



Medicina traslacional

De la cronobiología a la cronomedicina

Manuel Ángeles Castellanos^a, Carolina Escobar^a

Resumen

Los grandes avances científicos en diversas áreas biomédicas, así como sus demandas de conocimiento y dedicación, han alejado al investigador de la cama del paciente y, por su parte, el clínico poco a poco se transforma en un técnico en atención médica, y deja de lado el conocimiento científico. Es así como nace la necesidad de unir la investigación básica y la clínica, es decir, trasladar los hallazgos del laboratorio a la medicina clínica. La medicina traslacional surge para darle continuidad a la medicina basada en evidencias, obtenidas en los laboratorios. Sin embargo, la investigación biomédica básica no se limita a la metabolómica, la proteómica, la terapia génica o a la nanotecnología, por mencionar algunas líneas de investigación; existen otras mucho más sencillas, pero no por esto menos importantes. El estudio de los ritmos biológicos es un claro ejemplo donde se ha logrado establecer el puente de transmisión y aplicación de la ciencia básica a la aplicación a problemas de salud. La cronomedicina propone un mejor entendimiento y manipulación de la fisiología, utilizando sus variaciones circadianas como parte del diagnóstico y tratamiento de algunas patologías.

Palabras clave: Ritmo circadiano, núcleo supraquiasmático, cáncer, jet lag, cronofarmacología.

Translational medicine

Abstract

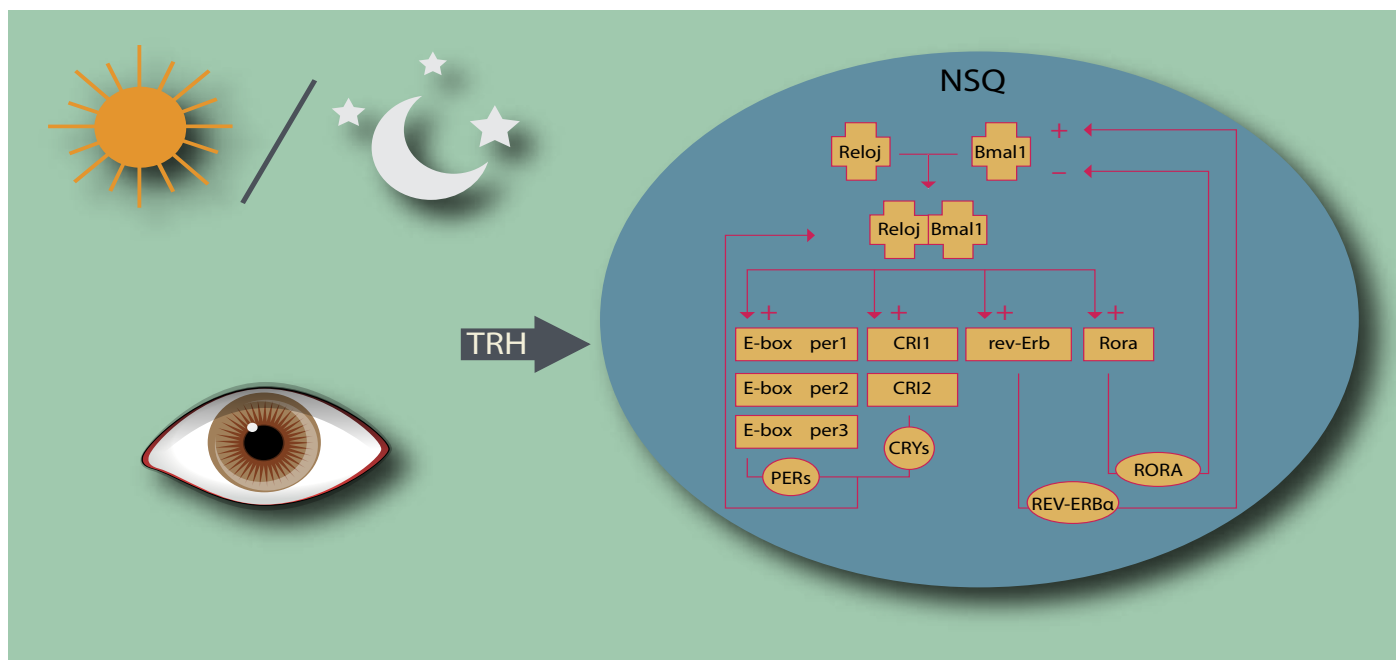
The major scientific advances in various biomedical areas as well as its demands for knowledge and dedication have moved away the researcher from of the patient's bedside, and the clinician is gradually been transformed into a technician in medical care, leaving aside the scientific knowledge. Therefore the need to join the basic research and the clinic arose and to translate the findings of the laboratory to clinical medicine was born. The translational medicine appeared to give continuity to the evidence-based medicine obtained in the laboratory. However the basic biomedical research is not limited to metabolomics, proteomics, gene therapy or nanotechnology, just to mention a few research lines, some of these are much easier but are not less important. The study of biological rhythms is a clear example of successfully setting up the bridge between transmission and the application of basic science applied to health problems. The chronomedicine proposes a better understanding and manipulation of the physiology, using circadian variations as part of the diagnosis and treatment of certain pathologies.

