



ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Cronobiología: Correlatos básicos y médicos

## *Chronobiology: The basics and medical correlates*

Gerardo García-Maldonado,<sup>1</sup> Indira Guadalupe Sánchez-Juárez,<sup>2</sup> Gerardo Jesús Martínez-Salazar,<sup>2</sup> Arturo Llanes-Castillo<sup>3</sup>

### Resumen

La cronobiología es una disciplina cuyo campo de acción es el estudio de eventos biológicos en relación con el tiempo. La periodicidad de los ritmos biológicos coincide con la determinación de ritmos geofísicos, con el control de relojes biológicos presentes en el organismo y la manera de cómo son sincronizados por señales procedentes del medio externo. La cronobiología tiene bases moleculares y neurales. Se ha demostrado también que aproximadamente 7% de los genes controlados por el reloj biológico participan en la proliferación celular y la apoptosis. Existen asociaciones importantes entre variantes polimórficas de genes pertenecientes al reloj molecular humano, estacionalidad, cronotipos y depresión. Se considera que en la medida de que avance la investigación en este campo habrá mayores aplicaciones en disciplinas como la farmacología y para el diagnóstico clínico en medicina.

**Palabras clave:** Cronobiología; Ritmos Biológicos; Genes Reloj; Cronotipos; Depresión; México.

### Abstract

*Chronobiology is the medical discipline whose scope is the study of biological events related with time. The periodicity of biological rhythms coincides with the determination of geophysical rhythms, the control of biological clocks of the body and the way they are synchronized by signals from the external environment. Chronobiology has molecular and neural bases. About 7% of the genes controlled by the biological clock are involved in significant cellular processes such as cell proliferation and apoptosis. There are significant associations between polymorphic variants in genes from the human molecular clock, chronobiological variables (seasonality and chronotypes) and affective disorders. Chronobiology offers a better understanding and handling of physiology using their circadian variations as part of the understanding of patterns of behavior, apparently governed by the Clock gene polymorphism, all of these for the benefit of medical practice.*

**Keywords:** Chronobiology, Biological Rhythms; Clock Genes; Chronotype; Depression; Mexico.

1 Médico Especialista (Psiquiatra Infantil). Maestría en Ciencias. Departamento de Investigación Clínica. Hospital Psiquiátrico de Tampico Secretaría de Salud. Tamaulipas, México.

2 Médico General.

3 Médico Especialista (Gineco-Obstetra). Maestría en Ciencias. Departamento de Investigación, Facultad de Medicina de Tampico Dr. Alberto Romo Caballero, Universidad Autónoma de Tamaulipas, México.

Correspondencia: Dr. Gerardo García Maldonado. Ejército Mexicano N° 1403 Col. Allende. C. P. 89130. Tampico, Tamaulipas, México. Teléfono: (833) 2131 862. Correo electrónico: ggarciamaldonado@gmail.com.

## » Introducción

Es un hecho, que el ser humano está inmerso en un ambiente que posee una serie de ciclos rítmicos repetitivos.<sup>1</sup> El nivel de rendimiento orgánico, los estados patológicos, las características farmacocinéticas, farmacodinámicas y la eficacia de los medicamentos, son sólo algunas de las circunstancias que se modifican en función de diversos ciclos temporales. De la misma manera, estos ciclos influyen en constantes biológicas como los pulsos de secreción hormonal, en los cambios de los niveles plasmáticos de diversas sustancias producidas por el organismo, en procesos metabólicos y en el consumo energético. Los ciclos se conforman con gran precisión y se han clasificado de acuerdo al régimen horario universal de 24 horas.<sup>2,3</sup> Muchos de los cambios de carácter estacional que ocurren en los seres vivos, están asociados a modificaciones foto-periódicas relacionadas a las fases de luz y oscuridad.<sup>4</sup> Con todo esto, podemos decir entonces, que la ritmicidad es parte de nuestra vida, que todo organismo está sujeto a alguna forma de periodicidad y que los ritmos de alguna manera tienen algún componente geofísico en el ambiente. El constructo que agrupa todas estas variables es el de “ritmos biológicos”.<sup>5,6</sup>

Tomando en cuenta la importancia que tiene este tema en diversos aspectos en general y en la medicina en particular y considerando que los estudios en este campo son cada vez más numerosos en la literatura internacional, se consideró relevante abordar este tema desde diferentes ángulos. El objetivo central de este trabajo es documentar en forma general la conformación de los ritmos biológicos (genética, fisiológica y anatómica), conocer su clasificación y características generales, describir la influencia que tienen en la conducta y personalidad a través de los denominados cronotipos e identificar su importancia en diversas funciones biológicas sobre todo endocrinológicas y en la depresión. Finalmente se señalará en forma breve algunas aplicaciones de estos conocimientos a lo que se conoce actualmente como cronofarmacología.

