



INCORPORACIÓN DE LA VALORACIÓN CIRCADIANA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN URUGUAY: UNA ESTRATEGIA ESCALONADA PARA INTEGRAR LA DIMENSIÓN TEMPORAL A LA ATENCIÓN SANITARIA

EL TIEMPO BIOLÓGICO EN LAS POLÍTICAS PÚBLICAS DOCUMENTO DE POLÍTICA PÚBLICA



ESPACIO
INTERDISCIPLINARIO
UDELAR



Núcleo Interdisciplinario
**CRONOBIOLOGÍA
TRASLACIONAL**



Incorporación de la valoración circadiana en la práctica clínica en Uruguay: una estrategia escalonada para integrar la dimensión temporal a la atención sanitaria

Este documento de política pública es parte de la serie “El tiempo biológico en las políticas públicas” del Núcleo Interdisciplinario Cronobiología Traslacional, Espacio Interdisciplinario, Universidad de la República.

El tiempo de la vida cotidiana es una construcción social. Los horarios de trabajo, educación, alimentación, transporte, descanso, atención en salud e iluminación, entre muchas otras prácticas, organizan cuándo y cómo desarrollamos nuestras actividades. Este tiempo social convive con una temporalidad biológica interna, que organiza gran parte de nuestras funciones y comportamientos en ciclos de aproximadamente 24 horas, sincronizados principalmente por la alternancia ambiental de luz y oscuridad. El sueño, el metabolismo, la respuesta inmunológica y el rendimiento físico y cognitivo, entre muchas otras funciones, varían de manera predecible a lo largo del día, y su adecuada organización temporal es relevante para el funcionamiento del organismo. La interacción entre el tiempo biológico y el tiempo social constituye, por tanto, una dimensión relevante de la salud, el bienestar y el desempeño. Sin embargo, esta dimensión temporal aún ocupa un lugar marginal tanto en lo que entendemos por salud como en el diseño y la organización de la vida social y laboral. La serie “El tiempo biológico en las políticas públicas” reúne evidencia científica y propone recomendaciones para incorporar la dimensión temporal de la biología humana en las políticas públicas orientadas a mejorar la salud y el bienestar de la población.

Ideas clave

- La incorporación de la salud circadiana en la asistencia médica en Uruguay constituye una estrategia prioritaria y oportuna.
- La alteración del sistema circadiano constituye un factor de riesgo para numerosas enfermedades.
- Existen herramientas simples y validadas que permiten evaluar la salud circadiana en distintos niveles de complejidad.
- Uruguay dispone de instrumentos clínicos (Carné Pediátrico y Carné Obstétrico-Perinatal) ideales para incorporar la evaluación circadiana.
- La incorporación de instrumentos escalonada según complejidad y costo permitiría mejorar la prevención y la personalización de la atención.

Redactores

Fernanda Blasina, José Pedro Arcos, María Florencia Artola, Julieta Castillo, Lilián Chiappella, Andrea Devera, Mariana Marchesano, Marina Moirano, Andrés Olivera, Valentina Paz, Fiorella Scandroglio, Giancarlo Sgaravatti, Ana Silva, Valentina Silveira, Gerardo Vitureira, Andrea Zamora.

Conceptos iniciales

El sistema circadiano organiza temporalmente gran parte de la fisiología y el comportamiento, coordinando ritmos diarios de sueño y vigilia, secreción hormonal, metabolismo, función cardiovascular, inmunidad y actividad cerebral. Su sincronización depende de señales ambientales y sociales, principalmente del ciclo luz-oscuridad, pero también de los horarios de sueño, alimentación y actividad. Cuando existe una discordancia persistente entre el tiempo biológico, el ambiental y el social se produce una disrupción circadiana, que puede comprometer la adecuada organización temporal de estos procesos fisiológicos. La evidencia actual reconoce a la salud circadiana como un componente relevante de la salud cardiometabólica; una reciente declaración científica de la American Heart Association destaca su relación con factores de riesgo cardiovascular y metabólico y la necesidad de considerarla en estrategias de prevención [1].