Key words: Circadian rhythm, suprachiasmatic nucleus, cancer, jet-lag, chronopharmacology.

^aDepartamento de Anatomía. Facultad de Medicina. UNAM. Ciudad de México.

Correspondencia: atatu3@hotmail.com

Recibido: 16-junio-2015. Aceptado: 11-noviembre-2015.



INTRODUCCIÓN

La medicina traslacional nace como la necesidad de unir la investigación básica y la clínica, es decir, trasladar los hallazgos del laboratorio a la medicina clínica¹. Existe gran cantidad de conocimientos biomédicos básicos no aplicados clínicamente. Los grandes avances científicos en diversas áreas así como sus demandas de conocimiento y dedicación han alejado al investigador de la cama del paciente y, por su parte, el clínico poco a poco se transforma en un técnico en atención médica, dejando de lado el conocimiento científico². De tal manera, la medicina traslacional surge para darle continuidad a la medicina basada en evidencias, obtenidas de la genómica, proteómica, neurociencias, farmacología, biomarcadores, etc.

Tenemos que mencionar que la investigación biomédica básica no se limita a la metabolómica, la proteómica, la terapia génica o a la nanotecnología, por mencionar algunas líneas de investigación; existen líneas de investigación mucho más sencillas, pero no por esto menos importantes. El estudio de los ritmos biológicos es un claro ejemplo donde se ha logrado establecer el puente de transmisión y aplicación de la ciencia básica a la aplicación a pro-

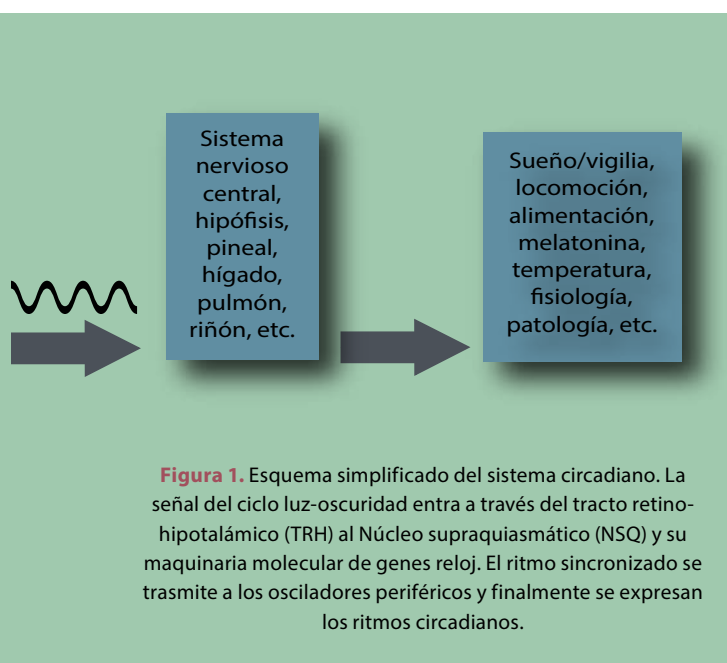
blemas de salud. En este documento presentamos algunos ejemplos donde se muestra la contribución de la cronobiología al entendimiento de los mecanismos de los ritmos biológicos y la manera en que este conocimiento se ha logrado aplicar a problemas médicos de diagnóstico y terapéuticos.

CRONOBIOLOGÍA BÁSICA

La palabra *cronobiología* deriva de los vocablos griegos: *kronos* (tiempo), *bios* (vida) y *logo* (estudio). Podemos decir que la cronobiología es un campo científico que estudia los ritmos biológicos que se producen en los organismos vivos en sus diferentes niveles de organización.

Los ritmos que tienen mayor interés desde el punto de vista biomédico son los ritmos circadianos, que tienen un periodo de 22 a 28 h, estos ritmos caracterizan la función biológica en todas las especies de animales, entre las que se incluyen los seres humanos³.

A partir de estudios de microarreglos, se sabe que del 10 al 30% del genoma humano presenta ritmos circadianos, por lo tanto están bajo el control de relojes circadianos, de tal manera que la expresión de la mayor parte de las variables fisioló-



gicas, conductuales y bioquímicas presentan ritmos circadianos⁴, por ejemplo, la temperatura, el ciclo sueño-vigilia, la alimentación, los niveles de cortisol plasmático, de hormona de crecimiento, de leptina y de melatonina⁵.

Por otro lado, junto con la existencia de la ritmicidad circadiana se ha demostrado la importancia de mantener un orden temporal interno entre las diferentes variables.

