

AFECCIONES POR CRONODISRUPCIÓN. MEDIDAS PREVENTIVAS Y CURATIVAS

Andrés J. Ursa Herguedas¹
 María Isabel Ursa Bartolomé²



1. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid
 Director de la Clínica Naturista e Instituto de Medicina Integrativa (Valladolid)
 Funcionario docente (área sanitaria) Junta de Castilla y León
 Miembro de la Ilustre Academia de las Ciencias de la Salud Ramón y Cajal (Madrid)
 Calle Espíritu Santo, 5, 2º izquierda
 47006 Valladolid
 (34) 983 308314
 ajursah@gmail.com

2. Técnico Superior en Salud Ambiental
 Monitora de Ocio y Tiempo Libre

Recibido: 18/11/219

Aceptado: 6/12/219

RESUMEN

La civilización actual cuenta con numerosas ventajas que hacen posible una vida mejor en muchos aspectos, pero también conlleva una serie de inconvenientes que pueden repercutir en la salud si no se adoptan una serie de medidas. Los viajes transmeridianos, el trabajo a turnos, el trabajo nocturno, uso-abuso de los dispositivos electrónicos (ordenador, teléfono móvil, tablet), vivir en grandes ciudades, etc., puede alterar los ritmos del organismo y a la larga producir enfermedad. Mediante la adopción de un estilo de vida sano, la adquisición de unas habilidades y destrezas puede contribuir a mantener la salud o recuperarla en caso de pérdida. Diversos establecimientos sanitarios como casas de reposo, clínicas naturistas y balnearios, suelen disponer de programas que contribuyen a mantener la salud. A través de un personal experto en salud, se llevan a cabo actuaciones preventivas (terapia del orden, etc.), terapéuticas (cura de Kneipp, etc.), todo ello centrado en la educación para la salud, la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad como preconiza la Organización Mundial de la Salud.

Palabras clave: cronobiología, ritmos circadianos, cronodisrupción, terapia del orden.

CHRONODISRUPTION CONDITIONS. PREVENTIVE AND CURATIVE MEASURES

ABSTRACT

The current civilization has numerous advantages that make a better life possible in many aspects, but it also entails a series of inconveniences that can have an impact on health if a series of measures are not adopted. Transmeridian travel, shift work, night work, use-abuse of electronic devices (computer, mobile phone, tablet), living in large cities, etc., can alter the rhythms of the organism and eventually cause disease. By adopting a healthy lifestyle, the acquisition of skills and abilities can contribute to maintaining health or recovering it in case of loss. Various health establishments such as nursing homes, naturist clinics and spas usually have programs that contribute to maintaining health. Through an expert health staff, preventive actions (order therapy, etc.), therapeutic (Kneipp cure, etc.) are carried out, all focused on health education, health promotion and disease prevention as recommended by the World Health Organization.

Keywords: chronobiology, circadian rhythms, chronodisruption, order therapy.

INTRODUCCIÓN

La Cronobiología clínica es la rama de la Medicina que estudia los ritmos biológicos en condiciones normales y patológicas en los seres humanos. Desde la Antigüedad hubo observadores avezados que pudieron apreciar los ritmos biológicos diarios, semanales, mensuales, etc.

En numerosas situaciones de la vida diaria existe la posibilidad de alterar alguno de estos biorritmos. Uno de los biorritmos más frecuentemente alterados son los circadianos que, con una duración de unas 24 horas, pueden producir trastornos agudos (síndrome de jet lag, etc.) o crónicos, frecuentes en profesiones como sanidad, trabajo a turnos, guardias nocturnas, vigilantes, siderurgia, etc. La disrupción del ritmo circadiano se asocia a padecimientos como asma bronquial, reacciones alérgicas, hipertensión arterial, angor inestable, gastritis, trastornos psiquiátricos, trastornos del sueño, etc.

Puesto que los trastornos circadianos son los más habituales de los trastornos de los biorritmos, me centraré en ellos, aportando los recursos farmacológicos y, sobre todo no farmacológicos, en el ámbito preventivo y terapéutico, con medidas como la terapia del orden, recurso propio de la Medicina Naturista, la hidroterapia (cura de Kneipp) y otras medidas ambientales y psicosociales.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La observación de que la fisiología y comportamiento de todas las especies varía en forma periódica de acuerdo con los movimientos de rotación y – en muchos casos – traslación terrestre, es conocida desde la antigüedad. Archilochus en el siglo VII a. C. observó que los ritmos gobiernan al hombre. En la Antigüedad Griega, Andróstenes describió los movimientos de flores y hojas del tamarindo. En la mitología griega, la ninfa Clythie, agotada de seguir a Febo por su derrotero celestial, se fue transformando en un heliotropo (girasol) condenado a girar junto al dios sol día tras día. En los escritos hipocráticos se relaciona el ritmo de aparición de ciertas enfermedades con las estaciones del año, con el momento del día y con la edad.

