Cuidados Cuenca (Noviembre 2015)

T. Gómez-García, MT. Moreno-Casbas, S. Esteban-Sepúlveda, C. Fuentelsaz-Gallego, A. Otero-Fernández, M. Ruzafa-Martínez, MJ. Martínez-Madrid, por el Grupo SYCE. Diferencias en las tareas realizadas por los profesionales de enfermería en el ámbito hospitalario (2009 vs 2013). (Póster).

20th International Conference of the Association of Psychology and Psychiatry for Adults and Children (Mayo 2015)

Ballester, P, Martínez-Madrid, MJ, Javaloyes, A, Gázquez, P, Hernández, L, Peiró, AM. Agomelatine effectiveness in sleep disturbances in autism spectrum disorder. (Póster).

XXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. Lérida (Marzo 2015)

Martínez-Madrid, MJ, Madrid-Pérez, JA. Morales-Nicolás, A, Campos, M, Rol, M. Desarrollo de una aplicación para la mejora del ritmo circadiano de sueño-vigilia. (Póster).

18th International Nursing Research Conference. Vitoria (Noviembre 2014)

Martínez-Madrid, MJ, Rol, MA, Moreno-Casbas, MT, López-Iborra, L, Heredia-Reina, MP, Alonso-Poncelas, E, Santos-Serrano, R, Madrid, JA, Por el grupo RETICEF-SYCE. Trabajo a turnos. Influencia sobre la cronodisrupción en el personal de enfermería. (Comunicación Oral).

XXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Sueño. San Sebastián. (Abril 2014)

Martínez-Madrid, MJ, Madrid-Pérez, JA, Rol, MA. Evaluación de la cronodisrupción en función del cronotipo en humanos utilizando monitorización circadiana ambulatoria. (Póster).

6ª Reunión Nacional Sociedad Española de Medicina Geriátrica. Pamplona. (Abril 2014)

Martínez-Madrid, MJ, Madrid, JA, Moreno-Casbas, MT, Gomez-García, T, Rol, MA. Trabajo a turnos y envejecimiento. (Póster).

III Congreso de docentes de Ciencias. Madrid. (Marzo 2014).

Martínez-Madrid, MJ, Martínez-Madrid, I. La Cronobiología: una herramienta para entender las ciencias. (Comunicación Oral).

Congreso Internacional de Innovación Docente. Murcia. (Febrero 2014)

Martínez-Madrid,MJ, Madrid-Pérez, JA, Mulero-Cánovas, J. La Cronobiología: una herramienta de apoyo a la docencia. (Comunicación Oral).

5th World Congress on Sleep Medicine. Valencia. (Septiembre 2013)

Martínez-Madrid, MJ, Rol, MA, Gómez-García, T, Fuentelsaz-Gallego, C, Madrid-Pérez, JA. Influence of Shift work Schedule on Circadian Disruption in Nursing Staff. (Poster).

5th World Congress on Sleep Medicina. Valencia. (Septiembre 2013)

Martínez-Madrid, MJ, Campos, M, Madrid-Pérez, JA, Rol, MA, Moreno-Casbas, T. The Challenge of Chronodisruption assessment. The case of nursing staff shift workers. (Poster).

Participación en Proyectos de Investigación

Funcionamiento del sistema circadiano, entorno laboral y la organización de la provisión de cuidados de enfermería en hospitales del Sistema Nacional de Salud. Universidad de Murcia y empresa Cronobiotech

RED TEMÁTICA DE INVESTIGACIÓN COOPERATIVA EN ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD. Universidad de Murcia

Patentes

1. AUTORES: MADRID PEREZ; J. A.; ROL DE LAMA; M. A.; CAMPOS MARTINEZ; M.; MARTINEZ MADRID MJ.; MORALES A.

Título de la Obra: KronoHelper. Clase de Obra: Aplicación para móvil FECHA DE REGISTRO: 04/05/2015 Nº de asiento registral: 08/2015/327

2. AUTORES: MADRID PÉREZ JA, MARTÍNEZ MADRID MJ, CAMPOS MARTÍNEZ M, RODRÍGUEZ MORILLA B, MORENO CASBAS MT, ROL DE LAMA MA.

