



- REVISTA DE -

# MEDICINA DE LABORATORIO

**El valor del tiempo en la  
preanalítica. Cronobiología y  
Laboratorio Clínico**

**The value of time in preanalytics.  
Chronobiology and Clinical  
Laboratory**

10.20960/revmedlab.00237

11/27/2024

## 00237 Revisión

### **El valor del tiempo en la preanalítica. Cronobiología y Laboratorio Clínico**

*The value of time in preanalytics. Chronobiology and Clinical Laboratory*

María-Carmen Lorenzo-Lozano<sup>1,2</sup>, María-Elena Poveda-Gálvez<sup>2,3</sup>,  
Aurora-María López-Martos<sup>2</sup>, Alfonso-Luís Blázquez-Manzanera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica y Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Toledo. Toledo. <sup>2</sup>Grupo Español de Investigación en Ritmos Biológicos y Medicina de Laboratorio. CronoBioLab. <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General de Villarrobledo. Villarrobledo, Albacete

Recibido: 30/10/2024

Aceptado: 04/11/2024

Correspondencia: Aurora María López Martos. Grupo Español de Investigación en Ritmos Biológicos y Medicina de Laboratorio. CronoBioLab. Toledo

e-mail: aurora.lopez.martos@gmail.com

*Contribución de los autores: A. L. B. M. diseñó y supervisó la revisión. Todos los autores participaron en la redacción y revisión del artículo y aprobaron la versión final del manuscrito.*

*Conflicto de intereses: todos los autores han contribuido intelectualmente en el trabajo y reúnen las condiciones de autoría, aprobando la versión final del mismo. No presentan conflicto de interés alguno.*

*Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

## **RESUMEN**

La cronobiología estudia la variación de los procesos fisiológicos según la hora del día. Actualmente, en el Laboratorio Clínico, sólo se estudian algunos biomarcadores según su variación temporal. Su incorporación puede ayudar a la interpretación de sus resultados orientados a una medicina más personalizada. Uno de los mayores retos es la recolección de datos durante 24 horas, es complicado para los pacientes y costoso. Sin embargo, cada día es más fácil registrar informáticamente la hora exacta de la extracción de muestras. Esto permite realizar estudios poblacionales que ayuden a interpretar la fluctuación intradía de biomarcadores y comprender cada proceso fisiopatológico.

**Palabras clave:** Cronobiología. Laboratorio Clínico. Ritmos circadianos. Biomarcadores.

## **ABSTRACT**

Chronobiology studies the variation of physiological processes according to the time of day. Currently, in clinical laboratories, only a few biomarkers are studied based on their temporal variation. Their incorporation can aid in the interpretation of results aimed at more personalized medicine. One of the biggest challenges is the collection of data over 24 hours, which is complicated for patients and costly. However, it is becoming increasingly easier to electronically record the exact time of sample collection. This allows for population studies that help interpret the intraday fluctuation of biomarkers and understand each pathophysiological process.

**Keywords:** Chronobiology. Clinical Laboratory. Circadian rhythm.

Biomarkers.

## **INTRODUCCIÓN**

Cualquier proceso fisiológico está sometido a una marcada variación temporal que ha servido como mecanismo de anticipación a los cambios ambientales. Desde el ciclo sueño-vigilia, los horarios de alimentación o ciclos reproductores, hay un sinnúmero de procesos en el organismo que presentan un patrón cíclico con frecuencias de tiempo determinadas (1). La Cronobiología es la ciencia que estudia estos cambios, su origen y las consecuencias sobre la salud debido a su alteración.

Cada vez son más las especialidades médicas que tienen en cuenta estas variaciones tanto en el diagnóstico como en los tratamientos. La Cronofarmacología está ampliamente extendida en la Cardiología o la Oncología (2,3). Sin embargo, en el Laboratorio Clínico queda mucho camino por recorrer en ese sentido, a pesar de tener en cuenta diferentes valores de referencia según fases temporales en algunos parámetros.

Tradicionalmente las analíticas programadas se hacen siempre en unas determinadas condiciones preanalíticas entre las que se encuentra la hora de la toma de muestra. El Grupo Europeo para la Variación Biológica (*Working Group of Biological Variability [WG-BV]*) incluye en su estudio *Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist* (BIVAC) la hora de toma de muestra como uno de los ítems de calidad (4). Sin embargo, no se sabe con certeza cómo influye la hora del día en las variaciones de concentración de los analitos.

Aunque se ha descrito que algunos analitos presentan grandes amplitudes en sus concentraciones según las oscilaciones temporales, la mayoría de los biomarcadores tienen un ritmo como consecuencia de la actividad circadiana del cuerpo, lo que actualmente no se tiene en consideración. Conocer estas oscilaciones implementaría una mejora en el diagnóstico y el tratamiento de la

patología (5).

## **LA HORA EN LA VARIACIÓN BIOLÓGICA**

En el Laboratorio Clínico, la variación biológica (VB) ha sido una fuente de incertidumbre. Podemos definirla como aquellas fluctuaciones fisiológicamente normales de biomarcadores que son independientes de factores preanalíticos y analíticos (6). Esta variación puede ser intra e interindividual.