El sistema circadiano está jerárquicamente organizado y el reloj principal es el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. En condiciones naturales, el NSQ sincroniza la alternancia del ciclo luz y oscuridad, que utiliza como vía de sincronización al tracto retinohipotalámico (RHT)⁶. Cada una de las neuronas del NSQ actúa como un oscilador individual basado en un circuito de genes reloj de retroalimentación, compuestas por un asa positiva (CLOCK y BMAL1) y un asa negativa (PER y CRY)⁷. Aunque la luz es la principal señal de sincronización para el sistema circadiano, existen otras señales ambientales, y sobre todo temporalmente regulares, como es el momento de la alimentación, que también puede sincronizar al sistema circadiano^{8,9} (**figura 1**).

CRONOMEDICINA

La cronomedicina conceptualiza cómo hacer frente a la prevención, la etiología, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en los seres humanos, y se basa en el tiempo como factor determinante de nuestra fisiología, en muchos niveles de la organización. Si bien se ha utilizado como un término y no como una disciplina, recientemente la cronomedicina ha capturado un interés más amplio como una especialidad prometedora.

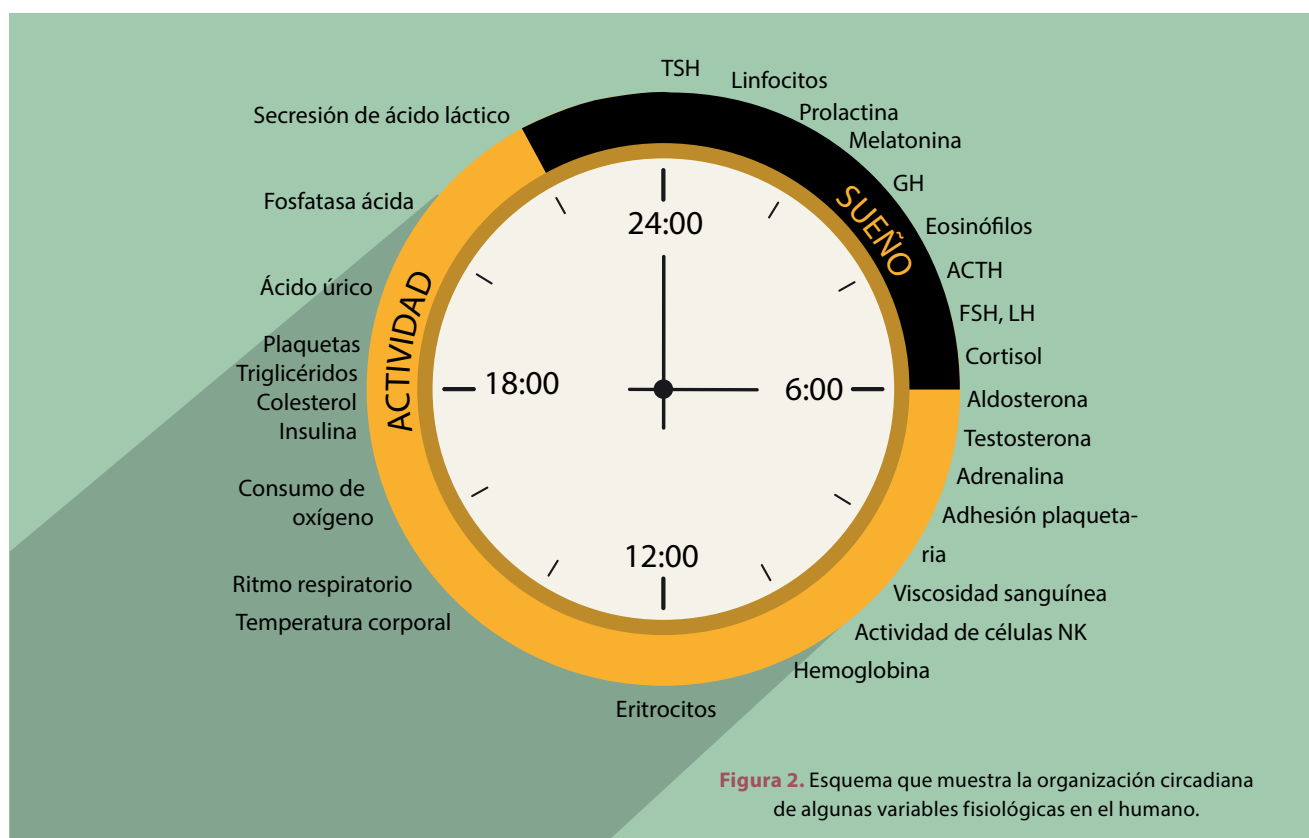
Es importante destacar que la cronobiología transfiere abundantes conocimientos adquiridos a partir de experimentos en modelos animales para comprender la salud y la enfermedad humana así como las estrategias en cronomedicina. La cantidad de información generada de resultados de manipulaciones experimentales en los laboratorios de cronobiología son bastos, desafortunadamente, muy pocos médicos clínicos les toman interés (**figura 2**).