Título de la Obra: Test de los tres tiempos, 3T(imes) test. Clase de Obra: Literaria (Científica) FECHA DE REGISTRO: 12/07/2016 Nº de asiento registral: MU-555-2016

Anexo 1



DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña de años de edad y con DNI nº, manifiesto que he sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la toma de datos de temperatura periférica y de cortisol en saliva para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación titulado: **“Relación del ritmo de temperatura periférica y cortisol con el ejercicio físico regular en individuos jóvenes”**

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos de acuerdo con lo que dispone la Ley Orgánica Reguladora de esta materia y no serán usados sin mi consentimiento previo.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que la toma de muestras tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Murcia, a 9 de Marzo de 2011

Fdo. D/Dña

Anexo 2

VERSIÓN CASTELLANA DEL CUESTIONARIO DE MATUTINIDAD-VESPERTINIDAD DE HORNE Y ÖTSBERG.

INSTRUCCIONES.

- Antes de contestar cada pregunta léala atentamente, por favor.
- Conteste a todas las preguntas.
- Conteste las preguntas consecutivamente una tras otra.
- Debe contestar cada pregunta independientemente de las demás. No vuelva atrás para verificar sus respuestas.
- Todas las preguntas contienen respuestas preestablecidas. En cada pregunta ponga una cruz al lado de una sola respuesta. Algunas preguntas muestran una escala, en este caso ponga una cruz en el lugar apropiado de la escala.
- Conteste con toda sinceridad. Tanto las respuestas como los resultados se mantendrán en estricta reserva.
- Si lo desea, puede escribir comentarios en el espacio existente debajo de cada pregunta.

1. Si sólo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te levantarías?
 - 5 Entre las 5 y 6: 30 de la mañana.
 - 4 Ente las 6:30 y las 8.
 - 3 Entre las 8 y 9:30 de la mañana.
 - 2 Entre las 9:30 y 11 de la mañana.
 - 1 Entre las 11 y las 12.

2. Si sólo pensaras en cuando te sentirías mejor y fueras totalmente libre de planificarte el día. ¿A qué hora te acostarías?
 - 5 A las 8 - 9p.m.
 - 4 A las 9-10:30 p.m.
 - 3 A las 10:30-12:30 p.m.
 - 2 A las 12:30 1:30 p.m.
 - 1 A las 1:30-3 p.m.

3. Para levantarte por la mañana a una hora específica. ¿Hasta qué punto necesitas que te avise el despertador?
 - 4 No lo necesito.
 - 3 Lo necesito poco.
 - 2 Lo necesito bastante.
 - 1 Lo necesito mucho.

4. En circunstancias ambientales normales. ¿Qué tal te resulta levantarte por las mañanas?

- 1 Nada fácil.
- 2 No muy fácil.
- 3 Bastante fácil.
- 4 Muy fácil.

5. Una vez levantado por las mañanas. ¿Qué tal te encuentras durante la primera media hora?

- 1 Nada alerta.
- 2 Poco alerta.
- 3 Bastante alerta.
- 4 Muy alerta.

6. Una vez levantado por las mañanas. ¿Cómo es tu apetito durante la primera media hora?

- 1 Muy escaso.
- 2 Bastante escaso.
- 3 Bastante bueno.
- 4 Muy bueno.

7. Una vez levantado por las mañanas. ¿Qué tal te sientes durante la primera media hora?

- 1 Muy cansado.
- 2 Bastante cansado.
- 3 Bastante descansado.
- 4 Muy descansado.

8. Cuando no tienes compromisos al día siguiente. ¿A qué hora te acuestas en relación con tu hora habitual?

- 4 Raramente o nunca más tarde.
- 3 Menos de 1 hora más tarde.
- 2 De 1 a 2 horas más tarde.
- 1 Más de 2 horas más tarde.

9. Has decidido hacer un poco de ejercicio físico. Un amigo te propone hacerlo una hora dos veces por semana y según él la mejor hora sería de 7 a 8 de la mañana. ¿Cómo crees que te encontrarías?

- 4 Estaría en buena forma.
- 3 Estaría en una forma aceptable.
- 2 Me resultaría difícil.
- 1 Me resultaría muy difícil.

10. ¿A qué hora de la noche te sientes cansado y como consecuencia necesitas dormir?