En el año 2018, el WG-BV, promovido por la *European Federation of Clinical Chemistry and Medicine of Laboratory* (EFLM) publicó un metaanálisis sobre VB que incluía 14 ítems de calidad con el fin de estandarizar los numerosos estudios de VB publicados hasta ese momento (4). Concretamente, el ítem 2 hace referencia al capítulo de sujetos y muestras e incluye la hora de recogida como factor a tener en cuenta. La inmensa mayoría de estudios aportan los datos recogidos en la primera hora de la mañana, concretamente 8:00-10:00 horas (7). De esta forma, se estandarizan todos los valores en esa franja horaria, pero perdemos el conocimiento de sus posibles oscilaciones rítmicas.

La Cronobiología puede ayudar a conocer si hay una variación intraindividual temporal y cíclica, en qué grado se presenta y si afecta tanto a los resultados como a su interpretación. El Laboratorio Clínico tiene las herramientas necesarias para ayudar a tal fin, ya que trabaja todas las horas del día al tratarse de uno de los Servicios Centrales de la Asistencia Sanitaria. Además, la mayoría de los sistemas informáticos de laboratorio (LIS) y de Gestión Clínica pueden obtener los datos de la hora de extracción. Generalmente la mayoría de LIS obtienen los registros horarios desde la llegada de la muestra al laboratorio, ya sea por trazabilidad o indicadores de calidad como el tiempo de respuesta, quedando un vacío en la hora exacta de la extracción (8).

## **CRONOBIOLOGÍA: DEFINICIÓN Y CONCEPTOS**

Entendemos por Cronobiología como la ciencia que estudia la variación temporal de todos los procesos fisiológicos, así como las consecuencias sobre la salud debido a su alteración.

Aunque la literatura científica sitúa las primeras observaciones con el francés Jean Jacques d'Ortous de Mairan que describió los movimientos diarios de las hojas de la Mimosa púdica (9), estos cambios cíclicos y temporales vienen siendo descritos desde mucho antes. La civilización egipcia fue la primera en organizar calendarios con días divididos en 24 horas y, en lo que llamaban, 36 decanos, basándose en la observación de patrones repetidos de sus propias funciones vitales. Cada uno de estos decanos tendría una duración de 40 minutos (10). Actualmente se sabe que cada 40-45 minutos se activa la sustancia reticular del bulbo raquídeo, originando una relajación cerebral. Posteriormente médicos griegos como Aristóteles, Hipócrates o Diocles observaron la existencia de ritmo en los ciclos menstruales asociados a fases lunares y ritmos circadianos en los picos febriles.

Fueron encadenándose durante siglos muchos experimentos que evidenciaban estos ritmos en todos los seres vivos. Pero no fue hasta 1960 en el Congreso de *Cold Spring Harbor* (Nueva York) cuando comienza esta disciplina de manera formal y se crea una sociedad científica para su estudio (11). Son considerados los padres de la Cronobiología Jürgen Aschoff y Colin Pittendrigh con numerosos estudios sobre los ritmos circadianos y su forma de estudiarlos.

### **Ritmo biológico: el sistema circadiano**

Entendemos como ritmo, aquellas oscilaciones temporales de un proceso fisiológico que se mantiene en el tiempo y puede ser sincronizado con el medio. El responsable de la generación de cualquier ritmo es el sistema circadiano. Estas variaciones se mantienen constantes en el tiempo y se generan de manera endógena, aunque pueden ser sincronizados por factores externos, siendo el principal la luz solar. Dependiendo de la frecuencia con la

que se repiten, se pueden encontrar tres tipos:

- *Ritmos ultradianos*: presentan una frecuencia de más de un ciclo al día ( $< 20$  horas). Algunos ejemplos son la frecuencia cardiaca y respiratoria o la secreción de algunas hormonas como la corticotropina (ACTH) o el neuropéptido Y.
- *Ritmos circadianos*: son los más abundantes. Se trata de aquellos que presentan un ciclo cada 24 horas ( $> 20$  y  $< 28$  horas). Desde la presión arterial hasta la gran mayoría de magnitudes biológicas se ajustan a este ritmo (tirotropina [TSH], melatonina, cortisol, filtrado glomerular, etc.).
- *Ritmos infradianos*: son aquellos que presentan menos de un ciclo al día ( $> 28$  horas). Los más destacados son los circalunares (periodos de alrededor de 28 días), como el ciclo menstrual y sus hormonas asociadas; circaanuales (periodos de alrededor de 365 días) como algunas hormonas (12) o el estado de ánimo (13); o circaseptanos (periodos de alrededor de 7 días) como el que se da en eventos de epilepsia (14).

Hay que decir que los tipos de ritmos no son excluyentes entre sí. Hay muchos procesos u hormonas que pueden presentar a la vez distintos ritmos. Por ejemplo, el clásico y conocido ritmo circadiano de melatonina también presenta un ritmo estacional, aunque más atenuado (15).

### **Análisis de los ritmos circadianos**

El análisis de los ritmos circadianos no usa la estadística convencional a la que estamos acostumbrados. Son necesarios análisis estadísticos de series temporales.

Podemos encontrar dos tipos: los análisis paramétricos, propuestos por Aschoff (16), y los no paramétricos, propuestos por Pittendrigh (11).

#### ***Métodos paramétricos***

Se basan en el método Cosinor como análisis estadístico, que analiza si la serie de datos se ajusta a una función coseno por el método de

mínimos cuadrados.

