



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
SECCIÓN DE FISIOTERAPIA  
TRABAJO DE FIN DE GRADO**

---

# **Cronoterapia aplicada en Fisioterapia. Los ciclos circadianos y su implicación en el tratamiento**

**Autoras:**

**Carlota Dávila Alonso  
Yamile Álvarez Cubillo**

**Tutores:**

**Juan Elicio Hernández Xumet  
Javier Rafael Castro Hernández**

**CURSO ACADÉMICO 2021-2022  
Convocatoria de junio**





**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
SECCIÓN DE FISIOTERAPIA  
TRABAJO DE FIN DE GRADO**

---

# **Cronoterapia aplicada en Fisioterapia. Los ciclos circadianos y su implicación en el tratamiento**

**Autoras:**

**Carlota Dávila Alonso  
Yamile Álvarez Cubillo**

**Tutores:**

**Juan Elicio Hernández Xumet  
Javier Rafael Castro Hernández**

**CURSO ACADÉMICO 2021-2022  
Convocatoria de junio**

## **Agradecimientos**

A lo largo de estos 4 años de carrera hemos aprendido el verdadero significado de la Fisioterapia, gracias a cada uno de los profesores con los que hemos coincidido tanto dentro como fuera del aula, quienes nos han permitido evolucionar tanto personal como profesionalmente.

Nos gustaría agradecer a nuestros tutores Juan Elicio Hernández Xumet y Javier Rafael Castro Hernández su implicación con nosotras y nuestro trabajo, apoyándonos durante todo el proceso de principio a fin.

A nuestras familias, quienes han estado apoyándonos a tiempo completo incondicionalmente desde nuestros inicios.

A nuestros amigos, los de siempre y los que nos ha proporcionado esta etapa académica, gracias por ser y por estar siempre.

**Yamile Álvarez Cubillo**

**Carlota Dávila Alonso**

**La Laguna, 13 de junio de 2022**



## Resumen

**Introducción:** El ciclo circadiano regula muchas funciones del organismo, entre ellas la inflamación, un mecanismo a tener en cuenta en la práctica de la fisioterapia. El propósito de esta revisión es estudiar las relaciones existentes entre los ciclos circadianos, la inflamación y el tratamiento de fisioterapia.

**Metodología:** Se realiza una búsqueda sistemática en 4 bases de datos (PEDro, Scopus, MEDLINE y CINAHL) a través del motor de búsqueda de la Universidad de La Laguna, el Punto Q, con el objetivo de recabar estudios relacionados con el tema en cuestión en los últimos 10 años.

**Resultados:** Se encuentran 85.687 artículos en total, de los cuales, sólo 21 fueron relevantes para nuestro estudio.

**Conclusión:** A pesar de existir poca evidencia en nuestro campo, se ha demostrado que los ritmos circadianos tienen una influencia fundamental en el metabolismo de nuestro organismo. Es necesario implementar la investigación en estas líneas e intentar que se relacionen las técnicas de fisioterapia con los ritmos unipersonales.

**Palabras Clave:** “cronoterapia”, “reloj/ritmo circadiano”, “inflamación”, “diabetes” y “fisioterapia”.

## **Abstract**

**Introduction:** The circadian cycle regulates many functions of the body, including inflammation, a mechanism to be considered in the practice of physiotherapy. The purpose of this review is to study the relationship between circadian cycles and inflammation and their relationship with physiotherapy treatment.

**Methodology:** A systematic search was carried out in 4 databases (PEDro, Scopus, MEDLINE and CINAHL) through the search engine of the University of La Laguna, Punto Q, with the aim of collecting studies related to the subject in question over the last 10 years.

**Results:** A total of 85,687 articles were found, of which only 21 were relevant to our study.

**Conclusion:** Although there is little evidence in our field, it has been shown that circadian rhythms have a fundamental influence on our body's metabolism. It is necessary to implement research along these lines and try to link physiotherapy techniques with unipersonal rhythms.

**Key words:** “chronotherapy”, “circadian clock/rhythm”, “inflammation” and “diabetes” and “physiotherapy”.





# Índice

1. Introducción.....	1
1.1 Inflamación .....	2
1.2 Inflamación de bajo grado.....	2
1.3 Reloj circadiano y factores de transcripción .....	3
1.4 Relación entre ciclo circadiano e inflamación.....	6
1.5. Cronoterapia como herramienta terapéutica en fisioterapia .....	7
2. Justificación.....	11
3. Metodología .....	13
3.1 Objetivo general.....	13
3.2 Objetivos específicos .....	13
4. Resultados .....	15
5. Discusión.....	35
6. Conclusiones.....	39
7. Bibliografía .....	41



## 1. Introducción

Los ritmos circadianos son oscilaciones en el comportamiento y la fisiología con una periodicidad de 24 horas y están dirigidos por el reloj maestro central, que se sitúa en el núcleo supraquiasmático (SNC) del hipotálamo [1]. La alteración de ritmos circadianos dada por la desincronización entre el sistema circadiano endógeno y los ciclos conductuales/ambientales de 24 horas (ciclo luz/oscuridad, ciclo del sueño/vigilia, ciclo de alimentación/ayuno, ciclo de actividad/inactividad) viene dada por diferentes factores. Entre ellos, los más comunes en la sociedad actual son las jornadas laborales a turnos, el “jet-lag” inducido por viajes y el “jet-lag” social [2].

Los órganos metabólicamente activos, incluyendo tanto musculatura esquelética y lisa como tejido adiposo, exhiben variabilidad circadiana en la expresión de los genes del reloj y aquellos genes cuya función está involucrada en eventos clave como la síntesis de hormonas o la codificación de proteínas [2,3]. El sincronizador endógeno de los ritmos circadianos es la melatonina, y ésta se reduce en patologías cardiovasculares y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) [4,5]. Esta reducción podría conllevar a una enfermedad aterotrombótica en la diabetes, debido a que las funciones de la melatonina son antiinflamatorias, antihipertensivas y antioxidantes [6,7].

La insulina es una hormona conocida por su función de mantenimiento de los niveles de glucosa en la respuesta fisiológica, además se ha demostrado que tiene un efecto regulador de la inflamación, pero su mecanismo de actuación no está bien definido [8]. La insulina tiene un mejor rendimiento cuando el reloj tiene un funcionamiento normal [9]. De hecho, las mutaciones en el gen CLOCK, gen implicado en la regulación de los ritmos circadianos, también se han asociado con el síndrome metabólico, lo que implica una alteración circadiana en el desarrollo tanto de la diabetes como de patologías cardiovasculares asociadas [10,11].

Asimismo, se ha demostrado una relación entre desalineaciones circadianas y trastornos del sueño con desarrollo de cuadros tales como el síndrome metabólico y la prediabetes, que conlleva a su vez un mayor riesgo de padecer DM2 [12,13]. Se ha descrito que una mala calidad del sueño determina mayor actividad simpática, niveles reducidos de leptina y niveles elevados de grelina, así como la intolerancia a la glucosa anteriormente mencionada [14,15]. Además, diferentes estados proinflamatorios han sido descritos en estados de DM2 y alteraciones del sueño, que hacen interesante tener

en cuenta estos aspectos en nuestro trabajo como fisioterapeutas para optimizar los procedimientos y técnicas que realizamos; o como elementos de interferencia en las respuestas a las intervenciones realizadas.

## **1.1 Inflamación**

La inflamación es un proceso de fisiológico de defensa/regeneración del sistema inmunológico que ocurre cuando una o varias células, o tejidos vascularizados, son dañadas por microorganismos, traumatismos, procesos de necrosis, agentes físicos o químicos o, incluso, por reacciones anómalas del sistema inmune, las cuales se denominan agentes lesivos [16,17]. El proceso, o reacción, tiene varios signos clínicos característicos, tales como: calor, rubor, dolor, edema y pérdida de la funcionalidad. [18]

Este proceso tiene el objetivo de mantener la lesión, que no evolucione, destruir al agente que lo causó y, posteriormente, preparar al tejido dañado, y al organismo, para su regeneración, a través de diferentes procesos químicos como son cambios vasculares y celulares [16,17]. En ellos, se mueve una gran cantidad de sangre, proteínas, leucocitos, neutrófilos, entre otros. [18]

## **1.2 Inflamación de bajo grado**

Un término similar a la inflamación de bajo grado sería inflamación crónica, ya que esta se produce cuando la inflamación persiste en el tiempo más allá de lo necesario y deja de responder al propósito regenerador [19]. La inflamación de bajo grado es común en los estados fisiológicos ligados al síndrome metabólico y el envejecimiento [20]. Esta inflamación sistémica se caracteriza por la elevación en los niveles circulantes de citocinas inflamatorias, así como el aumento en la infiltración de macrófagos en los tejidos periféricos [21]. La característica de este tipo de inflamación es que no induce lesión, pero sí una pérdida de la funcionalidad en el tejido infiltrado [22]. Esta posee una estrecha relación con el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en el paciente con obesidad, por lo que este estado de alteración inmune también es conocido como *metainflamación* [23]. En las horas posteriores a la ingesta de una comida, se produce una elevación de las concentraciones de mediadores inflamatorios en el torrente sanguíneo, exagerada en las personas con obesidad y con DM2 [24]. La inflamación de bajo grado, en condiciones de hiperglucemia y de

resistencia a la insulina en DM2, lleva al sistema hemostático a un estado protrombótico [25,26].

Por otro lado, los ritmos circadianos juegan un importante papel en la inflamación, y de acuerdo con estos ritmos, esta ocurriría durante el período activo del día [27]. No obstante, los ritmos circadianos parecen estar alterados en envejecimiento [28] y en síndrome metabólico [29]. De hecho, las alteraciones de los ritmos circadianos son tan similares a las que ocurren en el síndrome metabólico, que algunos autores lo han denominado recientemente como “síndrome circadiano”. [29]

### **1.3 Reloj circadiano y factores de transcripción**

El reloj circadiano es una estructura de expresión génica que se caracteriza por tener un ritmo de 24 horas y que regula el funcionamiento de todo el organismo. Este tipo de regulación afecta a los procesos conductuales y fisiológicos, tanto las actividades motoras como las secreciones hormonales [30]. Aunque se sabe que el ciclo luz/oscuridad es el promotor clave, ahora se puede añadir que las señales metabólicas reguladas por la alimentación también son fundamentales para la regulación [31,32]. Este tiene su centro en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el cual controla los ritmos circadianos del cuerpo y coordina la adaptación de este a los cambios exógenos. [33]

El núcleo supraquiasmático consta de un marcapasos, cuya inervación es retiniana [34]. Este marcapasos tiene 2 propiedades: es la única estructura circadiana que puede incorporarse directamente a la luz y puede generar persistentes ciclos circadianos rítmicos de actividad eléctrica y expresión genética durante meses fuera del cuerpo. [35,36]

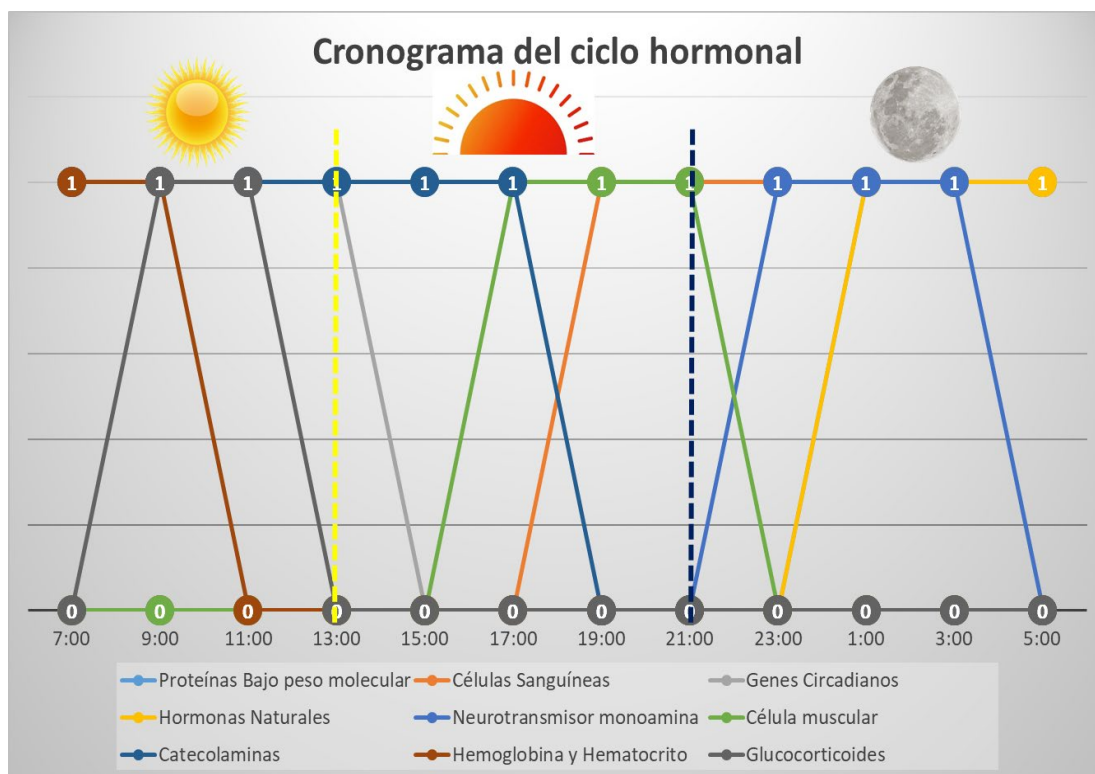
También existen relojes circadianos autónomos, o periféricos, en todos los órganos, tejidos principales y muchos tipos de células [37]. La sincronía de estos relojes autónomos se mantiene gracias a una red compleja que involucra a la señalización neuronal [38], secreción de hormonas [39] y señales metabólicas [40]. (Ver Fig. 1 y Tabla 1)

Este reloj está controlado, a su vez, de varios factores, entre ellos los más importantes son: BMAL1, CLOCK, Per (dividido en Per1, Per2 y Per3), CRY (dividido en CRY1 y CRY2) [41].

El mecanismo del reloj es una red de autorregulación que contiene sistemas de retroalimentación de transcripción-transducción positivas y negativas [42], es decir, un sistema en el que continuamente se generan y se regulan diferentes genes, durando 24 horas. Los sistemas positivos están formados por BMAL1/CLOCK y el sistema negativo por CRY/PER, el cual mantiene el ciclo día noche que contienen las 24 horas del día [33]. El complejo positivo se encarga de generar otros genes, incluidos el CRY y PER, mientras que el complejo negativo se encarga de disminuir la actividad del complejo BMAL1/CLOCK. De esta manera se crea una retroalimentación negativa que regula, constantemente, la actividad del reloj. [33]

El factor principal del reloj es el BMAL1 (proteína-1 similar a ARNT cerebral y muscular) [43], ya que controla los biorritmos [33] y tiene un papel regulador en la homeostasis metabólica que incluye lípidos, glucosa y colesterol. [44,45] Paralelamente, estudios han demostrado que el BMAL1 tiene efectos antiinflamatorios. [33]

El siguiente factor más importante es el CLOCK (regulador circadiano del reloj), el cual tiene un papel fundamental sobre el control de los ritmos circadianos y se une al gen BMAL1, formando el heterodímero BMAL1/CLOCK. Se ha demostrado que este gen regula la vía de señalización inflamatoria, para suscitar la inflamación. [33]



**Fig. 1. Cronograma del ciclo hormonal.** Representación de los picos diurnos/nocturnos de los distintos grupos celulares. [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52]

**Tabla. 1. Grupos celulares.** Diferenciación de los grupos celulares. Dentro de cada grupo existen células que presentan un componente circadiano.

**Grupo celular:**

**Proteínas de bajo peso molecular:** citocinas (IL-1 $\beta$ ) y leptina

**Células sanguíneas (G.Blancos):** Linfocitos (T y B), Leucocitos y monocitos

**Genes circadianos:** BMAL1, PER2 y NR1D1

**Hormonas naturales:** adrenocorticotropa y melatonina

**Neurotransmisor monoamina:** histamina y serotonina

**Célula muscular:** miocitos\*\*

**Catecolaminas:** adrenalina, noradrenalina y dopamina

**Hemoglobina y hematocrito**

**Glucocorticoides:** cortisol

\*Los anteriores grupos celulares son en condiciones normales y en sangre.

## 1.4 Relación entre ciclo circadiano e inflamación

El sistema nervioso central integra señales lumínicas que sincronizan el reloj central con el medio externo, y a nivel molecular, estos ritmos son generados por una serie de bucles de retroalimentación transcripción-traducción (TTFL), en el que intervienen una serie de proteínas centrales del sistema del reloj, que están organizados alrededor del componente central del reloj: BMAL1 [1].

El factor de transcripción BMAL1 es una proteína que genera ritmos circadianos en las funciones fisiológicas, incluida la respuesta inflamatoria de los macrófagos [53]. Las vías metabólicas intracelulares dirigen la respuesta inflamatoria de los macrófagos, sin embargo, no está claro si el reloj está afectando el metabolismo intracelular para dirigir esta respuesta. A pesar de ello, se sabe que BMAL1 es un sensor metabólico clave en los macrófagos, y su deficiencia conduce a un cambio metabólico en la glucólisis y respiración mitocondrial que conlleva a un estado proinflamatorio elevado [54]. Además, las funciones de los macrófagos muestran diferencias notables a lo largo del día, y estas oscilaciones confieren protección contra una variedad de patógenos, entre los que encontraremos: *L. monocytogenes* y *S. typhimurium* [1].

Ciertos estudios han demostrado que la falta de proteína CRY aumenta la sensibilidad de las células a la apoptosis inducida por TNF- $\alpha$  debido a la activación deficiente de NF- $\kappa$ B [55]. Este descubrimiento indica una conexión entre dos vías de señalización principales, que incluyen el reloj circadiano y la vía NF- $\kappa$ B, que supone el nodo crítico de inflamación a nivel celular y corporal. Asimismo, se ha encontrado que el reloj circadiano contribuye al efecto protector del factor relacionado con el factor eritroide 2 nuclear (NRF2) en una respuesta antioxidante más eficaz contra las agresiones ambientales y en la regulación del daño celular causado por la inflamación crónica [33].

La regulación circadiana se desactiva durante el estado de inflamación. Debido a que, en estas condiciones, la presencia de endotoxinas interrumpe la expresión de los genes del reloj, lo que conduce a un trastorno del ritmo circadiano [56]. A pesar de que el reloj circadiano regula la respuesta inflamatoria de los organismos sanos cuando se encuentran por primera vez con un patógeno, se pierde a nivel molecular una vez que se sobreviene la inflamación sistémica [57].



Por ejemplo, la expresión de la enfermedad de la artritis reumatoide (AR) tiene fuertes cambios diurnos, con fluctuaciones en la concentración de interleucina (IL-6) circulante [58]. Asimismo, la citoquina inflamatoria IL-6 puede regular la interacción de retroalimentación entre el reloj circadiano circundante y la inflamación [33]. Por ello, es de vital importancia que el reloj circadiano adquiera el reconocimiento que merece, se indague más en este fenómeno, y con ello conseguir poder elaborar nuevas estrategias de tratamiento que ayuden a abordar efectivamente ciertos trastornos, como los nombrados anteriormente.

### 1.5. Cronoterapia como herramienta terapéutica en fisioterapia

El reloj circadiano está involucrado en numerosos procesos metabólicos como son la respuesta inmune y las fases de curación/regeneración de los tejidos conectivos. Asimismo, se produce una oscilación de 24h en el tejido óseo durante el crecimiento [59], formación [60], reabsorción y osificación endocondral durante la curación de fracturas óseas [61], y ciertos estudios tanto en roedores como en humanos revelan que la interrupción del sueño y el ritmo circadiano altera la formación ósea [62]. Por otro lado, el ciclo circadiano también afecta al dolor, con un pico de la sensibilidad durante la fase activa [63], y parte de la oscilación de la respuesta al dolor podría explicarse por cambios en la actividad de COX-1 y COX-2 a lo largo del día [64], especialmente tras una lesión [27]. La fuerza física y la función mitocondrial del músculo esquelético alcanzan su punto máximo al final de la tarde mientras que la señalización sensible a baja energía alcanza su punto máximo por la mañana [65].

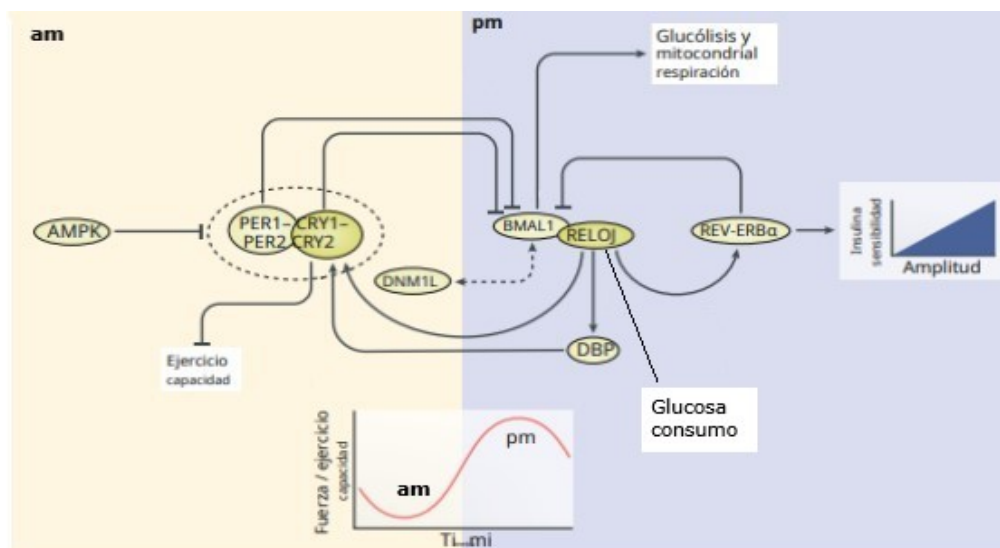


Fig. 2. Comportamiento del reloj biológico frente al ejercicio [33].

Los relojes circadianos intracelulares modulan procesos fisiológicos implicados en la biología del músculo esquelético. Estos están regulados por un bucle de retroalimentación formado por activadores transcripcionales: CLOCK y BMAL1 y genes diana (PER, CRY, NR1D1 (codificador de REV-ERB $\alpha$ ) y DBP, forman un complejo represor que interactúa con CLOCK y BMAL1 para inhibir la transcripción. La modulación de la actividad AMPK (un sensor de energía clave en el músculo esquelético) puede reducir la estabilidad de CRY1 y PER2. En cuanto a la capacidad de ejercicio, se muestra que existe un mayor rendimiento al realizarlo en horario vespertino. El DNM1L aumenta el tiempo de actividad del BMAL1 y está regulado por el reloj central. El aumento de la sensibilidad a la insulina (REV-ERB $\alpha$ ), la regulación del consumo de glucosa, glucólisis y respiración mitocondrial exhiben influencia vespertina por parte del ciclo del reloj circadiano. (Ver Fig. 2)

Se ha observado que cuando el reloj circadiano se interrumpe debido a insomnio, desfase horario, trabajo hasta altas horas de la noche, etc, algunas células inmunitarias vitales pueden verse afectadas, lo que provoca una disminución de la inmunidad y provoca mayor vulnerabilidad ante posibles enfermedades [33]. Por ello, existe un interés creciente en la posibilidad de dirigir el reloj circadiano en enfoques terapéuticos para controlar enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas y cáncer, además de promover la curación y mantener la homeostasis [27]. Por ejemplo, el trabajo por turnos no solo afecta a los ritmos biológicos, sino también a otros hábitos de estilos de vida como son la calidad y cantidad de sueño, dieta, los horarios para la alimentación y el ejercicio, las cuales pueden afectar al desarrollo de estos trastornos [37]. La cronoterapia es una realidad en otras disciplinas y se tiene en cuenta para el tratamiento de diferentes enfermedades como el asma nocturno, donde se ha encontrado que los síntomas se manifiestan entre la medianoche y las 8 a.m., llegando al pico a las 4 a.m [66]. Por lo tanto, es necesario un fármaco con liberación controlada. En este sentido se ha desarrollado un ensayo cronoterapéutico de bambuterol, para investigar si el período de administración varió con la duración del efecto. Notablemente, se ha encontrado que una sola dosis de bambuterol por la noche tuvo un efecto más prolongado que cuando se administró por la mañana [67].

Por todo ello, es necesario el estudio individualizado del paciente para determinar si padece alteraciones en los ritmos circadianos, si presenta inflamación de bajo grado y/o padece alguna enfermedad de tipo inflamatoria. Ello nos permitirá evaluar, no solo

el tipo de procedimientos/técnicas/itinerarios de fisioterapia a aplicar, sino el momento del día en el que la terapia será más eficaz; o donde podría ser menos e incluso contraproducente. Para ello, es necesario el desarrollo de una rama de investigación en cronoterapia aplicada a la fisioterapia y conocer el estado actual del tema mediante una revisión de la bibliografía disponible.



## 2. Justificación

La inflamación es una reacción común que tiene el organismo ante diversas situaciones externas o internas ya sean agentes patógenos, reacciones alérgicas o varios tipos de lesiones. Los fisioterapeutas, día a día tienen que lidiar con esta reacción, incluso la pueden llegar a provocar con un fin terapéutico. Por ejemplo, la terapia manual debe ser llevada a cabo con cautela, ya que no siempre será ideal provocar una inflamación sistémica, sobre todo en aquellas patologías que cursen con alteraciones de la inmunidad. Por ello, en un principio, decidimos investigar sobre la inflamación y sus efectos sobre el organismo.

En este proceso de investigación en el tema de la inflamación y sus causas/consecuencias, nos dimos cuenta de que esta abarcaba campos que no nos imaginábamos, el ciclo circadiano. La influencia de los ciclos en la forma, la duración y los trastornos en relación, así como la exposición a la luz del día de las células de nuestro organismo, nos pareció un tema muy interesante. A raíz de esto, nos hicimos varias preguntas sobre cómo el sueño o el ciclo vigilia/sueño podría influir en el tema que, a priori, habíamos elegido. Varios días después, debatiendo sobre este suceso, decidimos prestar más atención o hablar con los pacientes en nuestras prácticas clínicas.

En este proceso descubrimos que la gran mayoría de los pacientes padecen algún trastorno de sueño, tanto por causas físicas como psíquicas, o trabajaban en el turno de noche. Además, cuanto mayor era la edad del sujeto, menos horas de descanso realizaba y más inactivo se encontraba durante el día consecuente. Muchos de ellos argumentaban que sentían pesadez en el cuerpo y que no encontraban la energía suficiente para afrontar el día a día, ni siquiera la sesión de terapia que tenían que desarrollar. Anteriormente, éstos eran puntos a los que apenas dedicábamos tiempo, pero ahora se habían convertido en un factor clave a tratar previo a la patología en cuestión. Tras estos hallazgos, nuestra incertidumbre fue aumentando y quisimos que nuestro tema estuviera relacionado con estos aspectos.

Unirnos al grupo de trabajo de los Profesores Elicio Hernández y Javier Castro ha sido fundamental puesto que desarrollan temáticas al respecto y relacionada con el campo de la cronoterapia. Este grupo intenta aportar nuevos conocimientos que pudiesen ser aplicados a la Fisioterapia, ya que, hasta ahora, apenas existen referencias

que puedan ser utilizadas por los profesionales de nuestra rama, algo que a nosotras también nos pareció buena idea, por lo que nos adaptamos muy bien al grupo.

### **3. Metodología**

Para llevar a cabo esta revisión hemos realizado la búsqueda a través del Punto Q, recurso bibliográfico de la Universidad de La Laguna. Por medio de él hemos accedido a las bases de datos de Scopus, PEDro, CINAHL, MEDLINE.

Dicha búsqueda se efectuó desde el mes de octubre de 2021 hasta mayo de 2022.

En cada base de datos, se emplearon distintas combinaciones de palabras clave con el fin de encontrar la mayor cantidad de artículos aptos para nuestro objetivo.

#### **3.1 Objetivo general**

- Estudiar la relación entre los ciclos circadianos, la inflamación y su relación con el tratamiento de fisioterapia.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Estudiar la influencia que ejerce el reloj circadiano en los procesos biológicos.
- Investigar la variación circadiana de los niveles en plasma de ciertos mediadores del proceso inflamatorio.
- Examinar terapias que impliquen al reloj circadiano y a la fisioterapia.
- Proponer la posibilidad de un enfoque fisioterapéutico basado en el reloj biológico y enfocado hacia la cronoterapia.

#### **Crterios de inclusión y exclusión. Filtros de búsqueda.**

Con el fin de reducir el riesgo de sesgos en la revisión sistemática, se han predeterminado las fuentes de obtención de los archivos, así como los criterios de búsqueda establecidos y los criterios de inclusión y exclusión a la hora de filtrar los estudios relevantes para el trabajo. Para ello, se establecieron varios niveles de filtrado para llevar a cabo una selección minuciosa de los documentos de interés:

##### **Filtros primarios**

Esta parte consta de la elección tanto de las bases de datos y motores de búsqueda a tener en cuenta como de los términos a examinar, siendo estos las palabras clave: “chronotherapy”, “circadian clock/rhythm”, “inflammation” y “diabetes”.

### **Filtros secundarios**

Consta de aquellos filtros de búsqueda cuya finalidad es delimitar los resultados obtenidos:

- Año de publicación entre el 2012 y la actualidad (ambos inclusive), últimos 10 años.
- Disponibilidad del texto completo.
- Ensayos clínicos.
- Idioma: inglés y español.
- Investigaciones realizadas en humanos y/o animales (ratas).

Por otro lado, se excluyeron los archivos encontrados en los siguientes casos:

- Artículos que no tuviesen carácter actual.
- Artículos que no presentaran resultados.
- Estudios que no demostraran suficiente evidencia científica.
- Estudios de casos únicos y/o aislados.

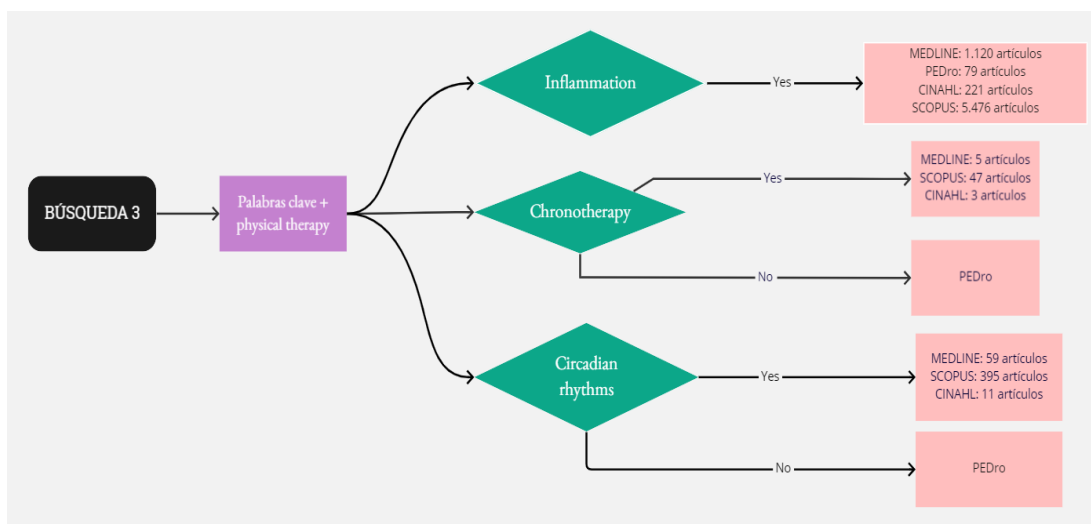
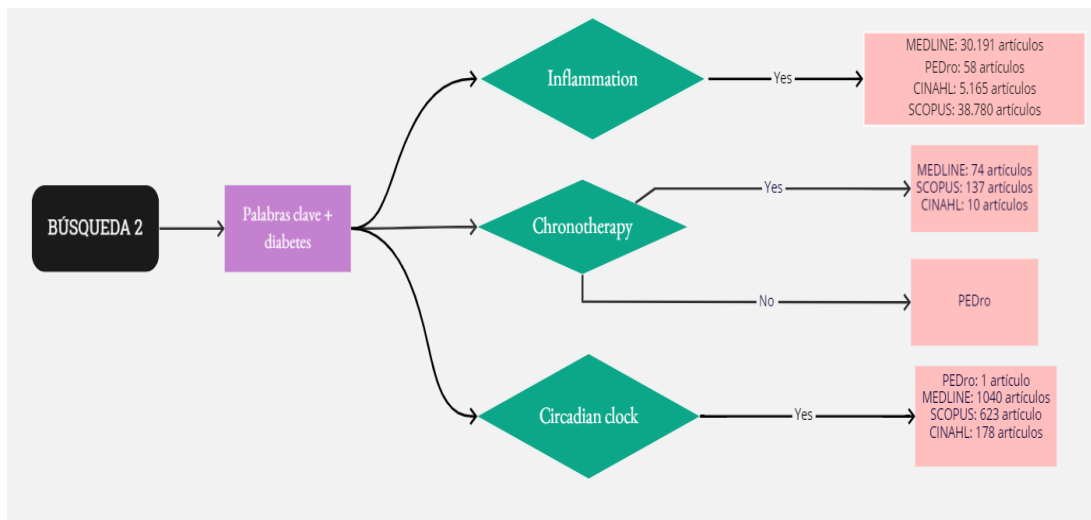
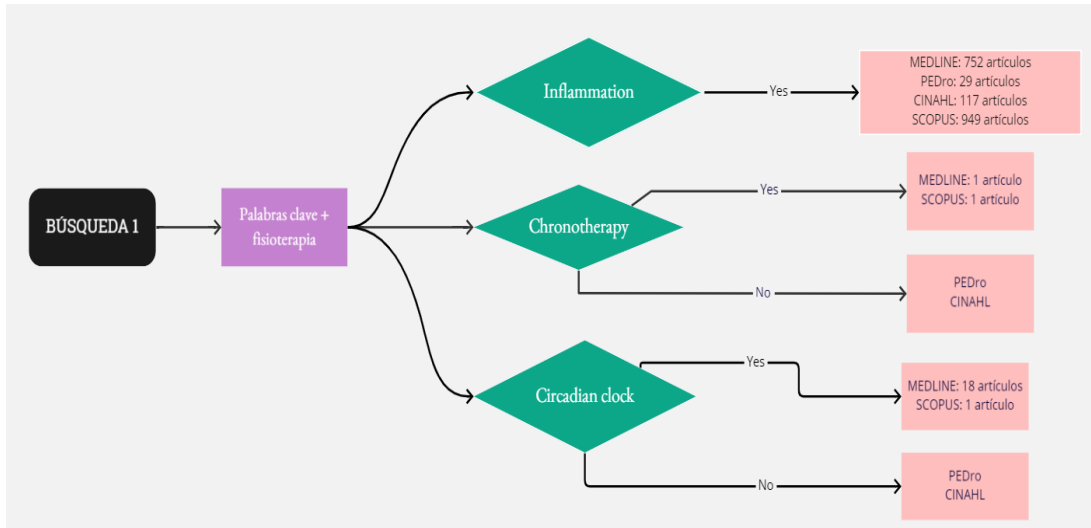
### **Filtros terciarios**

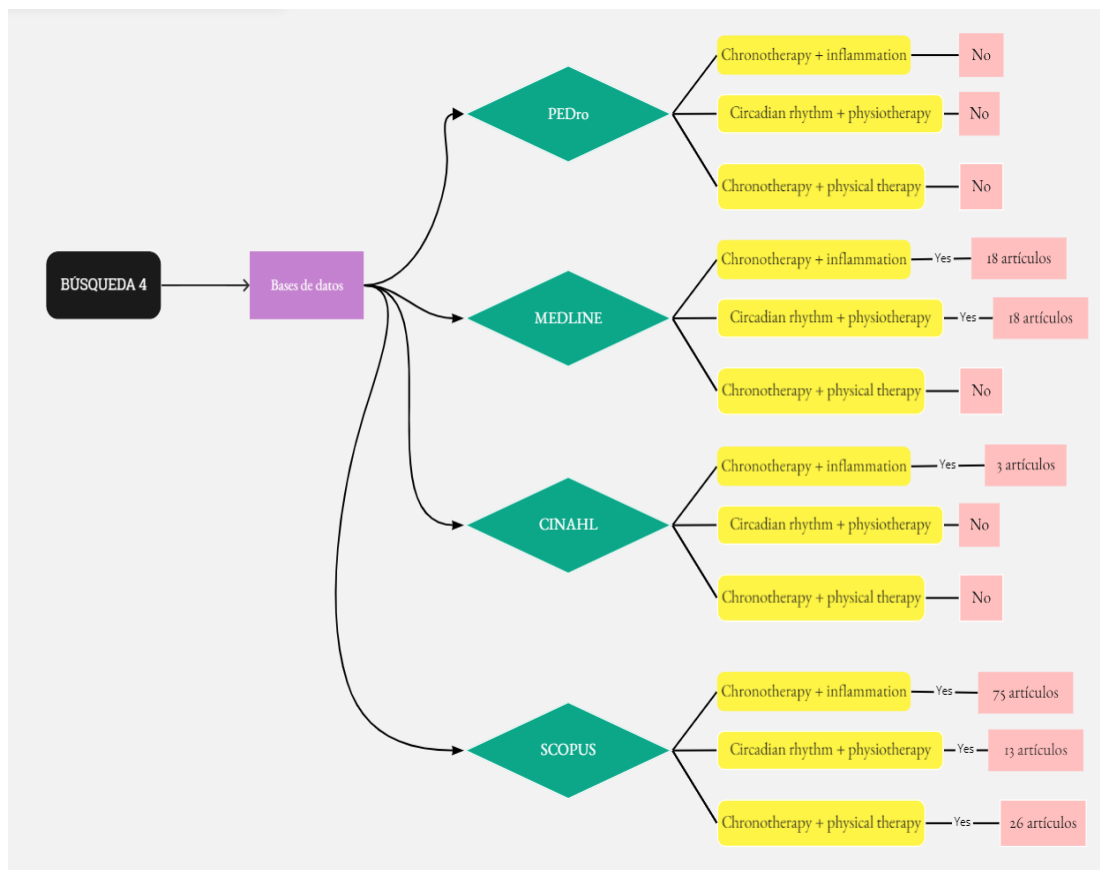
En ellos se localizan los criterios de inclusión y exclusión (tabla) establecidos por los autores para realizar el acotamiento de los artículos a analizar.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
Individuos entre 18 a 48 años	Uso regular de medicamentos excepto anticonceptivos
Individuos con sobrepeso u obesidad (IMC $\geq$ 25)	Menopausia
Patrones de sueño normales	Consumo regular de alcohol
Nivel de ejercicio moderado habitual	Embarazo o lactancia
	Fluctuaciones del peso corporal durante el último año con patrones y dietas especiales o no rutinarias
	Tabaquismo
	Coexistencia de otras enfermedades agudas o crónicas
	Trabajadores por turnos/nocturnos



## 4. Resultados





Con el fin de obtener resultados precisos, organizamos nuestra búsqueda a partir de la combinación de nuestras palabras clave con los términos principales que definen nuestro trabajo: diabetes, physiotherapy and physical therapy, haciendo hincapié en estas dos últimas palabras ya que, en los países anglosajones se utiliza más el tercer término, por lo que podríamos obtener más resultados. Procedimos a introducir las diversas combinaciones de palabras en las distintas bases de datos, y al haber bastantes resultados, dividimos el trabajo de búsqueda en 4 grupos, siendo el primer grupo las palabras clave and physiotherapy, el segundo grupo las palabras clave and diabetes, el tercer grupo las palabras clave and physical therapy, y el cuarto consta de las combinaciones de nuestras palabras clave, las cuales no habían sido emparejadas en las otras búsquedas. (Ver Tabla 2)

Tras la obtención de los resultados, procedimos a seleccionar los artículos que estaban más relacionados con el tema de estudio. Para ello, revisamos uno a uno tanto el título como el resumen y las palabras clave, dado que la mayoría de ellos no estaban relacionados con el campo de la fisioterapia. Finalmente, obtuvimos 21 artículos relevantes para nuestro estudio. (Ver Tabla 3)

**Tabla 2. Categorización de los artículos obtenidos con las palabras clave.**

<i>Palabras clave</i>	<i>Bases de datos</i>	<i>Resultados</i>	<i>Metodología</i>
Chronotherapy and inflammation	MEDLINE SCOPUS	7 artículos 8 artículos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Año de publicación</li> <li>- Palabras clave en el título y resumen</li> <li>- Resumen y resultados relacionados con la práctica clínica de fisioterapia</li> </ul>
Chronotherapy and physical therapy	SCOPUS	2 artículos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Año de publicación</li> <li>- Palabras clave en el título y resumen</li> <li>- Resumen y resultados relacionados con la práctica clínica de fisioterapia</li> </ul>
Circadian rhythm/clock and physiotherapy	MEDLINE SCOPUS	3 artículos 1 artículo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Año de publicación</li> <li>- Palabras clave en el título y resumen</li> <li>- Resumen y resultados relacionados con la práctica clínica de fisioterapia</li> </ul>

**Tabla 3. Datos extraídos de los artículos**

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Sujetos</i>	<i>N</i> =	<i>Intervención</i>	<i>Resultados</i>	<i>Grupo de Búsqueda</i>
Carter, S.J. et al	2016	Revisión sistemática	Mamíferos	-	Estudio ritmos circadianos y las consecuencias inflamatorias e inmunitarias de la alteración circadiana	Las funciones inmunitarias están reguladas por los ritmos circadianos.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . SCOPUS
Gibbs, J.E. et al	2021	Revisión sistemática	Humanos y ratones	-	Estudio de los cambios que ocurren en la maquinaria central del reloj circadiano con el envejecimiento.	Los ritmos circadianos desempeñan un papel esencial en la homeostasis inmunitaria y regulan la ritmicidad diurna del tráfico de leucocitos. Con el envejecimiento existe un aumento de la inflamación sistémica, reducción del rendimiento circadiano y un tráfico de	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . SCOPUS

						leucocitos desregulado.	
Tsuneki, H. et al	2019	Estudio experimental	Ratones diabéticos	32	Investigar la presencia de un vínculo funcional entre el sueño y el metabolismo de la glucosa.	2-SORA-MK1064 mejoró el sueño, el metabolismo de la glucosa y los perfiles de inflamación en ratones, lo que sugiere mecanismo dependiente del sueño detrás de estos efectos.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . SCOPUS
Al Waeli, H. et al	2020	Estudio experimental	Ratones	-	Estudio del componente circadiano en la recuperación postoperatoria junto con administración de fármacos antiinflamatorios	El efecto de la cronoterapia con AINE fue lo suficientemente fuerte como para detectarse con los puntos de tiempo ZT2 y ZT3.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . SCOPUS

Pourcet, B. et al	2020	Revisión sistemática	Ratones salvajes	-	Estudio de la relación entre la inmunidad circadiana y la vía del inflamasoma NLRP3.	La resincronización de NLRP3 controlada por reloj puede representar un enfoque adicional para ayudar a tratar la diabetes, el Alzheimer, el asma, la gota y la artritis reumatoide.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . SCOPUS
Garbarino, S. et al	2020	Revisión sistemática	Humanos y ratones	-	Estudio de la relación de los ritmos circadianos con la inmunidad y fragilidad en el anciano.	La relación entre envejecimiento e interrupción circadiana es bidireccional, con el envejecimiento asociado a disfunción circadiana y la alteración genética y del comportamiento del reloj circadiano. El resultado es el establecimiento de	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . SCOPUS

						mecanismos circulares autosuficientes de desregulación.	
Shivshankar, P. et al	2020	Revisión sistemática	-	-	Estudio del papel del sistema inmunitario del complemento y su relación con el sistema del reloj circadiano interno.	El sistema del complemento es muy rítmico, cuyas propiedades circadianas deben tenerse en cuenta para lograr una eficacia óptima de determinados compuestos.	Búsqueda 4. Chronotherapy and inflammation . SCOPUS
Scheiermann, C. et al	2013	Revisión sistemática	-	-	Estudio del control circadiano del sistema inmune.	Los estudios han proporcionado fuertes vínculos entre los ritmos circadianos y el sistema inmunológico, pero no queda claro la implementación de las observaciones en la clínica.	Búsqueda 4. Chronotherapy and inflammation . MEDLINE

Bo-Shi, F. et al	2016	Estudio experimental	Ratones	160	Determinación de TFN- $\alpha$ y IL- $\beta$ niveles de IL-6 y corticosterona.	Ambos niveles de TFN- $\alpha$ , IL- $\beta$ y niveles de IL-6 y mortalidad, exhibieron variaciones diurnas con picos prominentes cuando se administró LPS a las 15:00 y las 00:00 fueron eliminadas por mifepristona.	Búsqueda 4. Chronotherapy and inflammation . MEDLINE
------------------	------	----------------------	---------	-----	--	--	--



Minetti, M. et al	2020	Revisión sistemática	-	-	Administración de glucocorticoides en trastornos suprarrenales relacionado con cronoterapia.	Los glucocorticoides son mediadores cruciales de la interacción entre los relojes centrales y periféricos. En los trastornos suprarrenales, la desregulación del reloj provocada por la interrupción del ritmo circadiano del cortisol, está asociado con complicaciones como el síndrome de Cushing y la insuficiencia suprarrenal.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . MEDLINE
----------------------	------	-------------------------	---	---	---	---	--

Pourcet, B. et al	2021	Revisión sistemática	Humanos sanos y ratones	-	Estudiar la relación entre receptores nucleares y componentes del reloj en enfermedades cardiovasculares.	Hay relación entre las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias y el reloj circadiano. La cronoterapia puede ser beneficiosa para tratar estas enfermedades al mejorar la eficacia del fármaco y disminuir los efectos adversos.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . MEDLINE
Zhuoying, C. et al	2021	Revisión sistemática	-	-	Interacción entre el reloj circadiano y el envejecimiento vascular precoz.	La mayor parte del equilibrio en el organismo se puede considerar como el resultado del ajuste ordenado del reloj circadiano y la interacción entre los ambientes internos y externos.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . MEDLINE

Ribeiro, R. et al	2021	Revisión sistemática	-	-	Enfocarse en moduladores de molécula pequeña de reloj circadiano (SMMCC) establecidos y novedosos, dirigidos a proteínas de reloj centrales y no centrales, identificando sus objetivos circadianos y efectos fisiológicos específicos.	El estudio de nuevos SMMCC ayudará a comprender la maquinaria del reloj y proporcionará nuevas perspectivas en la cronoterapia.	Búsqueda 4. Chronotherap y and inflammation . MEDLINE
----------------------	------	-------------------------	---	---	--	--	--

Harita, J. et al	2020	Revisión sistemática	Humanos y ratones	-	Estudiar la cronoterapia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.	La sincronización óptima de los medicamentos a través de estrategias cronoterapéuticas es una promesa significativa para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias crónicas y la cronoterapia se puede emplear para reducir los efectos secundarios.	Búsqueda 4. Chronotherapy and inflammation . MEDLINE
Cutolo, M. et al	2016	Revisión sistemática	Humanos con AR	-	Estudio de la eficacia de los glucocorticoides en la cronoterapia en artritis reumatoide.	La prevención/tratamiento de la regulación positiva de la actividad de las células inmunitarias es más eficaz cuando se obtiene disponibilidad de	Búsqueda 4. Chronotherapy and inflammation . SCOPUS

						glucocorticoides exógenos durante la noche.	
Huige, L. et al	2019	Revisión sistemática	Humanos	-	Influencia del estrés mental y factores ambientales en los ritmos circadianos: implicación de la regulación redox del corazón y cardio-protección.	Los factores ambientales juegan un papel importante en la desregulación del ritmo circadiano. Es crucial reconocer la importancia del mismo para mantener una fisiología normal, tanto cardiovascular como neurológica.	Búsqueda 4. Chronotherap y and physical therapy. SCOPUS

Tanaka, Y. et al	2021	Estudio observacio nal	Pacientes con dolor crónico	60	Comparación del dolor neuropático y factores psicológicos entre grupos con ritmos circadianos similares para el análisis del dolor crónico.	Se pudieron extraer 3 grupos de diferentes ritmos de dolor circadiano a través del análisis de los mismos. Los ritmos han de evaluarse individualmente y no por la clasificación de la enfermedad. La comprensión de los ritmos circadianos del dolor en pacientes con dolor crónico puede facilitar la introducción de estrategias de tratamiento.	Búsqueda 4. Chronotherap y and physical therapy. SCOPUS
---------------------	------	------------------------------	-----------------------------------	----	---	--	--

Tanaka, Y. et al	2021	Presentación de caso clínico	Varón de 68 años con lesión del plexo braquial.	1	Estudiar la eficacia de la educación del paciente centrada en los ritmos circadianos del dolor.	La educación del paciente basada en una evaluación compuesta obtuvo resultados positivos en relación con el ritmo circadiano del dolor y la actividad física.	Búsqueda 4. Circadian rhythm/clock and physiotherapy. SCOPUS
---------------------	------	------------------------------	---	---	---	---	--

Rosas, D.E. et al	2019	Estudio observacio nal prospectiv o	Hombres	30	Evaluar la influencia de la rotación de turnos de trabajo, la desalineación circadiana y el sobrepeso/obesidad en el rendimiento psicomotor a lo largo de un programa completo de rotación de turnos, mediante pruebas de tareas de vigilancia psicomotora.	El rendimiento psicomotor de los trabajadores se vio afectado por la rotación, especialmente en el grupo de trabajadores menos desincronizados, con ritmo fragmentado y con sobrepeso/obesidad. Los individuos eutróficos, tanto sincronizados como con baja fragmentación, se desempeñaron mejor que los que tenían sobrepeso/obesidad.	Búsqueda 4. Circadian rhythm/clock and physiotherap y. MEDLINE
----------------------	------	---	---------	----	---	--	--



Sander Mansur Machado, F. et al	2014	Estudio experimental	Ratones	11	Verificar las posibles interacciones entre la capacidad de ejercicio y la actividad locomotora espontánea durante la oscilación de la temperatura corporal que ocurre durante el ciclo luz-oscuridad.	La relación puede verse afectada por el ciclo, lo que significa que, aunque el rendimiento del ejercicio y la actividad locomotora espontánea no están directamente asociados, ambos están fuertemente influenciados por los ciclos diurnos de luz y oscuridad.	Búsqueda 4. Circadian rhythm/clock and physiotherapy. MEDLINE
---------------------------------	------	----------------------	---------	----	---	---	---

Caglar Beker, M. et al	2017	Estudio experiment al	Ratones	28	Investigar los cambios temporales en la susceptibilidad a la lesión por isquemia/reperfusión.	La supervivencia neuronal después de la isquemia/reperfusi ón exhibe variabilidad según la hora del día. Se documentó que los casos de ACI alcanzan su punto máximo en las primeras horas de la mañana, y las tasas de mortalidad de estos son más altas incluso cuando se ajustan por edad, sexo y gravedad.	Búsqueda 4. Circadian rhythm/clock and physiotherap y. MEDLINE
------------------------------	------	-----------------------------	---------	----	--	--	--

## 5. Discusión

Se sabe que el reloj circadiano es uno de los principales moduladores del cuerpo humano, el cual tiene gran influencia sobre muchas hormonas y células. La cantidad y calidad del sueño puede desincronizar el reloj provocando alteraciones en la función inmunológica y un aumento del riesgo a infecciones. A su vez, los mecanismos inflamatorios que involucran a las citocinas proinflamatorias pueden modular la organización del sueño y el comportamiento vigilia-sueño. [68]

La cronoterapia es una forma de terapia que se usa en otras disciplinas sanitarias, como en la farmacología. La cronofarmacología es la ciencia que estudia el efecto de la temporalización de un fármaco sobre los ritmos biológicos y la organización del tiempo biológico, entre otros [69], es decir, relaciona la aplicación de los fármacos con el ciclo circadiano. Por ejemplo, para la artritis reumatoide se ha demostrado que la IL-6 alcanza su máximo temprano en la mañana y los niveles descienden en la tarde y al anochecer, lo que coincide con los síntomas de dicha patología [70], por lo que, la administración de glucocorticoides por la noche es más efectivo que por la mañana ya que previene el aumento nocturno de las citocinas proinflamatorias, al igual que la administración de FAME y AINEs. [71]

Por otro lado, se han llevado a cabo estudios en cuanto a la recuperación postoperatoria tras intervenciones quirúrgicas, donde el alivio del dolor es fundamental para el proceso de recuperación y la vuelta a la actividad física. A modo de respuesta frente a la operación, se liberan mediadores inflamatorios y se activan las fibras nerviosas nociceptivas. Para combatirlo, se recurre a la administración de AINE y opioides, cuyos resultados han demostrado que la administración de AINE durante el período de actividad diaria da como resultado una mejor cicatrización y recuperación posoperatoria en un modelo de cirugía ósea. [27]

Nuestro trabajo ha determinado que, en la actualidad, no hemos hallado en las fuentes consultadas algún artículo que documente la existencia de la cronoterapia en fisioterapia. Cada técnica realizada en fisioterapia tiene un efecto distinto, hay técnicas que provocan calor, tanto superficial como profundo, aumento de la circulación sanguínea y linfática e inflamación, como es el caso de la punción seca, la cual modula varias sustancias bioquímicas asociadas con el dolor, la inflamación y la hipoxia [72]. Tras aplicar la técnica de punción seca para el tratamiento de puntos gatillo, procederá

la regeneración muscular. El primer paso de esta regeneración es una reacción inflamatoria que limpia el área lesionada de restos de necróticos [73]. Tras esta afirmación, la cronoterapia podría tener un efecto beneficioso en este tipo de técnica, ya que se podría realizar en el momento del día en el que las citocinas proinflamatorias estuvieran en su máximo nivel, para provocar una mejor respuesta inmune. Es necesario, por tanto, el desarrollo de investigaciones que evalúen esta hipótesis para mejorar el tratamiento de nuestros pacientes.

Diversos estudios han mostrado la importancia de los ciclos de sueño-vigilia y luz-oscuridad en los biorritmos del cuerpo humano. Se ha comprobado que una alteración de este conlleva una desregulación de los procesos metabólicos que provoca un mal funcionamiento del mismo. Esto no se creía que estuviese relacionado con el campo de la fisioterapia hasta poco tiempo atrás, cobrando cada vez mayor importancia, aunque los estudios aún son insuficientes. Además, lo poco que se ha investigado no ha sido enfocado a la práctica clínica, sino a observar posibles efectos en las diversas terapias, aun siendo la primera parte crucial. Es por ello que la cronoterapia se podría utilizar en la práctica clínica a través de diferentes herramientas como son los ratios, como por ejemplo el de neutrófilos-linfocitos, que dan a conocer fácilmente los niveles inflamatorios del paciente a partir de hemogramas completos basado en el recuento de esas dos sustancias [74]. Asimismo, podrían llevarse a cabo más instrumentos que estén enfocados en la evaluación del sueño de la persona, y que nos garanticen una idea general de en qué estado se encuentra su organismo en ese momento, pudiendo normalizarlo y, para ello, se podría ajustar el tratamiento a las necesidades biológicas del paciente, aun sabiendo que la respuesta pueda ser distinta dependiendo de la técnica a utilizar, como es el caso de técnicas que creen inflamación.

Con este trabajo se ha comprobado que la práctica clínica debe tender a la individualización de las terapias, ya que, la respuesta a un tratamiento en concreto nunca va a ser la misma en un organismo con los biorritmos alterados frente a otro que no lo padezca, y que adaptar el tratamiento a cada paciente es esencial para evitar crear una respuesta no deseada.

De igual manera, los efectos provocados con la aplicación de las diferentes técnicas fisioterapéuticas serán distintas según el momento del día en el que se realicen, debido a las distintas sustancias circulantes estudiadas que poseen fuertes componentes

circadianos. Es por ello por lo que estos dos factores son dos nuevos pilares para la atención sanitaria de la persona.



## **6. Conclusiones**

1. Los ritmos biológicos poseen una influencia constante en el funcionamiento de nuestro organismo.
2. Existe una modulación circadiana en diversos mediadores proinflamatorios.
3. No hemos encontrado estudios o ensayos clínicos suficientes que relacionen la fisioterapia con los ritmos circadianos.
4. Es necesario relacionar las técnicas fisioterapéuticas con los ritmos circadianos de las personas que tratamos.
5. Es imprescindible invertir más recursos y tiempo en la aplicación de este campo en la práctica clínica.





## 7. Bibliografia

1. TIMMONS GA, CARROLL RG, O'SIORAIN JR, CERVANTES-SILVA MP, FAGAN LE, COX SL, et al. The circadian clock protein BMAL1 acts as a metabolic sensor in macrophages to control the production of pro IL-1 $\beta$ . *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:700431. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.700431>
2. ECKEL-MAHAN K AND SASSONE-CORSI P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev* 2013; 93: 107–135.
3. KWON I, CHOE HK, SON GH, et al. Mammalian molecular clocks. *Exp Neurobiol* 2011; 20: 18–28.
4. MCMULLAN CJ, SCHERNHAMMER ES, RIMM EB, et al. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2013; 309: 1388–1396.
5. LERCHER P, STOSCHITZKY K, SAKOTNIK A, et al. Melatonin in patients with coronary artery disease, hypertensive heart disease and dilated cardiomyopathy. *Atherosclerosis* 2000; 151: P203.
6. CLAUSTRAT B, BRUN J AND CHAZOT G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11–24.
7. VILES-GONZALEZ JF, FUSTER V AND BADIMON JJ. Links between inflammation and thrombogenicity in atherosclerosis. *Curr Mol Med* 2006; 6: 489–499.
8. CHANG Y-W, HUNG L-C, CHEN Y-C, WANG W-H, LIN C-Y, TZENG H-H, et al. Insulin reduces inflammation by regulating the activation of the NLRP3 inflammasome. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:587229. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.587229>
9. RUDIC RD, MCNAMARA P, CURTIS AM, et al. BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis. *Plos Biol* 2004; 2: e377.
10. VISWAMBHARAN H, CARVAS JM, ANTIC V, et al. Mutation of the circadian clock gene *Per2* alters vascular endothelial function. *Circulation* 2007; 115: 2188–2195.
11. SCOTT EM, CARTER AM AND GRANT PJ. Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man. *Int J Obes* 2008; 32: 658–662.

12. ERIKSSON AK, EKBOM A, GRANATH F, et al. Psychological distress and risk of pre-diabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. *Diabet Med* 2008; 25: 834–842.
13. DE BACQUER D, VAN RISSEGHEM M, CLAYS E, et al. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 848–854.
14. KAWAKAMI N, TAKATSUKA N AND SHIMIZU H. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 282–283.
15. SPIEGEL K, TASALI E, PENEV P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141: 846–850.
16. Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional*. Capítulo: Inflamación aguda y crónica. 8va edición. Elsevier España;2010:47-116 2.
17. RÍOS DALENZ J. *Curso de Patología, Tomo I Patología Especial*. Capítulo III: Inflamación y Reparación. La Paz: Bolivia; 1996: 29-46.
18. VILLALBA HERRERA E. Inflamación I. *Revista de Actualización Clínica Investiga*. 2014;43.
19. WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW JR. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 [citado el 12 de mayo de 2022];112(12):1796–808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14679176/>
20. FENG D, TANG Y, KWON H, ZONG H, HAWKINS M, KITSIS RN, et al. High-fat diet-induced adipocyte cell death occurs through a cyclophilin D intrinsic signaling pathway independent of adipose tissue inflammation. *Diabetes* [Internet]. 2011 [citado el 12 de mayo de 2022];60(8):2134–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21734017/>
21. DONATH MY, SHOELSON SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 [citado el 12 de mayo de 2022];11(2):98–107. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233852/>
22. KITAMURA H, KIMURA S, SHIMAMOTO Y, OKABE J, ITO M, MIYAMOTO T, et al. Ubiquitin-specific protease 2-69 in macrophages potentially modulates metainflammation. *FASEB J* [Internet]. 2013 [citado el 12 de mayo de 2022];27(12):2603–12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711111/>

2022];27(12):4940–53.

Disponible

en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24005904/>

23. LEÓN-PEDROZA JI, GONZÁLEZ-TAPIA LA, DEL OLMO-GIL E, CASTELLANOS-RODRÍGUEZ D, ESCOBEDO G, GONZÁLEZ-CHÁVEZ A. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cir Cir.* 2015;83(6):543–51.
24. CALDER PC, AHLUWALIA N, BROUNS F, BUETLER T, CLEMENT K, CUNNINGHAM K, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011;106 Suppl 3(S3):S5-78.
25. ESMON CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1343–1348.
26. HESS K AND GRANT PJ. Inflammation and thrombosis in diabetes. *J Thromb Haemost* 2011; 105: S43–S54.
27. AL-WAELI H, NICOLAU B, STONE L, ABU NADA L, GAO Q, ABDALLAH MN, et al. Chronotherapy of non-steroidal anti-inflammatory drugs may enhance postoperative recovery. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):468. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-57215-y>
28. BLACHER, E., TSAI, C., LITICHEVSKIY, L. et al. Aging disrupts circadian gene regulation and function in macrophages. *Nat Immunol* 23, 229–236 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01083-0>
29. ZIMMET P, ALBERTI KGMM, STERN N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more!. *J Intern Med.* 2019;286(2):181-191. doi:10.1111/joim.12924
30. R. ZHANG, N.F. LAHENS, H.I. BALLANCE, M.E. HUGHES, J.B. HOGENESCH, A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111(45) (2014) 16219–16224. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408886111>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25349387>.
31. BASS, J. & LAZAR, M. A. Circadian time signatures of fitness and disease. *Science* 354, 994–999 (2016).
32. PANDA, S. Circadian physiology of metabolism. *Science* 354, 1008–1015 (2016).
33. XU H, HUANG L, ZHAO J, CHEN S, LIU J, LI G. The circadian clock and inflammation: A new insight. *Clin Chim Acta.* 2021;512:12-7.

34. BROWN, T. M. & PIGGINS, H. D. Electrophysiology of the suprachiasmatic circadian clock. *Prog. Neurobiol.* 82, 229–255 (2007).
35. BRANCACCIO, M. et al. Network-mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. *J. Neurosci.* 34, 15192–15199 (2014).
36. HERZOG, E. D., HERMANSTYNE, T., SMYLLIE, N. J. & HASTINGS, M. H. Regulating the suprachiasmatic nucleus (SCN) circadian clockwork: interplay between cell-autonomous and circuit-level mechanisms.
37. SCHEIERMANN C, GIBBS J, INCE L, LOUDON A. Clocking in to immunity. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2018;18(7):423–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-018-0008-4>
38. BUIJS, F. N. et al. The circadian system: a regulatory feedback network of periphery and brain. *Physiology* 31, 170–181 (2016).
39. DUMBELL, R., MATVEEVA, O. & OSTER, H. Circadian clocks, stress, and immunity. *Front. Endocrinol.* 7, 37 (2016).
40. THAISS, C. A. et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations. *Cell* 167, 1495–1510 (2016).
41. IKEDA. M. Calcium dynamics and circadian rhythms in suprachiasmatic nucleus neurons, *Neuroscientist* 10(4) (2004) 315–324. <https://doi.org/10.1177/10738584031262149>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271259>.
42. KO. C.H., TAKAHASHI J.S. Molecular components of the mammalian circadian clock, *Hum. Mol. Genet.* 15 (Spec No 2) (2006) R271–R277. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl207>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16987893>.
43. CHEN X, YU F, GUO X, SU C, LI S-S, WU B. Clock gene *Bmal1* controls diurnal rhythms in expression and activity of intestinal carboxylesterase 1. *J Pharm Pharmacol.* 2021;73(1):52-9.
44. YANG G, CHEN L, GRANT GR et al. Timing of expression of the core clock gene *Bmal1* influences its effects on aging and survival. *Sci Transl Med* 2016; 8: 324ra16.
45. ZHANG D, TONG X, NELSON BB et al. The hepatic *BMAL1*/AKT/lipogenesis axis protects against alcoholic liver disease in mice via promoting *PPAR $\alpha$*  pathway. *Hepatology* 2018; 68: 883–96.

45. MARTÍNEZ-CARPIO. AUGUST CROMONIAS A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. Medicina Cl [Internet]. 2004 Dec 3;123:230–5. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-introduccion-general-cronobiologia-clinica-manipulacion-13064420>
46. ¿Qué es la melatonina? Todo sobre la hormona de la oscuridad [Internet]. EFE Salud. 2016 [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.efesalud.com/melatonina-la-hormona-de-la-oscuridad/>
47. B. Los ciclos circadianos y la producción de hormonas [Internet]. Clinica EOS. 2020 [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaeos.com/blog/areas/los-ciclos-circadianos-y-su-relacion-con-la-produccion-de-hormonas>
48. Ritmos Circadianos y Rendimiento Físico: Implicancias para la Adaptación Hormonal y Muscular [Internet]. Grupo Sobre Entrenamiento (G-SE). [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://g-se.com/ritmos-circadianos-y-rendimiento-fisico-implicancias-para-la-adaptacion-hormonal-y-muscular-1415-sa-957cfb2720aca9>
49. MÁRQUEZ DE PRADO B. Ritmos circadianos y neurotransmisores: Estudios en la corteza prefrontal de la rata [Internet]. [Facultad de Ciencias Biológicas, Departamento de Fisiología, Madrid]: Complutense de Madrid; 2004. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/5407/1/T27586.pdf>
50. Un sistema inmune con ritmo [Internet]. MiSistemaInmune. 2018 [citado el 24 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.misistemainmune.es/inmunologia/salud-inmune/un-sistema-inmune-con-ritmo>
51. DR AQUINO CÍAS, J. DRA ALONSO LÓPEZ, C. Marco histórico y teórico de las funciones del sueño [Internet]. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) “Victoria de Girón”; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/viewFile/873/681>
52. HARFMANN BD, SCHRODER EA, ESSER KA. Circadian rhythms, the molecular clock, and skeletal muscle. J Biol Rhythms [Internet]. 2015 [citado el 12 de mayo de 2022];30(2):84–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512305/>
53. DENG W, ZHU S, ZENG L, LIU J, KANG R, YANG M, et al. The circadian clock controls immune checkpoint pathway in sepsis. Cell Rep [Internet]. 2018 [citado el

- 12 de mayo de 2022];24(2):366–78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29996098/>
54. LEE JH, SANCAR A. Regulation of apoptosis by the circadian clock through NF-kappaB signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2011 [citado el 12 de mayo de 2022];108(29):12036–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690409/>
55. HAIMOVICH B, CALVANO J, HAIMOVICH AD, CALVANO SE, COYLE SM, LOWRY SF. In vivo endotoxin synchronizes and suppresses clock gene expression in human peripheral blood leukocytes. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 [citado el 12 de mayo de 2022];38(3):751–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20081528/>
56. TAVAKOLI A, MIRZABABAEI A, SAJADI F, MIRZAEI K. Circulating inflammatory markers may mediate the relationship between low carbohydrate diet and circadian rhythm in overweight and obese women. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021;21(1):87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01240-5>
57. JAHANBAN-ESFAHLAN R, MEHRZADI S, REITER RJ, SEIDI K, MAJIDINIA M, BAGHI HB, et al. Melatonin in regulation of inflammatory pathways in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: involvement of circadian clock genes: Melatonin in RA and OA regeneration. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado el 12 de mayo de 2022];175(16):3230–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585236/>
58. HANSSON, L. I., STENSTROM, A. & THORNGREN, K. G. Diurnal variation of longitudinal bone growth in the rabbit. *Acta Orthop. Scand.* 45, 499–507 (1974).
59. IVASKA, K. K. ET AL. Urinary osteocalcin as a marker of bone metabolism. *Clin. Chem.* 51, 618–628, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.043901> (2005).
60. KUNIMOTO, T. et al. A PTH-responsive circadian clock operates in ex vivo mouse femur fracture healing site. *Sci. Rep.* 6, 22409, <https://doi.org/10.1038/srep22409> (2016).
61. SWANSON, C. M. et al. The importance of the circadian system & sleep for bone health. *Metabolism.* <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.002> (2017).
62. BRUGUEROLLE, B. & LABRECQUE, G. Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Adv. Drug. Delivery Rev.* 59, 883–895 (2007).

63. XU, Y. Q. et al. Diurnal variation of hepatic antioxidant gene expression in mice. *PLoS One* 7, e44237, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044237> (2012).
64. GABRIEL BM, ZIERATH JR. Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 [citado el 29 de diciembre de 2021];15(4):197–206. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-018-0150-x>
65. MARTIN, R.J.; BANKS-SCHLEGEL, S. Chronobiology of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 158, 1002–1007
66. DURRINGTON, H.J.; FARROW, S.N.; RAY, D.W. Recent advances in chronotherapy for the management of asthma. *Chrono-Physiol. Ther.* 2014, 4, 125–135.
67. GARBARINO S, LANTERI P, SANNITA WG, BRAGAZZI NL, SCODITTI E. Circadian rhythms, sleep, immunity, and fragility in the elderly: The model of the susceptibility to infections. *Front Neurol* [Internet]. 2020; 11:558417. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.558417>.
68. MORENA ESPINOZA LD. Conceptos de CRONOFARMACOLOGÍA. *Rev Clín Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2015;5(1). Available from: [http://dx.doi.org/10.15517/rc\\_ucr-hsjd.v5i1.18348](http://dx.doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v5i1.18348)
69. CARTER SJ, DURRINGTON HJ, GIBBS JE, BLAIKLEY J, LOUDON AS, RAY DW, et al. A matter of time: study of circadian clocks and their role in inflammation. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2016;99(4):549–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.3RU1015-451R>
70. CUTOLO M. Glucocorticoids and chronotherapy in rheumatoid arthritis. *RMD Open* [Internet]. 2016;2(1):e000203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000203>
71. GONZAGA CADENA NJ. Aplicación de la técnica de punción seca en los puntos gatillo del síndrome de dolor miofascial en la zona lumbar que acuden a la Fundación FECUPAL en la ciudad de Quito durante el período de enero a marzo del 2014. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2014.
72. DOMINGO A, MAYORAL O, MONTERDE S, SANTAFÉ MM. Neuromuscular damage and repair after dry needling in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013;2013:260806. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/260806>

73. WANG J, ZHOU D, LI X. The association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic depression in U.s. adults with diabetes: Findings from the 2009-2016 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Biomed Res Int* [Internet]. 2020 [citado el 11 de abril de 2022];2020:8297628. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33102595/>