El astrónomo francés Jean d'Ortois de Mairan, reportó en 1729 que las hojas de la planta *Mimosa* seguían moviéndose aun dentro de un recinto aislado de la luz solar. El mismísimo Charles Darwin se ocupó de estos ritmos en su obra *El poder del movimiento en las plantas*, y las descripciones de ritmos diarios de 24 horas (circadianos) que se mantienen aún en condiciones constantes de luz y temperatura.

Estudiando el comportamiento circadiano en especies tan distantes como moscas, ratones o humanos, se fue avanzando en la descripción más detallada de los ritmos biológicos, de la mano de autores como Franz Halberg y Colin Pittendrigh en los EEUU, Jürgen Aschoff en Alemania (quien

aprovechó un búnker abandonado de la Segunda Guerra Mundial para analizar la intimidad de los ritmos circadianos en humanos (1) o Alain Reinberg en Francia.

Los descubrimientos sobre biorritmos de Jeffrey C. Hall y Michael Rosbash de la Universidad Brandeis en Boston (EEUU) y Michael W. Young de la Universidad de Rockefeller en Nueva York (EEUU) les valió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2017. Estos autores han contribuido a comprender cómo las plantas, los animales y los humanos adaptamos nuestros ritmos biológicos para que se sincronicen con la rotación terrestre, desentrañando los mecanismos que rigen el reloj interno a nivel bioquímico y molecular.

LOS RITMOS NATURALES

El reloj interno, reloj cerebral central, se sitúa en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Este centro consta de unas 20.000 neuronas (2) y posee unas vías de conexión a través de las cuales envía información y recibe de todo el organismo. El NSQ regula funciones como los niveles hormonales, el sueño, la temperatura corporal, el metabolismo, etc. De todos los estímulos conocidos, la luz es el indicador temporal externo que más influye en este núcleo. Existe una serie de relojes periféricos distribuidos por los órganos que se encargan de mantener la sincronía orgánica, siendo un mecanismo homeostático de importancia para la salud. Y los genes (PER, etc) hacen que se sinteticen unas proteínas que contribuyen a este mecanismo endógeno.

Una de las sustancias endógenas que más contribuye en los ritmos circadianos es la melatonina. Fabricada en todas las células del organismo, no sale de estas salvo la sintetizada en la glándula pineal. El mecanismo comienza con el estímulo luminoso que capta la retina, esta produce opsinas (conos y bastones) y melanopsina (células ganglionares), enviando información al núcleo geniculado lateral y a la corteza visual del córtex occipital. A través de otras vías llega información al NSQ y de aquí a la glándula pineal. Si la intensidad luminosa disminuye (anochece) se produce por este mecanismo la secreción de melatonina que induce el sueño.

La melatonina se sintetiza en las mitocondrias de las células y es, al mismo tiempo, la diana de esta. La melatonina mantiene la homeostasis mitocondrial y hace posible que los relojes biológicos realicen su función (2).

Existen una serie de cronotipos, determinados genéticamente, que predisponen al mantenimiento de la actividad a determinados horarios. El cronotipo “nocturno” es el que peor “salud circadiana” posee.

La melatonina frena la actividad del Factor Necrosis tumoral Kapa beta, evitando la formación de proteínas inflamatorias. De otra manera se produce daño mitocondrial que conlleva la muerte de la célula (2).

Los desajustes en este sistema se asocian a malestar, depresión, diabetes mellitus, etc.

Modificando el estilo de vida se puede ayudar a mantener el biorritmo o recuperarlo en caso de alteración.

CAUSAS DE LAS AFECCIONES CRONODISRUPTIVAS

Comer o dormir a horas desacostumbradas con frecuencia puede desincronizar los relojes periféricos respecto al reloj central.

Los cronodisruptores son agentes o estímulos, tanto exógenos como endógenos, cronobiológicamente activos que son capaces de alterar la organización temporal de las funciones fisiológicas y su jerarquía. Estos agentes son capaces de establecer el orden dentro de la organización temporal de los organismos, pero, si se aplican en exceso o defecto, o especialmente en tiempos inapropiados, actuarían como cronodisruptores (3).

De todos estos agentes el más relevante es la exposición a la luz durante la noche, que altera el ritmo circadiano de secreción de melatonina y por tanto puede provocar cronodisrupción. En la tabla número I aparecen las profesiones que con más frecuencia producen afecciones por cronodisrupción, tipo de actividad y horario aproximado.

Dentro de las distintas longitudes de onda del espectro de luz visible, la luz azul (450-500 nm), que es especialmente beneficiosa durante el día, es la más disruptiva durante la noche, pues suprime la síntesis de melatonina e induce la vigilia subjetiva y objetiva (valorada por electroencefalografía).

Este es un problema cada vez más importante pues la exposición nocturna a la luz azul está en aumento debido a la proliferación de los dispositivos electrónicos (cuyas pantallas emiten este tipo de luz). Las luces LED también emiten este tipo de luz.

La cronodisrupción puede producir alteraciones en la expresión de los genes del reloj biológico (2). La disrupción cronobiológica suele manifestarse con más frecuencia por los trastornos del sueño. Cada vez se publican más estudios que indican que estos desajustes cronobiológicos predisponen a padecer insomnio, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, depresión psíquica, etc.

La diabetes mellitus es un trastorno endocrino vinculado de modo estrecho con los ritmos circadianos, debido principalmente a la regulación circadiana tanto de la secreción de insulina como al metabolismo glucídico. Cuando la insulina se aplica durante la noche, puede aparecer el denominado efecto rebote (efecto Somogyi) cuya causa fundamental es una hipoglucemia originada durante la noche y que ocasiona una respuesta de hormonas contrarreguladoras que, a la postre, produce hiperglucemia matinal. Por lo tanto, es fundamental tener en consideración la hora del día para el tra-

tamiento de los trastornos metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2.

ABORDAJE DE LA CRONODISRUPTIÓN

Podemos hablar de dos tipos de abordaje terapéutico: el farmacológico y el no farmacológico

El tratamiento farmacológico se basa principalmente en la toma de melatonina y sus análogos.

El tratamiento no farmacológico se basa en la adquisición de hábitos de vida saludables en relación a la exposición a la luz, las horas de ingesta y la higiene del sueño. En Centroeuropa se desarrolló la terapia del orden, a raíz de las experiencias de los empíricos centroeuropeos del naturismo (Priessnitz, Rikli, Kunhe, etc.) así como la cura de Kneipp con aplicaciones de agua fría.

El abordaje farmacológico en los trastornos del sueño por alteración del ritmo circadiano se emplea cuando las intervenciones basadas en el estilo de vida no son suficientes. Los fármacos más empleados son las benzodiacepinas, la melatonina y los agonistas dopaminérgicos.

Las benzodiacepinas potencian el efecto inhibitor del GABA. A dosis adecuadas inducen el sueño y se recomienda su retirada cuando este se restablece por sí solo o con ayuda del terapeuta. Cuando esta intervención se hace de forma incorrecta es fácil caer en la dependencia y adicción a este grupo farmacológico.

La melatonina actúa sobre los receptores MT1, MT2 y MT3. Las acciones de la melatonina se recogen en la tabla número II.

Se administra según el cronotipo (2) con el fin de obtener un resultado óptimo. La vía más empleada es la oral, aunque también se puede administrar vía parenteral y tópica (2). Las indicaciones de la melatonina se recogen en la tabla número III.

La melatonina apenas tiene efectos secundarios y no crea adicción. Según los expertos aún no hay un consenso sobre su uso.

Los fármacos agonistas dopaminérgicos son agonistas selectivos de los receptores MT1 y MT2, con una afinidad y una vida media en plasma mayor que la de la melatonina. Los principales son la agomelatina y el ramelteón.

La agomelatina también bloquea el receptor de serotonina HT2c, por lo que, además de inducir el sueño posee efecto antidepressivo. Uno de los efectos secundarios más frecuentes es el dolor de cabeza. El ramelteón posee un efecto sedante / hipnótico.

La terapia del orden (*Ordnungstherapie*) tiene como objetivo establecer un ritmo de vida natural tanto en el ámbito físico como psíquico por medio de un cambio fisiológico de actividad y descanso. Fue puesta en marcha

por los empíricos centro-europeos y ratificada por médicos como Bircher-Benner (Suiza). Está considerada como uno de los pilares de la cura de Kneipp (9).

Las actividades que incluye la terapia del orden están recogidas en la tabla número IV.

La cura de Kneipp fue establecida por el sacerdote católico Sebastián Kneipp (1821-1897). Natural de Stefansried-Otto-beuren en Baviera (Alemania), entró en un seminario para realizar los estudios eclesiásticos, pero una tuberculosis estuvo a punto de apartarle de este propósito. De espíritu luchador, frecuentaba las bibliotecas y encontró un libro del Dr. Hahn, sobre el tratamiento de las enfermedades con aplicaciones de agua. Puso en marcha este método de forma sistemática –se sumergía en el río Danubio durante unos segundos 3 días a la semana y se envolvía en mantas en una habitación durante un tiempo– y en unos meses notó mejoría, de forma que pudo continuar los estudios en el seminario y fue ordenado sacerdote. Después de varios destinos se asentó como capellán del convento de las Dominicas en Wörishofen en 1855, siendo párroco de dicha localidad en 1880. Aquí desempeñó su actividad espiritual y, dada su experiencia con el agua fría, recomendó a quien lo necesitó la hidroterapia fría. Alcanzó tanto éxito que Wörishofen se transformó en un centro hidroterápico, atendiendo a sus familiares, los hermanos Mercedarios y

Profesión	Puesto / actividad	Horario
Sanitaria (médicos, enfermería, etc.)	Turnos, guardias	Nocturno/ diurno
Personal de vuelo (pilotos, azafatas)	Transoceánicos	Nocturno / diurno
Siderurgia (altos hornos)	Turnos	Nocturno
Taxistas y transporte por carretera	Transporte / turnos	Nocturno / diurno
Vigilantes	Turnos	Nocturno / diurno
Limpieza	Actividad física	Mañana, tarde o noche
Policía	Turnos	Mañana, tarde o noche

Tabla número I. Algunas profesiones que originan cronodisrupción (según A. Ursa)

Efecto	Acción
Cronobiótico	Participa en el ritmo circadiano. Regula la temperatura, desarrollo sexual y el ciclo reproductor (4)
Antioxidante	Neutraliza los radicales libres (5)
Neuroprotector	Acción protectora sobre el Sistema Nervioso (5)
Inmunoestimulante	Antagoniza los efectos inmunosupresores del cortisol y estimula la actividad de los linfocitos (6)
Antiinflamatoria	Regula la acción de la interleucina 2 (4)
Oncostático	En tumores hormonodependientes (7 y 8)

Tabla nº II. Efectos y acciones de la melatonina en el ser humano (varios autores)

Situación	Particularidades
Alteración del sueño	En mayores de 40 años
Síndrome de Jet lag	Vuelos transmeridianos
Profesiones con actividad nocturna	Personal sanitario, siderurgia
Desincronización de los patrones del sueño por turnos de trabajo	Vigilantes, cuidadores
Dependencia a las benzodiacepinas, uso de fármacos que inhiben la secreción de melatonina (alcohol, betabloqueantes, etc.)	Cura de deshabitación

Tabla nº III. Indicaciones de la melatonina (recopilado por a. Ursa)

Actividad	Particularidades
Aplicación ordenada de los agentes naturales	Luz, aire y agua
Equilibrio entre descanso, trabajo, ejercicio y ocio	Distribución según necesidades individuales
Descanso nocturno reparador	Evitar efectos lumínicos a partir del anochecer
Dieta equilibrada	Adaptada a las necesidades individuales
Adopta un horario de comida regular según las necesidades individuales	Se incluye en el plan del día
Distribución horaria del día para obtener máximo beneficio	Se incluye en el plan del día
Vida familiar y social	Plan semanal
Contacto con la naturaleza	Al menos 3 días a la semana

Tabla nº IV. Actividades que incluye la terapia del orden (adaptada por A. Ursa)

a médicos como Klein, Schord, Baumgarten, etc., que luego serían partidarios de estas prácticas (10). La cura de Kneipp constituye un complejo terapéutico, esencialmente natural, dirigido a fortalecer o “endurecer” la capacidad de resistencia de los sujetos a cualquier tipo de agresión o circunstancia alterante de la salud (11).