Esta función viene definida por tres variables (Fig. 1):

- *Valor medio de la función alrededor del cual oscila la serie de datos:* este valor es conocido como MESOR (del inglés *Midline Estimating Statistic Of Rhythm*). No tiene por qué coincidir con la media de los datos. Las unidades son las mismas que las del mesurando que estamos analizando.
- *Fase:* se trata de un valor temporal. En Cronobiología suelen usarse las unidades de horas y minutos, aunque también pueden ser en radianes o grados. Se diferencia la acrofase, que es el valor temporal donde la función alcanza su valor máximo, y la batifase o nadir, que es el valor temporal donde la función alcanza su valor mínimo. En la función coseno, batifase y acrofase distan alrededor de las 12 horas aproximadamente.
- *Amplitud:* es la diferencia entre el valor máximo/mínimo y el MESOR. Cuanto mayor es la amplitud, el ritmo será más marcado. Las unidades son las mismas que las del parámetro que estemos analizando.

### ***Métodos no paramétricos***

Puede ocurrir que la dispersión de la serie de datos no sea homogénea y el ajuste a un método paramétrico no sea significativo, pero sí exista presencia de ritmo. Un ejemplo serían las concentraciones de melatonina o TSH, que presentan concentrados sus valores máximos en la zona descanso, es decir en las 7-8 horas de la noche, frente a las 16-17 horas de actividad. Se trata de funciones asimétricas que no presentarían un claro ajuste a un coseno por el método Cosinor. En estos casos, hay que aplicar métodos no paramétricos para su análisis. Este método es mucho más complejo y se usan *software* especializados para obtener los diferentes datos estadísticos. Vienen definidos por los siguientes valores (17):

- *Estabilidad interdiaria o IS* (del inglés *interdaily stability*): este

valor informa sobre la regularidad del ritmo en los diferentes días, es decir, la similitud de los patrones entre los diferentes días. Se mueve entre 0 (muy irregular) y 1 (totalmente regular). Un ritmo estable suele encontrarse entre 0,60-0,65.

- *Variabilidad intradiaria o IV* (del inglés *intradaily variability*): este parámetro informa sobre el grado de fragmentación del ritmo dentro de su periodo determinando la alteración que se produce en un ciclo. Sus valores oscilan entre 0 (muy poca fragmentación) y 2 (muy fragmentado). Un ritmo en un individuo sano suele estar por debajo de 1.

- *VL5* (valor promedio del parámetro con valores más bajos durante 5 horas consecutivas): se trata del valor medio de los valores más bajos durante 5 horas consecutivas en un ciclo de 24 horas. La hora en la que se produce ese valor medio es L5 (punto medio de las 5 horas consecutivas con valores más bajos) y equivaldría al nadir del método paramétrico. Según el tipo de ritmo también pueden usarse otros parámetros, como *VL10* (valor promedio del parámetro con valores más bajos durante 10 horas consecutivas) y *L10* (punto medio de las 10 horas consecutivas con valores más bajos).

- *VM10* (valor promedio del parámetro con valores más altos durante 10 horas consecutivas): se trata del valor medio de los valores más altos durante 10 horas consecutivas en un ciclo de 24 horas. La hora en la que se produce ese valor medio es M10 (punto medio de las 10 horas consecutivas con valores más altos) y equivaldría a la acrofase del método paramétrico. Según el tipo de ritmo podrían usarse otros parámetros, como *VM5* (valor promedio del parámetro con valores más altos durante 5 horas consecutivas) y *M5* (punto medio de las 5 horas consecutivas con valores más altos).

- La amplitud es la diferencia entre M10 y L5. La amplitud relativa es la diferencia entre M10 y L5 dividido por la suma de M10 y L5. Oscila entre 0 y 1.

En la figura 2 se representa gráficamente la información de cada uno de estos parámetros.

## **Cronodisrupción y cronopotenciación**

Los ritmos biológicos están generados de manera endógena, se mantienen constantes en el tiempo a pesar de no recibir información externa y pueden ser sincronizados por factores ambientales, siendo el más importante la luz solar (18). Algunos factores están generando una importante desincronización entre el medio externo y el reloj interno, como el trabajo a turnos, los viajes transmeridianos y, recientemente, el uso durante la fase de descanso de dispositivos electrónicos que emiten luz azulada. A este fenómeno se le denomina “cronodisrupción” y se ha relacionado con la aparición de numerosas enfermedades como melanoma, cáncer de mama, próstata o trastornos de la conducta (19).

Por otro lado, tenemos la llamada “cronopotenciación” que reúne un conjunto de terapias que pretenden resincronizar el reloj interno con el medio. Algunos ejemplos serían el uso de lámparas especiales con luz brillante a primera hora del día, pautar unos horarios adecuados de alimentación o suplementos como la melatonina al inicio del descanso.

## **Cronotipo**

Consiste en el patrón circadiano de cada individuo con el que mejor se ajusta al medio (20). Hay que tener en cuenta que el reloj circadiano tiene una importante carga genética. Aunque todos los ritmos biológicos son constantes en individuos de la misma especie, no son estrictamente inmóviles. Existe un margen por el que sus acrofases/batifases pueden adelantarse (adelanto de fase) o retrasarse (retraso de fase). La clasificación de los cronotipos se estandariza en base al comportamiento del inicio y final del ciclo sueño/vigilia por ser el más marcado. En los sujetos donde hay un adelanto de fase se les atribuye en la literatura científica el nombre de matutinos o *lark* (alondra, en inglés); mientras que donde hay un retraso de fase, se les denomina vespertinos u *owl* (búho en inglés).