En octubre de 2007, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) reunió a un grupo de 24 científicos expertos que concluyeron que el trabajo nocturno o rotatorio genera alteraciones en la organización temporal circadiana del organismo y predispone al desarrollo de cáncer en los seres humanos¹⁰. Este efecto se adjudica a la pérdida de coordinación circadiana en la regulación a nivel de las células, los tejidos y los sistemas, lo cual lleva a una pérdida de la homeostasis. A este proceso se le llama “cronodisrupción” (CD), y se refiere a la desorganización temporal o circadiana que tiene efectos para la salud, ya que perturba de manera relevante la organización temporal de la fisiología y la conducta¹¹.

CRONODISRUPCIÓN Y SALUD

Los ritmos circadianos del sueño-vigilia, de temperatura corporal, así como los de la síntesis de hormonas como la melatonina y el cortisol, etc., son indispensables para asegurar una respuesta fisiológica apropiada y para anticipar acontecimientos del ambiente exterior.

En nuestra sociedad moderna, la cronodisrupción se genera por diversos trastornos como el *jet lag*, el trabajo por turnos, la luz en la fase de oscu-



ridad o el *jet lag* social. Además, los polimorfismos de los genes “reloj” y el envejecimiento, también podrían ocasionar la cronodisrupción¹¹. En general, las alteraciones de los ritmos circadianos pueden ser fisiológicamente compensados, por ejemplo, los cambios de horario de verano, donde no necesariamente conducen a manifestar procesos fisiopatológicos o cronodisrupción. En este sentido, el término cronodisrupción se ha asociado con procesos crónicos que alteran la organización temporal, como los mencionados anteriormente, que llevan a una condición que pone en peligro la homeostasis y la salud. Las consecuencias principales de la cronodisrupción son el envejecimiento prematuro, y también se ha asociado con el insomnio, mayor propensión a desarrollar depresión, deterioro cognitivo, demencia y otras condiciones del estado de ánimo que favorecen el aumento del consumo de alcohol y tabaco¹². La cronodisrupción también afecta el estado metabólico, lo que favorece la inflamación, la obesidad, el

síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular y la muerte prematura.

Una de las principales causas de la CD es la desincronización por exposición a la luz durante la noche. Una consecuencia inmediata de la luz en la fase de oscuridad es la supresión de la síntesis y liberación de melatonina¹³. La melatonina es una hormona con muchas propiedades fisiológicas, principalmente es un potente antioxidante ya que neutraliza directamente un gran número de residuos tóxicos en los que se incluyen: el radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), radicales libres del oxígeno ($^1\text{O}_2$) y ácido peroxinitroso (OHOOH)^{14,15}. Además, la melatonina tiene acciones antioxidantes indirectas, que incluyen la estimulación de la síntesis de otro antioxidante intracelular importante, el glutatión (GSH)¹⁶.

El daño que generan los radicales libres ha sido implicado en una amplia variedad de enfermedades,

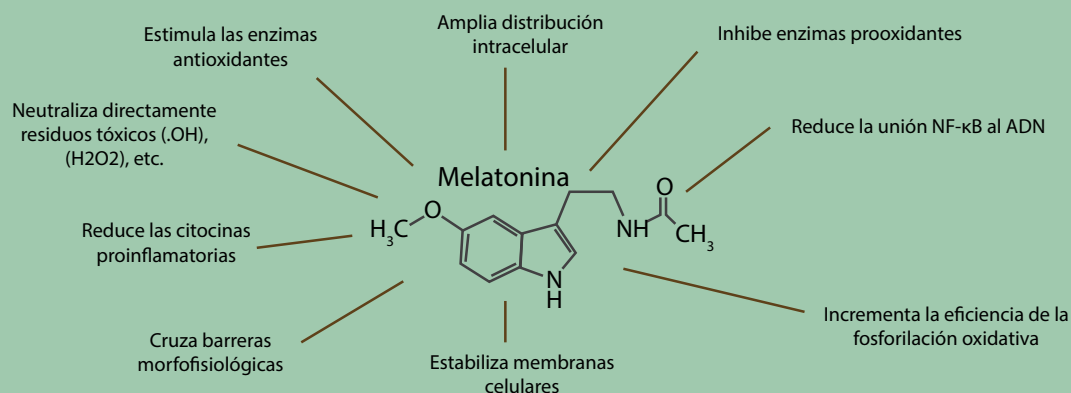


Figura 3. Múltiples acciones por las que la melatonina protege a las células del daño oxidante (modificada de Reiter 2003).