Principios en los que se basa la cura	Técnicas	Particularidades
Reacción inespecífica	Hidroterapia fría	Abluciones, chorros, baños, etc.
Movimiento	Ejercicio físico	Gimnasia, excursiones, etc
Aporte de fitoquímicos	Fitoterapia, uso de especias en cocina	Plantas medicinales. Ajo, cebolla
Nutrición equilibrada	Aporte de nutrientes de todos los grupos	Incluye carne 3 días a la semana
Organización del día	Terapia del orden	Regularidad en los horarios de comidas, descanso, sueño, ocio, etc.
Contacto con la naturaleza	Baño forestal	Disfrute de aromas, canto de aves, observación de flores, andar descalzo sobre tierra o sobre cantos rodados en el lecho de un río.

Tabla nº V. Principios en los que se basa en la cura Kneipp (recopilado y adaptado por A. Ursa)

Para lograr el “endurecimiento” empleaba aplicaciones parciales o locales de agua fría.

El tratamiento comienza por la mañana, en la misma cama, con masaje o frotamiento regional, seguido de aplicaciones de envolturas o abluciones locales de agua fresca. Después de un periodo de reacción y recuperación se les indicaba que dieran un paseo durante un tiempo preestablecido, con los pies descalzos o con calzado cómodo, sobre hierba húmeda. Seguidamente se tomaba el desayuno. De media mañana y hasta el almuerzo, se llevaban a cabo las curas más fuertes como los chorros, duchas y baños. Después del descanso postprandial, una vez transcurridas de 2 a 3 horas se realizaba alguna aplicación hidroterápica como envolturas o abluciones locales, seguido de reposo y ejercicio ligero. Después de la cena, previo paseo de 1 a 2 horas se realizaban envolturas frías de extremidades inferiores. Esta actividad se realizaba durante varios días y era él el que las realizaba a los enfermos que acudían (11).

Kneipp daba importancia al hecho de adoptar un ritmo de vida más natural con ordenación de actividades al aire libre en forma de paseos, excursiones, etc. Era partidario del contacto con la naturaleza de forma que se sintieran los olores, canto de aves, se gozara con las flores, etc. (11).

Los principios en los que se basa la cura de Kneipp, técnicas y particularidades aparecen en la tabla número V. Todas estas actividades son preconizadas por la Medicina Naturista, tanto en el apartado terapéutico, pero sobre todo en el preventivo, y pueden llevarse a cabo a través de un médico experto en el tema o acudiendo a algún establecimiento especializado que disponga de un programa con estos contenidos, pudiendo realizarse tanto en régi-

men de estancia o acudiendo durante un tiempo.

Europa y diversos países del mundo cuentan con casas de reposo, clínicas naturistas, balnearios y demás establecimientos donde se puede realizar una estancia con fines preventivos o curativos.

La cultura grecorromana nos dejó la tradición termal en toda Europa, de manera que se pueden encontrar balnearios o sus restos en muchas de sus ciudades. Ya desde entonces se comprendía,

quizá por la enseñanza hipocrática, que las aguas en muchas de sus aplicaciones era un elemento importante para mantener o restablecer la salud, al tiempo que se establecían relaciones sociales. En Europa, además comenzó el germen de lo que luego daría cuerpo a la Medicina Naturista, con los empíricos naturistas que, a través del manejo de los agentes naturales (agua, aire, tierra y agua), lograron restablecer la salud a numerosos pacientes que acudían a sus establecimientos, en una época en la que la medicina no conseguía restablecer la salud en muchas ocasiones con sus métodos del momento.

Las casas de salud, así como las clínicas naturistas y clínicas con esta filosofía, suelen contar con expertos en salud (médico naturista, etc.), donde, previa historia de vida, recomienda una serie de prácticas individualizadas, con fines curativos y/o preventivos, con fines de promoción de la salud.

Un programa estándar puede asemejarse a la cura de Kneipp: puede estar centrado en la realización de un ayuno (hídrico, semiayuno, etc.), alojarse para disfrutar del entorno con o sin la realización de alguna actividad de las propuestas, etc.

Una propuesta preventiva puede consistir en levantarse temprano y realizar una sesión de relajación, yoga, meditación, etc. A la hora del desayuno -o más tiempo si se realizan aplicaciones hidroterápicas- se hace una salida al bosque. Dependiendo de la estación del año se pueden realizar actividades como nordic walking (paseo con bastones), pisar rocío de la hierba, andar por el lecho de un río con cantos rodados, abrazar un árbol y sentir la vida, observar la flora y fauna, describir las especies vegetales y hablar de sus propiedades medicinales, hacer yoga o

meditación en plena naturaleza, etc. Estas salidas están organizadas y guiadas por expertos en estas prácticas. En una dinámica o mediante un cuestionario se recogen las experiencias de los asistentes con el fin de obtener el máximo beneficio en la estancia.