En estos casos, hay un arrastre de las acrofases de sus ritmos circadianos hacia uno u otro lado. También existen individuos con características intermedias que pertenecerían a otro grupo.

## **ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA CIRCADIANO**

El responsable de la generación de los ritmos biológicos es el sistema circadiano que está compuesto de un reloj principal junto con una multitud de relojes dispuestos en cada una de las células del cuerpo que están a expensas de las “órdenes” del marcapasos principal. Van Someren equipara el funcionamiento del sistema circadiano al de una orquesta perfectamente organizada donde cada grupo de instrumentos (relojes) sabe cuándo y cómo funcionar, pero siempre a las órdenes del “director de la orquesta” o marcapasos principal (21). Para entender el funcionamiento del sistema circadiano se explicará como un reloj convencional. Existen unas vías de entrada que van a sincronizar nuestro reloj y que serán las señales del medio externo. El reloj propiamente dicho está compuesto por los núcleos supraquiasmáticos (NSQ) y diferentes relojes periféricos. Además, existen unas vías de salida que serán las propias señales que emita ese reloj y que se verán en las diferentes funciones de órganos y sistemas en las horas correspondientes (21).

### **Vía de entrada**

Aunque la principal vía de sincronización es la luz solar, existen otras como hábitos alimenticios, ciclos actividad-descanso o, según algunos autores, las relaciones sociales. A estos sincronizadores se les conoce como *Zeitgeber Time*. Es una palabra alemana que significa “dador de tiempo”. Estas vías de entrada son sincronizadores externos que “ponen en hora nuestro reloj interno” (21).

El mecanismo por el que la luz regula nuestro reloj está claramente descrito. Además de los conos y bastones, existen en la retina unas células ganglionares fotorreceptoras e intrínsecamente

fotosensibles (ipRGC, del inglés *intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*) cuyo citoplasma contiene una opsina denominada melanopsina. Estas células son excitadas al recibir luz de una longitud de onda de alrededor de 480 nm (Fig. 3). Al excitarse segregan melanopsina que a través del tracto retinohipotalámico llega a los NSQ inhibiendo fuertemente la secreción de melatonina en la glándula pineal (22).

### **Reloj biológico**

El reloj central del sistema circadiano, también conocido como marcapasos principal, se encuentra en los NSQ situados en el hipotálamo anterior. Son un grupo de, apenas, 50 000 neuronas especializadas responsables de generar todos los ritmos endógenos que se dan en nuestro organismo. Se sitúan sobre el quiasma óptico, al lado del tercer ventrículo. Se diferencian dos zonas, una parte central o *core* con una alta densidad de neuronas que expresan principalmente péptido intestinal vasoactivo y péptido liberador de gastrina; y una segunda parte exterior o corteza, con menor densidad de neuronas y que expresan arginina-vasopresina. Además de este marcapasos, se disponen una red de relojes periféricos perfectamente sincronizados con los NSQ (21).

Los doctores Hall, Rosbash y Young describieron el mecanismo molecular del reloj circadiano que se trata de un mecanismo de retroalimentación positivo y negativo. Por estos trabajos recibieron el Premio Nobel de Medicina en 2017 (23).

Un ciclo completo dura alrededor de 24 horas del día y están formados, principalmente, por dos conjuntos de genes (23):

Los genes *Clock* y *Bmal1* serían elementos de retroalimentación positiva. Estos genes expresan las proteínas CLOCK y BMAL1, que forman un heterodímero que activa la transcripción en el núcleo de los genes *Per*, *Cry* y *Rev-Erba*.

Los genes *Period* (Per 1-2-3) y los criptocromos (Cry 1-2) actúan como elementos de retroalimentación negativa. Con un claro ritmo

circadiano, la proteína PER se une a otra proteína translocasa de membrana interna (TIM) por la que entra de nuevo al núcleo e inhibe su propia síntesis.

### **Vías de salida**

Entendemos como vías de salida, la propia generación de los diferentes ritmos circadianos. La principal vía de salida es la secreción de melatonina. La melatonina es conocida como la oscuridad química. Se trata de una hormona que presenta unos valores más elevados en la fase de oscuridad y descienden con la luz por la acción de la melanopsina. La melatonina se transmite desde la glándula pineal al resto del cuerpo. El efecto de la melatonina va más allá de marcar el inicio de la fase de descanso y se han descrito múltiples acciones como antioxidante, antiaterogénico o antihipertensivo (24).

Podríamos enumerar todos los procesos fisiológicos como vías de salida. Algunas de estas salidas se pueden emplear para evaluar el estado de nuestro sistema circadiano. Son los denominados ritmos marcadores, como, por ejemplo, los ritmos de cortisol y melatonina o la temperatura central corporal.

### **PATRONES CIRCADIANOS Y SU REFLEJO EN LOS ANALITOS**

Prácticamente en todos los analitos se presenta una clara variación circadiana. La amplitud de sus ritmos, así como sus acrofases y batifases van a ser diferentes. Todos los ritmos van a tener en común que la enfermedad y el envejecimiento van a atenuar sus amplitudes hasta perder la presencia de ritmo circadiano.

