

Importancia de la cronoterapia oncológica en los cuidados de enfermería

Trabajo Final de Grado

Irene Camprubí Andaluz

María Caraballo Martín

Tutora: Dra. Carolina Chabrera

Asignatura: Trabajo Final de Grado en Enfermería

Curso: 2015/16

ÍNDICE

1. RESÚMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. OBJETIVOS	11
4. METODOLOGÍA.....	12
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSIÓN.....	23
7. CONCLUSIONES	25
8. IMPLICACIÓN A LA PRÁCTICA PROFESIONAL	26
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
Anexos.....	1

“Los días pueden ser iguales para un reloj, pero no para un hombre.”

Marcel Proust

1. RESÚMEN

Introducción: Las funciones biológicas de los seres humanos se organizan en torno al reloj circadiano. El objetivo de la cronoterapia oncológica es maximizar la efectividad y reducir los efectos adversos de tratamiento. Los cuidados enfermeros en cronoterapia favorece una mejora en la calidad de vida y seguridad del paciente.

Objetivo: Describir los resultados encontrados en la literatura científica sobre la cronoterapia en el ámbito de la oncología. Conocer la aplicación del cronoterapia en los distintos tipos de neoplasia, identificar los beneficios y describir su aplicación en relación a los cuidados enfermeros. **Método:** Revisión bibliográfica en las bases de datos científicas: MEDLINE, Dialnet, Scielo, Cuiden, Cochrane; y tesis doctorales: TESEO y TDX. Se han empleado los descriptores MeSH y las palabras clave con el operador booleano AND. Este estudio ha tenido lugar en la Escuela Superior de Ciencias de la Salud Tecnocampus, durante los meses de enero a mayo de 2016.

Resultados: Mediante la búsqueda electrónica se seleccionaron 32 artículos. La mayoría de estudios son recientes y mayoritariamente se han realizado en pacientes con cáncer colorrectal. La administración y tiempo de dosis puede conseguir mejoras en la efectividad, tolerabilidad y supervivencia de los tratamientos. Enfermería tiene un papel fundamental en la monitorización y seguimiento de los pacientes oncológicos.

Conclusiones: Faltan estudios que confirmen la hipótesis de la importancia de adaptar el tiempo circadiano al tratamiento, pero se están obteniendo resultados positivos en el cáncer colorrectal. La cronoterapia mejora la efectividad y seguridad de los tratamientos. Conocer el régimen terapéutico óptimo en los cuidados enfermeros, basado en la evidencia, mejora la atención integral de los pacientes oncológicos. **Palabras clave:** reloj circadiano, cáncer, terapia, cronoterapia y enfermería

ABSTRACT

Introduction: The biological functions of humans are organized around the circadian clock. The aim of oncological chronotherapy is to maximize the effectiveness and reduce side effects of treatment. Nursing care in chronotherapy favor and improvement in the quality of life and patients safety.

Objective: To describe the results found in the scientific literature on chronotherapy in the field of oncology. Knowing the application of chronotherapy in different types of neoplasm, identify the benefits and describe its application in relation to nursing care. **Method:** Literature review in scientific databases: MEDLINE, Dialnet, Scielo, Cuiden, Cochrane; and dissertations: Teseo and TDX. They were used MeSH descriptors and keywords with boolean operator AND. This study took place in the School of Health Sciences Tecnocampus during the months of January to May 2016.

Results: In the electronic research were selected 32 articles. Most studies are recent and mostly have been conducted in patients with colorectal cancer. The administration and dose time can achieve improvements in the effectiveness, tolerability and survival of treatments. Nursing plays a fundamental role in monitoring and follow-up of cancer patients.

Conclusions: There are not enough studies to confirm the hypothesis of the importance of adapting the circadian time to treatment, but they are getting positive results in colorectal cancer. Chronotherapy improves effectiveness and reduces the adverse effects of treatments. Knowing the optimal therapeutic regimen in nursing care, based on evidence, it improves the comprehensive care of cancer patients. **Keywords:** circadian clocks, neoplasms, therapeutics, chronotherapy, nursing.

2. INTRODUCCIÓN

Tomar un fármaco a una hora del día puede influir de manera decisiva en el efecto que producirá ^[1]. Además, la calidad de vida de los pacientes puede verse reducida por los efectos secundarios de algunos tratamientos ^[2]. La cronoterapia estudia la absorción y distribución de los fármacos en relación a los ritmos biológicos de los seres humanos, ya que el organismo y sus funciones como la actividad hormonal, la regeneración celular y la actividad cerebral dependen de estos ritmos ^[3]. Conocer la variabilidad de estos procesos biológicos permite mejorar el efecto de los tratamientos utilizados y minimizar sus efectos secundarios ^[4].

La cronoterapia es una disciplina que surge de la cronobiología, una ciencia que nace en 1729 con el astrónomo francés Jean Jaques d'Ortous de Mairan ^[1], que descubrió cómo el mecanismo interno de las plantas para abrirse de día y cerrarse de noche, permanecía intacto aún sin señales temporales de luz en el ambiente. Sus experimentos le llevaron a pensar que los ciclos de las plantas podrían extrapolarse a las personas, debido a que su reloj biológico podía verse afectado por los factores ambientales. Por ello, la cronobiología nació como una ciencia que pretendía conocer la estructura y mecanismos implicados en las variaciones temporales y periódicas del organismo ^[5]. El cambio medioambiental más evidente es la rotación de la Tierra, que da lugar al día y la noche, y hace que los seres vivos se organicen en el tiempo. Este ritmo cercano a las 24 horas se denomina ciclo **circadiano** y está determinado por una estructura genética ^[6]. El periodo de estos ciclos puede ser menor a las 24 horas, son los denominados **ultradianos** o incluso superior como el ciclo hormonal o los cambios estacionales, llamados **infradianos**. En este patrón temporal es donde encontramos muchas variables fisiológicas y fisiopatológicas ^[7].

Los avances en este campo se ampliaron con la farmacocinética ^[8], ya que el empirismo clínico del siglo XIX, comenzó a interesarse por la conveniencia de administrar un fármaco a una hora concreta del día para conseguir un mayor beneficio. Entonces ya se reconocía la influencia del ciclo hormonal femenino en la respuesta a ciertas medicaciones y se recomendaba tomar los tratamientos por la mañana o por la noche ^[4]. Así se desarrolló la cronoterapia, una disciplina que propone realizar una terapia ajustada a los ritmos biológicos, es decir, coordinar los ritmos biológicos con el tratamiento ^[5].

La cronoterapia es el resultado de la interacción de varios parámetros para conseguir la optimización de los tratamientos ^[1]. Esta disciplina ha mejorado diversas áreas terapéuticas

como en el caso de los antihipertensivos, antianginosos, broncodilatadores y antihistamínicos, donde se ha demostrado su eficacia ^[6,9].

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad, con 8,2 millones de defunciones a nivel mundial. La transformación de una célula normal en tumoral es un proceso multifásico y suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos: carcinógenos físicos, químicos y biológicos ^[10].

El estudio de la cronoterapia en áreas terapéuticas como la oncología, está demostrando que un cambio en la administración de los citostáticos genera una reducción en la toxicidad de dichos fármacos ^[11]. Durante años el interés de las investigaciones sobre el reloj biológico sólo se centraban en demostrar cómo el efecto de los factores ambientales aumentaban el riesgo de padecer un cáncer o un peor pronóstico. La literatura muestra que existe un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que realizan turnos nocturnos ^[12] y se ha demostrado que una alteración en el reloj circadiano no sólo puede conducir a un cáncer de mama, sino también a un peor pronóstico ^[13]. Actualmente, la cronoterapia propone modificar los esquemas de tratamiento establecidos en oncología. Se centra en la importancia de los ritmos biológicos y la cronocinética de los agentes anticancerígenos, basándose en el reloj circadiano como un factor a tener en cuenta en el tratamiento, y no sólo como causa del cáncer ^[14].

Uno de los tratamientos ampliamente utilizados para los pacientes oncológicos son los citostáticos ^[15]. Se dividen en varias categorías farmacológicas, según sus mecanismos de acción, como son: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, antibióticos citotóxicos, hormonas y antihormonas, modificadores de la respuesta biológica, así como agentes misceláneos. La mayoría de estos agentes interactúan en gran medida con el ADN e inhiben la síntesis del nuevo material genético, asimismo pueden causar daños irreparables sobre éste. Durante el tratamiento con estos fármacos, las células no tumorales pueden ser también dañadas por el modo de acción no selectivo de muchos de estos compuestos. Los efectos adversos más comúnmente observados en pacientes oncológicos son la alopecia, diarreas, vómitos, irritación de las mucosas y otros efectos más severos que pueden ocurrir sobre órganos como la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), hígado, riñones y pulmón ^[2].