El cronotipo es un rasgo complejo que refleja las diferencias individuales en la organización temporal de los períodos de actividad y descanso, así como la tendencia a realizar determinadas actividades y alcanzar el máximo rendimiento en momentos más tempranos o tardíos del día. Su expresión tiene un importante componente genético, pero está modulada por la edad y el sexo, factores ambientales y sociales, entre ellos la exposición a la luz y los horarios impuestos por las actividades laborales, educativas y sociales, y señales comportamentales, como los horarios de ejercicio y alimentación. Las personas con cronotipos más tardíos encuentran mayores dificultades para sincronizar su tiempo biológico con horarios sociales predominantemente tempranos, generando un tipo de disrupción circadiana conocido como jetlag social [2]. Como consecuencia, el cronotipo tardío se ha asociado con un mayor riesgo de alteraciones metabólicas, cardiovasculares y de salud mental [3]. La dimensión circadiana adquiere también particular relevancia durante etapas de elevada plasticidad o vulnerabilidad fisiológica, como el embarazo, el período perinatal, la infancia y la adolescencia, y en personas sometidas a horarios laborales o sociales incompatibles con su tiempo biológico.

El desafío de sincronizar tres relojes





1. El problema

La práctica clínica actual evalúa numerosos determinantes biológicos (presión arterial, peso, glucemia, antecedentes familiares, entre otros), pero prácticamente ignora la organización temporal del organismo. En Uruguay, que dispone de un sistema de salud altamente estructurado, no se incorpora sistemáticamente la dimensión temporal de la fisiología humana o salud circadiana, pese a la creciente evidencia de su relevancia para la salud y la enfermedad. El problema no es la ausencia de conocimiento sobre la importancia de la dimensión temporal, sino la brecha entre ese conocimiento y su incorporación a la práctica clínica. Actualmente, una persona puede ser extensamente valorada en términos metabólicos, cardiovasculares o psicológicos sin que se evalúe sistemáticamente cuándo duerme, cuál es su cronotipo, a qué luz está expuesta, cuán regular es su ritmo actividad-reposo o cuál es su fase circadiana. Esta omisión limita la identificación de factores de riesgo potencialmente modificables y las posibilidades de prevención y personalización de la atención. Este documento propone reducir esa brecha mediante una incorporación escalonada y factible de la valoración circadiana, desde herramientas sencillas de anamnesis hasta mediciones objetivas y biomarcadores, alineada con las tendencias internacionales de la medicina circadiana y adaptada al contexto sanitario uruguayo.

2. Evidencia

Internacional

Una revisión reciente sobre las aplicaciones traslacionales de la cronobiología, Klerman [4] concluye que la evidencia científica acumulada en las últimas dos déca-

das es suficiente para comenzar a incorporar sistemáticamente la dimensión temporal en la atención sanitaria. La autora sostiene que considerar el momento del día en la evaluación clínica, el diagnóstico, la prevención y los tratamientos representa una intervención de bajo costo y alto potencial de impacto, capaz de mejorar los resultados en múltiples enfermedades. Entre los principales avances identifica: (i) que el bajo contraste de exposición a la luz entre día y noche produce disrupción circadiana que conlleva problemas de salud que aumentan el riesgo de mortalidad [5]; (ii) que la disrupción circadiana constituye un factor de riesgo modificable para enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas e inmunológicas [6,8]; (iii) la disponibilidad de herramientas validadas para evaluar la fase y el estado circadiano, incluyendo cuestionarios, actigrafía y biomarcadores como la melatonina [4]; (iv) la creciente evidencia sobre la eficacia de intervenciones cronobiológicas basadas en luz, sueño, horarios de alimentación y actividad física, así como de la cronoterapia farmacológica [9,11]; y (v) la necesidad de incorporar la información temporal como una dimensión rutinaria de la práctica clínica y de las políticas de salud pública [12,13]. Por tanto, la principal barrera ya no es la falta de conocimiento científico, sino la escasa implementación de este conocimiento en los sistemas de salud.

Nacional

Hace más de 10 años que se desarrollan en Uruguay estudios de cronobiología en diversas poblaciones y franjas etarias identificando como rasgo consistente una marcada tendencia a la vespertinidad en la población uruguaya, con implicancias en la organización social del tiempo y la salud [14]. En colaboración con la Encuesta de Nutrición, Desarrollo Infantil y Salud, se realizó la primera caracterización epidemiológica de los hábitos de sueño en infancia en Uruguay [15], complementada con mediciones objetivas que confirmaron el papel del turno