### **Sistema endocrino**

Es el sistema donde la variación temporal se expresa de forma más marcada. Conviven ritmos circa-, ultra- e infradianos en las mismas hormonas. Destacan:

- *Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal*: uno de los principales ritmos

circadianos conocidos en el Laboratorio Clínico es el del tándem de corticotropina y cortisol. Con un periodo de 24 horas, sus valores son más elevados al comienzo de la fase de actividad y sus mínimos se producen durante la fase de descanso (Fig. 4). El cortisol presenta un patrón inverso al de la melatonina, es decir, se encuentran en antifase. Se denomina de esta manera a aquellos patrones cuyas acrofases distan alrededor de 12 horas. Ambos presentan una amplitud elevada por su marcado ritmo (25).

- *Eje somatotropo:* otro de los patrones circadianos claramente descritos es el del conjunto de hormonas GH (hormona del crecimiento), IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) y ghrelina. La hormona del crecimiento (GH) varía su ritmo con la edad, además existen diferencias entre sexos. Con una secreción pulsátil, presenta sus valores más elevados en la fase de descanso y menores en la fase de actividad. El ritmo se va atenuando fuertemente hasta casi perderse en la edad avanzada. Paralelo a este ritmo está la secreción de la IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), ya que su secreción es activada por la GH (26). Por otro lado, la ghrelina, que tiene una función saciante, presenta un ritmo ultradiano con picos en los momentos preprandiales (27).

- *Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo:* la secreción de TSH presenta un marcado ritmo circadiano, independiente del sexo, con valores en la fase de descanso que casi duplican a los de la fase de actividad (28). Estos patrones se ven reflejados también en todo el eje de estimulación/inhibición de la glándula tiroidea (Fig. 5).

- *Eje hipotálamo-hipofisario-gonadotropo:* el patrón infradiano de las gonadotropinas está evidenciado en los informes de laboratorio, ya que se establecen diferentes valores de referencia según la fase del ciclo menstrual. Además, existe una variación pulsátil tanto circadiana como ultradiana. También en el caso de la testosterona se presenta un claro ritmo circadiano con valores más elevados en la fase de descanso y alcanzando su pico a primera hora de la mañana (29).

### **Sistema hematopoyético**

Las diferentes variaciones temporales de las tres series celulares han sido claramente definidas con pequeñas oscilaciones en las acrofases según las publicaciones y según el tamaño de la población estudiada. En general, la serie blanca y sus subpoblaciones presentan un incremento en concentraciones en sangre al inicio de la fase de descanso, alcanzando sus valores máximos entre las 23:00-2:00 h (30). Por otro lado, las plaquetas alcanzan sus picos al inicio de la fase de actividad, coincidiendo con la mayor actividad de los factores de coagulación (31). Con respecto a la serie roja, recientemente, se ha descrito un reloj en los hematíes humanos, a través de la actividad circadiana de las peroxirredoxinas, unas proteínas con alto poder antioxidante. A pesar de la ausencia de núcleo y ADN en el hematíe humano adulto, se presentan estos relojes perfectamente sincronizados en ciclos cercanos a las 24 horas (32)

### **Sistema inmunitario**

La variación circadiana del sistema inmunitario se puede ver en varios niveles (30):

- La mayor presencia de sintomatología a primeras horas de la mañana en determinadas enfermedades, como la artritis reumatoide (33), sugiere una tendencia a concentrar la actividad inmunitaria en determinadas horas.
- Se ha descrito un claro ritmo circadiano en cuanto a la concentración de células blancas (leucocitos y sus subpoblaciones, excepto los linfocitos T), de manera que, el mayor número de células se da en la franja horaria del inicio de la fase de descanso, decreciendo hasta alcanzar los mínimos en la fase de actividad (30).
- Otro aspecto de la presencia de ritmo en el sistema inmune es la diferencia de respuesta posvacuna según la hora en la que se realice la inoculación. En vacunas con cepas atenuadas de la tuberculosis o

la vacuna de la gripe, se ha observado una mayor respuesta en los individuos inoculados a primera hora de la mañana. Esta respuesta se ha evaluado tanto por la producción de citoquinas como por la producción de anticuerpos. En el caso de la vacuna de la hepatitis A, además, se añaden diferencias por sexo. El grupo de inoculados por la mañana presenta una mayor respuesta y, dentro de este, los varones presentan mayor respuesta que las mujeres (34).

### **PERSPECTIVAS DE FUTURO**

Uno de los principales inconvenientes en los estudios de Cronobiología y Laboratorio Clínico es la recogida de datos durante 24 horas para analizar todo el patrón circadiano. En estos casos, los pacientes deben estar ingresados durante 24 horas y ser sometidos a tomas de muestra en intervalos cortos de tiempo para que los análisis sean significativos. Esto conlleva las molestias para el paciente y el correspondiente gasto sanitario.

Actualmente, gracias a los registros informáticos tanto de LIS, como de los programas de gestión hospitalaria, cada vez es más sencillo y fiable obtener la información exacta sobre la hora de extracción sanguínea.

