

Los ritmos circadianos en cáncer y la cronoterapia

María Alejandra Molina-Rodríguez¹, Verónica Akle Álvarez²

RESUMEN

Los ritmos circadianos, períodos fisiológicos de 24 horas aproximadamente, coordinan la actividad temporal de la mayoría, si no, de todos los seres vivos del planeta. Uno de los procesos más importantes del cuerpo, la proliferación celular, también está regulado por el reloj biológico cuya alteración puede tener repercusiones directas en el desarrollo del cáncer. El concepto de cronoterapia ha surgido a partir de la evidencia que tanto la proliferación de las células, como los mecanismos responsables de la farmacocinética y la farmacodinamia de los antineoplásicos ocurren a horas específicas del día. En esta revisión se presentan las generalidades del ciclo circadiano y su relación con el ciclo celular y el cáncer. Además, se expone evidencia del uso de la cronoterapia en pacientes con leucemia linfocítica aguda y en estudios clínicos de cáncer de colon, endometrio y ovario con asignación aleatoria. Se concluye que la hora de administración de la quimioterapia debe tener en cuenta los ritmos circadianos de los pacientes. Se enfatiza en la necesidad de hacer estudios clínicos enfocados en la quimioterapia cronomodulada, con el fin de aumentar la tolerancia y efectividad de los medicamentos con los protocolos existentes.

PALABRAS CLAVE

Cáncer; Cronoterapia; Leucemia Linfocítica Aguda; Neoplasias de Colon; Neoplasias de Endometrio; Ritmos Circadianos

SUMMARY

The circadian rhythms in cancer and chronotherapy

Circadian rhythms, physiological periods of about 24 hours, coordinate the temporal processes of most, or maybe all, living beings on the planet. Cell proliferation, one of the most important events in the body, is also regulated by the biological clock, whose alteration may have a direct impact on cancer development. The concept of chronotherapy comes from

¹ Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

² Profesora Asistente, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia. Bachelor in Science, Nova Southeastern University (1998-2003). Doctorado en Anatomía y Neurociencia (2006-2012), Boston University.

Correspondencia: Verónica Akle Álvarez; v.akle@uniandes.edu.co

Recibido: junio 23 de 2015

Aceptado: noviembre 12 de 2015

Cómo citar: Molina-Rodríguez MA, Akle-Álvarez V. Los ritmos circadianos en cáncer y la cronoterapia. *Iatreia*. 2016 Jul-Sep;29(3):301-311. DOI 10.17533/udea.iatreia.v29n3a05

evidence showing that both cell proliferation and the mechanisms responsible for pharmacokinetics and pharmacodynamics of antineoplastic drugs occur at specific times of the day. This review presents an overview of the circadian cycle and its relation to cell cycle and cancer. Also, it presents evidence for the use of chronotherapy in patients with acute lymphocytic leukemia and in randomized clinical trials for colon, endometrial and ovarian cancer. As a conclusion, the time of chemotherapy administration should take into account the circadian rhythms of patients. We emphasize on the need to conduct clinical trials focused on chronomodulated chemotherapy, in order to increase the tolerance and effectiveness of drugs under the existing protocols.

KEY WORDS

Acute lymphocytic leukemia; Cancer; Chronotherapy; Circadian Rhythms; Colonic Neoplasms; Endometrial Neoplasms

RESUMO

Os ritmos circadianos em câncer e a cronoterapia

Os ritmos circadianos, períodos fisiológicos de 24 horas aproximadamente, coordenam a atividade temporal da maioria, se não, de todos os seres vivos do planeta. Um dos processos mais importantes do corpo, a proliferação celular, também está regulada pelo relógio biológico cuja alteração pode ter repercussões diretas no desenvolvimento do câncer. O conceito de cronoterapia há surgido a partir da evidência que tanto a proliferação das células, como os mecanismos responsáveis da farmacocinética e a farmacodinâmica dos antineoplásicos ocorrem a horas específicas do dia. Nesta revisão se apresentam as generalidades do ciclo circadiano e sua relação com o ciclo celular e o câncer. Ademais, se expõe evidência do uso da cronoterapia em pacientes com leucemia linfocítica aguda e em estudos clínicos de câncer de cólon, endométrio e ovário com designação aleatória. Se conclui que na hora de administração da quimioterapia deve ter em conta os ritmos circadianos dos pacientes. Se enfatiza na necessidade de fazer estudos clínicos enfocados na quimioterapia cronomodulada, com o fim de aumentar a tolerância e efetividade dos medicamentos com os protocolos existentes.