escolar en la duración del sueño, la disrupción circadiana y el cronotipo [16]. En adolescentes, estudios longitudinales evidenciaron el rol central de la exposición lumínica diaria en la modulación del inicio del sueño [17] así como la influencia de hábitos sociales, como la cena tardía, en la reducción del sueño [18]. Asimismo, se mostró que el turno matutino favorece la disrupción circadiana, restricción de sueño y peor desempeño académico [19]. En trabajadores en turnos rotativos se identificó que el cronotipo afecta las estrategias individuales de compensación frente a la privación de sueño [20]. En el transporte de carga por carretera, la calidad y organización temporal del trabajo, más que la duración o la distancia recorrida, se asocian con peor salud mental, mayor somnolencia al volante y mayor riesgo de accidentes [21,22]. La articulación con organizaciones sociales y la colaboración con especialistas en prevención y medicina ocupacional, ha permitido investigaciones con pertinencia aplicada que fortalecen el abordaje interdisciplinario y la proyección traslacional [21].

Las condiciones de fotoperíodo extendido, particularmente en el contexto antártico, han permitido abordar la respuesta del sistema circadiano frente a desafíos ambientales extremos [23,24]. Estos estudios evidenciaron variabilidad circadiana individual asociada al cronotipo y a la historia lumínica, lo que introduce un componente predictivo, al permitir anticipar la magnitud y dirección de la respuesta fisiológica frente a cambios abruptos en el ambiente lumínico [25,26]. Si bien la exposición a la luz es el principal sincronizador del sistema circadiano, el ejercicio físico emerge como un modulador relevante [26,31].

Asimismo, se ha abordado la relación entre ritmos circadianos, sueño y salud mental, desde aproximaciones circadianas [32,34] y aportes desde la epidemiología genética [35,38]. Más recientemente, se ha incorporado el estudio de otras situaciones de vulnerabilidad, como el embarazo y el postparto, analizando la capacidad de ajuste del sistema circadiano en función del cronotipo y la exposición a la luz [39].

3. Políticas escalonadas

Nivel 0

Este nivel se dirige a la capacitación, divulgación e incorporación de buenas prácticas y se considera la línea de base en la que se han hecho avances preliminares que se reportan en el Anexo 1, como por ejemplo la edición del libro “Cronobiología Traslacional y Salud Circadiana: de la investigación básica a la práctica clínica” [33].

Se plantean las siguientes acciones a consolidar:

- Incorporación de la temática de Salud Circadiana en la formación médica continua y en la capacitación del personal de salud.
- Incorporación de cursos de Cronobiología y Salud Circadiana en la currícula de formación de carreras de grado y posgrado del Área Salud.
- Promoción de la incorporación de la temática de Salud Circadiana en congresos y eventos académicos del Área Salud.
- Comunicación de evidencias sobre Salud Circadiana en instancias de divulgación a la población general.

Se plantean las siguientes acciones a promover:

- Sensibilización sobre la dimensión temporal en la administración de tratamientos (cronoterapia): Promoción de buenas prácticas en equipos de salud para considerar la hora del día en la prescripción y administración de medicamentos (p. ej., antihipertensivos, inmunosupresores, quimioterapia, corticoides) con el fin de optimizar su eficacia y reducir efectos adversos.
- Optimización de las rutinas hospitalarias y condiciones ambientales: Revisión y adecuación progresiva de los protocolos de internación para resguardar el descanso nocturno de los pacientes (p. ej., reducción de ruidos, ajuste de horarios de toma de signos vitales no críticos y extracción de muestras, y control de la iluminación nocturna en salas de internación y en áreas críticas como el CTI).
- Promoción de la salud circadiana en el personal sanitario: Implementación de recomendaciones organizacionales para mitigar el impacto de la disrupción circadiana y el trabajo en turnos rotativos o nocturnos en los propios trabajadores de la salud.

Nivel 1

Este nivel se enfoca a la incorporación sistemática de cuestionarios para la determinación del cronotipo como principal medida estratégica del tiempo interno de cada individuo. Esta incorporación es importante y oportuna por la identificación preliminar de cronotipos sesgados hacia la vespertinidad en nuestra población, lo que constituye un factor de riesgo para la disrupción circadiana y patologías cardiovasculares, metabólicas y de salud mental, entre otras. Esta incorporación se fundamenta en la existencia de cuestionarios internacionales con versiones validadas en español ya utilizadas exitosamente en la población uruguaya en estudios previos experimentales (Anexo 2), muy fáciles de aplicar a nivel masivo y con costo de implementación prácticamente nulo. Además, la incorporación del cronotipo proveerá datos

epidemiológicos poblacionales específicos de Uruguay.