Los pacientes con cáncer suelen tener el patrón del sueño y la actividad alterados, y esta situación puede agravarse si los citostáticos son administrados en su momento más tóxico. Es

importante tener en cuenta la compleja relación dependiente del tiempo circadiano entre el paciente, el cáncer y la terapia [16]. Cada paciente es por tanto único y cada uno reaccionará al tratamiento de forma diferente según su biología circadiana y el tipo de tratamiento, ya que los procesos fisiológicos y metabólicos son variados a lo largo de un día. La cronoterapia trabaja para optimizar un mejor resultado individual, ya que el ritmo circadiano puede modificar de 2 a 10 veces la tolerabilidad de fármacos contra el cáncer, como se ha visto en modelos experimentales y pacientes oncológicos [17].

Existen fármacos donde su administración horaria no es relevante para la efectividad del tratamiento. El horario de administración de un fármaco citostático no suele estar incluido en los protocolos de administración y el tratamiento de la quimioterapia intravenosa suele realizarse en el turno de mañana [11]. Se tienen en cuenta parámetros como la dosis según el peso del paciente, tiempo de perfusión y frecuencia de administración, pero en la práctica clínica oncológica no se tiene en cuenta cual es el mejor horario para una mejor tolerabilidad de estos tratamientos [14]. La cronoterapia está cambiando las pautas de administración de algunos tratamientos, ya sea teniendo en cuenta los efectos secundarios o los beneficios de ser administrados a una hora u otra. Los estudios realizados revelan resultados positivos con enfermos de cáncer teniendo en cuenta su ritmo biológico [11, 16, 17].

La seguridad del paciente es un principio fundamental de la atención sanitaria y de enfermería. Los efectos adversos pueden estar relacionados con problemas de la práctica clínica, como los productos, los procedimientos o el sistema. En la mejora de la seguridad del paciente se incluye el uso seguro de los medicamentos [18].

Los profesionales de enfermería son los encargados de la administración de las pautas farmacológicas y tienen un papel autónomo y responsable de cómo organizarlos. Además, tienen la responsabilidad de conocer los posibles efectos secundarios y sobre todo en los tratamientos oncológicos por las repercusiones de éstos [19]. Enfermería ha de conocer los avances que existen en el campo de la cronoterapia por los posibles beneficios al paciente [20]. La cronoterapia ofrece un mejor conocimiento de la fisiología y mayor eficacia en los tratamientos, además los profesionales de enfermería son los encargados de la monitorización de las variables fisiológicas de los pacientes, lo que permite tener una visión más amplia del ritmo biológico de éstos. El seguimiento y la logística de la monitorización de los pacientes ha de llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar [21]. Los profesionales de enfermería son quienes más tiempo permanecen atendiendo a los pacientes, lo que hace posible un mejor análisis de los signos y síntomas para comprobar su evolución y analizar los resultados

basándose en la evidencia. Enfermería ha de conocer los protocolos sobre citostáticos, las propiedades farmacéuticas, dosis a administrar, efectos secundarios y medidas a tener en cuenta. La búsqueda de nuevos tratamientos contra el cáncer incluye al profesional de enfermería dentro de los equipos de investigación para mejorar la seguridad del paciente ^[22].

3. OBJETIVOS

Este estudio tiene como objetivos:

1. General:

- Describir los resultados encontrados en la literatura científica sobre la cronoterapia en el ámbito de la oncología.

2. Específicos:

- Conocer la aplicación de la cronoterapia en los distintos tipos de neoplasia.
- Identificar los beneficios de la cronoterapia en los diferentes tratamientos oncológicos.
- Describir la aplicación de la cronoterapia en relación a los cuidados enfermeros.

4. METODOLOGÍA

Se ha realizado un estudio de revisión bibliográfica descriptivo, con el propósito de identificar todos los trabajos publicados sobre los usos de la cronoterapia, relacionados con los cuidados enfermeros. Para ello, se ha seguido la metodología recomendada en el trabajo de Robert A. Day de 2005^[23]. Este estudio ha tenido lugar en la Escuela Superior de Ciencias de la Salud Tecnocampus, durante el periodo comprendido entre los meses de enero a mayo de 2016.

La revisión bibliográfica se ha realizado en las siguientes bases de datos científicas: MEDLINE, Dialnet, Scielo, Cuiden, Cochrane; y tesis doctorales: TESEO y TDX.

Se han empleado los descriptores del Medical Subject Headings (MeSH): Circadianclocks, neoplasms, therapeutics, chronotherapy, nursing. Y las palabras clave: reloj circadiano, cáncer, terapia, cronoterapia y enfermería. Asimismo, se empleó el operador *booleano* AND.

Para la obtención de la muestra se han aplicado criterios de inclusión y exclusión. Se han incluido todos los artículos publicados en los últimos 10 años en los idiomas castellano, inglés, portugués y catalán. Por otro lado, se han excluido los artículos que no tienen disponibilidad de texto completo y aquellos artículos que tratan la cronoterapia fuera del ámbito oncológico.

Las características de los artículos seleccionados que se han analizado son: **año, país de estudio, tipo de estudio, ámbito de publicación, Impact factor**. Por otro lado, las variables de estudio analizadas son:

Tipos de cáncer: Hay más de 100 tipos de cáncer. Los tipos de cáncer reciben, en general, el nombre de los órganos o tejidos en donde se forman los cánceres^[24].

Beneficios: Según el autor J. A. Armijo, lo define como la valoración de todos los efectos beneficiosos de un tratamiento farmacológico frente a sus riesgos^[25].

Cuidados enfermeros: Según la International Council of nurses, son los cuidados, autónomos y en colaboración, que se prestan a las personas de todas las edades, familias, grupos y comunidades, enfermos o sanos, en todos los contextos, e incluye la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad, y los cuidados de los enfermos, discapacitados, y personas moribundas. Funciones esenciales de la enfermería son la defensa, el fomento de un entorno seguro, la investigación, la participación en la política de salud y en la gestión de los pacientes y los sistemas de salud, y la formación^[26].

La estrategia de búsqueda realizada se presenta en la tabla 1.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda.

Reloj circadiano and cáncer
Reloj circadiano and terapia
Reloj circadiano and enfermería
Reloj circadiano and terapia and cáncer
Cronoterapia and cáncer
Cronoterapia and terapia
Cronoterapia and enfermería
Cronoterapia and cáncer and terapia

Con el fin de ampliar la muestra se efectuó una búsqueda secundaria en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, donde se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Para la recogida de datos y registro de resultados, se ha diseñado una tabla descriptiva [anexo I] que recoge las características de los artículos y las variables. En el análisis de los datos se ha empleado el programa Excel, aplicación de Microsoft Office. Los resultados se han representado en diagramas y gráficos.

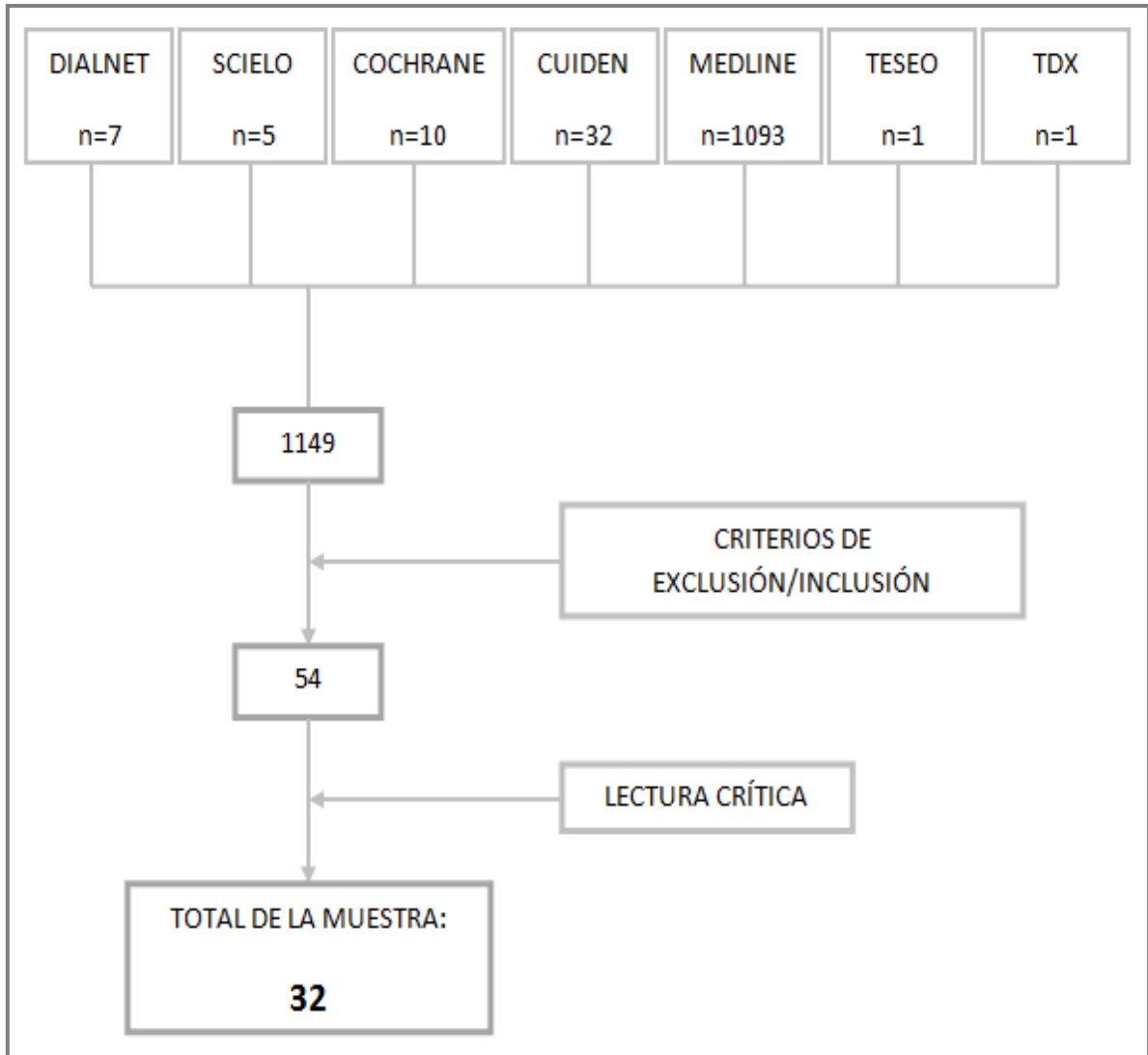
Esta revisión bibliográfica no vulnera ningún aspecto ético.