PALAVRAS CHAVE

Câncer; Cronoterapia; Leucemia Linfocítica Aguda; Neoplasias de Cólon; Neoplasias de Endométrio; Ritmos Circadianos

INTRODUCCIÓN

Los ritmos biológicos son las variaciones temporales de los procesos fisiológicos. Sus períodos oscilan desde milisegundos hasta años. Los ritmos circadianos, períodos fisiológicos de aproximadamente 24 horas, coordinan la actividad temporal de los procesos bioquímicos, sistémicos y de comportamiento de la mayoría, si no, de todos los seres vivos del planeta. Mecanismos endógenos mantienen los ritmos circadianos, pero estos se pueden sincronizar mediante factores externos. El ciclo de luz y oscuridad generado por la rotación de la Tierra es el sincronizador, o *Zeitgeber* (término alemán que significa “dador de tiempo”) más prevalente (1). Aunque con mucha menor intensidad que la luz, otros *Zeitgebers* en humanos son los aspectos socioculturales del entorno, como los horarios de alimentación y los momentos de mayor actividad, entre otros (1). La adaptación del sistema circadiano a señales predecibles del medio ambiente prepara el organismo para optimizar los procesos fisiológicos a las horas más eficientes del día. En el mundo industrializado, fenómenos como la exposición prolongada a la luz y el transporte transatlántico, entre otros, afectan la homeostasis del reloj endógeno, y han sido asociados a un aumento en el riesgo de problemas en la salud humana (2,3). En particular, uno de los procesos más importantes del cuerpo, la proliferación celular, está regulado por el reloj biológico y su alteración puede tener repercusiones directas en la regulación del cáncer. En efecto, por la fuerte evidencia epidemiológica (4,5), la Organización Mundial de la Salud concluyó que “la disrupción del ritmo circadiano es probablemente cancerígena para los humanos” (6).

FUNDAMENTOS MOLECULARES DEL RELOJ BIOLÓGICO

El sistema circadiano está conformado por un reloj maestro, el núcleo supraquiasmático (NSQ), ubicado en el hipotálamo (7). La actividad de este pequeño

núcleo pareado, conformado por alrededor de 200.000 neuronas, mantiene autónomamente el ritmo endógeno de aproximadamente 24 horas en humanos (8,9). Este núcleo recibe información de neuronas especializadas en la retina acerca de la intensidad de la luz, y así, sincroniza el reloj endógeno con los períodos de luz y oscuridad del medio ambiente (10,11). Solo las neuronas del NSQ mantienen autónomamente el ritmo de 24 horas, y por eso conjuntamente se llaman el "Reloj maestro". Sin embargo, todas las células del cuerpo tienen la maquinaria para mantener el ritmo, pero deben ser sincronizadas por el reloj maestro mediante señales hormonales y neurales (8,12).

El reloj molecular de cada célula consiste en la transcripción y traducción cíclica de genes circadianos. Los componentes principales del circuito temporal de las células son los genes *clock* y *bmal1*, cuyos productos se dimerizan en el complejo CLOCK/BMAL1 y forman lo que se conoce como el *brazo positivo del reloj* (13,14). Este complejo funciona como activador de la transcripción, por medio de elementos E-box de los genes *period* y *cryptochrome* al principio de cada día (12). Las proteínas PER y CRY se acumulan durante el día y forman un complejo represor PER/CRY, el *brazo negativo del reloj*, que al principio de la noche inhibe la actividad de CLOCK/BMAL1 (13,14). Este circuito de activación e inhibición genéticas dura aproximadamente 24 horas, y es finalmente regulado por el resto de la maquinaria del reloj molecular, que incluye los receptores nucleares Rev-erb β y Roa α (8,14). El mecanismo molecular fue elucidado originalmente en la mosca de la fruta y aunque las secuencias de los genes no son las mismas, el proceso es altamente conservado filogenéticamente con diferentes grados de complejidad en otras especies incluyendo a los humanos (15).

REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR POR EL RELOJ BIOLÓGICO ENDÓGENO

Los genes reloj en su oscilación rítmica ejercen influencia sobre el control de otros procesos al nivel molecular, en particular, sobre los estadios del ciclo celular, la apoptosis y la reparación del ADN en las células (2,16). Estudios en cianobacterias, plantas, vertebrados (15,17) y humanos (18) han mostrado que

los componentes de los ritmos circadianos regulan diferentes genes del ciclo celular, incluyendo *c-myc*, *wee1*, *p21* y las ciclinas, que permiten la transición de la célula a través del ciclo celular (16,19,20).

La replicación del ADN o fase S del ciclo celular de bacterias y otros organismos unicelulares ocurre en horas de la noche y el ciclo celular tiene una duración de alrededor de 24 horas (21). Por el contrario, en vertebrados la replicación celular ocurre hacia las horas de la tarde (22). En humanos, la fase S de la mucosa gastrointestinal, la piel y la médula ósea corresponde al medio día (18) o a las horas de la tarde (23-25). Independientemente de la hora de mayor replicación del ADN, el ciclo celular está fuertemente influenciado por los ritmos circadianos y tiene una duración de 24 horas (19,26).

La regulación del ciclo celular por el reloj biológico no se limita a la transición de G1 a S (replicación), sino que también involucra el paso de G2 a M (mitosis). Se ha encontrado que las proteínas WEE1 y p21 inhiben la transición de G2 a M y de G1 a S, respectivamente (27,28). Tanto *wee1* como *p21* tienen expresión circadiana y son regulados por los genes reloj (27). La regulación de la proliferación incluye la inactivación del gen *p21* por parte de BMAL1, que hace que la vía de p53 no funcione correctamente y no interrumpa el ciclo celular en caso de daño en el ADN (29). Por otro lado, estudios *in vitro* han mostrado que el gen reloj *per1* disminuye la expresión de *p21*, *wee1*, *ciclina 1* y *cdc2*, aumenta la de *c-myc* y promueve la apoptosis (19,20).

Además de controlar la entrada y el paso a través del ciclo celular, el sistema circadiano controla los procesos responsables de la farmacocinética y el metabolismo de los medicamentos, haciendo aún más relevante el estudio de los efectos del reloj biológico en procesos patológicos (30). Las enzimas de tipo I, que en su mayoría son microsomales, están coordinadas para expresarse cuando los animales están activos y es más probable la ingestión de alimentos (31). Las de tipo II, que en su mayoría son lipofílicas y solubilizan los medicamentos para su excreción, se expresan mayormente en el período contrario al de actividad del día, pero cada grupo de enzimas tiene una hora específica en que funciona óptimamente (31). Por último, las de tipo III son transportadores que llevan los medicamentos desde la sangre hacia los órganos de

excreción y tienen expresión circadiana en las diferentes regiones de los órganos donde ocurre el transporte (31). En este grupo, se encuentran los transportadores de la familia ABC, como MDR (*multidrug resistant protein 1*) que es responsable de la excreción

de medicamentos quimioterapéuticos de las células tumorales (31). El entendimiento de las variaciones diurnas en la función de los procesos metabólicos tendría implicaciones terapéuticas considerables en la clínica (32) (figura 1).

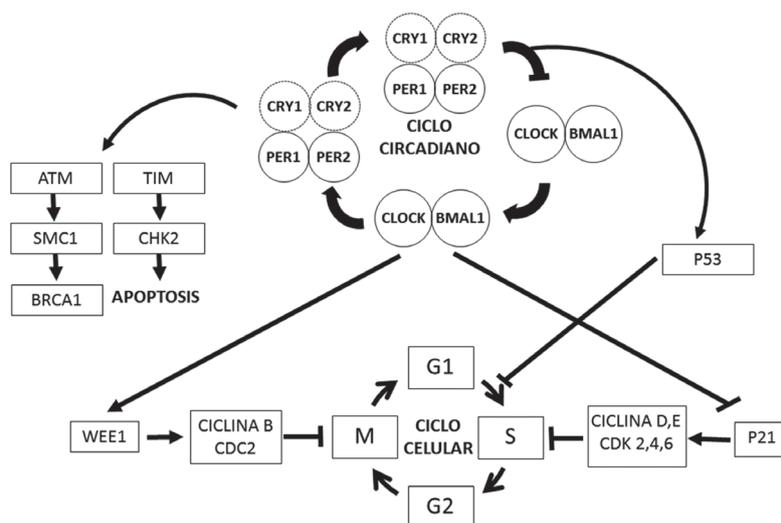


Figura 1. Relación entre el ciclo circadiano y el ciclo celular. El reloj circadiano está constituido por proteínas como BMAL1, CLOCK, PERIOD 1 y 2 y CRYPTOCROME 1 y 2, que ejercen control sobre proteínas como p21 y WEE1, que controlan pasos decisivos en el ciclo celular; además, PER1 regula proteínas como ATM (*Ataxia-Telangectasia Mutated*) y TIM (*Timeless*) que regulan la apoptosis, entre otras

DESINCRONIZACIÓN DEL SISTEMA CIRCADIANO Y CÁNCER

Estudios epidemiológicos demuestran una relación significativa entre el riesgo de desarrollar cáncer y eventos que distorsionan los ritmos circadianos, como la exposición constante a la luz. Teniendo en cuenta que aproximadamente 25 %-30 % de los trabajadores tienen turnos nocturnos, en especial en fábricas, transporte, comunicaciones y el sector hospitalario (33), es de gran importancia encontrar la relación entre la desincronización de los ritmos circadianos y la incidencia de cáncer. Por ejemplo, algunas investigaciones han demostrado un aumento en la incidencia de cáncer de seno en mujeres que trabajan de noche o en turnos rotados, como enfermeras y asistentes de vuelo (34). Por otro lado, las personas que

laboran de noche tienen patrones de metilación alterados en varios genes, incluyendo los genes reloj *cry2* y *clock* (35). Tales estudios sugieren alteraciones del sistema circadiano como posibles factores de riesgo no genético en el desarrollo de cáncer de seno (36).

CRONOFARMACOLOGÍA EN CÁNCER

La quimioterapia es uno de los procedimientos más efectivos contra el cáncer (37). Los medicamentos antineoplásicos son diseñados para interrumpir la proliferación y supervivencia de las células tumorales, pero usualmente también afectan las células normales del paciente (38). Incluso las nuevas tecnologías que buscan tener blancos más específicos en las células cancerosas, presentan efectos secundarios que

interfieren en el tratamiento exitoso del cáncer o que, incluso, podrían ser fatales para los pacientes (37). Por esta razón ha sido necesaria la búsqueda de estrategias para contrarrestar los efectos adversos de estos medicamentos, por ejemplo, la cronofarmacología, o sea, la administración de tratamientos de acuerdo con los ritmos biológicos; su función consiste en aumentar la tolerancia y efectividad de los medicamentos mediante su administración a horas específicas del día (39). El concepto de cronofarmacología ha surgido a partir de evidencia que muestra que tanto la proliferación de las células como los mecanismos responsables de la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes antineoplásicos ocurren a horas específicas del día (40,41). Estudios experimentales en ratones han demostrado que la hora de administración modifica la toxicidad y la tolerancia de más de 40 agentes quimioterapéuticos incluyendo, entre otras, las principales clases farmacológicas como los antimetabolitos, las antraciclinas y los derivados del platino (30,40,42). Para la mayoría de estos medicamentos, la dosis letal varía de 2 a 10 veces dependiendo del tiempo de administración en ratones de laboratorio (37). Notablemente, el tiempo de mayor eficacia de los medicamentos antineoplásicos coincide con el tiempo de menor toxicidad (40).

De la misma manera, ensayos clínicos en humanos han demostrado que la quimioterapia administrada a horas específicas del día produce beneficios significativos en pacientes con diferentes tipos de cáncer (39,41,43,44). En particular, se han hecho estudios exhaustivos en cáncer de colon en el que la efectividad del medicamento es mejor y los efectos secundarios disminuyen. Además, se ha estudiado el efecto de la cronofarmacología en leucemia linfocítica aguda y cánceres ginecológicos. A continuación se detalla una revisión de los estudios clínicos de estos tres tipos de cáncer.

CRONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA

En los años ochenta, el grupo de Hematología y Oncología del Hospital Saint Justine en Canadá investigó el efecto circadiano del metotrexato (MTX) y de la 6-mercaptopurina (6MP) en 118 pacientes pediátricos

en remisión de leucemia linfocítica aguda (LLA). Los resultados mostraron que los pacientes tenían 4,6 veces más riesgo de recaídas cuando el MTX y la 6-MP se administraban por la mañana en vez de por la tarde (45). Posteriormente, en 1993, se evaluó de nuevo la misma cohorte de pacientes en remisión y se encontró que había 2,6 veces más riesgo de recaídas cuando dichos medicamentos se administraban por la mañana, sugiriendo un efecto favorable de su administración en horas de la noche (45). Un estudio reciente en pacientes pediátricos con LLA en mantenimiento con MTX y 6-MP no encontró diferencias significativas en la tasa de recaída con la administración de los medicamentos en la noche o en el día. Sin embargo, basados en los resultados previos y en observaciones empíricas, se continúa recomendando que el tratamiento con MTX se haga en horas de la noche (46).

CRONOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON

Dado que el tratamiento de diferentes tipos de cáncer se puede hacer con más de un agente quimioterapéutico (47), se han establecido protocolos para combinar varios medicamentos antineoplásicos teniendo en cuenta las horas en que cada uno es más efectivo y menos tóxico (37). El Hospital Paul Brousse en Francia es líder en la aplicación de la cronoterapia y allí se han efectuado ensayos clínicos fase III con asignación aleatoria y multicéntricos para el tratamiento cronomodulado del cáncer de colon metastásico.

El primero de estos ensayos tuvo lugar en 1994 con 92 pacientes, en los que evaluaron la administración de 5-fluorouracilo (5-FLU) y oxilipatino mediante bombas de infusión continua con picos a las 4 a. m. para el 5-FLU y a las 4 p. m. para el oxilipatino, y la compararon con la administración continua sin picos en cursos de 5 días. Los resultados mostraron que la estomatitis, principal efecto adverso, era 8,7 veces más frecuente en los pacientes que recibían la terapia continua comparados con el grupo que recibía la terapia cronomodulada (48). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos tóxicos graves como diarrea, vómito o supresión hematológica. Sin embargo, dado que los pacientes eran capaces de recibir dosis mayores de 5-FLU a medida que

iban pasando los ciclos, la frecuencia de neuropatía periférica grado 2 fue cuatro veces mayor en quienes recibieron la terapia cronomodulada. La dosis media de los pacientes con terapia cronomodulada fue de 700 mg/m², mientras que la de terapia continua fue de 500 mg/m². Esto llevó a que la terapia cronomodulada lograra una mejor respuesta objetiva que el tratamiento continuo. El resultado más significativo fue que la supervivencia de los pacientes con terapia cronomodulada fue 4,1 veces mayor que la de aquellos en terapia continua (48).

Posteriormente, en 1997, el mismo grupo hizo otro ensayo clínico fase III con asignación aleatoria en 186 pacientes. En este, la terapia cronomodulada con 5-FLU y oxilipatino produjo neuropatía en 16 % y toxicidad de las mucosas en 14 % de los pacientes tratados. Por otro lado, la terapia continua produjo neuropatía y toxicidad en 31 % y 76 %, respectivamente (49). Estos resultados sugieren que la supervivencia de los pacientes no fue diferente con las dos terapias, pero que los efectos secundarios sí disminuyeron significativamente con el tratamiento cronomodulado, permitiendo de esa manera suministrar mayor dosis del medicamento y aumentar su eficacia (49). Adicionalmente, un ensayo clínico en 2006 en el que se compararon la terapia cronomodulada y la continua con 5-FLU y oxilipatino en 564 pacientes, demostró mayor supervivencia en los pacientes con regímenes cronomodulados. Esta diferencia fue evidente solo para los hombres (50). Con base en los resultados ambiguos de estos tres estudios, los autores hicieron un metaanálisis para determinar la causa de las diferencias en supervivencia y encontraron distintos desenlaces dependientes del sexo y que, además, las mujeres tienen una tendencia mayor a tener tumores del colon ascendente, inestabilidad de microsatélites y mutaciones en BRAF (51). Este estudio recomendó investigar más las mutaciones presentes en mujeres que puedan generar esta dicotomía (51).

CRONOTERAPIA EN CÁNCER DE OVARIO Y ENDOMETRIO

En otras clases de medicamentos antineoplásicos como las antraciclinas, también se ha encontrado evidencia del beneficio de la terapia cronomodulada. En 1990 el grupo del Hospital Paul Brousse en Francia

llevó a cabo un ensayo clínico fase II con 28 pacientes con diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario comparando el uso de doxorubicina a las 6 a. m. y a las 6 p. m. y el de cisplatino en intervalos desde las 4 a. m. a las 8 a. m. y desde las 4 p. m. a las 8 p. m. Este ensayo mostró que el grupo que recibió la doxorubicina en la mañana y el cisplatino en la noche tuvo menos alteraciones hematológicas y renales, además de una mayor respuesta clínica que el otro grupo (52).

En 2003, el Grupo de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Kentucky hizo un ensayo clínico fase III en el que asignaron aleatoriamente 342 pacientes con cáncer endometrial para recibir ciclos cronomodulados de doxorubicina a las 6 a. m. y cisplatino a las 6 p. m. o los ciclos convencionales de dichos medicamentos. No se encontraron diferencias significativas en la respuesta clínica. Sin embargo, la dosis media de doxorubicina fue mayor en los ciclos cronomodulados que en los convencionales (246 versus 209 mg/m²) y la leucopenia relacionada con el tratamiento fue 10 % mayor en el grupo convencional (53).

IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

La investigación acerca de la importancia de la hora de administración de los medicamentos ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Incluso otros aspectos de la cronofarmacología se han desarrollado notablemente para incluir la cronofarmacocinética, que tiene en cuenta la variación cinética de los medicamentos en relación a los picos en los factores fisiológicos relevantes en cada sistema. Por ejemplo, el patrón temporal de la presión arterial sigue un ritmo circadiano con el pico máximo en horas de la mañana y puede presentar mayor riesgo en pacientes hipertensos (54). El aumento en la investigación en cronobiología ha empezado a permear todos los aspectos del cuidado de los pacientes. La variación en los procesos fisiológicos normales como el flujo sanguíneo, el tono vascular, la secreción de hormonas, la secreción gastrointestinal, y su posible alteración con la enfermedad, son aspectos que se tienen en cuenta para el cuidado hospitalario y paliativo de los pacientes (55). Incluso, se ha desarrollado una teoría para el cuidado circadiano del paciente hospitalizado (TICC, por la sigla en inglés de *Theory of Inpatient Circadian Care*), que propone una práctica clínica basada en el

conocimiento multidisciplinario de aspectos temporales de cada paciente (55).

Sin embargo, y a pesar del esfuerzo de múltiples áreas del conocimiento, actualmente la aplicación de la cronofarmacología aún no es un aspecto predominante en el protocolo de tratamiento de los diferentes tipos de cáncer. Usualmente, la quimioterapia intravenosa se administra durante las horas del día por razones de logística y conveniencia tanto de los pacientes como del personal hospitalario. Además, si los pacientes no tienen una hora específica sugerida por el médico tratante, se toman las dosis orales de medicamentos en la mañana después del desayuno, o en la noche justo antes de dormir, y las razones más comunes son "para tener algo en el estómago", "para no olvidarlo" o "para no sentir efectos secundarios". El desconocimiento de la mejor hora para tomar un medicamento plantea uno de los retos más grandes a los profesionales de la salud. En el caso de la quimioterapia, con la que usualmente se busca atacar la proliferación de células cancerosas, la hora de la administración puede ser la diferencia entre un tratamiento exitoso y uno poco efectivo. Por ejemplo, el pico en la síntesis del ADN en la proliferación de células sanguíneas en la médula ósea ocurre en la mitad del ciclo de luz, alrededor de la 1 p. m. (18). Por otro lado, la expresión del glutatión, un tripéptido involucrado en la defensa de la célula contra los agentes citotóxicos precede en 5 horas a la proliferación, o sea, que ocurre alrededor de las 8 a. m. en la médula ósea (56). Estos resultados demuestran que los ciclos de las células de la médula ósea están temporalmente sincronizados, y que las células normales podrían ser más sensibles a los medicamentos citotóxicos al medio día (18). Con base en esta evidencia, sería desafortunado administrar los antimetabolitos como 5-FLU o MTX cerca de esta hora del día, pues con la administración a una hora diferente se podrían evitar los efectos tóxicos en las células sanas del paciente.

La hora de administración de la quimioterapia se debe basar en el estudio de los ritmos circadianos de los pacientes con base en la cronobiología. Con el conocimiento actual que se tiene de los ritmos circadianos y los mecanismos de acción de algunos medicamentos, no se puede predecir con precisión el tiempo óptimo de administración de la quimioterapia. Sin

embargo, sí se puede tener un estimativo basado en estudios previos con algunos medicamentos.

Los modelos animales, y en particular los ratones, han sido muy valiosos en la investigación en cronofarmacología del cáncer y han sentado las bases para la aplicación en la clínica. Sin embargo, la transferencia de resultados de murinos a humanos no es inmediata por la heterogeneidad de las células cancerosas y los tejidos. Además, estudios previos han demostrado que la raza, el sexo y la actividad locomotriz son factores que influyen la efectividad de los agentes anticáncer (37). La investigación básica con cultivos celulares y modelos animales debe continuar, especialmente para encontrar los mecanismos moleculares por los que los medicamentos afectan procesos fisiológicos involucrados en el cáncer y que tienen un patrón temporal predecible. Sin embargo, hacen falta ensayos clínicos en humanos con protocolos estandarizados de administración y seguimiento minucioso.

Un enfoque personalizado, que incluya la observación de los ritmos circadianos de los procesos fisiológicos de los pacientes, es el camino hacia donde se dirige la lucha contra el cáncer (37). Un área de mejoramiento directo es el registro de la hora de administración intravenosa u oral de la quimioterapia y el consecuente análisis retrospectivo de su eficacia. Por otro lado, se deben diseñar ensayos clínicos, con diferentes protocolos de administración, que evalúen hipótesis basadas en predicciones de modelos matemáticos y resultados de estudios previos con modelos animales. Por último, la investigación interdisciplinaria, mediante el uso de sistemas de administración modulada temporalmente (por ejemplo, bombas de infusión constante de 24 horas o con liberación sinusoidal) (48) podría ayudar al diseño de terapias personalizadas.

Un mejor entendimiento de las implicaciones de los ritmos circadianos en el cáncer es esencial para el desarrollo de estrategias para tratar esta enfermedad. Los investigadores de ciencias básicas biomédicas y los profesionales de la salud tienen mucho que aportar al área de la cronofarmacología del cáncer. De estrategias conjuntas entre ellos se beneficiarían no solo cada paciente en cuanto a su tratamiento y pronóstico, sino la comunidad entera que lucha contra una enfermedad tan prevalente como el cáncer.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN

No se recibió ninguna financiación para hacer este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roenneberg T, Kuehnle T, Juda M, Kantermann T, Allebrandt K, Gordijn M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev*. 2007 Dec;11(6):429-38.
2. Arellanes-Licea E, Caldelas I, De Ita-Pérez D, Díaz-Muñoz M. The circadian timing system: a recent addition in the physiological mechanisms underlying pathological and aging processes. *Aging Dis* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Jan 8];5(6):[406-18]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4249810&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Golombek DA, Casiraghi LP, Agostino P V, Paladino N, Duhart JM, Plano SA, et al. The times they're a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. *J Physiol Paris* [Internet]. 2013 Sep [cited 2015 Aug 6];107(4):[310-22]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928425713000090>
4. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Scherhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 Sep [cited 2015 Jan 6];41(13):[2023-32]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804905004910>
5. Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer - considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health*. 2010 Mar;36(2):163-79. DOI 10.5271/sjweh.2899
6. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*. 2007 Dec;8(12):1065-6.
7. Gillette MU. SCN electrophysiology in vitro: Rhythmic activity and endogenous clock properties. In: Klein DC, Moore RY, Reppert SM. *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 125-45.
8. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002 Aug;418(6901):935-41. DOI 10.1038/nature00965.
9. Hastings MH, Herzog ED. Clock genes, oscillators, and cellular networks in the suprachiasmatic nuclei. *J Biol Rhythms* [Internet]. 2004 Oct [cited 2011 Jul 29];19(5):[400-13]. Available from: <http://jbr.sagepub.com/content/19/5/400.long>
10. Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*. 1979 Jul;59(3):449-526.
11. Hofman MA, Swaab DF. The human hypothalamus: comparative morphometry and photoperiodic influences. *Prog Brain Res*. 1992;93:133-47.
12. Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet*. 2006 Oct;15 Spec No 2:R271-7.
13. Hastings MH, Herbert J, Martensz ND, Roberts AC. Annual reproductive rhythms in mammals: mechanisms of light synchronization. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;453:182-204.
14. Golombek DA, Bussi IL, Agostino P V. Minutes, days and years: molecular interactions among different scales of biological timing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2014 Mar [cited 2015 Oct 1];369(1637):[20120465]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3895990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Young MW, Kay SA. Time zones: a comparative genetics of circadian clocks. *Nat Rev Genet*. 2001 Sep;2(9):702-15.
16. Smaaland R. Circadian rhythm of cell division. *Prog Cell Cycle Res*. 1996;2:241-66.
17. Matsuo T, Ishiura M. New insights into the circadian clock in *Chlamydomonas*. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2010;280:281-314. DOI 10.1016/S1937-6448(10)80006-1.
18. Smaaland R, Sothorn RB, Laerum OD, Abrahamsen JF. Rhythms in human bone marrow and blood cells. *Chronobiol Int* [Internet]. 2002 Jan [cited 2015 Apr 9];19(1):[101-27]. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1081/CBI-120002594>
19. Johnson CH. Circadian clocks and cell division: what's the pacemaker? *Cell Cycle* [Internet]. 2010 Oct [cited

- 2013 Mar 1];9(19):[3864-73]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3047750&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Krugluger W, Brandstaetter A, Kállay E, Schueller J, Krexner E, Kriwanek S, et al. Regulation of genes of the circadian clock in human colon cancer: reduced period-1 and dihydropyrimidine dehydrogenase transcription correlates in high-grade tumors. *Cancer Res*. 2007 Aug;67(16):7917-22.
 21. Pando BF, van Oudenaarden A. Coupling cellular oscillators--circadian and cell division cycles in cyanobacteria. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. 2010 Dec [cited 2011 Jun 19];20(6):[613-8]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959437X10001607>
 22. Dekens MPS, Santoriello C, Vallone D, Grassi G, Whitmore D, Foulkes NS. Light Regulates the Cell Cycle in Zebrafish. *Curr Biol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2014 Aug 1];13(23):[2051-7]. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982203007759>
 23. Brown WR. A review and mathematical analysis of circadian rhythms in cell proliferation in mouse, rat, and human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1991 Aug;97(2):273-80.
 24. Bjarnason GA, Jordan RC, Sothorn RB. Circadian variation in the expression of cell-cycle proteins in human oral epithelium. *Am J Pathol* [Internet]. 1999 Feb;154(2):[613-22]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1849996&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 25. Bjarnason GA, Jordan RC, Wood PA, Li Q, Lincoln DW, Sothorn RB, et al. Circadian expression of clock genes in human oral mucosa and skin: association with specific cell-cycle phases. *Am J Pathol* [Internet]. 2001 May;158(5):[1793-801]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1891949&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 26. Masri S, Cervantes M, Sassone-Corsi P. The circadian clock and cell cycle: interconnected biological circuits. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2015 Oct 4];25(6):[730-4]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4573394&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 27. Zámboreszky J, Hong CI, Csikász Nagy A. Computational analysis of mammalian cell division gated by a circadian clock: quantized cell cycles and cell size control. *J Biol Rhythms* [Internet]. 2007 Dec [cited 2011 Jul 17];22(6):[542-53]. Available from: <http://jbr.sagepub.com/content/22/6/542.long>
 28. Matsuo T, Yamaguchi S, Mitsui S, Emi A, Shimoda F, Okamura H. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* [Internet]. 2003 Oct [cited 2011 Jul 17];302(5643):[255-9]. Available from: <http://www.sciencemag.org/content/302/5643/255.long>
 29. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* [Internet]. 2002 Oct [cited 2015 Apr 1];111(1):[41-50]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867402009613>
 30. Sahar S, Sassone-Corsi P. Metabolism and cancer: the circadian clock connection. *Nat Rev Cancer*. 2009 Dec;9(12):886-96. DOI 10.1038/nrc2747.
 31. Zmrzljak UP, Rozman D. Circadian regulation of the hepatic endobiotic and xenobiotic detoxification pathways: the time matters. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Apr 1];25(4):[811-24]. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/tx200538r>
 32. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2003 May;3(5):350-61.
 33. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett*. 2014 Jan;342(1):9-18. DOI 10.1016/j.canlet.2013.09.040.
 34. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2001 Oct [cited 2015 Apr 1];93(20):[1563-8]. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/93/20/1563.long>
 35. Zhu Y, Stevens RG, Hoffman AE, Tjonneland A, Vogel UB, Zheng T, et al. Epigenetic impact of long-term shiftwork: pilot evidence from circadian genes and whole-genome methylation analysis. *Chronobiol Int* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Apr 1];28(10):[852-61]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3631105&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 36. Rabstein S, Harth V, Justenhoven C, Pesch B, Plöttner S, Heinze E, et al. Polymorphisms in circadian genes, night work and breast cancer: results from

- the GENICA study. *Chronobiol Int* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Apr 1];31(10):[1115-22]. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07420528.2014.957301>
37. Lévi F, Okyar A, Dulong S, Innominato PF, Clairambault J. Circadian timing in cancer treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:377-421. DOI 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094626.
 38. Laviano A, Rossi Fanelli F. Toxicity in chemotherapy--when less is more. *N Engl J Med*. 2012 Jun;366(24):2319-20. DOI 10.1056/NEJMcibr1202395.
 39. Lévi F, Focan C, Karaboué A, de la Valette V, Focan-Henrard D, Baron B, et al. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2007 Aug [cited 2012 Oct 12];59(9-10):[1015-35]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X07001056>
 40. Innominato PF, Lévi FA, Bjarnason GA. Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2010 Jul [cited 2012 Nov 30];62(9-10):[979-1001]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X10001389>
 41. Mormont MC, Lévi F. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer*. 2003 Jan;97(1):155-69.
 42. Granda TG, Lévi F. Tumor-based rhythms of anticancer efficacy in experimental models. *Chronobiol Int*. 2002 Jan;19(1):21-41.
 43. Focan C. Chronobiological concepts underlying the chronotherapy of human lung cancer. *Chronobiol Int*. 2002 Jan;19(1):253-73.
 44. Canal P, Sqall A, de Forni M, Chevreau C, Pujol A, Bugat R, et al. Chronopharmacokinetics of doxorubicin in patients with breast cancer. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;40(3):287-91.
 45. Rivard GE, Infante-Rivard C, Dresse MF, Leclerc JM, Champagne J. Circadian time-dependent response of childhood lymphoblastic leukemia to chemotherapy: a long-term follow-up study of survival. *Chronobiol Int*. 1993 Jun;10(3):201-4.
 46. Clemmensen KKB, Christensen RH, Shabaneh DN, Harila-Saari A, Heyman M, Jonsson OG, et al. The circadian schedule for childhood acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy does not influence event-free survival in the NOPHO ALL92 protocol. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):653-8. DOI: 10.1002/pbc.24867.
 47. Resende HM, Pitzer Jacob LF, Quinellato LV, Matos D, da Silva EM. Combination chemotherapy versus single-agent chemotherapy during preoperative chemoradiation for resectable rectal cancer. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Oct 26];10:[CD008531]. Available from: <http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008531.pub2/full>
 48. Lévi FA, Zidani R, Vannetzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1994 Nov [cited 2015 Apr 9];86(21):[1608-17]. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/86/21/1608.long>
 49. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet*. 1997 Sep;350(9079):681-6.
 50. Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, Genet D, Iacobelli S, Tampellini M, et al. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Aug [cited 2015 Mar 16];24(22):[3562-9]. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/24/22/3562.long>
 51. 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* [Internet]. 2012 Dec [cited 2015 Apr 9];23(12):[3110-6]. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/12/3110.long>
 52. Lévi F, Benavides M, Chevèle C, Le Saunier F, Bailleul F, Misset JL, et al. Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranyl doxorubicin and cisplatin: a randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. *J Clin Oncol*. 1990 Apr;8(4):705-14.

53. Gallion HH, Brunetto VL, Cibull M, Lentz SS, Reid G, Soper JT, et al. Randomized phase III trial of standard timed doxorubicin plus cisplatin versus circadian timed doxorubicin plus cisplatin in stage III and IV or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2003 Oct;21(20):3808-15.
54. En Colombia [Internet]. Bogotá: En Colombia; c1998-2015 [consultado 2015 Oct 25]. Camargo Sánchez A, Vargas Vargas RA. Ritmos biológicos, Cronobiología y Cronofarmacología: Un Desafío para el Profesional de Enfermería en la Administración de Medicamentos. Disponible en: <http://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/enfermeria/ve-171/cronobiologia-cronofarmacologia/>
55. Camargo-Sanchez A, Niño CL, Sánchez L, Echeverri S, Gutiérrez DP, Duque AF et al. Theory of Inpatient Circadian Care (TICC): A Proposal for a Middle-Range Theory. *Open Nurs J* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Oct 4];9:[1-9]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4353124&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
56. Smaaland R, Svardal AM, Lote K, Ueland M, Laerum OD. Glutathione content in human bone marrow and circadian stage relation to DNA synthesis. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Aug;83(15):1092-8.