- 5 A las 8-9 p.m.
 - 4 A las 9-10:30 p.m.
 - 3 A las 10:30 pm -12:30 am
 - 2 A la 1-2 am.
 - 1 A las 2-3 am.
11. Quieres estar en tu punto máximo de rendimiento para una prueba de dos horas que va a ser mentalmente agotadora. Siendo totalmente libre de planificar el día y pensando sólo en cuando te sentirías mejor. ¿Qué horario elegirías?
- 6 De 8 a 10 de la mañana.
 - 4 De 11 de la mañana a 1 del mediodía.
 - 2 De 3 a 5 de la tarde.
 - 1 De 7 de la tarde a 9 de la noche.
12. Si te acostaras a las 11 de la noche. ¿Qué nivel de cansancio notarías?
- 0 Ningún cansancio.
 - 2 Algún cansancio.
 - 3 Bastante cansancio.
 - 5 Mucho cansancio.
13. Por algún motivo te has acostado varias horas más tarde de lo habitual, aunque al día siguiente no has de levantarte a ninguna hora en particular. ¿Cuándo crees que te despertarías?
- 4 A la hora habitual y ya no dormiría más.
 - 3 A la hora habitual y luego dormiría.
 - 2 A la hora habitual y volvería a dormirme.
 - 1 Más tarde de lo habitual.
14. Una noche tienes que permanecer despierto de 4 a 6 de la madrugada debido a una guardia nocturna. Sin tener ningún compromiso al día siguiente, ¿qué preferirías?
- 1 No acostarme hasta pasada la guardia.
 - 2 Echar un sueñecito antes y dormir después.
 - 3 Echar un buen sueño antes y un sueñecito después.
 - 4 Hacer toda la dormida antes de la guardia.
15. Tienes que hacer dos horas de trabajo físico pesado. Eres totalmente libre para planificarte el día. Pensando sólo en cuando te sentirías mejor, ¿qué horario escogerías?
- 4 De 8 a 10 de la mañana.
 - 3 De 11 de la mañana a 1 del mediodía.
 - 2 De 3 a 5 de la tarde.
 - 1 De 7 de la tarde a 9 de la noche.

16. Has decidido hacer ejercicio físico intenso. Un amigo te sugiere practicar una hora dos veces por semana de 10 a 11 de la noche. ¿Cómo crees que te sentaría?
- 1 Estaría en buena forma.
 - 2 Estaría en una forma aceptable.
 - 3 Me resultaría difícil.
 - 4 Me resultaría muy difícil.
17. Imagínate que puedes escoger tu horario de trabajo. Supón que tu jornada es de CINCO horas (incluyendo los descansos) y que tu actividad es interesante y remunerada según tu rendimiento. ¿Qué CINCO HORAS CONSECUTIVAS seleccionarías? ¿Empezando en qué hora?



Considera la casilla marcada más a la derecha para escoger entre los siguientes rangos

- 1 Entre las 12 p.m. y las 3 a.m.
 - 5 Entre las 3 a.m. y las 7 a.m.
 - 4 A las 7.
 - 3 Entre las 8 a.m. y la 1 p.m.
 - 2 Entre la 1 p.m. y las 5 p.m.
 - 1 Entre las 5 p.m. y las 12 p.m.
18. ¿A qué hora del día crees que alcanzas tu cota máxima de bienestar?
- 1 Entre las 12 p.m. y las 4 a.m.
 - 5 Entre las 4 a.m. y las 7 a.m.
 - 4 Entre las 7 a.m. y las 9 a.m.
 - 3 Entre las 9 a.m. y las 4 p.m.
 - 2 Entre las 4 p.m. y las 9 p.m.
 - 1 Entre las 9 p.m. y las 12 p.m.
19. Se habla de personas de tipo matutino y vespertino. ¿Cuál de estos tipos te consideras ser?
- 6 Un tipo claramente matutino.
 - 4 Un tipo más matutino que vespertino.
 - 2 Un tipo más vespertino que matutino.
 - 0 Un tipo claramente vespertino.

Suma los puntos que figuran al lado de la casilla y consulta a qué carácter corresponde la puntuación total.

Puntuación	Carácter
70-86	Matutinidad extrema
59-69	Matutinidad moderada
42-58	Indefinido
31-41	Vespertinidad moderada
16-30	Vespertinidad extrema

Nota: Los valores numéricos que caracterizan cada cronotipo se han definido para una población nórdica.

Anexo 3

CUESTIONARIO CRONOTIPO MUNICH

DÍAS LABORABLES



1. Me acuesto a las horas



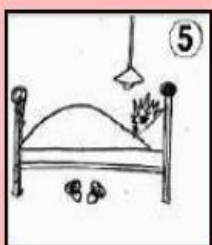
2. ¡Tenga en cuenta que algunas personas permanecen despiertas algún tiempo cuando están en la cama!



3. En realidad estoy listo/a para dormirme a las horas



4. Necesito ... minutos para conciliar el sueño



5. Me despierto a las horas

- a. Con despertador
- b. Sin despertador

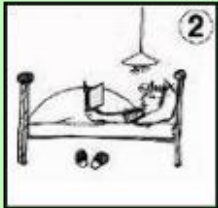


6. Me levanto después de ... minutos

DÍAS NO LABORABLES



1. Me acuesto a las ...:... horas.



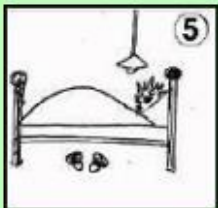
2. ¡Tenga en cuenta que algunas personas permanecen despiertas algún tiempo cuando están en la cama!