La limitación del estudio ha sido el acceso a aquellas publicaciones que no tenían texto completo. Por ello, la búsqueda se ha realizado desde la Escuela Superior de Ciencias de la Salud Tecnocampus, para poder acceder a un mayor número de publicaciones.

5. RESULTADOS

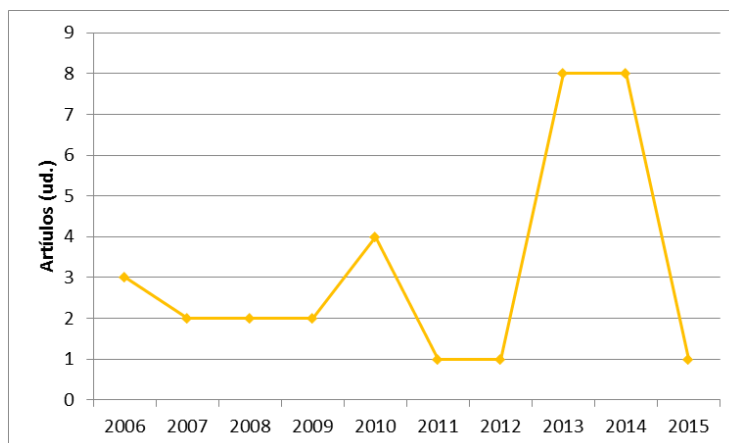
El total de artículos encontrados fue de 1.149 en las distintas bases de datos. En la figura 1 se puede observar el proceso de búsqueda hasta la obtención de la muestra final.

Figura 1. Diagrama de flujo.



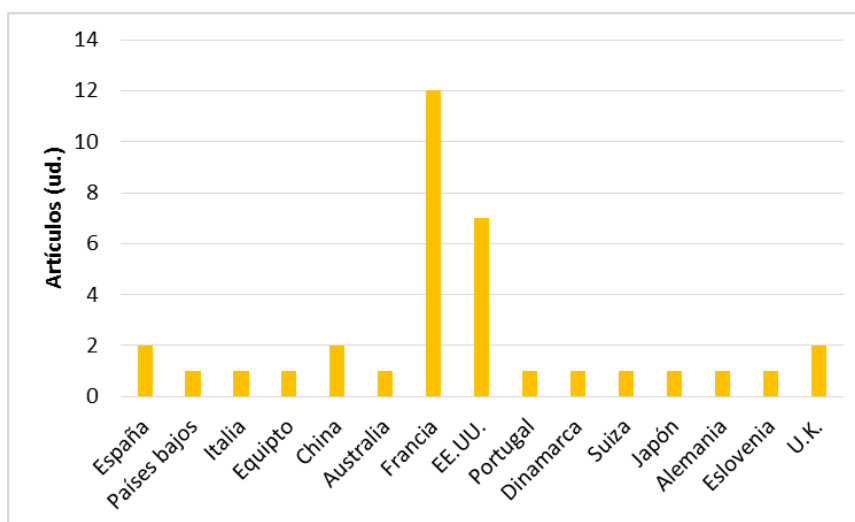
Según el año de publicación, se puede observar que el periodo de mayor publicación se encuentra entre los años 2013 y 2014 (gráfico 1).

Gráfico 1. Artículos por año de publicación



Francia y EE.UU. son los principales países donde se han realizado más estudios sobre la cronoterapia en el ámbito de la oncología, aunque cabe destacar los estudios europeos (gráfico 2).

Gráfico 2. Artículos por país de estudio



Respecto al diseño de estudio de los documentos analizados, el 62% (20) de los estudios corresponden a estudios experimentales. El 35% (12) de los documentos restantes son revisiones bibliográficas y 3% (1) tesis doctorales.

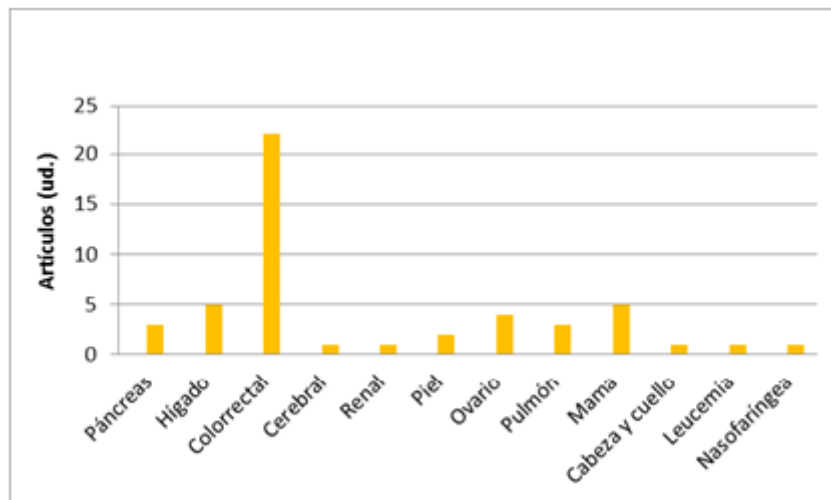
La media del Impact Factor de los artículos analizados es de 5.1, la máxima de 18.4 y la mínima de 1.0.

A partir de los resultados obtenidos en la revisión de la literatura se analizan las variables de estudio.

Tipos de neoplasia.

Se observa que la gran mayoría de estudios realizados sobre cronoterapia en los diferentes tipos de neoplasia, se centran más en poblaciones de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico con un 68% (22) de los artículos de la muestra. Se están realizando terapias cronomoduladas con un único citostático o combinando varios, que mejoran la calidad de vida y supervivencia de los pacientes ^[27]. Los demás estudios se centran en neoplasias de mama y de hígado. En menor medida, los documentos muestran estudios en cáncer de ovario y páncreas (gráfico 3).

Gráfico 3. Tipo de neoplasia



En el estudio de Giacchetti S. et. al se realizaron dos ensayos clínicos en 36 instituciones de 10 países, donde la terapia cronomodulada mejoró la supervivencia en este tipo de neoplasia ^[28].

Según la literatura, el tratamiento óptimo del paciente tiene que ofrecer una estrategia ajustada a éste que implique las mejores opciones de tratamiento. La mejora de la supervivencia en este tipo de neoplasia proporciona una base más sólida para continuar investigando los beneficios de la cronoterapia en el cáncer colorrectal ^[29].

Por otro lado, Innominato P. et. al, en un estudio internacional con 130 pacientes de cáncer colorrectal metastásico, evaluaron la calidad de vida de los pacientes y su supervivencia. La cronoterapia y la evaluación del reloj circadiano de los pacientes, demostró que la calidad de vida puede mejorar con este tratamiento ^[30].

En otro estudio, plantean la hipótesis de comenzar la quimioterapia cronomodulada antes de la ruptura del ritmo circadiano de los pacientes, ya que puede obstaculizar la eficacia de la cronoterapia ^[31]. Proponen que la cronoterapia oncológica del cáncer colorrectal debe continuar estudiándose porque ofrece beneficios en los tratamientos quimioterapéuticos. Además del ritmo circadiano del fármaco y del paciente, es necesario conocer el ritmo circadiano del órgano afectado ^[28, 29, 30, 31].