El cronotipo puede estimarse a partir de los horarios reales de sueño mediante el Munich Chronotype Questionnaire (MCTQ), que utiliza como principal indicador el punto medio del sueño en días libres corregido por la deuda de sueño acumulada durante los días laborales (MSFsc) [40,41]. Una aproximación complementaria es el Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), que evalúa las preferencias individuales declaradas respecto a los horarios de sueño, actividad y rendimiento, permitiendo caracterizar un continuo desde la matutinidad hasta la vespertinidad [42]. Aunque el cronotipo no equivale estrictamente a la fase del reloj circadiano endógeno, tanto el MSFsc como las puntuaciones del MEQ muestran asociaciones consistentes con marcadores biológicos de fase, particularmente con el inicio de la secreción de melatonina en condiciones de luz tenue (DLMO), por lo que constituyen aproximaciones simples y ampliamente utilizadas para estimar la fase circadiana individual [43,44].

Se propone incorporar las preguntas básicas para determinación de cronotipo provenientes de cuestionarios acotados previamente validados y adaptados a diferentes franjas etarias (Anexo 2). Se presentan dos ejemplos a continuación:

- MCTQ acotado [45]: ¿Durante la semana, a qué hora se duerme?; ¿Durante la semana, a qué hora se despierta? ¿Durante el fin de semana, a qué hora se duerme? ¿Durante el fin de semana, a qué hora se despierta?
- MEQ acotado [46]: ¿Usted se considera una persona claramente matutina, intermedia o claramente vespertina?

Se plantea su implementación prioritaria en los [carnés de salud infantil, del adolescente, obstétrico y perinatal](#) y [del adulto mayor](#), pero con perspectiva de extenderse posteriormente a toda la práctica clínica a través de su incorporación en la Historia Clínica Electrónica Nacional (HCEN).

Se propone también, como segunda prioridad, la incorporación sistemática de cuestionarios para evaluar patrones de exposición lumínica a través de preguntas tendientes a saber el momento y duración de la exposición a la luz natural y pantallas.

Nivel 2

Este nivel se enfoca a la incorporación del uso de actímetros para medir objetivamente los ritmos de actividad reposo, sueño, niveles de actividad física y exposición a la luz (Anexo 3). Esta incorporación es importante por la

enorme cantidad de datos objetivos que aporta a través de un dispositivo vestible no invasivo ni incómodo. Es oportuna porque el avance tecnológico ha implicado la reducción de costos del equipamiento y el desarrollo de programas de procesamiento de datos rigurosos y sistemáticos, así como por la experiencia acumulada en el país en el uso de los dispositivos y en la interpretación de resultados. Su uso está ampliamente validado internacionalmente para múltiples patologías como trastornos del sueño (trastornos de los ritmos circadianos, apneas obstructivas del sueño, somnolencia diurna excesiva), trastornos cardiovasculares y metabólicos, entre otros.

Se plantea el uso de actímetros para pacientes seleccionados previamente evaluados por cuestionarios de valoración circadiana, entre otros. Se propone incluir la prestación en el Plan Integral de Atención en Salud (PIAS, MSP), para lo que se ensaya una postulación (Anexo 3). En el mediano y largo plazo, la incorporación de la actimetría al PIAS contribuirá a fortalecer el Modelo de Atención Centrada en la Persona, al aportar información objetiva e individualizada sobre los ritmos de cada paciente que permita adecuar el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento.

Nivel 3

Este nivel se enfoca a la incorporación de la evaluación biológica del sistema circadiano a través de la medición de los niveles de la hormona melatonina. La variación diaria de los niveles de melatonina es considerada el estándar de oro para la valoración del funcionamiento del sistema circadiano, que se reporta como saludable cuando exhibe altos niveles de melatonina durante la noche y niveles indetectables durante el día. Esta incorporación es importante por la calidad de datos que aporta a través de medidas hormonales seriadas, que si bien tienen un costo considerable, nunca serían implementadas a nivel masivo. Es oportuna porque aprovecha la experiencia generada en el país a nivel experimental, cuyo desarrollo futuro próximo permitirá la reducción de costos. Está plenamente justificada y respaldada por evidencia científica aunque su implementación como prestación de servicio de salud solo se incorpora en clínicas de sueño especializadas a nivel internacional.