así como en modelos experimentales en los que se ha demostrado un efecto protector de la melatonina, por ejemplo, reduce el daño oxidante inducido por la isquemia, por exposición tóxica de drogas y por toxicidad de metales pesados, también ha sido utilizada con éxito como un tratamiento adyuvante en los recién nacidos con sepsis¹⁷. Desde el punto de vista cronobiológico, la melatonina se debe considerar como una señal de la oscuridad que tiene la capacidad de sincronizar y acoplar los osciladores periféricos con el NSQ¹⁸. Aunque la mayoría de las investigaciones se han realizado sobre la luz, no hay que olvidar la importancia de la oscuridad, sobre todo en entornos hospitalarios. La melatonina actúa a nivel del NSQ para modular su actividad lo que influye en los ritmos circadianos; la administración correcta de melatonina cambia los ritmos circadianos; por ejemplo, facilita la resincronización a un nuevo ciclo de luz/oscuridad. El sentido en el que la melatonina cambia la fase del sistema circadiano depende del momento de su administración, por lo que es considerada parte del arsenal cronoterapéutico, del cual haremos mención más adelante (**figura 3**).

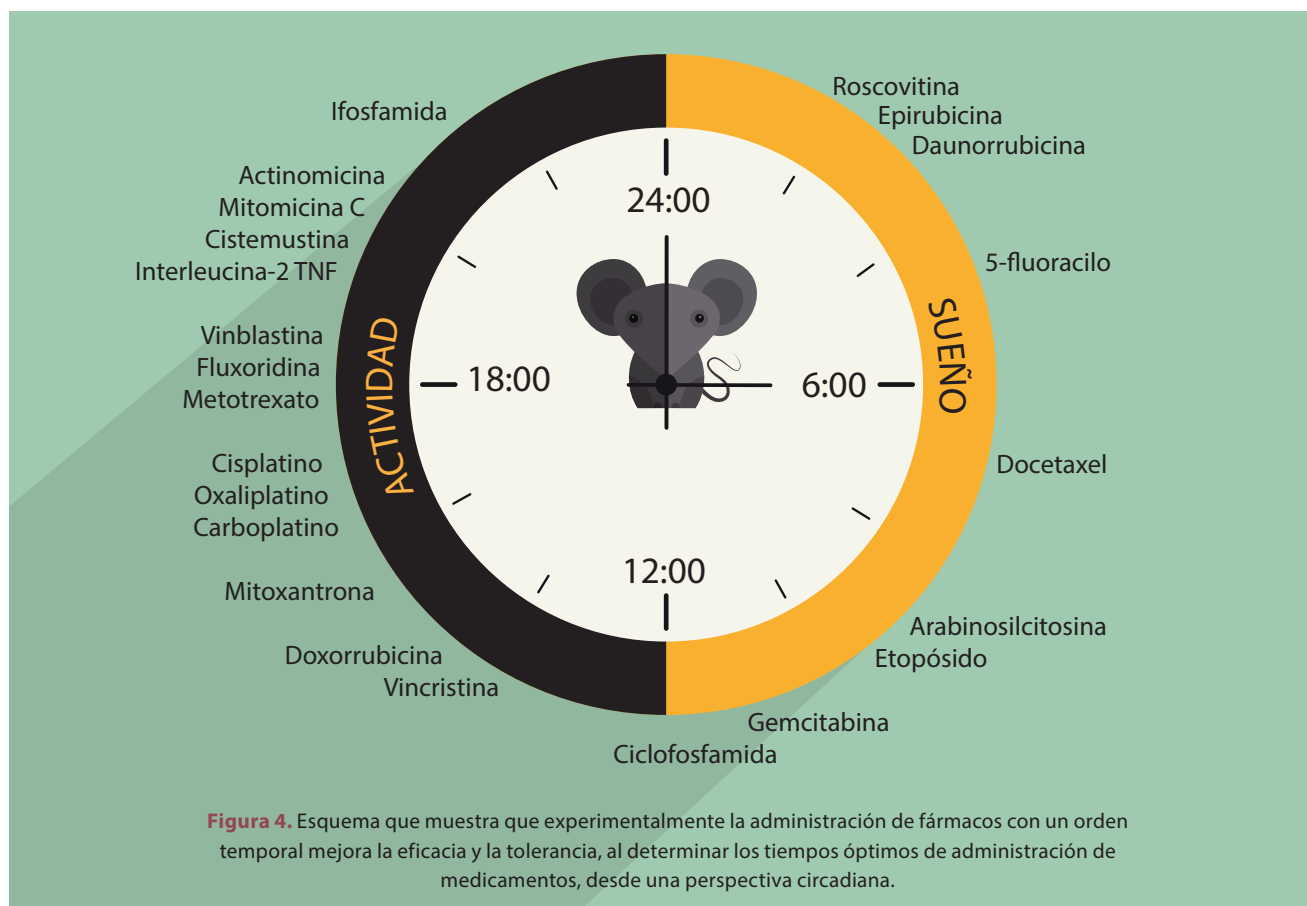
CRONOMEDICINA Y CÁNCER

La oncología es una de las ramas de la medicina que más se ha beneficiado de los aportes de la cronobiología, y particularmente sobre los efectos adversos de la cronodisrupción como uno de los factores