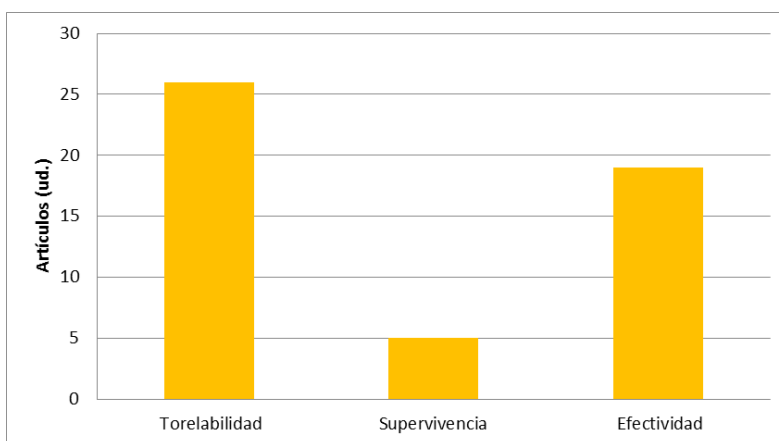
Se han encontrado 4 estudios realizados con pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de hígado, donde se destaca que la administración de la quimioterapia ha de realizarse según el tiempo circadiano de cada individuo porque ofrece mejoras en la actividad antitumoral y reduce la toxicidad de los tratamientos ^[32, 33, 34, 35].

Respecto a los resultados encontrados sobre las neoplasias de mama, destaca el trabajo de Loning F. et. al, donde se observa que la cronoterapia mejora los resultados al aumentar la toxicidad del fármaco, teniendo en cuenta el ritmo circadiano, para dañar menos las células normales ^[36]. En la revisión de Ortiz-Tudela E. et. al, se analizan el cáncer de ovario, de pulmón, colorrectal y de mama, concluyendo que la cronoterapia contra el cáncer mejora los resultados al aumentar la toxicidad del fármaco teniendo en cuenta el ritmo circadiano. Además, reduce los efectos secundarios del tratamiento ^[35].

Beneficios de la cronoterapia en los diferentes tratamientos oncológicos.

Se identifican tres beneficios principales de la cronoterapia: tolerabilidad, supervivencia y efectividad. El 81% (26) de los artículos pone de manifiesto una mejor tolerabilidad del tratamiento. El 15% (5) muestra una mejor supervivencia. El 59% (19) de los documentos muestran mejoras en el tratamiento antitumoral (gráfico 4).

Gráfico 4. Beneficios de la cronoterapia oncológica



Tolerabilidad

El objetivo de la cronoterapia es programar el tratamiento en el momento del día más oportuno para el tumor y el momento menos perjudicial para las células normales ^[32].

En el estudio de Qvortrup C. et., determinan que la administración del fármaco en el momento óptimo con una dosis adecuada, reduce la neurotoxicidad de grado 2 con un 29% de pacientes afectados y un 14% de pacientes con neurotoxicidad de grado 3 con dosis mayores. El resto de efectos adversos fueron menores y poco significativos (diarrea, náuseas y vómitos) ^[37].

Uno de los efectos secundarios más comunes después de la quimioterapia y la radioterapia del cáncer de cabeza y cuello es la mucositis. Si se realiza el tratamiento por la mañana, momento en el que las células normales de la mucosa son menos susceptibles, produce una reducción significativa de la incidencia de mucositis oral ^[38]. Por otro lado, la cronoterapia permite realizar tratamientos coadyuvantes reduciendo los efectos secundarios. Antoch M. et. al, en una revisión, contemplan la posibilidad de emplear el selenio para la reducción de la mucositis oral y la diarrea inducida por radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino. Este oligoelemento esencial tiene dos aplicaciones clínicas: prevención y protección de daños en el ADN tumoral inducida por los tratamientos anticancerígenos. Además, su uso no afecta al reloj circadiano ^[39].

En la tesis de Martins Caetano G. se concluye que en el cáncer colorrectal, los horarios cronomodulados permiten un aumento de la intensidad de la dosis y tienen un mejor perfil de tolerabilidad, que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, beneficia los tratamientos ambulatorios y fomenta el tratamiento individual ^[40].

El 25% (8) de los artículos hacen referencia a las diferencias entre sexos. Mencionan una mayor supervivencia y tolerabilidad del 100% (8) en el sexo masculino.

El tiempo óptimo de la quimioterapia mejora la tolerabilidad y efectividad con terapia individualizada. Como propone Giacchetti S. et. al, el sexo es un factor clave para la optimización del tratamiento. Actualmente, la población femenina obtiene mejores resultados con la quimioterapia convencional frente a la cronomodulada ^[41]. Adecuar la dosis y el tiempo es crucial para mejorar la disminución de efectos adversos hasta cinco veces ^[42].

El estudio de Ohdo S. demostró que el 76% de los pacientes con cáncer colorrectal que no realizaron cronoterapia oncológica, desarrollaron estomatitis aguda, frente a un 14% de los pacientes que realizaron el tratamiento con cronoterapia. En este mismo estudio, se observó que el grupo de mujeres con cáncer de ovario, que realizaban el tratamiento con dosis cronomoduladas, disminuían la toxicidad renal ^[43]. El estudio de Qvortrup C. et. al, redujo los efectos adversos más prevalentes como diarrea, náuseas y vómitos en los pacientes que realizaron cronoterapia oncológica ^[37].

Supervivencia

La cronoterapia está demostrando que hay una mejora en la supervivencia en los pacientes oncológicos ^[34]. En el estudio de Halagizy H. et. al, sólo un 15% de los pacientes que realizaron cronoterapia tuvieron una recaída ^[44]. Destaca el estudio de Ohdo S., donde la supervivencia fue por igual en ambos grupos, ya que los pacientes que no realizaban cronoterapia acabaron realizándola ^[43]. Asimismo, otro estudio clínico demuestra que los pacientes que no realizaron terapia cronomodulada tuvieron una supervivencia menor ^[45].

Las diferencias de sexo también son evidentes en la supervivencia. El sexo masculino que realiza terapias cronomoduladas tiene mejor supervivencia que el femenino, como se ha observado varios estudios de cáncer colorrectal ^[28, 46].

La cronoterapia ofrece una mejor respuesta en la supervivencia si se mantiene el ritmo circadiano para evitar una alteración del patrón actividad-descanso ^[30].

Un estudio sobre la temperatura corporal, demuestra que puede ser un indicador de la supervivencia. La temperatura se controló en varios puntos corporales durante el tratamiento con cronoterapia. La supervivencia mejoró en los pacientes con una mayor amplitud en la

temperatura con una supervivencia de 12,2 meses, frente a 3,6 meses en pacientes con una amplitud menor ^[42].

Efectividad

La administración de la quimioterapia según el ritmo circadiano del paciente, mejora la actividad antitumoral ^[28, 31]. El empleo de cronoterapia en pacientes oncológicos, ofrece mejores resultados al aumentar la toxicidad del fármaco ^[36]. Para conseguir una mayor efectividad es importante escoger el momento más apropiado del día para la administración de los citostáticos ^[43].

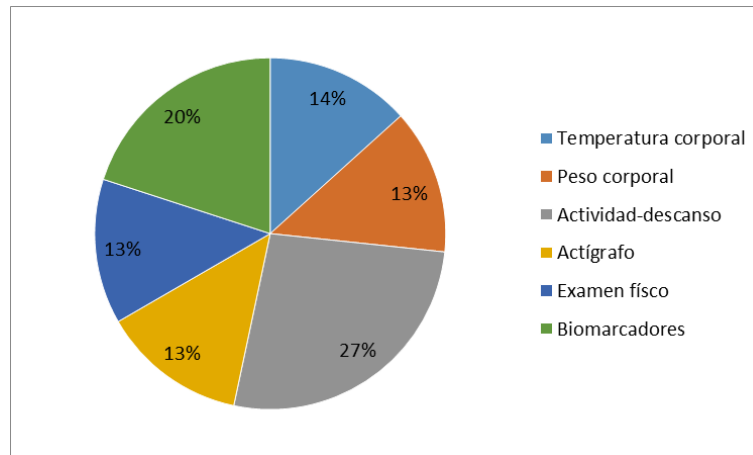
En el estudio de Gholam D. et al, se demostró que empleando cronoterapia con varios citostáticos detuvo la progresión del tumor. Se aumentó la dosis convencional y se tuvo en cuenta el horario más apropiado de administración ^[29]. Varios estudios ponen de manifiesto la importancia de los horarios de administración del tratamiento, según el ritmo biológico de los pacientes ^[28, 31, 46]. Además, permite comprobar la eficacia con fármacos concretos que se están empleando para tratar el cáncer colorrectal. Se está demostrando que con dosis cronomoduladas se suprime el crecimiento tumoral ^[47].

Por otro lado, cabe destacar un estudio que demostró que puede obtenerse una reducción de la tumoración si se realizan los horarios de comidas en las horas de luz. De esta manera se mantiene el reloj circadiano del paciente, ya que la dieta modifica el patrón actividad-descanso ^[48].

Aplicación de la cronoterapia en relación a los cuidados enfermeros.

El 46% (15) de la muestra total hace referencia a funciones propias de los cuidados de enfermería: temperatura corporal, peso corporal, evaluación del patrón actividad-descanso, examen físico y control de biomarcadores (gráfico 5).

Gráfico 5. Cuidados enfermeros



La necesidad de monitorización no invasiva de los pacientes es necesaria para conocer su ritmo circadiano de forma individual [28, 30, 39], así como conocer las diferencias entre pacientes masculinos y femeninos [41]. La monitorización no invasiva es un trabajo que realiza mayoritariamente enfermería y que favorece el seguimiento de los pacientes. Loredana G. propone en su artículo la necesidad de un equipo multidisciplinar para obtener mejores resultados en cronoterapia y poder mostrar resultados más prometedores [38].