El concepto de “ritmo circadiano poblacional” se define como aquel ritmo que presentan los datos de concentraciones de diferentes metabolitos agrupados por horas y ordenados en el tiempo. Esta información se puede extraer de los datos del laboratorio de urgencias, ya que se dispone de resultados de todo el marco circadiano. Se ha comprobado que estos ritmos poblacionales presentan patrones y acrofases similares a aquellos que se dan en el individuo. Además, se han llevado a cabo estudios multicéntricos obteniéndose similares patrones y con las esperadas diferencias en los MESOR según la población. Además, se ha visto concordancia fisiológica en los comportamientos de los ritmos poblacionales, atenuándose los ritmos con la edad y la enfermedad. La principal publicación sobre ritmo circadiano poblacional, a día de hoy, ha

puesto de manifiesto la existencia de un ritmo poblacional en el filtrado glomerular estimado en sujetos aparentemente sanos. En ella se demuestra que el uso de resultados emitidos por el laboratorio de urgencias puede ser utilizado para la estimación de un ritmo circadiano poblacional. Además, refleja la importancia de la segmentación de los datos en función de características demográficas, como el sexo y la edad, que pueden influir en este comportamiento circadiano y, por tanto, son variables para tener en cuenta en este tipo de análisis (35).

## **CONCLUSIONES**

Durante los últimos años se ha incrementado el número de las publicaciones científicas que evidencian el reflejo de las oscilaciones temporales de los procesos fisiológicos en todos los analitos dentro de la Medicina de Laboratorio. Además, cada vez son más las disciplinas médicas que incorporan la Cronobiología en su práctica clínica para una mejora en los diagnósticos y tratamientos.

No se trata, *a priori*, de establecer diferentes valores de referencia según la franja horaria, sino de llegar a saber cómo funciona cada órgano o sistema en base al comportamiento circadiano de los biomarcadores implicados en esos procesos, aportando al clínico en qué momento del día un resultado analítico puede ser más o menos crítico.

Por otro lado, debemos valorar con cautela la realización de analíticas en cualquier hora del día. La influencia de estos ritmos circadianos en concentraciones de metabolitos no puede obviarse y debe ser informada.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Winget CM, DeRoshia CW, Markley CL, Holley DC. A review of human physiological and performance changes associated with desynchronization of biological rhythms. *Aviat Space Environ Med* 1984;55(12):1085-96.

2. Hermida RC, Smolensky MH, Balan H, Castriotta RJ, Crespo JJ, Dagan Y, et al. Guidelines for the design and conduct of human clinical trials on ingestion-time differences - chronopharmacology and chronotherapy - of hypertension medications. *Chronobiol Int* 2021;38(1):1-26. DOI: 10.1080/07420528.2020.1850468
3. Lévi F. Chronopharmacologie et chronothérapie des cancers. *Pathol Biol (Paris)* 1996;44(7):631-44.
4. Aarsand AK, Røraas T, Fernandez-Calle P, Ricos C, Díaz-Garzón J, Jonker N, et al. The Biological Variation Data Critical Appraisal Checklist: A Standard for Evaluating Studies on Biological Variation. *Clin Chem* 2018;64(3):501-14. DOI: 10.1373/clinchem.2017.281808
5. Nydegger UE, Escobar PM, Risch L, Risch M, Stanga Z. Chronobiology and circadian rhythms establish a connection to diagnosis. *Diagnosis (Berl)* 2014;1(4):295-303. DOI: 10.1515/dx-2014-0036
6. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989;27(5):409-37. DOI: 10.3109/10408368909106595
7. Carobene A, Strollo M, Jonker N, Barla G, Bartlett WA, Sandberg S, et al. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(10):1599-608. DOI: 10.1515/cclm-2016-0035
8. Lorenzo Lozano MC, Blázquez Manzanera AL, Redín Sarasola ME, Prada de Medio E, Blázquez Sánchez R, Criado Gómez L, et al. El papel de los ritmos biológicos en la interpretación de los resultados en el laboratorio clínico. *Rev Med Lab* 2020;1(2),69-75. DOI: 10.20960/revmedlab.00022
9. De Mairan JJ. Observation botanique. *Historie de l'Academie*

- Royale des Sciences. París (France); 1729:35.
10. Verdú Vicente FT. Los decanos egipcios y los ciclos de 40-45 minutos en neurología y cronobiología. *Medicina Naturista* 2008;2(1):35-46.
  11. Pittendrigh CS. Circadian rhythms and the circadian organization of living systems. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1960;25:159-84. DOI: 10.1101/SQB.1960.025.01.015
  12. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid* 2015;25(8):954-61. DOI: 10.1089/thy.2014.0589
  13. Schober A, Rzhetsky A, Rust M. Seasonal disease in the United States has the hallmarks of an entrained circannual clock. *medRxiv* 2021.05.26.21257655. DOI: 10.1101/2021.05.26.21257655
  14. Karoly PJ, Goldenholz DM, Freestone DR, Moss RE, Grayden DB, Theodore WH, et al. Circadian and circaseptan rhythms in human epilepsy: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17(11):977-85. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30274-6
  15. Skeldon AC, Dijk DJ. Weekly and seasonal variation in the circadian melatonin rhythm in humans: Entrained to local clock time, social time, light exposure or sun time? *J Pineal Res* 2021;71(1):e12746. DOI: 10.1111/jpi.12746
  16. Aschoff, J. Tierische Periodik unter dem Einfluß von Zeitgebern. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 1958;15(1):1-30. DOI: 10.1111/j.1439-0310.1958.tb00552.x
  17. Witting W, Kwa IH, Eikelenboom P, Mirmiran M, Swaab DF. Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1990;27(6):563-72. DOI: 10.1016/0006-3223(90)90523-5
  18. Madrid Pérez JA, Rol de Lama MA. Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la Cronobiología. *Eubacteria* 2015;33:1-8.

19. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Erren TC, Piekarski C, Tamura H, et al. Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 2007;13(4):303-28. DOI: 10.1615/CritRevOncog.v13.i4.30
20. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. Biological Rhythm and Chronotype: New Perspectives in Health. *Biomolecules* 2021;11(4):487. DOI: 10.3390/biom11040487
21. Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF. Live to the rhythm, slave to the rhythm. *Sleep Med Rev* 2007;11(6):465-84. DOI: 10.1016/j.smrv.2007.07.003
22. Miyazaki D, Ueda K, Kawamoto S, Takekawa W, Ishii H, Shimoda H. An Experimental Study on Evaluating Glare in Blue Light Exposure. *Advances in Affective and Pleasurable Design: Proceedings of the AHFE 2019 International Conference on Affective and Pleasurable Design 2019, Washington DC, USA* 10. Springer International Publishing; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-20441-9\_12
23. Huang RC. The discoveries of molecular mechanisms for the circadian rhythm: The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Biomed J* 2018;41(1):5-8. DOI: 10.1016/j.bj.2018.02.003
24. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014;56(4):371-81. DOI: 10.1111/jpi.12137
25. Okusaga O, Postolache TT. An introduction to circadian endocrine physiology: implications for exercise and sport performance. En: Totowa NJ. *Endocrinology of Physical Activity and Sport*. Second Edition. Humana Press; 2013. p. 385-404. DOI: 10.1007/978-1-62703-314-5\_20
26. Halberg F, Lakatua D, Lodeiro C, Garcia L, Hermida R, Ayala DE, et al. Chronobiology, growth hormone and healthy and malignant growth. *J Endocrinol Invest* 1989;12(8 Suppl 3):41-7.

27. LeSauter J, Hoque N, Weintraub M, Pfaff DW, Silver R. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(32):13582-7. DOI: 10.1073/pnas.0906426106
28. Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin secretion patterns in health and disease. *Endocr Rev* 2013;34(5):619-57. DOI: 10.1210/er.2012-1076
29. Groot, AT. Circadian rhythms of sexual activities in moths: a review. *Front Ecol Evol* 2014;2:43. DOI: 10.3389/fevo.2014.00043
30. Haus E, Lakatua DJ, Swoyer J, Sackett-Lundeen L. Chronobiology in hematology and immunology. *Am J Anat* 1983;168(4):467-517. DOI: 10.1002/aja.1001680406
31. Chrusciel P, Goch A, Banach M, Mikhailidis DP, Rysz J, Goch JH. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases. *Med Sci Monit* 2009;15(10):RA203-208. DOI: 10.12659/MSM.878203
32. O'Neill JS, Reddy AB. Circadian clocks in human red blood cells. *Nature* 2011;469(7331):498-503. DOI: 10.1038/nature09702
33. Cutolo M. Circadian rhythms and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2019;86(3):327-33. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.09.003
34. Phillips AC, Gallagher S, Carroll D, Drayson M. Preliminary evidence that morning vaccination is associated with an enhanced antibody response in men. *Psychophysiology* 2008;45(4):663-6. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2008.00662.x
35. Lorenzo-Lozano MC, Blázquez-Manzanera AL, Carnicero JA. How kidney clock works: circadian pattern of eGFR based on a population data group. *J Physiol Biochem* 2023;79(3):543-54. DOI: 10.1007/s13105-023-00948-2

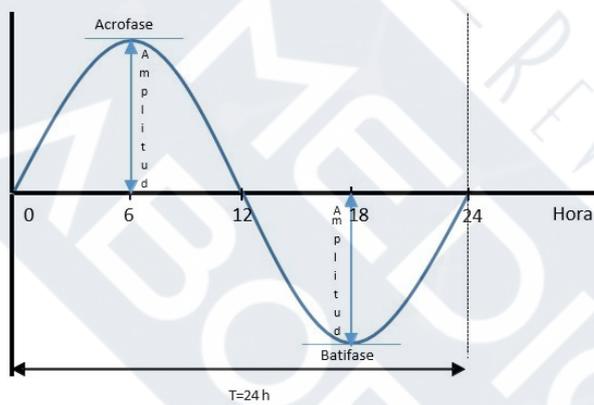


Figura 1. Ritmo circadiano. Se observa un ciclo completo en un periodo de 24 horas con las tres variables que definen la función: valor MESOR (coincide con el eje de abscisas en este caso); acrofase, batifase y amplitud.