Se plantea la indicación de medición de niveles de melatonina para pacientes seleccionados previamente evaluados por cuestionarios de valoración circadiana, entre otros, y actigrafía. Se propone la medición de la hormona melatonina inicialmente por ELISA a partir de muestras de saliva horarias tomadas en un período de 6-8 horas (17:00 a 24:00) en condiciones de reposo lumínico. Se determinarán los niveles de melatonina diurna y nocturna y se estimará el momento del comienzo del au-



mento nocturno (DLMO) como indicador de fase circadiana. Como se trata de una prestación de mayor complejidad, no se prevé su incorporación al PIAS, sino su validación como procedimiento especializado (similar a la polisomnografía y otros estudios neurofisiológicos).

4. Implementación

Se plantea una implementación escalonada de acuerdo con los cuatro niveles de políticas planteadas. Este escalonamiento se traduce en iniciativas de creciente complejidad logística y costo, y aprovecha iniciativas actualmente en marcha (Anexo 1). Por lo tanto, en el corto plazo, se plantea la profundización en capacitación y la implementación de los cuestionarios de cronotipo en la consulta médica y en los carnés de salud (Anexo 2). Será fundamental en esta etapa el rol de las Sociedades Profesionales para la incorporación de los cambios en los cuestionarios protocolizados y en la semiología de las diferentes especialidades. A mediano plazo, se propone la incorporación de la actigrafía al PIAS como acción principal con la fundamentación de la buena relación costo-beneficio del procedimiento y con la hoja de ruta sugerida en el Anexo 3. La visión a largo plazo incluye la implementación de las mediciones seriadas de melatonina.

Un aspecto central y transversal de la implementación es la creación de la primera Unidad de Salud Circadiana sudamericana en el ámbito de la Universidad de la República, en el Hospital de Clínicas Manuel Quintela. Se entiende que este ámbito es el único que puede asegurar la integración inicial de los niveles escalonados de políticas planteadas al poder promover investigación clínica interdisciplinaria de excelencia e innovar en asistencia de calidad basada en evidencia. La valoración circadiana de pacientes con fines experimentales ya es una realidad en el Hospital de Clínicas y constituye el plan piloto a desarrollar en el futuro como se describe en el Anexo 4.

5. Beneficios esperados

La incorporación progresiva de abordajes circadianos a la práctica clínica puede generar beneficios a distintos niveles.

- **Asistencia y Prevención:** Incorporar el tiempo biológico como una variable clínica relevante permitirá anticipar riesgos, mejorar la precisión diagnóstica y optimizar la eficacia y seguridad de los tratamientos de un amplio espectro de enfermedades y de la atención primaria en salud a lo largo de la vida. La identificación temprana de cronotipos tardíos o patrones de exposición lumínica inadecuados permitirá afinar la valoración de riesgos en problemas de salud habitualmente multifactoriales como obesidad, diabetes, hipertensión arterial y trastornos del ánimo en personas aparentemente sanas, habilitando intervenciones preventivas de bajo costo (ajuste de horarios de luz, sueño y alimentación) antes de la aparición de la enfermedad. Considerar el momento del día en la prescripción y administración de fármacos (cronoterapia) permitirá optimizar la eficacia y reducir los efectos adversos de tratamientos frecuentes, como antihipertensivos, corticoides, inmunosupresores y quimioterapia oncológica, cuya toxicidad y eficacia varían según la fase circadiana en que se administran. En personas con enfermedades crónicas cardiovasculares, metabólicas, oncológicas, neurológicas o psiquiátricas, la valoración circadiana permitirá identificar la disrupción del ritmo actividad-reposo como un factor de riesgo modificable, y ajustar el momento de su valoración, la toma de muestras y la administración de los tratamientos, contribuyendo a un mejor control clínico y una mejor calidad de vida.
- **Franjas etarias y situaciones vulnerables:** La valoración del cronotipo y la exposición lumínica materna durante el embarazo permitirá mejorar el cuidado

de gestantes con mayor riesgo de diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo o parto pretérmino asociados a la disrupción circadiana, además de orientar recomendaciones de higiene de sueño y de exposición a la luz que favorezcan la maduración de ritmos fisiológicos del recién nacido. La incorporación de preguntas sobre cronotipo en el Carné de Salud Infantil y del Adolescente permitirá detectar precozmente la disrupción circadiana asociada a horarios escolares tempranos, con impacto conocido sobre el rendimiento académico, la regulación emocional y el riesgo metabólico futuro, habilitando recomendaciones oportunas sobre horarios de sueño, uso de pantallas y organización del horario escolar y liceal (referir a las recomendaciones del Documento 2).