involucrados en la proliferación y la progresión de células tumorales. Desde el punto de vista epidemiológico se sabe que el riesgo relativo de desarrollo de cáncer de mama en azafatas de vuelos que involucran cambios de horarios mayores a 6 horas es del 40%; en un principio se pensó que la mayor incidencia se debía a la radiación cósmica recibida durante el vuelo, la cual fue ampliamente estudiada y descartada¹⁹. Alternativamente en los últimos años se ha sugerido que las interrupciones crónicas de los ritmos circadianos o la cronodisrupción en personal de vuelo son la posible explicación del incremento del riesgo relativo para cáncer de mama en mujeres y un incremento moderado para cáncer de próstata en hombres^{20,21}.

Desde el punto de vista experimental, existen estudios en los que la cronodisrupción de los ritmos circadianos de actividad-reposo en roedores acelera el crecimiento tumoral, mientras que la restauración de la función circadiana aumenta los beneficios de la quimioterapia²².

También se sabe que el cáncer de colon es uno de los más comunes y letales en humanos en el mundo desarrollado, y se sabe que individuos sometidos a situaciones de cronodisrupción (exposición a luz nocturna brillante, turnos de trabajo rotatorios, etc.) tienen un 50% más de riesgo de desarrollar cáncer de colon²³. Y como previamente se mencionó, existen estudios epidemiológicos que relacionan el *jet lag* crónico con el mayor riesgo de aparición



(entre un 40 y un 70% más) de cáncer de mama en mujeres y próstata en hombres²⁴.

CRONOTERAPIA Y CRONOFARMACOLOGÍA

Prevenir la cronodisrupción en la medida de lo posible es la principal estrategia en la cronoterapia, ya que actualmente no se cuenta con las herramientas terapéuticas para reparar la maquinaria molecular y celular del reloj biológico, pero se puede intervenir sobre las señales de sincronización y sobre los efectores o salidas del reloj.

1) El ciclo luz/oscuridad es el principal sincronizador del sistema circadiano, de tal manera que la exposición a luz brillante durante el día ha demostrado su eficacia en distintas patologías. Por ejemplo, pacientes afectados por depresión estacional o enfermedad de Alzheimer mejoran su organización temporal con la exposición a la luz diurna y con ello disminuye la

sinomatología²⁵. Por otro lado, se sabe que la exposición a luz brillante diurna también mejora la secreción nocturna de melatonina en ancianos²⁶.

2) Horario regular de comidas. La hora de alimentación es un potente sincronizador, en especial para los osciladores periféricos, aéreas cerebrales, así como para el hígado y el tejido adiposo. Por lo que comer todos los días a las mismas horas posee importantes efectos sincronizadores²⁷.

3) La administración de melatonina. Como previamente lo comentamos, es una hormona protectora del estrés oxidativo, pero al mismo tiempo tiene un papel importante como señal de sincronización nocturna y ayuda a sincronizar los ritmos biológicos después de un cambio de fase del ciclo luz/oscuridad, por ejemplo, en el *jet lag*, ayuda a acelerar la resincronización cuando se administra al inicio de la nueva noche²⁸.



Foto: Cortesía de los autores

Figura 5. Modificación de las condiciones de iluminación. **a)** el grupo control en condiciones de iluminación constante habitual en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con un promedio de 250 lux durante las 24 horas del día; **b)** el grupo experimental al que se le impuso un ciclo de luz/oscuridad (12:12).

Por otro lado, si tomando en cuenta que toda nuestra fisiología se encuentra organizada en función del tiempo, con referencia directa a los medicamentos, un individuo puede variar su susceptibilidad y capacidad de absorción en relación con la hora en que se administren. Por lo anterior, es importante considerar que no sólo es necesaria la cantidad correcta de un medicamento, sino también saber dosificarla en el momento correcto. En consecuencia ha surgido la *cronofarmacología* como una rama de la cronomedicina que explora la relación del tiempo biológico con los efectos de los medicamentos²⁹. Se utiliza como una herramienta importante en la optimización de medicamentos, es decir, para maximizar el efecto deseado y/o para reducir al mínimo el efecto no deseado del medicamento³⁰. Por lo tanto, la administración de fármacos en sincronía con los ritmos circadianos permite mejorar su eficacia y tolerancia mediante la determinación de los tiempos óptimos de administración de medicamentos^{31,32} (**figura 4**).