Las clínicas naturistas y demás establecimientos sanitarios (especializados en ayuno, etc.) suelen contar con equipos médicos, de enfermería, fisioterapia, etc., expertos en dietética (cocina vegana-vegetariana), medicina deportiva, geriatría, medicina interna, etc., Las personas que acuden en régimen de estancia temporal, tienen la posibilidad de mantener la salud o recuperarla en caso de pérdida siguiendo las indicaciones del médico. Suelen disponer de tecnología avanzada que contribuye a un diagnóstico como la realización de pruebas de imagen (ecografía, etc.), laboratorio de análisis clínico (análisis de sangre, orina, cabello, gota de sangre, etc.), gimnasio, sala de rehabilitación, osteopatía, terapia neural y demás técnicas.

La implementación de estas actividades, ya sea por cuenta propia o con guía experta, contribuye a que estas personas, a través de la adopción de un estilo de vida sano, mantengan un estado de salud óptimo, contrarresten el efecto nocivo de vivir en ciudades, adquieran habilidades y destrezas para la autogestión de su salud (empoderamiento) y, estando más sanos, se reduzca el gasto sanitario de ese país.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

- 1) El avance científico-técnico y los cambios socioeconómicos que conlleva hace que el ser humano viva en grandes urbes separado de la naturaleza.
- 2) Diversas circunstancias laborales, personales, viajes, etc., pueden alterar los ritmos biológicos.
- 3) La alteración de los ritmos biológicos de forma continuada en el tiempo repercute en la salud física, psíquica y en el bienestar de la persona.
- 4) Se hace necesario adoptar medidas preventivas y, cuando no sean eficaces, curativas y rehabilitadoras con el fin de reducir el sufrimiento humano que produce la disrupción de los ritmos biológicos.
- 5) La adopción de un estilo de vida sano permite evitar y/o reducir la alteración de los ritmos biológicos.
- 6) Una estancia en casas de salud, clínicas naturistas, balnearios y demás establecimientos sanitarios, a través de un programa de salud individualizado o estándar, permite mantener la salud o tratar la enfermedad en caso de producirse.
- 7) Se hace necesario adquirir una serie de habilidades y destrezas para poder contrarrestar los perjuicios que acarrea la civilización actual para la salud.

8) La adopción de un estilo de vida sano contribuirá a que la persona pueda llevar mejor su actividad vital y la de los suyos.

9) Los poderes públicos deberían potenciar este tipo de actividades ya que contribuirían al empoderamiento en salud que repercutiría en la disminución del gasto sanitario.

10) La puesta en práctica de estos procedimientos forma parte de la educación para la salud, promoción de la salud y prevención de enfermedades que recomienda la Organización Mundial de la Salud.

No existe conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Un Nobel para el tiempo biológico. Available from: https://www.researchgate.net/publication/322233235_ [acceso 17 nov 2019].
2. Acuña-Castroviejo D. Sueño y vigilia. El cerebro en marcha. Ed. Salvat, 2019.
3. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res.*, 2009; 46 (3): 245-7.
4. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O. Melatonina en los trastornos del sueño. *Neurología*, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.08.002>.
5. Luchetti B, Canonico M, Betti M, Arcangeletti F, Pilloli M et al. Melatonin signaling and cell protection function. *Faseb J.*, 2010; 24: 3603-3624. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.10-154450> | Medline.
6. Anisimov VN. Effects of exogenous melatonin — a review. *Toxicol Pathol*, 2003; 31: 589-603. <http://dx.doi.org/10.1080/01926230390257885> | Medline.
7. Cutando A, López-Valverde S, Arias S, de Vicente J, de Diego RG. Role of melatonin in cancer treatment. *Anticancer Res.* 2012; 32: 2747-53.
8. Kurdi MS, Muthukalai SP. The efficacy of oral melatonin in improving sleep in cancer patients with insomnia: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Indian J Palliat Care.*, 2016; 22: 295-300. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1075.185039> | Medline.
9. Melzer JL, Melchart D, Saller R. Development of "Ordnungstherapie" by Bircher-Benner in naturopathy of the 20th century. *Forsch Komplementar med Klass Naturheild*, 2004; 11 (5): 293-303.
10. Kneipp S. (2013). *Mi testamento*. J. Gili (4ª edición). Barcelona.
11. Cura de Kneipp o Kneippterapia (Pequeña Hidroterapia). *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.*, 1989; 4 (1): 109-20.