En un estudio se propone la necesidad de conocer la temperatura individual de los pacientes para el control de su reloj circadiano. Es importante que sea de forma individual, ya que se observan diferencias entre sexos respecto a los efectos de los tratamientos [41]. El control de la temperatura corporal y la monitorización de la actividad-descanso, proporcionan información complementaria sobre el estado del ciclo circadiano. Además, la temperatura corporal ayuda a determinar el momento de administrar la dosis óptima de quimioterapia en pacientes individuales [42].

En dos estudios se propone perfeccionar el sistema de sincronización circadiana, con marcadores biológicos no invasivos (actígrafo), ya que ofrece indicadores circadianos de los pacientes y no influye en su calidad de vida [30, 42].

Los registros del patrón sueño-descanso son importantes en la cronoterapia oncológica, sobre todo por las consecuencias que tiene su alteración en el reloj circadiano. En el artículo de Li XM. et. al, expresan la necesidad de conocer el patrón de los pacientes y poder realizar la cronoterapia cuando el patrón no está alterado para una mayor efectividad ^[33]. En otro estudio se destaca la necesidad de estudiar los efectos de una dieta en la modificación del patrón actividad-descanso, ya que los horarios de comida influyen en este patrón, así como la temperatura corporal ^[48].

Qvortup C. et. al, en su análisis sobre los efectos adversos, proponen la necesidad de conocer los síntomas subjetivos, un examen físico antes, durante y después del tratamiento. Así como un seguimiento del estado funcional, análisis hematológicos y reacciones adversas de los pacientes oncológicos ^[37]. El control de efectos adversos en la evolución de los pacientes oncológicos es muy importante, ya que sus patrones de actividad-descanso suelen verse alterados. Como muestra la literatura, los registros de la monitorización de los pacientes, su evolución y la administración de citostáticos cronomodulados han de estar controlados ^[29, 40].

En el trabajo de Innominato P. et. al, se descubrió la necesidad de realizar un registro del patrón social. Se observó que una alteración de éste, puede estar relacionado con la sensación de trastorno fisiológico de los pacientes y su calidad de vida ^[30].

En último lugar, cabe destacar los nuevos avances en la cronoadministración de nanofármacos terapéuticos. Este avance en dispositivos tecnológicos puede aumentar la eficacia y ningún tipo de efectos secundarios, además de fomentar los tratamientos extrahospitalarios, beneficiando la calidad de vida de los pacientes ^[53].

6. DISCUSIÓN

Las funciones biológicas de los seres humanos se organizan en torno al reloj circadiano (día/noche) y en consecuencia varios procesos biológicos son controlados por este reloj, como el sueño, la secreción de hormonas y la proliferación celular. La cronoterapia mide el tiempo de este reloj biológico, que ha resultado ser diferente entre las células normales y las cancerosas. El objetivo de la cronoterapia es programar el tratamiento en el momento del día más oportuno para el tumor y el momento menos perjudicial para las células normales ^[27]. Por lo que la cronoterapia podría ayudar a reducir la toxicidad en las células normales de los pacientes con cáncer.

Actualmente, son muy pocos los países que investigan los beneficios que puede tener la aplicación de la cronoterapia oncológica. Es sobre todo en Europa y concretamente en Francia donde más avances se están realizando ^[30, 31, 34, 35]. Los resultados muestran que en España son mínimas las publicaciones al respecto ^[27,35] y por lo tanto, sería necesario conocer si los resultados que se están obteniendo requieren un interés nacional. Además, el mayor número de estudios realizados son de los últimos años y probablemente tardarán en realizarse en nuestro país si los datos no son concluyentes ^[31, 44, 45,46].

Es un área poco explorada en el ámbito oncológico, ya que la mayoría de los estudios son experimentales y muchos de ellos son ensayos basados en la experimentación animal. Sobre todo se realizan en cáncer colorectal y cáncer de mama, probablemente debido a su alta tasa de supervivencia ^[47]. Aunque sólo 5 artículos de la muestra hablan sobre una mejora de la supervivencia de este tipo de neoplasias, Gholam D. et. al, han observado una mejora en la supervivencia de cáncer colorectal, gracias a un tratamiento cronomodulado óptimo que abre las puertas a nuevas investigaciones en este tipo de neoplasia ^[29]. La posibilidad de realizar estudios con pacientes de nuestro país, a pesar de que la supervivencia no es muy significativa, podría beneficiar a los pacientes por la reducción de efectos adversos que ofrece la cronoterapia.

Los beneficios de la cronoterapia, aunque no están reforzados por un gran número de estudios, son importantes, ya que los pacientes reducen los síntomas adversos de la terapia oncológica. Conocer el reloj biológico de los pacientes con una monitorización no invasiva, puede ofrecer datos que mejoren la administración de los tratamientos ^[32]. La monitorización no invasiva nos ofrece resultados sobre el patrón actividad-reposo de cada paciente. Esta información es beneficiosa por dos hechos, el primero conocer si este patrón está alterado y el segundo, conocer la evolución del paciente. Sólo con estos datos, podemos mejorar la calidad

de vida de los pacientes, interviniendo con los cuidados más óptimos que puedan restaurarlo o mantenerlo. De esta manera, los pacientes no serían sometidos a técnicas que redujesen su calidad de vida. Sin embargo, la carga asistencial que existe actualmente en nuestro sistema sanitario, puede suponer un impedimento para realizar controles exhaustivos de cada paciente.

La monitorización individual es importante, tal y como muestra la evidencia, para obtener resultados óptimos ^[38, 41, 42]. Actualmente, los beneficios a nivel de efectividad y reducción de efectos adversos en el cáncer colorrectal, son mejores en el sexo masculino que en el femenino. Estos resultados evidencian la necesidad de conocer el reloj circadiano de cada paciente ^[29]. Muchos estudios proponen realizar la cronoterapia de forma individualizada, no sólo por el tipo de tratamiento, sino para la administración de la dosis en el momento más adecuado del día de cada persona ^[39]. Cada persona tiene un estilo de vida y sus funciones fisiológicas pueden variar a lo largo del día, por lo tanto los cuidados han de ser individualizados para mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos.

La cronoterapia oncológica mejora los tratamientos ambulatorios, lo que permite que los pacientes puedan llevar una vida extrahospitalaria mientras realizan los tratamientos, como ya se está llevando a cabo en Francia ^[27]. Aunque en nuestro país algunos tratamientos oncológicos también se hacen de forma ambulatoria, el empleo de la cronoterapia permite que los pacientes tengan una mejor calidad de vida en sus domicilios, ya que reduce los efectos adversos y el número de reingresos por complicaciones. Además, si los pacientes son portadores de un actígrafo, se puede llevar un control exhaustivo de su patrón actividad-descanso y de esta manera, poder llevar a cabo los cuidados necesarios durante el proceso del tratamiento. Sería necesario estudiar la administración más óptima en el uso de bombas programables portátiles y poder realizar más estudios que determinen la eficacia de estos tratamientos.

Por lo tanto, la cronoterapia es una realidad experimental que está abriendo las puertas a los equipos multidisciplinares para tratar neoplasias sin reducir la calidad de los pacientes y ampliar los conocimientos sobre el reloj circadiano en oncología.

7. CONCLUSIONES

Para concluir, cabe destacar de esta revisión de la literatura sobre la importancia de la cronoterapia oncológica en los cuidados enfermeros, que la mayoría de los estudios parecen confirmar las expectativas sobre los beneficios que ofrece. La mayoría de estudios realizados son sobre el cáncer colorrectal, pero también sobre mama, hígado y ovario, en un menor número de publicaciones.

Los beneficios que comporta la cronoterapia oncológica son efectividad y tolerabilidad. Conocer el reloj circadiano permite administrar la máxima toxicidad del fármaco en el momento más adecuado y como consecuencia reducir los efectos adversos, ya que dañará las células sanas en menor medida. Aunque, no existen suficientes estudios al respecto también existe una mejora en la supervivencia.

Aplicar la cronoterapia en el ámbito de la oncología compete una serie de cuidados enfermeros, debido que es enfermería quien administra los tratamientos. Otros cuidados que deben realizar son principalmente la monitorización y un registro del ritmo circadiano del paciente a través de los periodos de actividad-descanso, medidos por un actígrafo. Además, han de controlar la temperatura y peso corporal, realizar un seguimiento de biomarcadores y examen físico durante todo el periodo del tratamiento. La cronoterapia abre las puertas a nuevas formas de administración de agentes antineoplásicos, el uso de bombas programables multicanal, conocer la utilización de fármacos más efectiva y el grupo de pacientes o tipo de tumor para los que estaría más indicado.

Conocer el régimen terapéutico óptimo en los cuidados enfermeros mejora la atención integral e incrementa la calidad en la atención a los pacientes oncológicos basado en la evidencia.