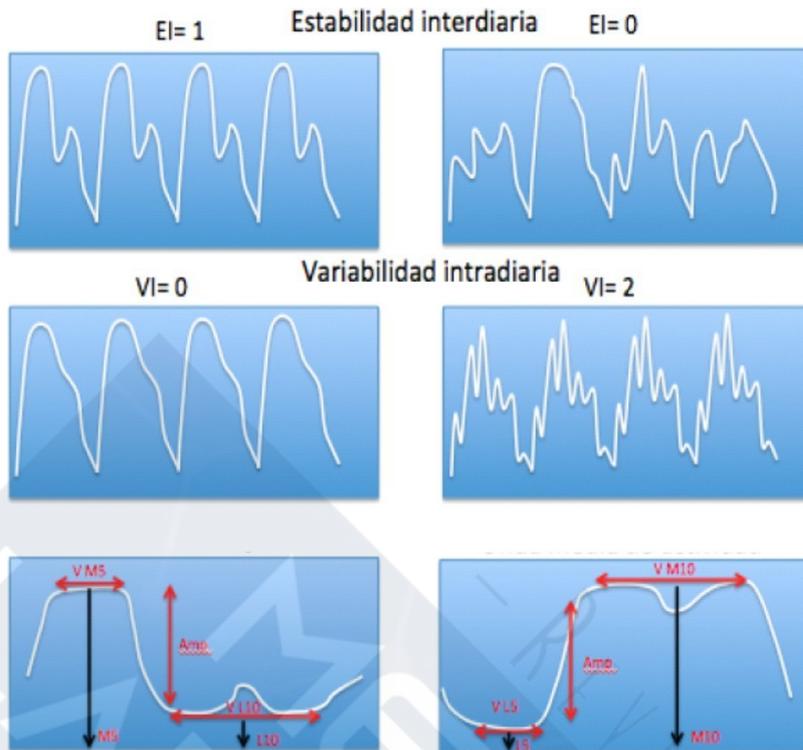


Figura 2. Métodos no paramétricos. Parte superior: IS; media: IV; e inferior: M5/L10 (izquierda) y M10/L5 (derecha) (modificado de cita 18).

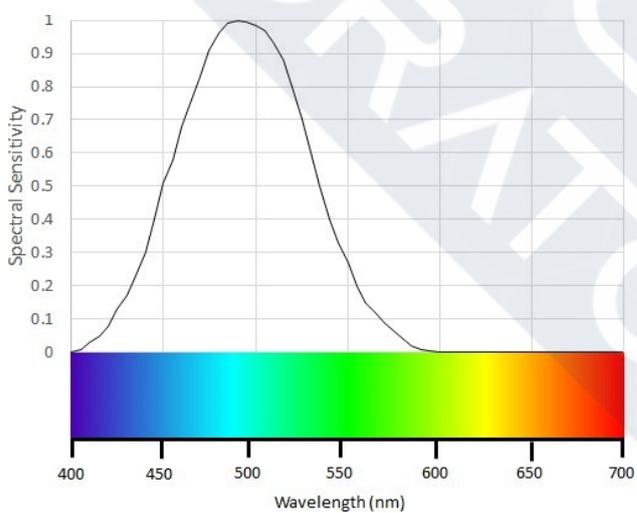


Figura 3. Excitación de secreción de melanopsina según longitud de onda (22).

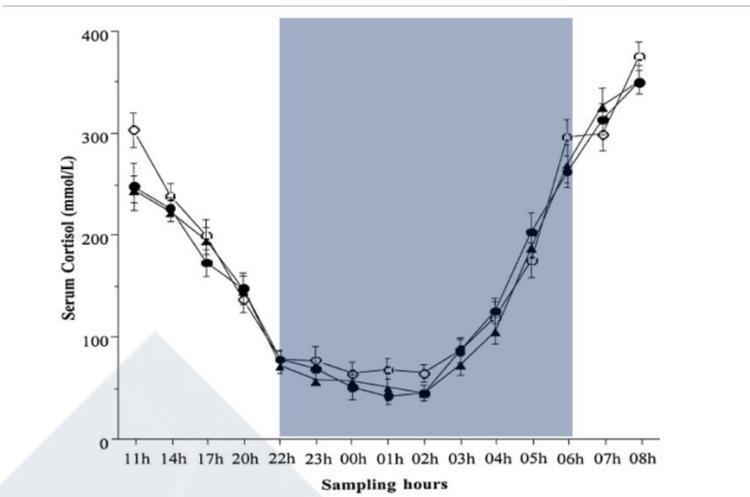


Figura 4. Patrón circadiano del cortisol (25).

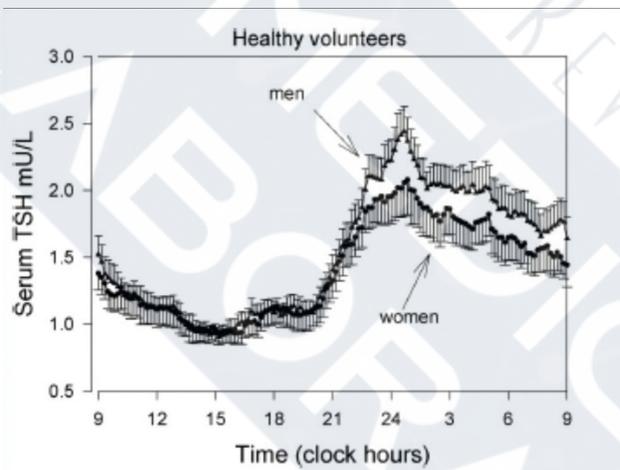


Figura 5. Patrón circadiano de TSH en 33 sujetos sanos (27).