- Organización de centros de salud: Considerar la salud circadiana de los trabajadores de la salud al organizar los horarios de trabajo mejorará el bienestar y desempeño de los equipos de salud (referir a las recomendaciones del Documento 2). La adecuación de las rutinas asistenciales nocturnas y de las condiciones de luz-oscuridad en los entornos hospitalarios, orientada a preservar el sueño y la organización circadiana de los pacientes internados, puede favorecer su recuperación, reducir los tiempos de internación y contribuir a disminuir los costos sanitarios.
- Investigación clínica: la incorporación sistemática de datos circadianos poblacionales permitirá desarrollar líneas de investigación traslacional propias, con proyección internacional, y generar valores de referencia específicos para la población uruguaya, actualmente deficitarios.

En conjunto, estos beneficios potenciales justifican incorporar la valoración circadiana en la práctica clínica iniciando el proceso de intervenciones que se recomiendan. La magnitud de estos beneficios dependerá, sin embargo, de las características de las intervenciones y de los sectores en los que se implementen. Por ello, su evaluación debería formar parte de la estrategia desde las primeras etapas, mediante indicadores de salud, bienestar, asistencia y desempeño.

6. Factibilidad

Es factible avanzar hacia la incorporación de la valoración circadiana a la práctica clínica en Uruguay mediante el proceso escalonado de implementación propuesto. Aunque el proceso implica caminos administrativos y operativos novedosos la incorporación de los Niveles 0 y 1 (capacitación y cuestionarios de cronotipo) puede implementarse mediante la actualización de los carnés de

salud vigentes (Carné de Salud Infantil, del Adolescente, Obstétrico-Perinatal y del Adulto Mayor), en coordinación con el Ministerio de Salud Pública (MSP) y las Sociedades Científicas correspondientes, responsables de incluir las preguntas de cronotipo en los protocolos de anamnesis de cada especialidad. El Nivel 2 en cambio, requiere la postulación técnica ante el MSP de la actigrafía como prestación en el Plan Integral de Atención en Salud (PIAS) ya avanzada en documentar evidencia de eficacia, la población objetivo, el protocolo de indicación y el análisis de costo-efectividad (Anexo 3). El Nivel 3 (determinación de melatonina) se propone como procedimiento especializado en el marco de la Unidad de Salud Circadiana del Hospital de Clínicas, sin requerir su incorporación inmediata al PIAS.

La factibilidad de la incorporación de caminos operativos novedosos implica la consideración de dos aspectos adicionales.

- Estimación de costos. Los Niveles 0 y 1 tienen un costo de implementación marginal, ya que utilizan instrumentos validados de dominio público (cuestionarios MCTQ y MEQ acotados) que se incorporan a formularios ya existentes, sin requerir insumos ni equipamiento adicional; su principal costo es la capacitación del personal de salud. El Nivel 2 (actigrafía) implica un costo intermedio, asociado a la adquisición de dispositivos y al procesamiento de datos, compensado por su capacidad diagnóstica en múltiples patologías y su buena relación costo-efectividad reportada internacionalmente. El Nivel 3 (determinación de melatonina) tiene el mayor costo relativo, por lo que se propone su incorporación restringida a casos seleccionados y en el marco de un procedimiento especializado, similar al de otros estudios neurofisiológicos de alta complejidad como la polisomnografía.
- Identificación de barreras:
 - Resistencia al cambio y sobrecarga de tareas del personal de salud,
 - Incipiente formación curricular específica en salud circadiana de grado y posgrado.
 - limitada disponibilidad de valores de referencia de parámetros circadianos para la población uruguaya.