8. IMPLICACIÓN A LA PRÁCTICA PROFESIONAL

Para poder aplicar los tratamientos oncológicos según el ritmo circadiano del paciente en la práctica profesional se debería modificar la gestión en la administración de los tratamientos. Generalmente la quimioterapia se administra en el hospital de día, durante la mañana y la tarde. Si implementamos la cronoterapia en el ámbito de la oncología, se pueden crear espacios donde administrar los tratamientos ofreciendo un servicio de 24 horas y así poder ajustar al ritmo circadiano del paciente y preservar los periodos de actividad-descanso. O bien encaminar los tratamientos para que se realicen de forma ambulatoria, sin necesidad de alterar la calidad de vida del paciente y reducir las horas de hospitalización. Para ello el equipo de enfermería oncológica, que es quien administra el tratamiento y realiza un seguimiento de la evolución de los pacientes, debería estar formado y conocer las implicaciones de la cronoterapia en este ámbito.

Para la implementación de la cronoterapia oncológica en los cuidados enfermeros es necesaria la formación de los profesionales de enfermería oncológicos. El objetivo de esta formación es que los equipos conozcan la importancia de la cronoterapia en los tratamientos oncológicos. El programa del curso se centrará en el siguiente contenido:

- Adquirir las nociones básicas sobre la fisiología del reloj circadiano y la importancia de éste en los pacientes.
- Conocer la importancia de la monitorización no invasiva en cronoterapia oncológica.
- Mostrar los dispositivos y el funcionamiento de la monitorización no invasiva.
- Conocer la trascendencia de la dosis y tiempo de infusión de los fármacos en relación al ritmo circadiano del paciente.
- Introducir los nuevos dispositivos de administración de los tratamientos.

Una vez terminada la formación del personal, se podría crear un *check list* estándar para facilitar los registros de la monitorización adecuados a cada servicio.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Martínez-Carpio P., Corominasa A. Introducción general a la cronobiología clínica y a la manipulación terapéutica de los ritmos biológicos. *MedClin (Barc)*. 2004 ; 123(6):230-5.
- [2] Gonzalez M.A. Agentes citostáticos. Comisión de salud pública. Consejo Interterritorial del Sistema nacional de Salud. Madrid, 2003.
- [3] Nolasco N., Caba M. La cronoterapia: cáncer al compás del reloj. *Revista de divulgación científica y tecnológica de la universidad veracruzana*. 2009; Volúmen XXII, número 2.
- [4] Merino J., Gil V.F. Cronobiología, cronoterapia y riesgo vascular. *RevClin Esp*. ; 205(6):283-6.
- [5] Madrid J. A., Rol M.A., Sánchez F.J. Una aproximación al tiempo en biología. *Eubacteria*. 2003; p. 5-7.
- [6] Nieto E. Patrón circadiano de la presión arterial en la hipertensión arterial refractaria: influencia de la administración temporalizada del tratamiento. Santiago de Compostela: Universidad Santiago de Compostela; 2005. 144 p.
- [7] Tamosiunas G., Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *ArchMedInt*. 2010 Dic; 32(4): 65-69.
- [8] Pérez Montero M^a P. Cronobiología y Cronoterapia. *Albarelo* .2005 Mayo;(5):6-9.
- [9] Felip-Benach A., Sobrino-Martínez J. Cronoterapia en hipertensión arterial. *MedClin (Barc)*. 2006 ;126 (10):378-9.
- [10] Cáncer [sede web] Organización Mundial de la Salud. Febrero de 2015 [acceso 16 de Enero de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- [11] Innominato P.F., Lévi F., Bjarnason G. Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology. *AdvancedDrugDeliveryReviews*. 2010 Julio; 62:979-1001.
- [12] Martini E. Avaliação do efeito da dessincronizaçãocadiana sobre o câncer de mama e utilização terapêutica de melatonina em ratas sprague-dawley. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; 2013.
- [13] Cadenas C, Van de Sant L, Edlund K, Lohr M, Hellwing B, Marchan R et als. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer *CellCycle* .2014;15 de octubre; 13 (20): 3282—3291.
- [14] Ángeles-Castellanos M., Rodríguez K., Salgado R., Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos. *RevFacMedUNAM*. 2007 Vol.50 No.6.

- [15] Viñeta Ruiz M, Gallego Yanez M^a J, Villamueva G. Los agentes y los efectos sobre la salud reproductiva citostáticos: una revisión de la literatura. *Medicina.segur. trabe.* 2013 Dic; 59 (233): 426-443.
- [16] Lévi F. Circadian chronotherapy for human cancers [Abstract]. *The Lancet Oncology*. Mayo 2001. Volume 2, No. 5; p307–315.
- [17] Lévi F., Okyar A., Dulong S., Innominato P., Clairambault J. Circadian Timing in Cancer Treatments [Abstract]. *Pharmacology and Toxicology*. 2010 ; 50:377-421.
- [18] Who.int. Seguridad del paciente [sede web]. Organización mundial de la salud [acceso 18 de Noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.who.int/topics/patient_safety/es/
- [19] Cronofarmacología, Enfermería y Administración de Medicamentos. *Rev Actualizaciones en enfermería.* 17(1).
- [20] Gispert C., Gárriz J., editores. *Manual de la Enfermería.* Barcelona: GrupoOceano. 1.312 p.
- [21] Torres O., Jiménez A., Castillo M. A. Experience of nursing in ganglioside immunotherapy in patients presenting with advanced cancer. *Rev Cubana Enfermer.* 2007 Sep; 23(3).
- [22] Ochoa S. A propósito de la enfermería basada en la evidencia: algunos cuestionamientos, limitaciones y recomendaciones para su implementación. *Inves. Educ. enferm.* 2005 vol. 23 n.2.
- [23] Day R. Cómo escribir la sección de Materiales y métodos. Como escribir y publicar trabajos científicos. 5 ed. Washington: OPS; 2005. 35-39 Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/pdf/ComoEscribiryPublicar.pdf>
- [24] Instituto Nacional de Cáncer [internet]. [Actualización 9 de Febrero de 2015; acceso 23 de Enero de 2016] Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>
- [25] Armijo J.A. Farmacología Clínica: objetivos y metodología. *Clinical Evidence* [internet] [acceso 23 de Enero de 2016] Disponible en: <http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/68059352/03050326.pdf>
- [26] International Council of Nurses [internet] 2013 [actualización Viernes 4 de Diciembre de 2015; acceso 23 de Enero de 2016]. Disponible en: <http://www.icn.ch/es/who-we-are/icn-definition-of-nursing/>
- [27] Ortiz-Tudela E., Rol A., Madrid J.A. Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia. Murcia. *Revista Eubacteria. Especial de Cronobiología.* 2005 ; Nº 33.
- [28] Giacchetti S., Bjarnason G., Garufi C., Genet D., Iacobelli S., et. al Levi F. 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. Francia. J. Clin. Oncol. 2006; 4(22):3562-9.

[29]Gholam D., Giacchetti S., Brezault-Bonnet C., Bouchahda M., Hauteville D., et. al Levi F. Chronomodulated irinotecan, oxaliplatin, and leucovorin-modulated 5-Fluorouracil as ambulatory salvage therapy in patients with irinotecan- and oxaliplatin-resistant metastatic colorectal cancer.Francia.Theoncologist. 2006; 11(10):1072-80.

[30]Innominato P., Focan C., Gorlia T., Moreau T., Garufi C. et. al Bjarnason G. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer. Francia. Cancer Res. 2009;69(11): 4700–4707.

[31]Innominato P., Giacchetti S., Moreau T., Bjarnason A., Smaaland R., et. al Levi F. Fatigue and weight loss predict survival on circadian chemotherapy for metastatic colorectal cancer. Francia. Cancer. 2013 ;119(14):2564-73.

[32]Sander A., Oklejewicz M., Ali R., Tamanini F., Jan N.M., van der Horst G., de Bruin R. Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney. Países Bajos. ICJ. 2014 ; 136(5):1024-32.

[33]Li XM., DjafariM., Dumitru M., Dulong S., Filipski E. et. al Lévi F. A circadian clock transcription model for the personalization of cancer chronotherapy.Francia. Cancer Res. 2013 ;73(24):7176-88.

[34]Kosir R., Spaninger K., Rozman D. Circadian events in human diseases and in cytochrome P450-related drug metabolism and therapy. Francia.IUBMB. 2013; 65(6):487-96.

[35]Ortiz-Tudela E., Iurisci I., Beau J., Karaboue A., Moreau T., et. al Innominato P. The circadian rest-activity rhythm, a potential safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy.Francia. Int. J. Cancer. 2014; 134(11):2717-25.

[36]Loning F., Kettner N. The Circadian Clock in Cancer Development and Therapy.EE.UU. ProgMolBiolTranslSci.2014 ;119: 221–282.

[37]Qvortrup C., Jensen B., Fokstuen T., Nielsen S., Keldsen N., et. al Pfeiffer P. A randomized study comparing short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabineXELOX(30) and chronomodulated XELOX(30) as first-line therapy in patients with advanced colorectal cancer. Dinamarca. Ann Oncol. 2010 ;21(1):87-91.