3. En realidad estoy listo para dormirme a las ...:... horas.



4. Necesito ... minutos para conciliar el sueño



5. Me despierto a las ...:... horas:

a. Con despertador

b. Sin despertador



6. Me levanto después de ... minutos

Anexo 4

Diario de sueño y comidas

Nombre: _____ Edad: _____ Estatura: _____ Peso: _____

Día de la semana															
Fecha (dd/mm/aa)															
Despertar															
Levantarse de la cama¹															
Primer contacto con otra persona²															
Comienzo de la actividad³															
Desayuno															
Comida															
Inicio siesta															
Final siesta															
Cena															
Acostarse en la cama⁴															
Dormir															
Otros periodos de sueño															
Actividad intensa o ejercicio⁵															
Observaciones⁶															

Importante, si no está seguro/a de la hora de levantarse o de acostarse, mejor dejarlo en blanco.

Anexo 5

REGISTRO GENERAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Según lo dispuesto en la Ley de Propiedad Intelectual (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril), quedan inscritos en este Registro los derechos de propiedad intelectual en la forma que se determina seguidamente:

NÚMERO DE ASIENTO REGISTRAL 08 / 2015 / 327

Título: KRONOHELPER

Objeto de propiedad intelectual: Código fuente, ejecutable y memoria

Clase de obra: Programa de ordenador

PRIMERA INSCRIPCIÓN

Autor/es y titular/es originarios de derechos

- **Apellidos y nombre:** MADRID PEREZ, Juan Antonio
Nacionalidad: ESP **D.N.I./N.I.F./Pasaporte:** 22926115-Z
Parte de la obra de la que es autor: 20%
- **Apellidos y nombre:** ROL DEL AMA, Ángel
Nacionalidad: ESP **D.N.I./N.I.F./Pasaporte:** 05204507-K
Parte de la obra de la que es autor: 20%
- **Apellidos y nombre:** CAMPOS MARTÍNEZ, Manuel
Nacionalidad: ESP **D.N.I./N.I.F./Pasaporte:** 34822542-J
Parte de la obra de la que es autor: 20%
- **Apellidos y nombre:** MORALES NICOLAS, Antonio
Nacionalidad: ESP **D.N.I./N.I.F./Pasaporte:** 48485751-A
Parte de la obra de la que es autor: 20%
- **Apellidos y nombre:** MARTÍNEZ MADRID, María José
Nacionalidad: ESP **D.N.I./N.I.F./Pasaporte:** 23043755-D
Parte de la obra de la que es autor: 20%

Transmisión de derechos

- **Titular cesionario:** UNIVERSIDAD DE MURCIA
Nacionalidad: ESP **D.N.I./N.I.F./Pasaporte:** Q-3018001-B

Es titular de los derechos por mediar relación laboral, en la naturaleza y condiciones que se expresan a continuación:

Derechos cedidos: Derechos de explotación

Modalidades cedidas: Exclusiva e indefinida

Ámbito territorial: Mundial

Condición de la cesión: para la actividad habitual del empresario

Caracter de la cesión: Exclusiva

• **Cedente:** MADRID PEREZ, Juan Antonio

Nacionalidad: ESP

D.N.I./N.I.F./Pasaporte: 22926115-Z

• **Cedente:** ROL DEL AMA, Ángel

Nacionalidad: ESP

D.N.I./N.I.F./Pasaporte: 05204507-K

• **Cedente:** CAMPOS MARTÍNEZ, Manuel

Nacionalidad: ESP

D.N.I./N.I.F./Pasaporte: 34822542-J

• **Cedente:** MORALES NICOLAS, Antonio

Nacionalidad: ESP

D.N.I./N.I.F./Pasaporte: 48485751-A

• **Cedente:** MARTÍNEZ MADRID, María José

Nacionalidad: ESP

D.N.I./N.I.F./Pasaporte: 23043755-D

Extracto: Adjunta declaración de vinculación laboral con la UMU para cada uno de los autores.

Datos de la solicitud

Núm. solicitud: MU-0327-2015

Fecha de presentación y efectos: 04/05/2015 **Hora:** 12:40

Observaciones

Todos los derechos reservados

En Murcia, a veintinueve de julio de dos mil quince