Referencias

1. Knutson K. L. et al. *Circulation* 152, e408–e419 (2025).
2. Roenneberg T. *Nature Reviews Endocrinology* 19, 383–384 (2023).
3. Lotti S. et al. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 31, 3252 (2021).
4. Klerman E. B. *npj Biol Timing Sleep* 3, 18 (2026).
5. Windred D. P. et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 121, e2405924121 (2024).
6. Kramer A. et al. *PLoS Biol* 20, e3001567 (2022).
7. Roenneberg T., Foster R. G. & Klerman E. B. *Journal of Sleep Research* 31, e13621 (2022).
8. Lloyd M. et al. *Current Opinion in Physiology* 45, 100836 (2025).
9. Ruben M. D., Smith D. F., FitzGerald G. A. & Hogenesch J. B. *Science* 365, 547–549 (2019).
10. Dashti H. S. et al. *JAMA* 14, e039373 (2025).
11. Vázquez-Ruiz S. et al. *Early Human Development* 90, 535–540 (2014).
12. Cederroth C. R. et al. *Cell Metabolism* 30, 238–250 (2019).
13. Klerman E. B. et al. *Clinical & Translational Med* 12, (2022).
14. Tassinio B. & Leone M. J. *Neuroscience* 571, 89–95 (2025).
15. Olivera A., Estevan I., Tassinio B., Rossel C. & Silva A. *Sleep Medicine: X* 7, 100099 (2024).
16. Curbelo D. (Tesis de maestría, Udelar. FC., Uruguay, 2025).
17. Estevan I., Tassinio B., Vetter C. & Silva A. *Journal of Sleep Research* 31, (2022).
18. Estevan I., Sardi R., Tejera A. C., Silva A. & Tassinio B. *PLoS ONE* 16, e0247104 (2021).
19. Estevan I., Silva A. & Tassinio B. *Chronobiology International* 35, 1753–1757 (2018).
20. Cosentino J. M., Tassinio B. & Estevan I. *Scientific Report* (2026).
21. Cosentino J.M., Stolovas N. & Tomasina F. *Cronobiología traslacional y salud circadiana: de la investigación básica a la práctica clínica* (eds Paz, V., Silva, A. & Tassinio, B.) 179–193 (Ediciones Universitarias, Udelar, 2025).
22. Estevan I., Cosentino J. M., Coelli M. & Tassinio B. 25th International Symposium on Shiftwork and Working Time (Guarujá-SP, Brasil, 2025).
23. Tassinio B., Horta S., Santana N., Levandovski R. & Silva A. *Sleep Sci* 9, 20–28 (2016).
24. Silva A. et al. *Clocks & Sleep* 1, 352–366 (2019).
25. Castillo J., Tonon A. C., Hidalgo M. P., Silva A. & Tassinio B. *Sci Rep* 13, 12081 (2023).
26. Tassinio B. & Silva A. *Front. Physiol.* 15, (2024).
27. Coirolo N., Casaravilla C., Tassinio B. & Silva A. *iScience* 25, 104676 (2022).
28. Estevan I., Coirolo N., Tassinio B. & Silva A. *Clocks & Sleep* 5, 47–61 (2023).
29. Marchesano M., Carboni A., Tassinio B. & Silva A. *Clocks & Sleep* 7, 7 (2025).
30. Marchesano M., Coirolo N., Tassinio B. & Silva A. *Biological Rhythm Research* 1–8 (2023).
31. Marchesano M., Silva A. & Tassinio B. *J Biol Rhythms* 07487304261428332 (2026).
32. Paz V., Dashti H. S. & Garfield V. *Sleep health* 9, 786–793 (2023).
33. Paz V., Tassinio B. & Silva A. (Ediciones Universitarias, Udelar, 2025).
34. Martínez A. et al. *Current Psychology* 45, 99 (2026).
35. Wilcox H. et al. *JAMA Netw Open* 7, e2350358 (2024).
36. Paz V. et al. *Sleep Health* 11, 354–363 (2025).
37. Goodman M. O. et al. *Communications Biology* 8, 115 (2025).
38. Paz V. & Garfield V. *Sleep* zsago44 (2026).
39. Arrieta A., Cabrera M. & Silva A. Parental Brain Conference (Barcelona, Spain, 2025).
40. Roenneberg T. et al. *Current Biology* 14, R1038–R1039 (2004).
41. Roenneberg, Pilz, Zerbini, & Winnebeck. *Biology* 8, 54 (2019).
42. Horne J. A. & Ostberg O. *Int J Chronobiol* 4, 97–110 (1976).
43. Kantermann T., Sung H. & Burgess H. J. *J Biol Rhythms* 30, 449–453 (2015).
44. Kennaway D. J. *Sleep* 46, zsado33 (2023).
45. Roenneberg T., Daan S. & Merrow M. *J Biol Rhythms* 18, 183–194 (2003).
46. Adan A. & Almirall H. *Personality and Individual differences* 12, 241–253 (1991).