## » Cronobiología

En la década de 1950 inició el estudio científico de todo lo relacionado con la influencia estacional y con los horarios y ritmos en los seres humanos, aparecen las primeras observaciones sistemáticas gracias a los trabajos de Colin Pittendrigh en EE.UU. y de Jürgen Aschoff en Alemania. Posteriormente se diseñaron más estudios experimentales y se conformó un

cuerpo teórico cada vez más amplio y complicado, hasta contar con las bases de una ciencia denominada Cronobiología.<sup>7,8</sup>

Esta disciplina estudia los ritmos biológicos en todos sus niveles de organización, explora problemas prácticos como los efectos del horario de verano o invierno, la variabilidad en análisis clínicos, problemas asociados al sueño y la dosificación y administración de fármacos en función de una ritmicidad biológica (horaria), por mencionar solo algunos ejemplos.<sup>9,10</sup>

*Características de los ritmos biológicos:* La mayoría de los organismos presentan actividades biológicas repetitivas a lo largo del tiempo y con una periodicidad definida. De acuerdo a estas consideraciones, es factible que para competir y adaptarse de manera efectiva a cualquier entorno, la conducta y el comportamiento también deben seguir una secuencia rítmica.<sup>11,12</sup> Si los ritmos biológicos fueran solamente respuestas a señales periódicas ambientales, desaparecerían cuando el organismo fuera sometido a condiciones ambientales no periódicas. Sin embargo, esto no es así ya que los ritmos biológicos son endógenos.<sup>13</sup>

Ante la gran variabilidad de factores que pueden determinar la periodicidad de un ritmo biológico, existe la necesidad de sincronización y orden para que el organismo muestre un trabajo lo más apropiado posible. Un ritmo biológico se define entonces, como la ocurrencia de cualquier fenómeno dentro de un sistema biológico a intervalos más o menos regulares.<sup>14</sup> Los ritmos deben ser generados por los denominados relojes biológicos, los cuales se localizan en el sistema nervioso central. Se entiende por reloj biológico una estructura interna responsable de generar una forma de oscilación biológica, con un periodo sincronizado con el de algún ciclo ambiental externo que proporciona indicios del tiempo. Esta sincronización, se da por la participación de “relojes externos” denominados *zeitgebers* o “dispensadores de tiempo”, cuya función es precisamente, sincronizar la actividad cerebral y los ritmos endógenos con el medio ambiente circundante. El *zeitgeber* primario para los humanos es la luz. Estos relojes externos son de extrema necesidad para la supervivencia, pues además de regular algunos ritmos, miden el tiempo. Se puede establecer entonces que un ritmo biológico debe ser endógeno, genético y poseer un mecanismo básico para expresarse.<sup>15,16</sup>

*Clasificación de los ritmos biológicos:*<sup>17</sup> Existen diferentes clasificaciones de los ritmos biológicos; sin embargo, la más sencilla está en función de la duración o periodicidad de su ritmo:

- Circadiano (veinticuatro horas)
- Ultradianos (menos de veinticuatro horas, frecuencia alta)
- Infradianos (más de veinticuatro horas, frecuencia baja)

El ritmo circadiano más conocido es el de actividad/reposo. Como ritmos ultradianos encontramos un ejemplo en la conducta alimenticia, nivel de atención, conducta motora, diferentes fases del sueño, etc. Como ritmos infradianos tenemos, por ejemplo, la ovulación femenina y el estado emocional, por sólo citar algunos ejemplos.<sup>18,19</sup>

*Bases neurales de los ritmos circadianos:* Todo sistema circadiano debe tener, como mínimo, tres elementos:

1. Una señal y vía para su sincronización con los cambios que se producen en su entorno. En mamíferos, incluyendo al ser humano, que tienen como principal *zeitgeber* la luz, la principal vía de entrada es la retino-hipotalámica.<sup>19</sup>
2. Un marcapaso o reloj biológico que genere la oscilación. El principal se ha localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo; sin embargo, también se han identificado relojes conocidos como osciladores periféricos, localizados en las células de diversos tejidos. En conjunto, todos estos relojes son sistemas capaces de generar un orden temporal en funciones como: el dormir y despertar, el descanso y la actividad, la temperatura corporal, la presión arterial, el gasto cardiaco, el consumo de oxígeno, el equilibrio de los fluidos y la secreción de glándulas endocrinas.<sup>18-20</sup>
3. Una estructura de salida o vía eefectora por la que se hace evidente el ritmo. El NSQ envía información a diferentes núcleos del tálamo e hipotálamo, pero especialmente, al núcleo paraventricular desde el cual la información se transmite a la glándula pineal.<sup>19-21</sup>

*Bases genéticas de los relojes circadianos:* La capacidad de las células del NSQ para oscilar, depende de un sistema auto-sostenido en el que la expresión de ciertos genes es necesaria para formar una actividad rítmica circadiana.

Las investigaciones de Dardente y Cermakian en 2007 sobre el funcionamiento molecular del NSQ, arrojan la idea de que se trata de un sistema complejo que requiere de una robusta expresión de diversos genes denominados "reloj" (genes cuyos productos son importantes en la generación y el mantenimiento de la función circadiana del reloj biológico).<sup>22,23</sup> En el ser humano se han descrito al menos nueve genes reloj

denominados: Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Clock, Bmal1, Caseín-kinasa Ie (CkIe) y Rev-Erb. El mecanismo molecular del reloj circadiano central y los osciladores circadianos periféricos, involucra la interacción de señales positivas y negativas que regulan la transcripción rítmica de los genes reloj. Este grupo de genes se encarga de controlar la actividad circadiana en todos los seres vivos.<sup>24,25</sup>

La expresión de estos genes se regula por medio de dos asas de activación/represión transcripcional. El asa de señales positivas está controlada por los genes Clock y Bmal1, mientras que el asa negativa por los genes Per y Cry.<sup>26</sup> Aparentemente existen dos rutas para la transmisión de la información circadiana al organismo; una neural y otra humoral. La primera se genera a través de los denominados genes controlados por el reloj (*Clock Controlled Genes*, CCG por sus siglas en inglés). La segunda ruta, es la transmisión de la información circadiana generada en el NSQ por vía neuroendocrina.<sup>27,28</sup>

Se ha demostrado que aproximadamente 7% de los genes controlados por el reloj participan en procesos celulares importantes, como la proliferación celular o la apoptosis. Entre estos genes se encuentran: el oncogén c-Myc, los genes supresores de tumores Trp53 y Gadd45, así como genes que codifican para caspasas, ciclinas y factores asociados a ubiquitinas.<sup>29,30</sup>

*El ciclo circadiano: actividad endocrina y otras funciones:* Son varias las hormonas que se segregan al ritmo del ciclo sueño-vigilia, sin duda uno de los ritmos biológicos de tipo circadianos más representativos en el ser humano. La hormona de crecimiento por ejemplo, obedece a un ciclo secretorio, el cual es mayor durante las primeras fases del sueño.<sup>28-31</sup>

El ritmo secretorio de la prolactina, por el contrario aumenta a medida que avanza la noche.<sup>32</sup> Para el caso de la tirotropina, su máxima liberación se registra recurrentemente durante la noche, al igual que las gonadotropinas.<sup>33</sup> El ritmo de ACTH-cortisol llega al acmé de concentración casi al final del sueño, es decir durante la madrugada,<sup>33,34</sup> su ritmo circadiano a diferencia de las anteriores hormonas es inhibido por el comienzo del sueño.<sup>35</sup> El ritmo de la melatonina está relacionado con el ciclo luz-obscuridad, el pico máximo de producción es durante la noche (obscuridad).<sup>34-36</sup>

Otra función que depende de una ritmicidad es la temperatura corporal, la cual está sincronizada con el ritmo del sueño, de manera que el punto más bajo de temperatura corporal tiene lugar aproximadamente entre las 3:00 y las 5:00 horas am.<sup>37</sup>

*Cronotipos, matutinidad y vespertinidad:* Podemos definir como cronotipo, a las tendencias persistentes de las personas a desarrollar sus actividades físicas y mentales en función de circunstancias horarias específicas. No es inusual conocer individuos que concentran más su energía y eficiencia en las primeras horas de la mañana, luego de un despertar temprano o sujetos que por el contrario focalizan sus recursos mentales y físicos hacia la media tarde y hasta entrada la noche, después de un despertar ya entrada la mañana. Cabe destacar que muchas de las investigaciones efectuadas hasta ahora, documentan que la mayoría de individuos se integran principalmente al denominado cronotipo intermedio; es decir, sujetos que funcionan perfectamente en horarios matutinos y vespertinos.<sup>38</sup>

Desde hace años se ha buscado la manera de evaluar esta tendencia en el ser humano. Algunos de los cuestionarios que se han diseñado con este propósito son la escala compuesta de matutinidad, el cuestionario de cronotipos de Munich y el cuestionario de matutinidad-vespertinidad (MEQ por sus siglas en inglés). De acuerdo a este último, los individuos catalogados como matutinos tienen un mayor estado de alerta y regularidad en sus actividades cotidianas en las primeras horas de la mañana. Por el contrario, en los vespertinos su nivel de alertamiento se da horas más tarde.<sup>35-38</sup> En pruebas de alertamiento subjetivo y de tiempo de reacción, los matutinos tienen mejor rendimiento en la mañana y los vespertinos al medio día y en la tarde.<sup>36-40</sup>

Con estas consideraciones sabemos hoy, que la facilidad para funcionar bien en la mañana o en la noche no sólo es cuestión de gustos individuales, las diferencias son también biológicas y, al parecer, están regidas por un sustrato genético. Algunos hallazgos apuntan a la presencia de un polimorfismo en el nucleótido (T3111C) en los genes *Clock*. La variante C de este polimorfismo parece estar más relacionado con el cronotipo diurno;<sup>41</sup> es decir, sujetos que su funcionalidad es básicamente matutina.

Son pocos los trabajos que han analizado y evaluado la matutinidad-vespertinidad y las variables de personalidad. Se ha planteado que el modelo de personalidad de Millon, podría ofrecer una perspectiva interesante para el estudio de las de las personas matutinas y vespertinas.<sup>42</sup>

Este modelo permite evaluar los aspectos motivacionales, cognitivos y conductuales de la personalidad a través de un inventario diseñado para tal fin. Los resultados de las evaluaciones utilizando este modelo,

han determinado que la matutinidad se asocia con la preferencia en los individuos por obtener información tangible del entorno a partir de esquemas de conocimiento previos, mientras que la vespertinidad se asocia con la preferencia por la información abstracta y ambigua, y por procesos basados en esquemas novedosos y creativos. En base a estos resultados, algunos autores han expresado que las personas matutinas se caracterizan por ser más organizadas y sistemáticas a la hora de transformar la información del entorno mostrando una tendencia a procesar la información en parámetros lógico-rationales, mientras que los sujetos vespertinos manifiestan características de personalidad relacionadas con la creatividad e innovación. Los detalles de estas consideraciones teóricas se detallan en la **Tablas 1a, 1b y 1c.**<sup>42,43</sup>

*Cronopatología:* En algunas circunstancias es inevitable el desfase de algunos ritmos (turnos de trabajo nocturnos, viajes transmeridianos), lo que produce síntomas como apatía, cansancio, insomnio, problemas digestivos, etc. Sin embargo, más que un problema horario en sí mismo, es un problema en la resincronización de los ritmos biológicos afectados.

Las alteraciones en la maquinaria cronobiológica, se pueden generar por lo que se ha denominado desincronización interna y desincronización externa.<sup>44</sup> En la interna existe una correcta relación entre el reloj y el medio externo; sin embargo, existe una alteración en la salida de señales rítmicas hacia el resto del organismo o bien en la transmisión de éstas a los efectores. Se desarrolla con mayor frecuencia en trabajadores nocturnos o en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas como la diabetes, la hipertensión y el cáncer.<sup>41-43</sup> En el caso de la desincronización externa, hay una pérdida de coherencia entre las fluctuaciones del medio externo y las oscilaciones generadas por el reloj biológico, tal es el caso del denominado *Jet-Lag*,<sup>45-47</sup> y al igual que en la alteración interna, en el caso de trabajadores que tienen que trabajar de noche y dormir de día.<sup>43,48</sup>

La afectación en la sincronización de los ritmos biológicos y el contexto ambiental puede darse también por circunstancias y lugares donde la cronobiología normal enfrenta adversidades, tal es el caso de un servicio hospitalario de terapia intensiva, en donde las luces permanecen encendidas las 24 horas del día y donde las necesarias interrupciones en el cuarto de los enfermos, se dan constantemente; la remisión de algunas situaciones clínicas, en consecuencia, puede ser más difícil que en ambientes cronobiológicamente

» **Tabla 1a.** Perfil de personalidad de vespertinos.<sup>42,43</sup>

Área / Escala	Descripción
<b>Metas Motivacionales Preservación</b>	Concentración en los problemas de la vida, agravándolos. Consideran su pasado desafortunado y piensan que será peor
<b>Adecuación</b>	No intentan dirigir sus vidas. Se acomodan a las circunstancias creadas por otros. No tienen iniciativa
<b>Individualidad</b>	Orientados a sus propias necesidades, sin preocuparse de los demás. Independientes y egocéntricos
<b>Modos cognitivos Introversión</b>	Utilizan sus propios pensamientos y sentimientos como recurso
<b>Innovación</b>	Creativos, asumen riesgos. Disconformes con lo predecible. Buscan consecuencias imprevistas
<b>Sistematización</b>	Desorganizados. No transforman información nueva adecuándola a lo conocido. Ineficientes
<b>Comportamientos Interpersonales Retraimiento</b>	Falta de emotividad e indiferencia social. Silenciosos, pasivos y renuentes a participar
<b>Indecisión</b>	Tímidos y nerviosos en situaciones sociales. Desean ser aceptados, pero temen el rechazo. Sensibles y emotivos. Propensos a aislarse
<b>Discrepancia</b>	Actúan de modo independiente y no conformista. No acatan normas tradicionales
<b>Sumisión</b>	Habitados al sufrimiento. Sumisos ante los demás
<b>Descontento</b>	Pasivo-agresivos y malhumorados. Estados de ánimo y conducta variable

» **Tabla 1b.** Perfil de personalidad de matutinos.<sup>42,43</sup>

Área / Escala	Descripción
<b>Metas Motivacionales Expansión</b>	Optimistas en cuanto al futuro. Les resulta fácil pasarlo bien y aceptan altibajos de la existencia
<b>Modificación</b>	El futuro depende de ellos, por lo que intentan cambiar su entorno para conseguir sus deseos
<b>Protección</b>	Motivados a satisfacer primero a los demás
<b>Modos cognitivos Extraversión</b>	Recurren a los demás para buscar estimulación, mantener alta su autoestima y para que los conforten
<b>Sensación</b>	Derivan sus conocimientos de lo concreto. Lo práctico y real, lo literal y fáctico son situaciones que los hace sentir cómodos y confiados
<b>Sistematización</b>	Organizados. Transforman información nueva adecuándola a lo conocido. Perfeccionistas y eficientes
<b>Comportamientos Interpersonales Decisión</b>	Crean ser talentosos y competentes. Ambiciosos, egocéntricos y seguros de sí mismos
<b>Conformismo</b>	Honrados y con autodominio. Respetan la autoridad. Cooperativos. No espontáneos
<b>Aquiescencia</b>	Simpáticos socialmente, establecen vínculos afectivos y leales muy fuertes. Ocultan sus sentimientos negativos

más “normales”.<sup>49</sup> Los signos y síntomas de muchas enfermedades varían a lo largo del ciclo diario, ante esta realidad los criterios diagnósticos y los resultados de análisis clínicos pueden verse profundamente afectados por la hora del día en que son realizados, lo que sin lugar a dudas afectaría la posterior interpretación.

Como complemento de lo anterior podemos citar el caso de variables como la temperatura corporal, la tensión arterial o el pulso. Al respecto podemos decir que si estas funciones son evaluadas en forma aislada o única, los registros no podrían considerarse representativos de la fisiología corporal, ya que como sabemos las variaciones horarias o situacionales de estas funciones, por demás normales, son más la regla que la excepción.<sup>47</sup>

Un ejemplo más que ilustra el fenómeno de la ritmicidad biológica es el caso del asma y la medición del flujo respiratorio; al respecto es sabido que este flujo es óptimo en la tarde en comparación con horarios matutinos. Si las pruebas se realizan en horarios vespertinos, el médico tratante puede pensar erróneamente que el paciente responde al tratamiento, mientras que las pruebas matutinas darían otro tipo de resultados y por ende de apreciación.<sup>50</sup>

Estos ejemplos constituyen lo que se ha dado por llamar “cronodiagnóstico.”

Si bien, estas consideraciones son ya de aplicación cotidiana en la práctica médica, se espera que en el futuro inmediato su consideración sea más sistemática y estructurada.



Tabla 1c. Perfil de personalidad de intermedios.<sup>42,43</sup>

Área / Escala	Descripción
<b>Modos Cognitivos</b>	Prefieren lo simbólico y desconocido. Buscan lo abstracto y lo especulativo
<b>Intuición</b>	
<b>Sentimientos</b>	Forman sus juicios respecto a sus propias reacciones afectivas y se guían por sus valores personales

*Ritmos circadianos y depresión:* La gran mayoría de los trastornos psiquiátricos también poseen componentes temporales; sin embargo, si hay una patología que pueda ser el paradigma de una relación entre sintomatología y alteraciones circadianas, es la depresión. La depresión se considera un trastorno complejo resultado de la interacción de factores genéticos, fisiológicos, psicológicos y ambientales.

Algunos síntomas nucleares de la depresión muestran ritmicidad circadiana en su expresión clínica, como la variación diurna del humor depresivo, sobre todo en sujetos con síntomas de tipo melancólico<sup>50</sup> o una mayor severidad de los síntomas en sujetos con el cronotipo vespertino.<sup>51</sup> Se han detectado asociaciones de variantes polimórficas en genes pertenecientes al reloj molecular humano, con la participación de variables cronobiológicas en este trastorno, tal es el caso una vez más del polimorfismo del gen T3111C *Clock*, el cual por otra parte también se ha identificado recurrentemente en individuos con insomnio.<sup>52</sup>

Lo interesante de esto último es que si bien el insomnio es un síntoma de la depresión, el polimorfismo se ha encontrado también en insomnios sin depresión. La variación diurna del humor es un predictor de respuesta positiva a determinadas terapéuticas antidepressivas;<sup>53</sup> por ejemplo, se ha observado que pacientes deprimidos con mejoría vespertina del humor responden mejor a la estrategia terapéutica de privación de sueño, que aquellos sin variación diurna o con variación inversa.<sup>53,54</sup>

Se espera que estas circunstancias en un futuro, puedan constituirse como variables crono-predictivas de respuesta a diversas estrategias de tratamiento no necesariamente farmacológicas.

*Cronofarmacología:* Se le considera como una rama de la cronobiología, que permite diseñar y aplicar modelos de estudio de sensibilidad temporal a un fármaco, considerando diversos criterios de respuesta. Para que su aplicación sea posible, se considera fundamental establecer un control más estricto de las condiciones ambientales, particularmente cuando el fenómeno que se explora es proclive a cambios sutiles de los factores ambientales como la iluminación, la temperatura o a factores sociales.<sup>53-55</sup> De lo anterior se desprende que el adecuado conocimiento de los ritmos cronofarmacológicos, permitirá precisar las condiciones óptimas en el diseño de esquemas de dosificación y el mejor momento para su administración. El objetivo final de estos esfuerzos deberá estar encaminado a favorecer el incremento en la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos en las diferentes especialidades médicas.<sup>55,56</sup>