- [38]Loredana G. Improving therapeutic ratio in head and neck cancer with adjuvant and cisplatin-based treatments.Australia. BimedRestIntl.2013; vol. 2013.
- [39]Antoch M., KondratovR.Pharmacological modulators of the circadian clock as potential therapeutic drugs: focus on genotoxic/anticancer therapy. EE.UU. HandbExpPharmacol. 2014 ;217): 289–309.
- [40]Martins Caetano G. A study around the clock: human circadian rhythms, mechanisms, role in cancer and chronotherapy [tesis]. Coimbra (Portugal): Faculda de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014. 80p.
- [41]Giacchetti S., Dugué P., Innominato P., Bjarnason G., Focan C. et. alLévi F. Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. Francia. Ann. Oncol. 2012; 3(12):3110-6.
- [42]Pasquale V., DjafariM., Innominato P., Karaboué A., Golvach A., Lévi F. Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer chronotherapy. Francia.ChronobiolInt.2014 ;31(3): 409–420.
- [43]Ohdo S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs. Japón. J Pharmacol Sci.2007 de Marzo de 2016]; 103(2):155-8.
- [44]Halagizy H., Shehata M., Hashem T., Abdelaziz K., Swiha M. Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. Egipto.HematolOncolStemCellTher.2015 ; 8(1): 22–27.
- [45]Huan-Xin L., Yi-Jun H., Qiu-Yan C., Dong-Hua L., Rui S. et. al Ling G. Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. China. Chin J Cancer. 2013 ; 32(9): 502–511.
- [46]Dallmann R., Brown S., Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. Suiza.AnnuRevPharmacolToxicol.2014; 54:10.
- [47]Hyup L., Sancar A. Circadian clock disruption improves the efficacy of chemotherapy through p73-mediated apoptosis. EE.UU.ProcNatlAcadSci. 2011; 108(26): 10668–10672.

[48]Li XM., Delaunay F., Dulong S., Claustrat B., Zampera S., et. al Levi F. Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing. Francia. Cancer Res. 2010 ;70(8):3351-60.

[49]You S., Li W. Administration of nanodrugs in proper menstrual stage for maximal drug retention in breast cancer. EE.UU. MedHypotheses. 2008; 71(1):141-7.

[50]Arif I., Hooper C., Graco F., Williams A., Boateng S. Increasing doxorubicin activity against breast cancer cells using PPAR γ -ligands and by exploiting circadian rhythms. Reino Unido. Br J Pharmacol. 2013 ; 169(5): 1178–1188.

[51] American Cancer Society [Internet] [actualización 22 de Febrero de 2016; acceso 7 de Mayo de 2016]. Disponible en:
<http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/cancer-colorrectal-early-survival-rates>

[52]Lévi F., Altinok A., Clairambault J., Goldbeter A. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics. Francia. PhilosTrans A MathPhysEngSci. 2008; 366(1880):3575-98.

[53]Sancar A., Lindsey-Boltz L., Gaddameedhy S., Shelby C., Yi-Ying Chiou R. et. al Ozturk N. Circadian Clock, Cancer, and Chemotherapy. EE.UU. Biochemistry. 2015; 54(2): 110–123.

[50]Zhao-lei Z., Hui-yan L., Jing Y., Wen-jing W., Dong-liang C. et. al Rui-hua Xu. Overexpression of the circadian clock gene Bmal1 increases sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer. China. Clin. Cancer Res. 2013 ;15;20(4):1042-52.

[52] Bernard S., Branka B., Lévi F., Herzel H. Tumor growth rate determines the timing of optimal chronomodulated treatment schedules. Francia. PLoS Comput Biol. 2010; 6(3): e1000712.

[54]Sukumaran S., Almonn R., Dubois D., Jusko W. Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. EE.UU. Adv Drug Deliv Rev. 2010; 62(9-10):904-17.

[55] Bouchahda M., Adam R., Giacchetti S., Castaing D., Brezault-Bonnet C., et. al Levi F. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. Francia. Cancer. 2009; 115(21):4990-9.

[56] Wood P., Du-Quinton J., You S., Hrushesky W. Circadian clock coordinates cancer cell cycle progression, thymidylate synthase, and 5-fluorouracil therapeutic index. EE.UU. MolCancerTher. 2006; 5(8):2023-33.

Anexos

Anexo I

Título	Año	País de estudio	Tipo de estudio	Ámbito de publicación	Impact Factor	Tipo de neoplasia	Beneficios	Cuidados enfermeros
Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia. [27]	2015	Murcia	Revisión	Revista Eubacteria	No		<ul style="list-style-type: none"> - Cronoterapia individualizada. - Máxima eficacia, Mínimos efectos secundarios. - Reducción tiempo de hospitalización, menor coste, mejor calidad de vida del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización no invasiva: cronotipos individuales, temperatura de muñeca, muestras de saliva u orina (melatonina y cortisol). - TAP: temperatura periférica, actividad motora, posición corporal (reposo-actividad)
Colorectal liver metastases with a disrupted circadian rhythm phase shift the peripheral clock in liver and kidney. [32]	2014	Países Bajos	Experimental	International Journal of Cancer	Si (5.085)	Hígado Colorectal	-La administración de la quimioterapia, según tiempo circadiano, mejora la actividad antitumoral y reduce la toxicidad.	<ul style="list-style-type: none"> -Patrón alterado de actividad y descanso. -Registros de toxicidad.

Circadian clock, cancer, and chemotherapy. [53]	2014	EE.UU.	Revisión	Biochemistry	Si (3.015)	Renal Piel Hígado Cerebro	-Cronoterapia: ayuda en eficacia del tratamiento anticancerígeno y reduce toxicidad si se tiene en cuenta el reloj circadiano.	- Registros individuales del paciente en función de evolución de tratamiento. - Monitorización para conocer ritmo biológico del paciente.
Sex moderates circadian chemotherapy effects on survival of patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. [41]	2012	Francia	Experimental	Annals of Oncology	Si (7.040)	Colorrectal	- Mejor supervivencia en hombres con tratamiento de cronoterapia, que en mujeres, y en hombres con el tratamiento convencional. - El reloj circadiano es un determinante crítico para la tolerabilidad de Irinotecan en un tiempo circadiano óptimo.	- Cronoterapia individualizada: monitorización de la temperatura corporal central y niveles de melatonina.
Overexpression of the circadian clock gene Bmal1 increases sensitivity to oxaliplatin in colorectal cancer. [54]	2013	China	Experimental	Clinical Cancer Research	Si (8.722)	Colorrectal	- Mejor supervivencia. - Aumenta el efecto de oxaliplatino en este tipo de cáncer. - El tiempo circadiano puede modificar	- Quimioterapia individualizada: monitorizar y registrar efectos adversos.

							significativamente la eficacia de fármacos y tolerabilidad.	
A circadian clock transcription model for the personalization of cancer chronotherapy. [33]	2013	Italia Francia	Experimental	The Journal Cancer Research	Si (3.488)	Colorrectal Hígado	<ul style="list-style-type: none"> - El tiempo óptimo de la quimioterapia mejora la tolerabilidad y efectividad con terapia individualizada según reloj circadiano. - Se diseña un modelo matemático para predecir el tiempo óptimo de irinotecán según ciclo circadiano, sexo y diferencias genéticas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Control de peso - Terapia individualizada: monitorización.
The Circadian Clock in Cancer Development and Therapy.[36]	2014	EE.UU.	Revisión	Progress in molecular biology and translational science		Ovario Colorrectal Pulmón Mama	<ul style="list-style-type: none"> - Cronoterapia contra el cáncer: mejores resultados al aumentar toxicidad del fármaco teniendo en cuenta ritmo circadiano. - Disminuyen efectos secundarios. 	<ul style="list-style-type: none"> - Conocer ritmo circadiano: monitorización. - Conocer dosis y registro de efectos.

<p>Pharmacological modulators of the circadian clock as potential therapeutic drugs: focus on genotoxic/anticancer therapy. [39]</p>	<p>2014</p>	<p>EE.UU.</p>	<p>Revisión</p>	<p>Handbook of experimental pharmacology</p>	<p>No</p>		<p>- El control del reloj circadiano puede contribuir a la protección de tejidos normales.</p> <p>- El selenio previene y protege el ADN frente a la quimioterapia, evita efectos secundarios y no afecta al reloj central.</p> <p>- Los fármacos dirigidos a CLOCK/BMAL1 elimina células dañadas y reducen el riesgo de cáncer (efectividad)</p>	<p>- Terapia individual: registro y monitorización para conocer reloj circadiano.</p>
<p>Circadian clock disruption improves the efficacy of chemotherapy through p73-mediated apoptosis. [47]</p>	<p>2011</p>	<p>EE.UU.</p>	<p>Experimental</p>	<p>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</p>	<p>Si (9.674)</p>	<p>Colorrectal</p>	<p>- Oxaliplatino, mejorar la eficacia de la quimioterapia, suprime crecimiento tumoral.</p>	<p>- Monitorización. - Registros efectos adversos.</p>
<p>Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer. [44]</p>	<p>2014</p>	<p>Egipto</p>	<p>Experimental</p>	<p>Hematology/Oncology and stem cell therapy</p>	<p>No</p>	<p>Mama</p>	<p>- Quimioterapia metronómica adyuvante con capecitabina sin efectos adversos importantes, 31, 7% grado 1 eritrodismesia palmo-plantar, 12,2% diarrea grado 1, 4,9% vómitos grado 1. Sin toxicidades</p>	<p>- Registros efectos adversos.</p>

							<p>hepáticas o renales.</p> <p>- Supervivencia 44,34 meses, 15% recaídas.</p>	
<p>Improving therapeutic ratio in head and neck cancer with adjuvant and cisplatin-based treatments. [38]</p>	2013	Australia	Revisión	Biomed Research International	Si (3.169)	<p>Cabeza y cuello Leucemia Ovario Colorrectal</p>	<p>- Cronoterapia: disminuyen los efectos secundario (pérdida de peso y mucositis) si la radioterapia se administra por la mañana.</p> <p>- Disminuye mucositis en sexo masculino.</p>	- Necesidad de equipo multidisciplinar.
<p>Thoracic surface temperature rhythms as circadian biomarkers for cancer chronotherapy. [42]</p>	2014	Francia	Experimental	Chronobiology International	Si (3.343)	<p>Colorrectal Páncreas</p>	<p>- Mayor supervivencia en hombres que mujeres con cáncer de colon metastásico.</p> <p>- Mayor supervivencia en pacientes que no es interrumpida su ritmo descanso –actividad.</p> <p>- Adecuar la dosis y el tiempo es crucial para mejorar disminución de efectos adversos hasta 5 veces.</p>	- Perfeccionar el sistema de sincronización circadiana, marcadores biológicos no invasivos (actígrafo).

<p>Randomized study of sinusoidal chronomodulated versus flat intermittent induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by traditional radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. [45]</p>	<p>2013</p>	<p>China</p>	<p>Experimental</p>	<p>Chinese Journal of Cancer Research</p>	<p>Si (1.935)</p>	<p>Nasofaringe</p>	<p>- Grupo cronoterapia: se redujo estomatitis significativamente y toxicidad hematológica. - Supervivencia menor que en grupo no cronomodulado.</p>	<p>- Monitorización: examen físico, bioquímica, recuento de células sanguíneas.</p>
<p>Increasing doxorubicin activity against breast cancer cells using PPARγ-ligands and by exploiting circadian rhythms. [50]</p>	<p>2013</p>	<p>U.K.</p>	<p>Experimental</p>	<p>British Journal of Clinical Pharmacology</p>	<p>Si (3.878)</p>	<p>Mama</p>	<p>- Doxorubicina: toxicidad en miocardio (ICC), administrar a media mañana, cuando los niveles de melatonina son bajos para aumentar eficacia terapéutica y reducir efectos adversos cardíacos. - Mejora tratamiento con terapia adyuvante.</p>	<p>-Registro efectos adversos y horario de administración.</p>
<p>Circadian events in human diseases and in cytochrome P450-related drug metabolism and therapy. [34]</p>	<p>2013</p>	<p>Eslovenia</p>	<p>Experimental</p>	<p>The Journal of Cancer Research</p>	<p>Si (9.329)</p>	<p>Colorectal Hígado</p>	<p>- La adaptación de la aplicación del tratamiento de los relojes circadianos de un individuo tiene el potencial de aumentar la tolerabilidad del tratamiento.</p>	<p>- Monitorizar individualmente tiempo circadiano.</p>

<p>Tumor growth rate determines the timing of optimal chronomodulated treatment schedules.[55]</p>	<p>2010</p>	<p>Alemania Francia U.K.</p>	<p>Experimental</p>	<p>PLoSComputationalBiology</p>	<p>Si (4.620)</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Mayor toxicidad en mujeres. - Mejoras significativas en la tolerabilidad y la eficacia de la quimioterapia antitumoral con las administraciones cronomoduladas. - Las células con tiempos de ciclos celulares por debajo de las 24h tienen probabilidades de beneficiarse de la cronoterapia (tiempo del ciclo celular, ritmo circadiano y tratamientos periódicos). 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización para conocer ritmo circadiano individual.
---	-------------	--------------------------------------	---------------------	---------------------------------	-------------------	--	--	--

<p>Chronomodulated irinotecan, oxaliplatin, and leucovorin-modulated 5-Fluorouracil as ambulatory salvage therapy in patients with irinotecan- and oxaliplatin-resistant metastatic colorectal cancer.[29]</p>	<p>2006</p>	<p>Francia</p>	<p>Experimental</p>	<p>Theoncologist</p>	<p>Si (4.865)</p>	<p>Colorectal</p>	<p>- Cronoterapia de varios citostáticos: se detuvo progresión del tumor con aumento de la dosis convencional, se tiene en cuenta el horario de administración. - 60% de toxicidad poco grave. - Mejoras en ancianos y jóvenes. neutropenia y diarrea grado 3-4.</p>	<p>- Cronoterapia ambulatoria: monitorización, registros, administración.</p>
<p>Chronomodulated capecitabine in combination with short-time oxaliplatin: a Nordic phase II study of second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil.</p>	<p>2007</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>Experimental</p>	<p>Annals of oncology</p>	<p>Si (7.040)</p>	<p>Colorrectal</p>	<p>- Cronoterapia: administración del fármaco en momento óptimo y dosis baja. - Neurotoxicidad grado 2 el 29% y grado 3 el 14% con mayores dosis. El resto de efectos adversos fueron menores y poco significativos (diarrea, vómitos y náuseas). - No hay supervivencia.</p>	<p>- Registros: síntomas subjetivos, examen físico, estado funcional, hematología y reacciones adversas.</p>

<p>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. [28]</p>	<p>2006</p>	<p>Francia</p>	<p>Experimental</p>	<p>Journal of Clinical Oncology</p>	<p>Si (18.443)</p>	<p>Colorrectal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mejora la tolerabilidad y la actividad antitumoral a través de la administración cronomodulada. - Mayor supervivencia en hombres. - Toxicidad reducida solo de la médula ósea. 	<ul style="list-style-type: none"> - Registro de pacientes. - Tratamiento individual: monitorización individual.
<p>Cancer inhibition through circadian reprogramming of tumor transcriptome with meal timing. [48]</p>	<p>2010</p>	<p>Francia</p>	<p>Experimental</p>	<p>Cancerresearch</p>	<p>Si (9.329)</p>	<p>Páncreas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La composición calórica de la dieta no influyó en la progresión del tumor, dos grupos con dos dietas, una hipocalórica y otra hipercalórica. - Reducción tumoración con horario de comidas en horas de luz. - Dieta modifica patrón actividad-reposo y temperatura corporal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorización: reposo-actividad y temperatura corporal.

<p>Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs.[43]</p>	<p>2007</p>	<p>Japón</p>	<p>Revisión</p>	<p>J PharmacolSci</p>	<p>Si (2.360)</p>	<p>Ovario Colorrectal</p>	<p>- Colorrectal: pacientes sin cronoterapia 76% estomatitis aguda, 14% pacientes con cronoterapia, neuropatía sensorial periférica 31%no cronoterapia y 16% con cronoterapia. -Iguual supervivencia (los pacientes acabaron haciendo cronoterapia).</p> <p>- Ovario: dosis cronomoduladas disminuyen toxicidad renal.</p> <p>- Efectividad y toxicidad: elegir el momento más apropiado del día.</p>	<p>- Régimen individual para la dosificación de los fármacos.</p> <p>- Monitorización para conocer ritmo circadiano.</p> <p>- Registros efectos secundarios.</p>
<p>Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications. [46]</p>	<p>2014</p>	<p>Suiza</p>	<p>Revisión</p>	<p>Annual Review of Pharmacology and Toxicology</p>	<p>Si (18.365)</p>	<p>Colorrectal</p>	<p>- Dosis cronomoduladas mejoran eficacia y efectos secundarios.</p> <p>- 5-FU mejora supervivencia en población masculina. Variabilidad interindividual de fenotipo circadiano.</p>	<p>- Necesidad de monitorizar a los pacientes y pruebas analíticas para conocer su tiempo circadiano.</p>

<p>Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. [56]</p>	<p>2010</p>	<p>EE.UU.</p>	<p>Revisión</p>	<p>Advanced Drug Delivery Reviews</p>	<p>Si (15.038)</p>	<p>Ovario Mama Piel Pulmón</p>	<p>- Cronoterapia: equilibrio entre la toxicidad del fármaco y su valor terapéutico, dependen del tiempo de dosis. - Modelos matemáticos para conocer ritmicidad circadiana.</p>	<p>- Monitorizar para conocer ritmos circadianos.</p>
<p>The circadian rest-activity rhythm, a potential safety pharmacology endpoint of cancer chemotherapy.[35]</p>	<p>2013</p>	<p>Francia España</p>	<p>Experimental</p>	<p>International Journal of Cance</p>	<p>Si (5.085)</p>	<p>Colorrectal Páncreas Hígado Pulmón</p>	<p>- