



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia  
“Dr. Dacio Crespo”

**GRADO EN ENFERMERÍA**  
Curso académico 2017 – 2018

**Trabajo Fin de Grado.**

**LA CRONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO  
DE ENFERMEDADES ONCOLÓGICAS**

Revisión bibliográfica

Alumna: Montón Gascón, Beatriz.

Tutora: D<sup>a</sup>. Estébanez Villar, Noema.

Junio, 2018

# ÍNDICE

<b>1. Resumen/Abstract</b>	2
Palabras Clave	2
<b>2. Introducción</b>	4
2.1. Concepto de cronobiología	4
2.2. Historia de la cronobiología	5
2.3. Concepto de ritmos biológicos	5
2.4. Concepto de cronoterapia	7
2.5. Cronoterapia en oncología	8
2.6. Justificación	10
2.7. Objetivos	11
<b>3. Materiales y     Métodos</b>	12
<b>4. Resultados</b>	17
<b>5. Discusión</b>	26
<b>6. Conclusiones</b>	28
<b>7. Bibliografía</b>	29

## 1. RESUMEN/ABSTRACT

**Introducción:** Tanto el ser humano como las células que lo constituyen poseen relojes biológicos, los cuales están influenciados por factores internos y externos que lo rodean, mostrando fluctuaciones a lo largo de un día. Estas variaciones son conocidas como ritmos biológicos. Este hecho afecta del mismo modo a las características de las enfermedades, entre ellas el cáncer: diagnóstico, tratamiento y manifestaciones clínicas. Así, aparece la cronoterapia oncológica, con la finalidad de administrar los tratamientos antineoplásicos teniendo en cuenta los ritmos circadianos del paciente. Aplicando una terapia individualizada, resultando ser más efectiva y beneficiosa, y menos tóxica para los tejidos sanos. El objetivo principal es conocer los beneficios que aporta la cronoterapia en los pacientes oncológicos.

**Material y métodos:** Se desarrolla una revisión bibliográfica de carácter sistematizado, utilizando las bases de datos científicas LILACS, Dialnet Plus, Cochrane Plus, IBECs, PubMed, SciELO y MENDELEY, así como las webs de tesis doctorales: TDX y Teseo. La revisión se realiza de febrero a mayo de 2018. Se emplean los tesauros DeCS y MeSH, combinándolos con el operador booleano "AND". La búsqueda se define estableciendo unos criterios de exclusión e inclusión. Tras la elección de los estudios se hace una lectura crítica empleando las parrillas CASPe. Se seleccionan 21 artículos.

**Resultados/Discusión:** La mayor parte de los autores afirman que los efectos secundarios de la quimioterapia disminuyen y aumenta la calidad de vida, si se administra el tratamiento cuando los biorritmos del paciente están sincronizados. No obstante, no hay evidencia significativa en cuanto a la supervivencia, aunque hay estudios en los que se demuestra que sí aumenta. Se ha observado que la cronoterapia es más beneficiosa en el género masculino que en el femenino.

**Palabras clave:** Cronoterapia, cáncer, quimioterápicos, tratamiento, ritmo circadiano.

**Introduction:** Both the human being as the cells that constituted it, have biological clocks, which are influenced by internal and external factors that surround them, showing fluctuations throughout a day. Said variations are known as biological rhythm. This fact affects in the same way to the characteristics of the diseases, between them, the cancer: diagnostic, treatment and clinical manifestations. So, it appears the oncological chronotherapy, with the purpose of administrate the antineoplastic treatments bearing in mind the circadian rhythms of the patients. Applying an individualized therapy, with the purpose to be more effective and beneficial, and less toxic for the healthy tissue. The principal objective is to know the benefits that the chronotherapy contribute to the oncological patients.

**Materials and Methods:** It develops a bibliographical review with systematic feature, using the scientific databases LILACS, Dialnet Plus, Cochrane Plus, IBECS, PubMed, SciELO and MENDELEY, as well as the doctoral theses webs: TDX and Teseo. The review is realized from february to may of 2018. DeCS and MeSH terms are used combining them with the boolean operator "AND". The searching is defined establishing some exclusion and inclusion criteria. After the election of the studies, a critical reading is done using CASPe. 21 articles are selected.

**Results/Discussion:** Most of the authors affirms that the side effects of the chemotherapy decreased and increased the life quality, if the treatment is administrated when the patient biorythm are synchronized. Nevertheless, there's no significant evidence in respect of the survival, though there are studies were is demonstrated that it's increased. It has been observed that chronotherapy is most beneficial in men than in women.

**Keywords:** Chronotherapy, cancer, chemotherapy agents, treatment, circadian rhythm.

## 2. INTRODUCCIÓN

### Concepto de cronobiología

Las células del organismo <sup>1</sup> son capaces de percibir el tiempo externo y además, cuentan con un reloj biológico que conductual y fisiológicamente se expresa como una secuencia de cadencias de aproximadamente 24 horas, las cuales se conocen como ritmos circadianos.

Desde la existencia del ser humano <sup>1</sup> tanto sus horas de descanso como las de trabajo, han estado determinadas por los movimientos de rotación que realiza La Tierra sobre el Sol, proceso que dura 24 horas.

Esta variación entre luz y oscuridad es el sincronizador <sup>2</sup>, también llamado zeitgeber (expresión alemana que significa dador de tiempo), más importante del reloj interno en el organismo. Sin embargo, no es el único: el ámbito sociocultural, el horario de alimentación, la temperatura y momentos de mayor actividad, son otros zeitgebers que influyen en los individuos.

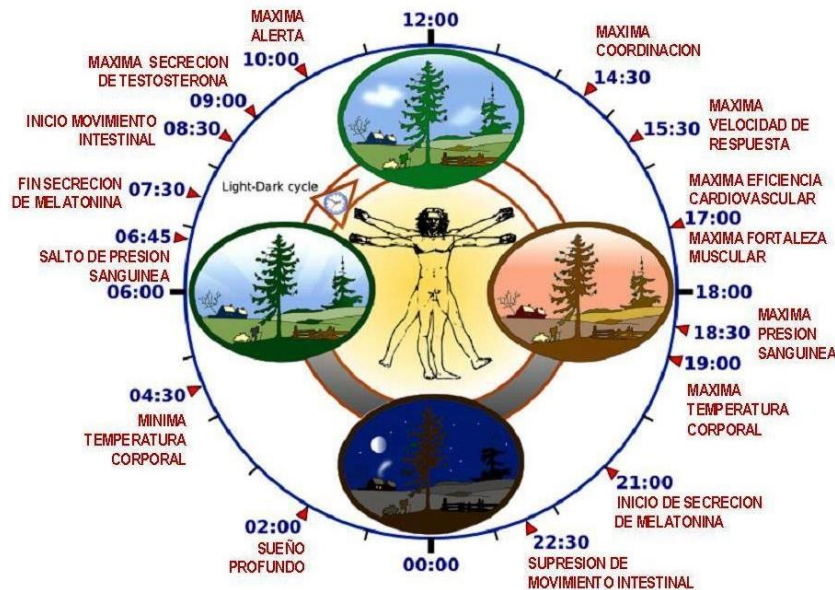


Figura 1. Esquema del ciclo circadiano de los seres humanos <sup>12</sup>.

La cronobiología <sup>3</sup> estudia la organización temporal de los procesos biológicos, tanto a nivel molecular, celular, tisular, sistémico y del individuo en su conjunto, así como con su entorno, con el fin de establecer una concordancia entre los sucesos del ambiente y la organización de las funciones biológicas.

### **Historia de la cronobiología**

La cronobiología nace <sup>4</sup> como ciencia en 1729, de la mano del físico francés Jean Jacques d'Ortous de Mairan, quien observó que los movimientos de apertura y cierre de las hojas de la planta Mimosa seguían activos en ausencia de estímulos luminosos. Sus experimentos le llevaron a pensar que los ciclos de las plantas, podrían extrapolarse a las personas.

Esta teoría se perfeccionó en 1832, cuando Agustín Pyrame de Candolle <sup>5</sup> demostró experimentalmente que bajo condiciones ambientales constantes, el período de los ciclos de los movimientos de las plantas duraba unas 24 horas, por tanto estas tenían un reloj biológico endógeno que le permitía reconocer las noches. Evidenciando que los ritmos circadianos son autónomos y no meras respuestas pasivas a los cambios del medio.

En 1950 Colin Pittendrigh y Jürgen Aschoff <sup>6</sup>, estudiaron la influencia de los factores externos y los ritmos en los seres humanos.

Posteriormente, en 1960, nació la cronobiología <sup>6</sup> como disciplina, tras la celebración del congreso internacional de ritmos biológicos, dirigido por Franz Halberg en Cold Spring Harbor, en Nueva York.

### **Concepto de ritmos biológicos**

Los ritmos biológicos <sup>7</sup> son un conjunto de fenómenos fisiológicos cíclicos que se presentan en los seres vivos. No constituyen un fenómeno casual, ni una respuesta pasiva a las condiciones ambientales, sino que forman parte de un proceso adaptativo al entorno, que proporciona un orden temporal interno fundamental para la supervivencia de las especies. Su principal función es la optimización del metabolismo y la utilización de la energía para el sostenimiento de los procesos vitales del organismo.

En 1981 fueron clasificados en tres grandes grupos <sup>6, 8</sup>, de acuerdo con la frecuencia de su oscilación: ritmos circadianos, ritmos ultradianos y ritmos infradianos. Los ritmos circadianos (el término "circadiano", acuñado por Franz Halberg, proviene del latín circa, "cerca" y diano "día", que literalmente significa "aproximadamente un día") son los más importantes del organismo y tienen una frecuencia cercana a las 24 horas.

	INFRADIANOS	CIRCADIANOS	ULTRADIANOS
DURACIÓN	Más de 28 horas.	Entre 20 y 28 horas.	Menos de 20 horas.
EJEMPLOS	Ciclo menstrual, estado emocional.	Ciclos de sueño, temperatura corporal.	Nivel de atención, conducta alimenticia.

Tabla 1: Tipos de ritmos biológicos <sup>6</sup> que estudia la cronobiología.

En los mamíferos <sup>9</sup> los ritmos circadianos son generados por un reloj maestro, denominado reloj biológico o interno, ubicado en el hipotálamo, concretamente, en el núcleo supraquiasmático (NSQ), y por relojes periféricos ubicados en diversos órganos, regulados a través de mecanismos de expresión génica de los denominados genes reloj.

#### Principios de los ritmos biológicos <sup>6</sup>:

- Bases neurales: Cualquier tipo de ritmo debe tener, como mínimo, tres componentes, los cuales son:
  1. Una señal y una vía para sincronizarse con los cambios que ocurran en el entorno. En los seres humanos, la principal señal es la variación entre luz y oscuridad, y la vía de entrada son los ojos.
  2. Un reloj biológico que genere la oscilación. En los individuos este reloj se encuentra en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo.
  3. Una vía de salida, a través de la cual se hace evidente el ritmo. El NSQ envía información sincronizada con el ambiente externo a las células del organismo.

- Bases genéticas: hay unos genes, denominados genes reloj, importantes en la generación y mantenimiento de la función del reloj biológico. Estos genes son: Per1, Per2, Per3, Cry1, Cry2, Clock, Bmal1, c- MyC, Caseín-kinasa le (Ckle) y Rev-Erb $\alpha$ .

### **Concepto de cronoterapia**

No solo los fenómenos fisiológicos tienen un ritmo biológico, también se ha observado que muchas patologías poseen componentes temporales <sup>10</sup>, tanto en sus manifestaciones clínicas, como en su susceptibilidad a protocolos de diagnóstico y tratamiento. Los signos y síntomas de muchas enfermedades varían a lo largo del día, así como en función de los ciclos mensuales o estacionales.

De la misma forma en la que se prescriben las dosis de un fármaco, surgió la idea de que se debía concretar también la hora a la cual el medicamento debía de ser tomado para incrementar su efectividad. En 1971 aparece la cronoterapia <sup>11</sup> de la mano de Alain Reinberg y Franz Halberg, como una rama de la cronobiología que consiste <sup>12</sup> en administrar a un paciente su tratamiento de acuerdo con su reloj biológico, con el objetivo de aumentar la tolerancia y efectividad de los fármacos y minimizar sus reacciones adversas.

Para que esto sea posible y con objeto de facilitar el trabajo a los sanitarios, la Food and Drug Administration (FDA) <sup>13</sup> propuso tres parámetros a tener en cuenta a la hora de poner en práctica la cronoterapia:

1. El tiempo de administración de los fármacos.
2. Los hábitos y patrones de sueño del paciente.
3. Los factores biológicos relacionados con el tiempo, así como los trastornos estacionales.

En numerosas ocasiones, las dosis que se prescriben para tratar una enfermedad son excesivas <sup>1</sup> si se comparan con la cantidad necesaria que el paciente necesita para su recuperación.

Los biorritmos de algunos órganos <sup>14</sup>, pueden definir la efectividad, absorción, distribución, metabolismo y la excreción de un medicamento, así como su biodisponibilidad y concentración plasmática. En consecuencia, las oscilaciones



circadianas de las proteínas plasmáticas (máxima concentración al mediodía, mínima por la noche) ponen de manifiesto las variaciones de la actividad metabólica del hígado. Gracias a lo cual, se ha demostrado que existen fluctuaciones a lo largo del día en la unión de un fármaco a dichas proteínas, sobretodo en antiepilépticos, antiinflamatorios y quimioterápicos.

Uno de los precursores en cronoterapia oncológica <sup>15</sup>, el doctor Francis Lévi, asegura que la cronoterapia está reduciendo la toxicidad de los tratamientos y mejorando la calidad de vida de los pacientes, debido a que se respetan sus ritmos circadianos: *“Tenemos relojes en nuestras células que gobiernan el metabolismo de los fármacos. Algunos medicamentos es mejor recetarlos para la noche y otros durante el día”*.

En la actualidad, la aplicación de la cronoterapia es una práctica minoritaria. Sin embargo, son varias las enfermedades <sup>16</sup> que se benefician de esta praxis, entre ellas destacan: la hipertensión arterial, la diabetes, la artritis reumatoide, el asma y el cáncer.

### **Cronoterapia en oncología**

La quimioterapia es uno de los tratamientos más efectivos contra el cáncer.

Los fármacos antineoplásicos <sup>17</sup> son diseñados para interrumpir la proliferación y supervivencia de las células tumorales. Sin embargo, actúan de forma no selectiva, por lo que también afectan a las células sanas del paciente, causando efectos adversos que, la mayoría de veces, son fatales para él. Además, algunos pacientes oncológicos <sup>1</sup> tienen alterado el patrón del sueño y la actividad, situación que puede empeorar si el tratamiento es administrado en su momento más tóxico.

Por esta razón, es necesaria la búsqueda de estrategias para contrarrestar dichos efectos.

El concepto de cronofarmacología <sup>17</sup> surge de la evidencia que muestra que tanto la proliferación de las células, como los mecanismos responsables de la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes antineoplásicos ocurren a horas específicas del día.

Cada paciente es único y cada uno reaccionará al tratamiento de forma individual, dependiendo de su biología circadiana y del tipo de tratamiento, ya que los procesos fisiológicos y metabólicos son variados a lo largo de un día.

La cronoterapia trabaja <sup>18</sup> para optimizar un mejor resultado a nivel individual, ya que el ritmo circadiano puede modificar de 2 a 10 veces la tolerabilidad de fármacos contra el cáncer, como se ha comprobado en modelos experimentales.

Se debe tener en cuenta el horario individualizado en la administración de los citostáticos, que no suele estar incluido en los protocolos de las unidades de los hospitales.

A través de estudios experimentales en ratones <sup>2</sup>, se ha demostrado que la hora de administración modifica la tolerancia y toxicidad de más de 40 agentes quimioterápicos. Entre ellos los más usados (ANEXO 1), como son las antraciclinas, los derivados del platino y los antimetabolitos. Estos fármacos tienen un efecto citotóxico en las células cuando se encuentran en la fase proliferativa del ciclo celular.

Analizando los ritmos del paciente <sup>2</sup> y con la certeza de que el número de células en fase de síntesis de ADN y mitosis varía a lo largo del día, se puede poner en práctica la cronoterapia en pacientes oncológicos. Evidenciando que los mecanismos responsables de dicha regulación circadiana actúan sobre los factores de crecimiento, receptores de membrana y sistemas enzimáticos.

Por otra parte, se ha confirmado en ensayos clínicos <sup>2</sup> que las células de los tumores en estadios menos avanzados tienen una mayor similitud con la periodicidad que poseen las células sanas.

La doctora Marta Garaulet <sup>16</sup>, una de las mayores expertas mundiales en cronobiología, afirma que: *“atacar las células cancerígenas en las horas en las que tiene su máxima expresión permite hacer una terapia más eficaz y menos dañina”*.

## **Justificación**

El cáncer es una enfermedad que va en aumento en todo el mundo. Según el informe anual que publica la Sociedad Española de Oncología Médica <sup>19</sup> (SEOM), en España entre hombres y mujeres, en el año 2012 hubo 215.534 casos nuevos de cáncer, en 2017 se diagnosticaron 228.482 casos y para el año 2035 se estima que habrá un diagnóstico de 315.413 casos nuevos de esta enfermedad.

Estudiando los biorritmos de cada paciente, se consigue reducir la dosis de fármaco, logrando una disminución de los efectos secundarios que tiene la quimioterapia, consiguiendo una mayor efectividad y mejorando la calidad de vida de las personas.

La seguridad del paciente es un principio fundamental de los cuidados enfermeros. Los profesionales de enfermería <sup>20</sup> deben conocer los efectos secundarios del tratamiento, ya que son los encargados de la administración de las pautas farmacológicas y de cómo organizarlas.

Cuanto mayor sea el conocimiento del profesional de enfermería acerca de los medicamentos y el momento óptimo de su administración, disminuirán los efectos secundarios con el consiguiente el beneficio para los pacientes.

## Objetivos

- General:
  - Conocer los beneficios de la cronoterapia en los tratamientos de las enfermedades oncológicas.
  
- Específicos:
  - Comprobar si existe mayor calidad de vida en los pacientes tratados con quimioterapia cronomodulada, frente a la terapia convencional.
  
  - Exponer el empleo de la cronoterapia en relación a los cuidados de enfermería.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de encontrar la mayor evidencia científica sobre la aplicación de la cronoterapia en pacientes oncológicos, se ha realizado una revisión bibliográfica de carácter sistematizado.

Se ha buscado toda la información posible acerca del tema a través de diferentes bases de datos científicas, entre los meses de febrero a mayo de 2018. Se han elegido, únicamente, los artículos pertinentes con la finalidad de llegar los objetivos que se han propuesto.

Las bases de datos que se han empleado para llevar a cabo esta revisión bibliográfica han sido: LILACS, Dialnet Plus, Cochrane Plus, IBECs, PubMed, SciELO y MENDELEY. Además de las webs de tesis doctorales: TDX y Teseo.

Se ha completado la búsqueda en la Biblioteca Virtual de la Universidad de Valladolid, web donde no se ha encontrado ningún material de trabajo.

Se ha utilizado Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH), combinando los términos con el operador booleano “AND”.

Primero se han elegido los DeCS: “cronoterapia” y “neoplasias” junto con “enfermería” y “atención (cuidados) de enfermería”. También, se ha realizado la búsqueda con los MeSH: “chronotherapy”, “neoplasms”, “nursing” y “nursing cares”. Al hacer la búsqueda no se han encontrado artículos ni estudios de relevancia para el desarrollo de este trabajo.

Por ello, se ha realizado una segunda búsqueda utilizando los siguientes términos y combinándolos con el operador booleano “AND”:

<b>DeCS</b>	<b>MeSH</b>
CRONOTERAPIA	CHRONOTHERAPY
NEOPLASIAS	NEOPLASMS
RITMO CIRCADIANO	CIRCADIAN RHYTHM
TERAPIA	THERAPY

Tabla 2. DeCS y MeSH empleados para la búsqueda de artículos.

Se ha completado la búsqueda utilizando las palabras naturales: “cáncer”, ya que con el descriptor “neoplasias” aparecen pocos artículos, “ritmos biológicos”, porque no existen descriptores para este término y “oncología”, debido a que con los descriptores en castellano e inglés disponibles para esta palabra, no aparecen estudios de interés para este trabajo.

La cronoterapia es un tema relativamente nuevo, por lo que se ha tenido que hacer uso de varios descriptores y términos, para indagar en las bases de datos anteriormente mencionadas.

Se han excluido los estudios realizados sobre animales, los que aplican la cronoterapia fuera del ámbito oncológico y aquellos que no son disponibles a texto completo y los que son de pago. Por otro lado, se incluyen en la búsqueda los artículos publicados en los últimos 10 años (desde 2008 hasta 2018), así como los estudios escritos en lengua castellana e inglesa.

### Metodología de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos donde se han encontrado artículos:

- DIALNET Plus: portal bibliográfico de habla hispana de la Universidad de La Rioja.

COMBINACIÓN	APARECEN	FILTROS	DISPONIBLES	ELEGIDOS
Cronoterapia AND cáncer	1	De 2008 a 2018	1	1

Tabla 3: Búsqueda en la base de datos Dialnet Plus.

- LILACS: índice de literatura latinoamericana y del Caribe en ciencias de la salud.

COMBINACIÓN	APARECEN	FILTROS	DISPONIBLES	ELEGIDOS
Cronoterapia AND neoplasias	2	De 2008 a 2018	1	1

Tabla 4: Búsqueda en la base de datos Lilacs.

- PubMed: sistema de búsqueda de acceso a la literatura internacional referente a información médica en ciencias de la salud.

COMBINACIÓN	APARECEN	FILTROS	DISPONIBLES	ELEGIDOS
Circadian rhythm AND oncology	301	De 2008 a 2018, humanos, free full text.	57	1
Circadian rhythm AND therapy AND oncology	125	De 2008 a 2018, humanos, free full text.	24	4
Chronotherapy AND neoplasms	290	De 2008 a 2018, humanos, free full text.	33	13

Tabla 5: Búsqueda en la base de datos PubMed.



- Tesis Doctorals en Xarxa (TDX): biblioteca virtual de la Universidad de Cataluña, que ofrece tesis doctorales de varias universidades de España.

COMBINACIÓN	APARECEN	FILTROS	DISPONIBLES	ELEGIDOS
Chronotherapy AND cancer	786	De 2008 a 2018. Castellano e inglés.	1	1

Tabla 6: Búsqueda en la Biblioteca virtual de la Universidad de Cataluña.

Tras rastrear las diferentes bases de datos, se hace una selección de 21 estudios y artículos (ANEXO 2), a los cuales se les realiza una lectura crítica empleando las plantillas de Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe).

## 4. RESULTADOS

En esta revisión bibliográfica se lleva a cabo el estudio de 21 artículos que a continuación se desarrollan, encontrados en diferentes bases de datos. Los estudios encontrados son de diferentes tipos:

- 4 ensayos clínicos
- 5 estudios de cohortes
- 8 revisiones bibliográficas
- 1 meta-análisis
- 2 estudios retrospectivos observacionales
- 1 estudios de casos y controles

Molina M. A. y Akle V. <sup>2</sup> (2016) “Los ritmos circadianos en cáncer y la cronoterapia” realizaron una revisión bibliográfica sobre pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA), cáncer de colon, endometrio y ovario. En la LLA, a través de diferentes estudios encuentran diferencias significativas en la administración de dos fármacos (metotrexato y mercaptopurina), los cuales se recomienda que se administren por la noche, disminuyendo el riesgo de recaídas. En el tratamiento del cáncer de colon concluyen que efectos secundarios, como la estomatitis y mucositis, disminuyen. Por otro lado, aumenta la supervivencia y, a su vez, la neuropatía periférica debido a que es posible incrementar las dosis del fármaco, elevando su eficacia. En el cáncer de ovario y endometrio, haciendo uso de la cronoterapia, aparecen menos alteraciones hematológicas y renales. Añaden que hay una teoría para el cuidado circadiano del paciente hospitalizado (TICC), que se basa en el conocimiento multidisciplinario de aspectos temporales de cada paciente.

Ortiz E. Rol A. y Madrid J. A. <sup>21</sup> (2015) “Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia”, desarrollaron una revisión donde apuntan que esta práctica supone una reducción del tiempo de hospitalización y del coste del tratamiento, aumentando la calidad de vida de los pacientes. Indican que los humanos poseemos diferentes cronotipos que se ven modificados con la edad y el sexo, pudiendo haber variaciones de hasta 12 horas. Por ello, es importante evaluar la robustez, fase y sincronización de los ritmos biológicos antes de recibir el tratamiento, para adaptarlo al paciente. Es posible

gracias a medidas no invasivas, como: el ritmo de actividad reposo y la temperatura en la muñeca, y las tomas de muestra de saliva y orina para evaluar el cortisol y la melatonina. Mencionan la existencia de una variable llamada TAP (temperatura periférica, actividad motora y posición corporal) capaz de integrar la información de tres ritmos biológicos, pues indican que se debe estudiar más de uno.

Giacchetti S. et al. <sup>22</sup> (2012) "Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis", realizaron un meta-análisis para comparar la supervivencia entre hombres y mujeres con metástasis de cáncer colorrectal, utilizando datos clínicos de tres análisis de fase III internacionales sobre cronoterapia, comparando la infusión de 5-Fluorouracilo (5-FU), Oxaliplatino y Leucovorin (LV) en cronoterapia (chronoFLO) con su infusión de forma convencional (CONV). Participaron 345 mujeres y 497 hombres. En los dos primeros ensayos los pacientes recibieron de forma aleatoria chronoFLO o CONV; en el tercer ensayo recibieron o bien chronoFLO o FOLFOX (oxaliplatino y LV). Las dosis se ajustaron a las características de cada paciente. 180 mujeres y 240 hombres fueron tratados con chronoFLO; 165 mujeres y 257 hombres con terapia convencional. La tasa de respuesta global fue 46% en la quimioterapia cronomodulada y 39.8% para la convencional. Las tasas de supervivencia de 5 a 9 años en hombres tratados con chronoFLO son 14.4% y 9.2%; en mujeres son 5.3% y 4.4%. En la terapia convencional la supervivencia en hombres es: 7.9% y 3.8% y en las mujeres: 15.6% y 9.6%.

Haijie Lu et al. <sup>23</sup> (2015) "Circadian gene expression predicts patient response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer", realizaron un estudio retrospectivo donde se incluyeron a 250 pacientes, de entre 29 a 74 años, con cáncer rectal tratados con quimioterapia neo-adyuvante y radioterapia, con el objetivo de demostrar la curación y la expresión de genes reloj que aparecen en este tumor. A estos pacientes se les aplicó radioterapia y 2 ciclos de quimioterapia (oxaliplatino y capecitabina) antes de la resección del tumor. Para la realización del estudio al 80% de los pacientes se les trató con 5-Fluorouracilo (5-FU) y con un platino, a los demás o con 5-FU y ácido fólico, o solamente con 5-FU. Un 70.8% de los pacientes presentaron disminución del tamaño del tumor, un 2.8% de los estudiados tuvieron un avance del tumor durante el tratamiento. Un 18% presentó

regresión completa del tumor, estos pacientes poseían una fuerte expresión de 3 genes reloj (Clock, Cry-2 y Per-2) y un gen menos expresado (c-Myc). En el resto no hay variación en la expresión de los genes reloj.

Lévi F. et al. <sup>24</sup> (2017) “Systems Chronotherapeutics” realizaron una revisión bibliográfica acerca del sistema circadiano y su influencia en el cáncer y su tratamiento. Este artículo pone de manifiesto que tanto los factores externos (edad, peso, sexo...) como internos de los pacientes regulan el sistema circadiano, que influye en la cronoterapia. Por lo que se deben estudiar: los biorritmos, a través de técnicas no invasivas, y el estado de la enfermedad (tipo de células, tejido...) para llevar a cabo esta práctica. Concluyen que los corticoides, que se administran antes de la quimioterapia para disminuir sus efectos adversos, son más efectivos si se administran por la mañana.

Ozturk N. et al. <sup>25</sup> (2017) “Molecular Aspects of Circadian Pharmacology and Relevance for Cancer Chronotherapy” en su revisión bibliográfica afirman que el sistema circadiano determina el tiempo óptimo para que la administración de fármacos antineoplásicos sea segura y eficaz, controlando la vía de absorción, distribución, metabolismo, y eliminación de dichas drogas. Exponen que hay dos transportadores de membrana (SLC y ABC) encargados en la secreción y absorción de xenobióticos en el riñón, hígado y en el intestino, que están controlados por los biorritmos. Del mismo modo, apuntan que se debe analizar los ciclos celulares y los factores externos del paciente.

Dulong S. et al. <sup>26</sup> (2015) “Identification of Circadian Determinants of Cancer Chronotherapy through In Vitro Chronopharmacology and Mathematical Modeling” desarrollaron un ensayo clínico con el objetivo de identificar el gen reloj más importante y determinante en la citotoxicidad de los fármacos. Realizaron un cultivo de células tumorales de cáncer de colon, exponiéndolas a diferentes atmósferas y estudiaron la expresión de los genes, el tratamiento con Irinotecan, viabilidad y apoptosis de las células. Con los datos, elaboraron un modelo matemático de cronofarmacología, para calcular y observar la activación, metabolismo y desintoxicación de dicho quimioterápico. Observaron que la expresión circadiana de mRNA está influenciada por tres genes reloj (Per2, Rev-Erba y Bmal1).

Concluyen afirmando que el gen reloj Bmal1 se expresa en relación a la toxicidad del Irinotecan, pues produce menos toxicidad sobre las células tumorales y, por ende, menos apoptosis cuando este gen se encuentra menos expresado en las células.

Innominato P. et al. <sup>27</sup> (2013) “Fatigue and Weight Loss Predict Survival on Circadian Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer” en su estudio de cohortes analizan la pérdida de peso y la fatiga en pacientes con cáncer de colon metastásico, llegando a la conclusión de que si se producen estos efectos secundarios durante las primeras 4 semanas de tratamiento cronomodulado, se prevé un peor pronóstico en la supervivencia. Un total de 543 pacientes, de los cuales 272 recibieron terapia convencional de Oxaliplatino y Fluorouracilo (FOLFOX2) y 271 fueron tratados de forma cronomodulada con Fluorouracilo, Leucovorin y Oxaliplatino (chronoFLO4). 73 pacientes que recibieron FOLFOX2 tuvieron pérdida de peso y fatiga, en cambio, de los tratados con chronoFLO4 tuvieron 69. Los pacientes del programa chronoFLO4 tuvieron mejor pronóstico frente a los del tratamiento convencional: de 13.7 (los que presentaban fatiga y pérdida de peso) a 21.6 meses; de 16.4 (que padecían fatiga y pérdida de peso) a 19.8 meses, respectivamente. Dentro de los pacientes tratados con cronoterapia, los efectos secundarios fueron dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres.

Rozman D. Kosir R. y Spaninger K. <sup>28</sup> (2013) “Circadian Events in Human Diseases and in Cytochrome P450-Related Drug Metabolism and Therapy” en su revisión crítica acerca de la cronofarmacología afirman que la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos están influenciados por los ritmos circadianos de procesos internos del organismo, como son la presión sanguínea, la temperatura, las secreciones y el pH gástrico y las actividades de varias enzimas, entre otros. Concluyen diciendo que si se monitorizan los ritmos circadianos de los pacientes de forma no invasiva, es posible llevar a cabo una terapia individualizada, sobre todo en personas con ciclos de actividad/descanso regulados.

Ortiz E. et al. <sup>29</sup> (2014) “The circadian rest-activity rhythm, a potencial safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy” realizaron un estudio de cohortes para examinar los efectos de la quimioterapia en el ritmo circadiano descanso/actividad, monitorizando de forma no invasiva durante 13 días a pacientes

oncológicos con una esperanza de vida menor de 6 meses, 25 hombres y 24 mujeres, de entre 35 a 90 años, la mayoría con cáncer de colon. Todos los tratamientos se administraron de forma cronomodulada. Dicho biorritmo se analizó dentro y fuera de la cama. Un 41.5% presentó disrupción circadiana. En cuanto a la toxicidad: un 52.9% de los pacientes con disrupción circadiana sufrían fatiga, frente al 18.2% de los que no padecían disrupción; y presentaron pérdida de peso un 37.5% de los pacientes con disrupción frente a un 8.3% de los que tenían los ritmos sincronizados.

Tang Q. et al. <sup>30</sup> (2017) “Circadian Clock Gene BMAL1 Inhibits Tumorigenesis and Increases Paclitaxel Sensitivity in Tongue Squamous Cell Carcinoma” en su estudio de casos y controles demuestran que el gen reloj Bmal1 inhibe la proliferación, migración e invasión de las células tumorales del cáncer de lengua y, además, este gen suprime el crecimiento del tumor. Demuestran que la eficacia del Paclitaxel (ANEXO 3) está muy relacionada con la expresión del gen Bmal1, pues las células tumorales eran más sensibles al fármaco en presencia de este gen. Realizaron el estudio con células tumorales y normales del tejido de la lengua y las incubaron en diferentes atmósferas y medios. Por otra parte, observaron que cuando las células se encuentran en la fase S del ciclo celular, presentan el gen Bmal1 más expresado, produciéndose más sensibilidad al Paclitaxel y aumentando la apoptosis de células tumorales.

Innominato P. et al. <sup>31</sup> (2009) “Circadian Rhythm in Rest and Activity: A Biological Correlate of Quality of Life and a Predictor of Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer” realizaron un estudio de cohortes donde relacionan el ritmo actividad/reposo de 130 pacientes con cáncer de colon avanzado, con su calidad de vida y supervivencia. El ritmo se monitoriza de forma no invasiva en la muñeca. De todas las características de los pacientes (edad, género, número, tipo de tratamiento...) los más significativos en cuanto a la supervivencia son el recuento leucocitario y la cantidad de metástasis. A pesar de ello, no existe relación entre el estudio del ritmo actividad/reposo con la predicción de la supervivencia. Sin embargo, afirman que alteraciones en el biorritmo pueden producir efectos negativos sobre la actividad antitumoral y aumentar la toxicidad de los tejidos normales.

Bernard S. <sup>32</sup> (2010) "Tumor Growth Rate Determines the Timing of Optimal Chronomodulated Treatment Schedules" elaboraron un ensayo clínico con una población celular (normales y tumorales en fase S) bajo el control del reloj circadiano, tratadas con quimioterapia, con el fin de identificar los parámetros más importantes para desarrollar una terapia cronomodulada. Además, empleando el análisis teórico del resultado de tratamiento (TATO) estudian qué fase del ciclo celular es más sensible a los fármacos. Concluyen que el horario óptimo para tratar los tumores, tanto de lenta como de rápida evolución, es por la noche. Añaden que la peor hora para tratar un tumor de crecimiento rápido es a las 17:30h, en cambio, para tratar uno de crecimiento lento es a las 05:00h. Lo cual es debido a que la duración de la fase S del ciclo celular, afecta de forma significativa a la respuesta del tratamiento cronomodulado. Por último, afirman que la toxicidad de los tratamientos es menor si los ritmos están sincronizados.

Jung-Hynes B. <sup>33</sup> (2009) "Sirtuins, melatonin and circadian rhythms: building a bridge between aging and cancer" a través de una revisión bibliográfica analizaron en la población longeva que el descenso de melatonina está relacionado con la disrupción de los ritmos biológicos, provocando un aumento en la incidencia de enfermedades y alteraciones en la terapia contra el cáncer. Explican que es más difícil desarrollar una terapia cronomodulada en esta población, ya que tienen desincronizados los ritmos biológicos.

Fleming F. et al. <sup>34</sup> (2015) "Circadian variation in plasma 5-fluorouracil concentrations during a 24 hour constant-rate infusion" desarrollaron un estudio de cohortes donde analizan las variaciones de las concentraciones plasmáticas del 5-Fluorouracilo (5-FU) durante el día. Se seleccionaron 64 pacientes con tumor de páncreas, hígado, colon y neoplasias epiteliales. Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos según las concentraciones de creatinina y bilirrubina, y tratados con 5-FU junto con Leucovorin alternando la hora y dosis de infusión del tratamiento entre los diferentes grupos. La menor concentración ocurrió a las 15:00h, en cambio la más alta a las 06:00h. Los hombres presentaron mayor variación circadiana que las mujeres, con un incremento de concentración de 5-FU, desde las 15:00h a las 06:00h, del 27% y 10%, respectivamente.

Ortiz E. et al. <sup>35</sup> (2016) "Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients" realizaron un ensayo clínico para evaluar la variable TAP de los ritmos circadianos (temperatura corporal, actividad motora y posición corporal) en 24 pacientes (13 mujeres y 11 hombres) con cáncer (la mayor parte, colorrectal) en estadios avanzados o metástasis sometidos a cronoterapia, durante 12 días. Fueron tratados con 5-Fluorouracilo, Leucovorin, Oxaliplatino y/o Irinotecan. La hora media de la temperatura más alta fue a las 03:23h, la actividad más baja a las 01:13h y la hora en la que hubo menos variación de la posición a las 02:33h. Las mujeres mostraron más deterioro en la variable TAP, a pesar de que sus ritmos basales fuesen más fuertes que en los hombres. Demuestran que en presencia de una desincronización moderada de los ritmos, la cronoterapia puede volver a sincronizar los biorritmos del paciente.

Salabaty A. <sup>36</sup> (2015) "Carcinogenic effects of circadian disruption: an epigenetic viewpoint" efectuó una revisión bibliográfica de la disrupción de los ritmos circadianos en el cáncer de colon, pulmón, estómago, ovario, próstata, mama y leucemia, estudiando su relación con los genes reloj. Concluyó que aumenta el riesgo de padecer los diferentes tipos de tumor citados si se produce desincronización de los biorritmos. Además, apunta que la cronoterapia optimiza el tratamiento contra el cáncer y, por otro lado, gracias a ella se pueden descubrir nuevos antineoplásicos y terapias adyuvantes.

Truong K. et al. <sup>37</sup> (2016) "Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer" elaboraron una revisión crítica sobre la relación de los ritmos circadianos en el padecimiento de diferentes enfermedades que pueden ser tratadas con cronoterapia, entre ellas el cáncer. Afirman que si se tienen en cuenta las fases del ciclo celular a la hora de administrar un fármaco, se reducen los efectos adversos y aumenta la eficacia del mismo. Apuntan que la futura investigación clínica sobre los trastornos de los biorritmos será trascendental, con el objetivo de restaurar o prevenir la alteración circadiana, indispensable para optimizar y personalizar los tratamientos médicos.

Binkhorst L. et al. <sup>38</sup> (2015) "Circadian variation in tamoxifen pharmacokinetics in mice and breast cancer patients" llevaron a cabo un estudio de cohortes en 27



mujeres con cáncer de mama tratadas con Tamoxifeno (ANEXO 4), para analizar la variación circadiana. 17 mujeres lo tomaron por la mañana y 10 por la tarde. Se observaron cambios de humor en 5 pacientes, sofocos en 25, artralgia en 5 y 3 sufrieron aumento de peso. Descubrieron que la concentración de este fármaco en el plasma fue un 20% mayor cuando es administrado por la mañana, con un tiempo máximo alcanzado antes que si se administraba por la tarde. Su absorción es mayor si se administra por la mañana. Los autores relacionan este descubrimiento con el hecho de que por la mañana aumenta la motilidad intestinal y gástrica, así como el flujo sanguíneo en ambos. Concluyen afirmando que el estudio no es representativo ni relevante en la determinación de la eficacia del Tamoxifeno.

Kloth J. et al. <sup>39</sup> (2015) "Relationship Between Sunitinib Pharmacokinetics and Administration Time: Preclinical and Clinical Evidence" realizaron un ensayo prospectivo cruzado aleatorizado donde analizan la relación entre la farmacocinética de Sunitinib (ANEXO 5) y su tiempo de administración. Seleccionan a 27 pacientes a los que se les administra el fármaco o bien a las 08:00h (grupo A) o a las 18:00h (grupo B) a dosis iguales. Llegan a la conclusión de que las concentraciones mínimas del fármaco fueron significativamente más bajas cuando se administró por la mañana que por la tarde, indicando que en esta fase del proceso farmacocinético juegan un papel importante el metabolismo y la eliminación de los medicamentos. Añaden que en su estudio los pacientes mostraron menos fluctuaciones diarias en la concentración de Sunitinib cuando es administrado por la tarde.

Bouchahda M. et al. <sup>40</sup> (2009) "Rescue Chemotherapy Using Multidrug Chronomodulated Hepatic Arterial Infusion for Patients With Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer" diseñaron un estudio retrospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de la cronoterapia administrada a través de su infusión por la arteria hepática (HAI) en pacientes pretratados con cáncer de colon metastásico (76% en el hígado y el 24% pulmón). Los fármacos usados fueron los más agresivos: 5-Fluorouracilo, Irinotecan y Oxaliplatino. El 34.5% no experimentaron cambios en su enfermedad, el 27.6% tuvo una enfermedad estable y el 37.9% presentó progresión en su enfermedad. La media de supervivencia fue de 18 meses desde que empezaron la cronoterapia a través del HAI, frente a los 4.5 meses de media que vivieron los que presentaban progresión del tumor. En cuanto a la

toxicidad, la neuropatía sensorial se agravó en el 13.8% de los pacientes y fue estable o hubo mejoría en el 20.6%. Los autores presentan una terapia agresiva, pero factible, bien tolerada y que representa un enfoque de rescate importante para pacientes con tumores muy avanzados y que hayan sido sometidos a muchos tratamientos ineficaces.

## 5. DISCUSIÓN

Tras la exposición y desarrollo de los diferentes artículos encontrados se realiza la comparación de los mismos, con la finalidad de analizar el uso de la cronoterapia, sus máximos beneficios, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes según los autores e investigadores de los estudios.

El tumor en el que **más se ha investigado** la administración de neoplásicos utilizando la cronoterapia es el cáncer colorrectal <sup>2, 22, 23, 26, 27, 29, 31, 34-36, 40</sup>, seguido del cáncer mama <sup>36, 38</sup>, hígado <sup>34, 40</sup>, pulmón <sup>36, 40</sup>, de ovario y endometrio <sup>2, 36</sup>, lengua <sup>30</sup>, la leucemia linfocítica aguda <sup>2, 36</sup>, cáncer de páncreas <sup>34</sup>, estómago <sup>35</sup>, próstata <sup>36</sup> y en neoplasias epiteliales <sup>34</sup>.

En cuanto a la **supervivencia** de los pacientes tratados con cronoterapia en comparación con terapia convencional, no se destacan grandes diferencias significativas. Molina M. A. y Akle V. <sup>2</sup>, Haijie Lu et al. <sup>23</sup>, Bouchahda M. et al. <sup>40</sup> y Giacchetti S. et al. <sup>22</sup> llegan a la conclusión de que en los pacientes con cáncer de colon sí se observa un aumento de supervivencia. El último autor, hace una distinción entre hombres y mujeres, siendo mayor la supervivencia en el género masculino.

Innominato P. et al. en el estudio donde relacionan la aparición temprana de pérdida de peso y fatiga <sup>27</sup> con un peor pronóstico de la enfermedad, afirman que en las personas tratadas con cronoterapia aumenta la supervivencia. No obstante, en el estudio "Circadian Rhythm in Rest and Activity: A Biological Correlate of Quality of Life and a Predictor of Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <sup>31</sup> concluyen que analizar el biorritmo actividad/reposo no está relacionado con el pronóstico de la supervivencia.

Los **beneficios** que aporta la administración de la quimioterapia teniendo en cuenta los ritmos circadianos son varios, siendo el más relevante la disminución de los efectos secundarios del tratamiento. Según Molina M. A. y Akle V. <sup>2</sup>, en el cáncer colorrectal disminuye la estomatitis y mucositis, y en el cáncer de ovario y endometrio disminuyen las alteraciones renales y de la médula ósea. Sin embargo,

se produce un aumento de la neuropatía periférica, producida porque el paciente es capaz de recibir dosis mayores de fármaco.

Los efectos secundarios de la quimioterapia disminuyen cuando se hace uso de la cronoterapia, tal como indican Truong K. et al.<sup>37</sup>, además estos son dos veces más frecuentes en el género femenino en comparación con el masculino, según Innominato P. et al.<sup>27</sup>.

Una forma de disminuir los efectos adversos de la quimioterapia es administrando un corticoide por la mañana, según Lévi F. et al.<sup>24</sup>.

Por otra parte, como confirman Ortiz E. et al.<sup>29</sup>, si se produce una desincronización de los ritmos en esta terapia hay mayor probabilidad de padecer fatiga y pérdida de peso. Siguiendo esta teoría de desincronización, los autores Innominato P. et al.<sup>31</sup>, Bernard S. et al.<sup>32</sup> y Jung-Hynes B.<sup>33</sup> avalan que se produce mayor toxicidad sobre los tejidos normales. Otros beneficios de la cronoterapia son la reducción de costes y del tiempo de la estancia hospitalaria<sup>21</sup>.

Existen varias formas de elegir el momento adecuado para administrar un fármaco. Una de ellas es teniendo en cuenta la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del mismo<sup>25, 28</sup>, así como observando la variación de las concentraciones plasmáticas, a lo largo de un día, de un fármaco en concreto<sup>34,38,39</sup>.

La más utilizada es estudiar los ciclos de proliferación celular<sup>25, 30, 32, 37</sup>, pues la duración de la fase S de la célula tumoral está relacionada con la respuesta al tratamiento quimioterápico cronomodulado<sup>32</sup>, ya que es en esta fase donde las células son más sensibles a los fármacos, como el Paclitaxel<sup>30</sup>.

Otros autores apuestan por el estudio de los genes reloj<sup>23, 26, 30, 36</sup>. Se observa una fuerte expresión de los genes Clock, Cry-2 y Per-2 en pacientes donde la cronoterapia ha producido la regresión de tumor, en cambio el gen c-Myc no se encuentra expresado, según indica Haijie Lu et al. No obstante, el gen reloj más importante en la proliferación de las células tumorales para aplicar la cronoterapia es el Bmal1, pues las células son más sensibles a los fármacos cuando este gen está más expresado, produciendo mayor apoptosis tumoral<sup>26, 30</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

1. El uso de cronoterapia en el tratamiento de enfermedades oncológicas no aumenta la supervivencia, de forma significativa, en pacientes con estas patologías. Sin embargo, sí hay evidencia de una mejoría en cuanto a su calidad de vida y una reducción de los efectos secundarios que provocan los antineoplásicos.
2. La administración de quimioterapia teniendo en cuenta los biorritmos es más efectiva y beneficiosa en hombres que en mujeres.
3. El principal problema es que, para definir la hora óptima a la que se debe administrar un medicamento, hay que determinar tanto el metabolismo del fármaco como los ciclos circadianos del individuo, lo cual es complicado y requiere de mucho tiempo del que, por desgracia, en muchas ocasiones no se dispone.
4. No se ha encontrado ninguna evidencia, ni estudio, que analice la cronoterapia en el ámbito enfermero, por esta razón no se ha alcanzado el objetivo de “mostrar el empleo de la cronoterapia en relación a los cuidados de enfermería”. A mi parecer, de igual modo que los enfermos de cáncer se benefician de la quimioterapia cronomodulada, se podrían favorecer, a su vez, de los cuidados enfermeros específicos que requiere la misma. Desarrollando y apostando por una enfermería más especializada en este terreno.
5. Para finalizar, destacar que es muy importante y necesario que se realicen más investigaciones acerca de esta modalidad de tratamiento en los diferentes tipos de tumores. De esta forma, no solo se beneficiarían los enfermos, sino la sociedad entera que lucha contra una enfermedad tan prevalente.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Nolasco N, Caba M. La cronoterapia: cáncer al compás del reloj. La ciencia y el hombre. 2009;22(2).
2. Molina-Rodríguez MA, Álvarez VA. Los ritmos circadianos en cáncer y la cronoterapia. *Iatreia*. 2016;29(3):301-11.
3. Aschoff J. Exogenous and endogenous components in circadian rhythms. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1960;25:11-28.
4. Martínez Carpio PA, Corominas A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *Med Clin*. 2004;123(6):230-5.
5. Santillán M, Monterrey C. Cronobiología. C2 [Internet] 2017 [Consultado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.revistac2.com/cronobiologia/>.
6. García Maldonado G, Sánchez Juárez IG, Martínez Salazar GJ, Llanes Castillo A. Cronobiología: Correlatos básicos y médicos. *Rev Med Hosp Gen Mex*. 2011;74:108-14.
7. Camargo Sánchez A, Vargas R. Ritmos circadianos: una realidad compleja implícita en algunas obras literarias. *Actual Enferm*. 2011;14(2):42-7.
8. Halberg F. A few more points on chronobiology. *Minn Med*. 2006;89(1):6.
9. Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Int*. 2010;3:65-9.
10. Camargo Sánchez A, Pilonieta-Rueda MA, Vargas R, Gutiérrez Díaz DP, Niño Cardozo CL. Temporalidad y ritmo circadiano del dolor: nuevos conocimientos para un abordaje oportuno del cuidado de enfermería. *Actual Enferm*. 2011;14(3):22-6.
11. Reinberg A, Halberg F. Circadian Chronopharmacology. *Annual Review of Pharmacology*. 1971;11:455-492.
12. Índice. Cronoterapia: qué es y cuáles son sus beneficios [Internet]. Puerto Rico. 28 de octubre de 2014 [Consultado 9 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.indicepr.com/noticias/2014/10/28/style/30482/cronoterapia-que-es-y-cuales-son-sus-beneficios/>.

13. Morera Espinoza LD. Conceptos de cronofarmacología. Medigraphic [Internet] 2015 [Consultado 15 de marzo de 2018];5(1):1-5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr151i.pdf>.
14. Selfridge J, Gotoh T, Finkielstein C et al. Chronotherapy: Intuitive, Sound, Founded... But Not Broadly Applied. Bagó [Internet]. 2016 [Consultado 11 de marzo de 2018];76(16):1507-21. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/farmaweb604.htm>.
15. Walsh F. Cronoterapia: ¿cuál es el mejor momento para tomar medicinas? BBC. [Internet]. 2014 [Consultado 15 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/05/140514\\_salud\\_cronoterapia\\_reloj\\_biológico\\_gtg](http://www.bbc.com/mundo/noticias/2014/05/140514_salud_cronoterapia_reloj_biológico_gtg).
16. Corada E. Cronoterapia: la ciencia demuestra su potencial para tratar la obesidad y la diabetes. ATUSALVD. 2017;627:4-5.
17. Innominato PF, Lévi FA, Bjarnason GA. Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2010 [Consultado 23 de abril de 2018];62(9-10):979-1001. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X10001389>.
18. Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato P, Clairambault J. Circadian Timing in Cancer Treatments. Annu Rev Pharmacol and Toxicol. 2010; 50:377-421.
19. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. Las cifras del cáncer en España; 2018 [Consultado 14 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf).
20. Cronofarmacología, Enfermería y Administración de Medicamentos. Revista de Actualizaciones en Enfermería. 17(1).
21. Ortiz-tudela E, Rol Á, Madrid JA. Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia. Eubacteria. Especial de Cronobiología. 2015;33:49-52.
22. Giacchetti S, Dugué PA, Innominato PF, Bjarnason GA, Focan C, Garufi C, et al. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. Ann Oncol. 2012;23(12):3110-6.
23. Lu H, Chu Q, Xie G, Han H, Chen Z, Xu B, et al. Circadian gene expression predicts patient response to neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal

- cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10985-94.
24. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2017 [Consultado 18 de abril de 2018];69(2):161-99. Disponible en: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.116.013441>
25. Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, Okyar A. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
26. Dulong S, Ballesta A, Okyar A, Levi F. Identification of Circadian Determinants of Cancer Chronotherapy through In Vitro Chronopharmacology and Mathematical Modeling. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2015 [Consultado 12 de abril de 2018];14(9):2154-64. Disponible en: <http://mct.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1535-7163.MCT-15-0129>
27. Innominato PF, Giacchetti S, Moreau T, Bjarnason GA, Smaaland R, Focan C, et al. Fatigue and weight loss predict survival on circadian chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2013;119(14):2564-73.
28. Košir R, Španinger K, Rozman D. Circadian events in human diseases and in cytochrome P450-related drug metabolism and therapy. *IUBMB Life*. 2013;65(6):487-96.
29. Ortiz-Tudela E, Iurisci I, Beau J, Karaboue A, Moreau T, Rol MA, et al. The circadian rest-activity rhythm, a potential safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy. *Int J Cancer*. 2014;134(11):2717-25.
30. Tang Q, Cheng B, Xie M, Chen Y, Zhao J, Zhou X, et al. Circadian clock gene *Bmal1* inhibits tumorigenesis and increases paclitaxel sensitivity in tongue squamous cell carcinoma. *Cancer Res*. 2017;77(2):532-44.
31. Innominato PF, Focan C, Gorlia T, Moreau T, Garufi C, Waterhouse J, et al. Circadian rhythm in rest and activity: A biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Res*. 2009;69(11):4700-7.
32. Bernard S, Bernard BČ, Lévi F, Herzel H. Tumor growth rate determines the timing of optimal chronomodulated treatment schedules. *PLoS Comput Biol*. 2010;6(3).
33. Jung-Hynes B, Reiter RJ, Ahmad N. Sirtuins, melatonin and circadian



- rhythms: Building a bridge between aging and cancer. *J Pineal Res.* 2010;48(1):9-19.
34. Fleming GF, Schumm P, Friberg G, Ratain MJ, Njiaju UO, Schilsky RL. Circadian variation in plasma 5-fluorouracil concentrations during a 24 hour constant-rate infusion. *BMC Cancer.* 2015;15(1):1-8.
35. Ortiz-Tudela E, Innominato PF, Rol MA, Lévi F, Madrid JA. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2016 [Consultado 18 de abril de 2018];16(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2319-9>
36. Salavaty A. Carcinogenic effects of circadian disruption: An epigenetic viewpoint. *Chin J Cancer.* 2015;34(9):1-9.
37. Truong KK, Lam MT, Grandner MA, Sassoon CS, Malhotra A. Timing matters: Circadian rhythm in sepsis, obstructive lung disease, obstructive sleep apnea, and cancer. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(7):1144-54.
38. Binkhorst L, Kloth JSL, de Wit AS, de Bruijn P, Lam MH, Chaves I, et al. Circadian variation in tamoxifen pharmacokinetics in mice and breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152(1):119-28.
39. Kloth JSL, Binkhorst L, de Wit AS, de Bruijn P, Hamberg P, Lam MH, et al. Relationship Between Sunitinib Pharmacokinetics and Administration Time: Preclinical and Clinical Evidence. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(8):851-8.
40. Bouchahda M, Adam R, Giacchetti S, Castaing D, Brezault-Bonnet C, Hauteville D, et al. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2009;115(21):4990-9.
41. Benedí J, Gómez del Río MA. *Fármacos antineoplásicos (I)*. Elsevier. *Farmacia Profesional* 2006; 20:60-5.
42. Vidal Vademecum Spain. [Internet] Madrid; 2016 [Consultado 12 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-paclitaxel-l01cd01>.
43. Vidal Vademecum Spain. [Internet] Madrid; 2015 [Consultado 12 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tamoxifeno-l02ba01>.
44. Vidal Vademecum Spain. [Internet] Madrid; 2017 [Consultado 12 de mayo de

2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-sunitinib-L01XE04>.

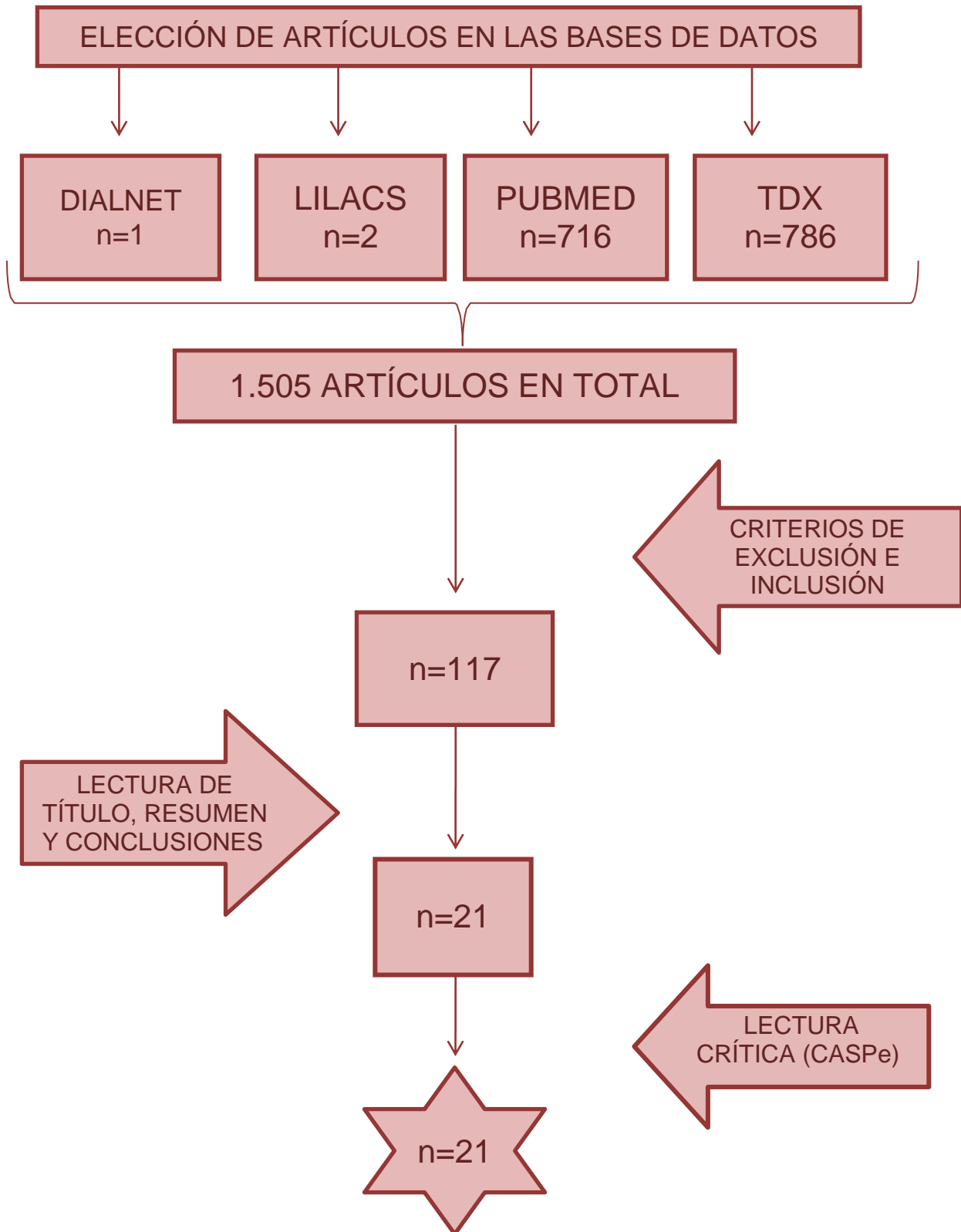
## 8. ANEXOS

### ANEXO 1: Quimioterápicos <sup>41</sup> más utilizados.

TIPOS	ACCIÓN	TIPO DE TUMOR	EFFECTOS SECUNDARIOS	EJEMPLOS
Alquilantes	Lesionan el ADN e interfieren en la replicación celular.	Leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas.	A nivel de la médula ósea: mielosupresión, inmunosupresión náuseas y vómitos.	Dacarbacina Clorambucilo Carmustina
Antibióticos citotóxicos	Sobre el ADN: alteraciones sobre la transcripción y replicación proteica.	Germinales, linfomas, carcinomas de cabeza, cuello, laringe, tracto genitourinario, mama, de pulmón, osteosarcoma y sarcoma de Kaposi.	Cardiotoxicidad. Mielosupresión, alopecia, náuseas, vómitos y miocardiopatía.	Antraciclinas Bleomicina Doxorubicina Adriamicinas Epirubicina
Antimetabolitos	Interfieren en el metabolismo y síntesis de ácidos nucleicos.	Cáncer colorrectal y mama metastásicos. Leucemias, cáncer de	Mielosupresión, mucositis, vómitos, síndrome seudogripal, neurotoxicidad	Metrotexato 5-fluorouracilo (5-FU) Citarabina Capecitabina

		páncreas, ovario, endometrio, y en tumores hepáticos.	central y síndrome palmo-plantar.	Leucovorin
Derivados del platino	Producción de errores en la transcripción e imposibilidad de replicación del ADN.	Carcinomas epidermoides, tumores germinales, pulmón, estómago, endometrio, osteosarcoma, neuroblastoma y tumores en estadios avanzados.	Nefrotoxicidad, vómitos, náuseas, neuropatía periférica y mielosupresión.	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino
Derivados de camptotecinas	Impide el desarrollo de proceso de replicación del ADN e inhibe la síntesis de ARN.	Carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares, renales y glioblastomas recidivantes.	Alopecia, náuseas, vómitos, neutropenia febril, mucositis y hepatotoxicidad.	Irinotecán Topotecán

ANEXO 2: Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.



ANEXO 3: Características farmacológicas del Paclitaxel <sup>42</sup>.

<b>TIPO DE FÁRMACO</b>	<b>ACCIÓN</b>	<b>INDICACIONES</b>	<b>EFFECTOS SECUNDARIOS RELEVANTES</b>
Antineoplásico alcaloide de producto natural. Familia de los Taxanos.	Inhibe la formación del huso mitótico en la división celular, bloqueando el proceso de mitosis.	Carcinoma de ovario y de mama. Cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA.	Neuropatía periférica, mucositis, neumonitis, alopecia, astenia, náuseas, vómitos, diarrea. Sobre la médula ósea: mielosupresión y anemia.

ANEXO 4: Propiedades del Tamoxifeno <sup>43</sup>.

<b>TIPO DE FÁRMACO</b>	<b>ACCIÓN</b>	<b>INDICACIONES</b>	<b>EFFECTOS SECUNDARIOS RELEVANTES</b>
Antineoplásico antagonista de hormonas y agentes relaciones. Familia de los antiestrógenos.	Impide la unión del estrógeno al receptor estrogénico.	Cáncer de mama.	Sofocos, ACV isquémicos, tromboembolismo venoso, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, irregularidades menstruales, hemorragia vaginal, alopecia, retención de fluidos.

ANEXO 5: Características farmacológicas del Sunitinib <sup>44</sup>.

TIPO DE FÁRMACO	ACCIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS RELEVANTES
Antineoplásico inhibidor directo de la proteínquinasa.	Inhibe múltiples receptores de tirosina quinasa, implicados en el crecimiento tumoral, la neoangiogénesis y la progresión a metástasis del cáncer.	Tumores metastásicos o no resecables del estroma gastrointestinal, de células renales y neuroendocrinos pancreáticos.	En la médula ósea: trombocitopenia, anemia y leucopenia. Anorexia, hipotiroidismo, HTA, depresión, neuropatía periférica, isquemia de miocardio, trombosis venosa profunda, derrame pleural, hemorragia gastrointestinal, síndrome palmo-plantar e insuficiencia renal aguda.