## Referencias

- Córdova Castañeda A, Esquinca Ramos JL. Psiquiatría-3 Programa de Actualización Continua en Psiquiatría. Cronobiología y ritmos biológicos, Libro 9, 1ª ed. Intersistemas; 2001.
- Caeiro-Muñoz M, Mojón-Ojea A, Calderón-González A, et al. Cronobiología y cáncer. *Oncología* 2004;27:279-288.
- Golombek D. Cronobiología humana: ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. 2ª ed. Argentina: Universidad Nacional de Quilmes; 2007.
- Salazar-Juárez A, Parra-Gómez L, Barbosa-Méndez S, et al. Sincronización luminosa. *Conceptos básicos. Salud Ment* 2006;29:11-17.
- Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *Rev Fac Med UNAM* 2007;50:238-241.
- Soria V, Urretavizcaya M. Ritmos circadianos y depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:222-232.
- Soriano Mas C, Guillazo Blanch G, Redolar Ripoll DA, et al. Fundamentos de neurociencias. 1ª ed. OUC; 2007.
- Cardinali PD, Catalá JJ, Sánchez Barceló EJ. Introducción a la cronobiología, fisiología de los ritmos biológicos. 1ª ed. Universidad de Cantabria; 1994.
- Golombek DA, Rosenstein RE. Physiology of circadian entrainment. *Physiol Rev* 2010;90:1063-1102.
- Schartzberg AF, Nemeroff CB. Tratado de farmacología. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2006.
- Gómez-Del Valle M, Rosety-Rodríguez M, Ordoñez-Muñoz FJ, Ribelles-García A. Efecto de la hora del día sobre parámetros bioquímicos y desempeño físico. *Rev Int Med Cienc Act Fis Deporte* 2002;2:99-108.
- Icardo De la Escalera JM, Ojeda Sagahún JL. Neuroanatomía humana: aspectos funcionales y clínicos. 1ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
- Rosenzweig MR, Marc-Breedlove S, Watson NV. Psicobiología, una introducción a la Neurociencia conductual, cognitiva y clínica. 2ª ed. España: Ariel; 2005.
- Myers DG, Sigaloff P. Psicología. 7ª ed. Madrid: Panamericana; 2005.
- Gúzman E. Los mil abrazos de Morfeo. 1ª ed. Colombia: Universidad de Colombia; 2001.
- Ortega G, Golombek DA, Otero D, et al. Effect of Zeitberg Intensity Reduction on a simulated dual-oscillator human circadian system: classical and dynamic analysis. *Chronobiol Int* 1992;9:137-147.
- Hales RE, Yudofsky SC. Tratado de Psiquiatría clínica. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2004.
- Wehr TA, Duncan WC, Sher L, et al. A circadian signal of change of season in patients with seasonal affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:1108-1114.
- Fuentes Arderiu X, Castiñeira Lacambra MJ, Queralto Compañó JM. Bioquímica clínica y patología molecular. 2ª ed. Barcelona: Reverté; 1998.
- Pedemonte M, Velluti RA. El procesamiento sensorial está organizado por ritmos cerebrales ultradianos. *Rev Neurol* 2005;40:166-172.
- Buckley TM, Schatzberg AF. Review: On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3106-3114.

22. Junker U, Wirz S, Chronobiology: influence of circadian rhythms on the therapy of severe pain. *J Oncol Pharm Practice* 2010;16:81-87.
23. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado-Delgado R, Escobar C. Anatomía de un reloj (anatomía del sistema circadiano). *Arch Mex Anat Nueva Época* 2007;2:15-20.
24. Hernández-Rosas F, Santiago-García J. Ritmos circadianos, genes reloj y cáncer. *iMed Pub Journals* 2010;6:1-6.
25. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418:935-941.
26. Viswambharan H, Carvas JM, Antic V, et al. Mutation of the circadian clock Gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007;115:2188-95.
27. Chalet E. Clock genes, circadian rhythms and food intake. *Pathol Biol* 2007;55:176-177.
28. Bunney JN, Potkin SG. Circadian abnormalities, molecular clock genes and chronobiological treatments in depression. *Br Med Bull* 2008;86:23-32.
29. Schantz MV. Phenotypic effects of genetic variability in human clock genes on circadian and sleep parameters. *J Genet* 2008;87:513-519.
30. Mendoza J. Neurobiología del Sistema circadiano: su encuentro con el metabolismo. *Suma Psicológica* 2009;16:85-95.
31. Hidalgo MP, Wolnei C, Posser M, et al. Relationship between depressive mood and chronotype in healthy subject. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009;63:283-290.
32. Pin-arboledas G. Bases fisiológicas y anatómicas del sueño. Evolución del sueño en la infancia y adolescencia. Clasificación internacional de los trastornos del sueño. Hábitos de sueño de la población española. *Pediatr Integral* 2010;15:691-698.
33. Micheli F, Nogués MA, Asconapé JJ, et al. Tratado de neurología clínica. 1ª ed. Argentina: Panamericana; 2003.
34. Pocock G, Richards CD. Fisiología Humana: La base de la Medicina. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
35. Keller J, Flores B, Gómez RG. Cortisol circadian rhythm alterations in psychotic major depression. *Biol Psychiatry* 2006;60:275-281.
36. Reyes-Prieto BM, Velázquez-Paniagua M, Prieto-Gómez B. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med UNAM* 2009;52:105-109.
37. Almirall H, Marcet C. Evolución de la temperatura corporal a lo largo del día, función de crecimiento y cronotipo. *Psicothema* 1995;7:317-326.
38. Díaz-Morales JF, Aparicio-García M. Relaciones entre matutinidad y vespertinidad y estilos de personalidad. *Anales de psicología* 2003;19:247-256.
39. Aparicio-García, Sánchez López MP. Los estilos de personalidad: su medida a través del inventario de Millon de estilos de personalidad. *Anales de Psicología* 1999;15:191-211.
40. Pérez-Olmos I, Talero-Gutiérrez C, González Reyes R, Moreno CB. Ritmo circadiano de sueño y rendimiento académico en estudiantes de medicina. *Rev Cienc Salud* 2006;4:147-157.
41. Katzberg D, Younf T, Finn L, et al. A clock polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep* 1998;21:569-576.
42. Dresch V, Sánchez-López MP, Aparicio-García ME. Diferencias de personalidades entre matutinos y vespertinos. *Rev Latinoam Psicol* 2005;37:509-522.
43. Schmidt C, Collette F, Cajochen C, Peigneux P. A time to think: Circadian rhythms in human cognition. *Cognitive Neuropsychology* 2007;24:755-789.
44. Salgado-Delgado RC, Fuentes-Pardo B, Escobar-Briones C. Desincronización interna como promotora de enfermedades y problemas de conducta. *Salud Ment* 2009;32:69-79.
45. Moore DP, Jefferson JW. Manual de Psiquiatría Médica. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
46. Beltran MJ. Jet-lag o Síndrome de los husos horarios. *Bol del Centro Naval* 2009;809:487-493.
47. Chiesa JJ, Golombek DA. Fisiología de la desincronización por vuelos Transmeridianos de larga duración (Jet-Lag). *Actas de Fisiol* 1999;5:21-38.
48. Silva F. Trastorno del Ritmo Circadiano del Sueño: fisiopatología, clasificación y tratamientos. *Memoriza* 2010;7:1-13.
49. Martínez-Jiménez F, Guasch E, De-Blas M, Gilsanz F. Cronobiología en anestesia epidural Obstétrica: Efecto de la noche sobre el índice de complicaciones. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;2:73-80.
50. De los Reyes V, Guillerminault C. Trastorno del sueño como principal manifestación clínica de alteración en los ritmos circadianos en la depresión. *Mediographia* 2007;29:28-37.
51. Campos-Sepúlveda AE, Moreno-Ruiz LA, Mendoza-Patiño N. Cronofarmacología: variaciones temporales en la respuesta a medicamentos. *Rev Fac Med UNAM* 2008;51:20-74.
52. Sánchez JM, Guillén VG. Cronobiología, cronoterapia y riesgo cardiovascular. *Rev Clin Esp* 2005;205:283-286.
53. Gaspar-Barba E, Calati R, Cruz-Fuentes C, et al. Depressive symptomatology is influenced by chronotypes. *J Affect Disord* 2009;119:100-6.
54. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: Insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Gen* 2003;121B:35-38.
55. Urretavizcaya M, Soria V. Ritmos circadianos y depresión. *Actas Esp Psiquiatr* 2009;37:222-232.
56. Morris DW, Rush AJ, Jain S, et al. Diurnal mood variation in outpatients with major depressive disorder: implications for DSM-V from an analysis of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression Study data. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1339-1347.