INTERVENCIÓN HOSPITALARIA DE LA CRONOMEDICINA

Una de las aplicaciones hospitalarias del conocimiento cronobiológico es intervenir directamente

y modificar las condiciones ambientales de iluminación en las áreas de hospitalización; por ejemplo, nuestro grupo realizó un estudio clínico-experimental al modificar las condiciones de luz/oscuridad con infantes recién nacidos pretérmino sanos. Se establecieron dos grupos: el grupo control se mantuvo en condiciones de iluminación constante habitual en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con 250 lux en promedio durante las 24 horas del día, y al grupo experimental se le impuso un ciclo de luz/oscuridad (**figura 5**). Al establecer el ciclo de luz/oscuridad, los infantes mostraron mayor tolerancia a la fórmula láctea cuando se compararon con los bebés que estuvieron en condiciones de luz constante. Lo que se tradujo como resultado directo en ganancia de peso corporal de manera más rápida y constante, por lo tanto estos bebés se dieron de alta hospitalaria con mucha anticipación; en promedio egresaron 20 días antes que los bebés que estuvieron en luz constante^{33,34}. Esto, por supuesto, es una gran ventaja, primero porque se reduce directamente el riesgo de adquirir enfermedades nosocomiales, además que evidentemente existe un ahorro económico tanto para la familia como para los servicios hospitalarios. Con estos resultados hemos podido comprobar las ventajas que

Una de las aplicaciones hospitalarias de la cronomedicina es intervenir directamente y modificar las condiciones ambientales de iluminación en las áreas de hospitalización; en un estudio clínico-experimental en el que se modificaron las condiciones de luz/oscuridad con infantes recién nacidos pretérmino sanos, el grupo al que se le impuso un ciclo de luz/oscuridad mostró mayor tolerancia a la fórmula láctea, lo que se tradujo en ganancia de peso corporal de manera más rápida y constante, y en una alta hospitalaria mucho más enticipada. Esto reduce el riesgo de adquirir enfermedades nosocomiales, y representa un ahorro económico tanto para la familia como para los servicios hospitalarios.

ofrece la cronomedicina al implementar un ciclo de luz/oscuridad durante los primeros días después del nacimiento, por lo que proponemos que en todas las unidades de cuidados intensivos neonatales deben revalorarse las normas internas que sugieren mantener a los bebés en condiciones de iluminación constante, y valorar las ventajas y desventajas sobre la salud de éstos.

Como podemos observar, la cronomedicina propone un mejor entendimiento y manipulación de la fisiología, al utilizar sus variaciones circadianas como parte del tratamiento. Una forma de lograr un mejor avance en esta rama será incluir un cambio en la enseñanza y formación de los futuros médicos, al incluir los conceptos de ritmos biológicos y cronoterapia, que sin duda repercutirán en un mejor conocimiento de la fisiología y en una mayor eficacia para la prevención de enfermedades y el tratamiento de diversas patologías.

COMENTARIOS FINALES

Como pudimos observar, la “complejidad” inherente a la investigación básica depende del tipo de manipulación, así como de los modelos experimentales que se usen. El presente escrito nos ha permitido

identificar que los conocimientos obtenidos en la cronobiología básica pueden ser trasladados a su aplicación clínica (cronomedicina), obviamente con las reservas y desafíos pendientes de los estudios preclínicos.

Por otro lado, pensamos que la incorporación oficial de la investigación traslacional debería convertirse en una prioridad en la enseñanza de la medicina. Dicha inclusión en los programas académicos y de sistemas de salud permitiría iniciar una discusión positiva en torno a un tema hoy importante en muchos países desarrollados y en vías de desarrollo, y hacernos las siguientes preguntas: qué se debe investigar, quién debe financiar los estudios y cuánto dinero debe asignarse para un desarrollo sustentable y balanceado de la investigación en favor de la salud de la población.

Actualmente, sólo el 14% de los avances científicos relacionados con la salud son aplicados en el campo clínico y el proceso de transformación del conocimiento básico en conocimiento clínico toma hasta 17 años en promedio. El Centro para el Avance de las Ciencias Transnacionales de Reino Unido recomienda que todos los proyectos se sometan a una evaluación total tras tres y cinco años de su inicio. Su participación ha dado como resultado un incremento del 30% en los proyectos de investigación traslacional. También han observado que el tiempo que toman los científicos en escribir y publicar sus resultados es demasiado largo y recomiendan que lo aceptable fuera un periodo de tres a diez meses después de obtener resultados.

Por último, creemos que ninguna tecnología es suficiente para contribuir por sí sola al avance de las grandes preguntas de la investigación biomédica, el éxito depende de realizar las preguntas con sentido biológico y médico, y estas preguntas surgirán de la colaboración estrecha entre investigadores básicos y clínicos.

AGRADECIMIENTOS

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN217315. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lenfant C. Clinical research to clinical practice-Lost in translation? N Engl J Med. 2003;349:868-74.

2. Robles-Díaz Guillermo. Investigación traslacional. La Facultad de Medicina: un escenario. *Gaceta Médica de México*. 2011;147:288.
3. Turek F. Circadian Rhythms. Recent progress in hormones research. 1994;49:49-87.
4. Bozek K, Relógio A, Kielbasa SM, Heine M, Dame C, Kramer A, et al. Regulation of clock-controlled genes in mammals. *PLoS One*. 2009;4(3):e4882.
5. Aschoff J. Circadian rhythms: general features and endocrinological aspects. En: Krieger DT, ed. *Endocrine Rhythms*. New York: Raven Press; 1979; p. 1-61.
6. Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res*. 2002;309:89-98.
7. Dunlap JC. Molecular bases for circadian clocks. *Cell*. 1999;96:271-90.
8. Stephan FK, Schwann JM, and Sisk CL. Entrainment of circadian rhythms by feeding schedules in rats with suprachiasmatic lesions. *Behav Neural Biol*. 1979;25: 545-54.
9. Angeles-Castellanos M, Aguilar-Roblero R, Escobar C. c-Fos expression in hypothalamic nuclei of food-entrained rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 286(1):R158-65.
10. Straif K, Baan R, Grosse Y, et al, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of shiftwork, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007;8:1065-6.
11. Erren TC, Reiter RJ, Piekarski C. Light, timing of biological rhythms, and chronodisruption in man. *Naturwissenschaften*. 2003;90(11):485-94.
12. Reiter RJ, Richardson BA. Some perturbations that disturb the circadian melatonin rhythm. *Chronobiol Int*. 1992;9(4):314-21.
13. Jasser SA, Hanifin JP, Rollag MD, Brainard GC. Dim light adaptation attenuates acute melatonin suppression in humans. *J Biol Rhythms*. 2006;21(5):394-404.
14. Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, et al. Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2002;2:181-98.
15. Urata Y, Honma S, Goto S, et al. Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27:838-47.
16. Reiter RJ. Melatonin: clinical relevance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 17:273-85.
17. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatric Research*. 2001;50:756-60.
18. Pévet P. Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(1):57-72.
19. Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, et al. Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys*. 2004;42(4):247-56.
20. Mawson AR. Authors reply; Breast cancer in female flight attendants. *Lancet* 1998;352(9128):1389.
21. Pukkala E, Aspholm R, Auvinen A, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, et al. Cancer incidence among 10,211 airline pilots: a Nordic study. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74(7):699-706.
22. Otálora BB, Madrid JA, Alvarez N, Vicente V, Rol MA. Effects of exogenous melatonin and circadian synchronization on tumor progression in melanoma-bearing C57BL6 mice. *J Pineal Res*. 2008;44:307-15.
23. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:825-8.
24. Thomas C, Erren & H, Gerd Pape & Russel J, Reiter & Claus Piekarski. Chronodisruption and cancer. *Naturwissenschaften*. 2008;95:367-82.
25. Satlin A, Volicer L, Ross V, Herz L, Campbell S. Bright light treatment of behavioral and sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:1028-32.
26. Sörensen S, Brunnström G. Quality of light and quality of life: an intervention study among older people. *Light Res Technol*. 1995;27:113-8.
27. Escobar C, Salgado R, Rodríguez K, Vázquez ASB, Ángeles-Castellanos M, Buijs RM. Scheduled meals and scheduled palatable snacks synchronize circadian rhythms: Consequences for ingestive behavior. *Physiol Behav*. 2011; 104:555-61.
28. Angeles-Castellanos M, Amaya JM, Salgado-Delgado R, Buijs RM, Escobar C. Scheduled Food Hastens Re-Entrainment More Than Melatonin Does after a 6-h Phase Advance of the Light-Dark Cycle in Rats. *J Biol Rhythms*. 2011;26(4):324-34.
29. Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1992;32:51-66.
30. Reinberg A. New aspects of human chronopharmacology. *Arch Toxicol*. 1976;36(3-4):327-39.
31. Ohdo S. Changes in toxicity and effectiveness with timing of drug administration: implications for drug safety. *Drug Saf*. 2003;26(14):999-1010.
32. Smolensky MH, D'Alonzo GE. Investigative protocols for chronotherapeutics. Basic requirements and illustrative case histories. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;618:465-83.
33. Ángeles-Castellanos M, Vázquez Ruiz S, Palma M, Ubaldino L, Cervantes Galicia G, Rojas-Granados A, et al. Desarrollo de los Ritmos Biológicos en el Recién Nacido. *Rev Fac Med UNAM*. 2013;56(3):26-35.
34. Vázquez-Ruiz S, Maya-Barrios JA, Torres-Narváez P, Vega-Martínez BR, Rojas-Granados A, Escobar C, Ángeles-Castellanos M. A light / dark cycle in the NICU accelerates body weight gain and shortens time to discharge in preterm infants. *Early Human Development*. 2014;90: 535-40.