Circulation Research: El reloj biológico influye en la gravedad del ictus y la respuesta a los tratamientos

20/01/2026

La investigación, publicada en Circulation Research, revela que los neutrófilos, células clave del sistema inmune, modifican su comportamiento según el ritmo circadiano y afectan a la perfusión cerebral y la circulación colateral.

Un estudio liderado por un equipo del Centro Nacional de Investigaciones Carlos III (CNIC) demuestra que la **gravedad del ictus** depende del momento del día en que ocurre. La investigación revela que los neutrófilos, las células inmunes más abundantes y primeras en responder tras un ictus, están regulados por el reloj biológico interno, lo que condiciona la perfusión cerebral, el daño tisular y la recuperación del paciente.

El ictus isquémico es una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial. A pesar de los avances en el tratamiento agudo, la evolución de los pacientes sigue siendo muy variable, lo que indica la existencia de mecanismos biológicos aún poco comprendidos. Este trabajo identifica uno de ellos: la regulación circadiana de la respuesta inmune.

Estos cambios, explica la Dra. María Ángeles Moro, investigadora principal del proyecto y directora del Laboratorio de Fisiopatología Neurovascular del CNIC, influyen de forma directa en la circulación colateral, la perfusión cerebral y la extensión del daño tras la interrupción del flujo sanguíneo, a través de procesos de inmunotrombosis.

"**Nuestros resultados muestran que el ictus no es un evento biológicamente homogéneo**: el estado del sistema inmune en el momento en que ocurre puede determinar diferencias importantes en la gravedad y la recuperación", señala la Dra. Moro.

Mediante modelos experimentales y datos clínicos de más de 500 pacientes, el estudio revela que, en determinadas fases del día, los neutrófilos adoptan un perfil más proinflamatorio y liberan con mayor intensidad trampas extracelulares de **neutrófilos** (NETs). Estas estructuras, aunque forman parte de la defensa inmunitaria, pueden obstruir la microcirculación cerebral causar inmunotrombosis y agravar la lesión.

"Observamos que cuando los neutrófilos liberan más NETs, la circulación en los pequeños vasos se ve comprometida y el daño cerebral es mayor", explica Sandra Vázquez-Reyes, investigadora del CNIC, actualmente en Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School.

Por el contrario, en otras fases del ciclo circadiano, los neutrófilos muestran un comportamiento menos dañino, lo que permite una mejor perfusión y limita la progresión del ictus. "Esto ayuda a entender por qué pacientes con características clínicas similares pueden evolucionar de forma muy distinta", añade Alicia García-Culebras, investigadora de la Universidad Complutense de Madrid.

Según María Isabel Cuartero, investigadora de la Universidad Complutense de Madrid, "este trabajo introduce el concepto de inflamación vascular regulada por el reloj circadiano y abre nuevas oportunidades terapéuticas".

El estudio confirma además que estos mecanismos también están presentes en pacientes con ictus. "Los marcadores inflamatorios y de actividad de neutrófilos en sangre siguen ritmos diarios y se asocian tanto con la gravedad del ictus como con la calidad de la circulación colateral", señalan Ignacio Lizasoain, investigador del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre (i+12) y de la Facultad de Medicina de la UCM, y Patricia Calleja, neuróloga de la Unidad de Ictus del Servicio de Neurología del mismo hospital.

Los autores concluyen que tener en cuenta el momento del día y la regulación circadiana del sistema inmune **podría mejorar la eficacia de futuras terapias, abriendo la puerta a estrategias de cronoterapia más precisas**. Además, la utilización de biomarcadores sanguíneos específicos relacionados con la inmunotrombosis podría permitir una medicina personalizada basada tanto en las características del paciente como en el momento biológico en que se produce el ictus.

Este trabajo ha sido financiado por los proyectos del Ministerio de Ciencia, Innovación y

Universidades (MICIU) y la Agencia Estatal de Investigación (AEI), cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER/UE). También ha contado con el apoyo de la Leducq Trans-Atlantic Network of Excellence on Circadian Effects in Stroke; de la Fundación "la Caixa" (HR17_00527), y de proyectos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) cofinanciados por FEDER/UE.

Esta investigación reconoce asimismo el uso de la Infraestructura Científica y Técnica Singular (ICTS) Red Distribuida de Imagen Biomédica (ReDIB), apoyada por el MICIU en BioImaC.

- *Vázquez-Reyes S., García-Culebras A., Di G., De Castro-Millán F. J., Díaz-Benito B., Nieto-Vaquero C., Ruiz-Sanchez A., et al., Moro M. A. Circadian Control of Neutrophils Drives Collateral Perfusion and Stroke Outcome. Circulation Research. Publicado online. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.125.326438*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/circulation-research-reloj-biologico-influye-gravedad-ictus-respuesta-tratamientos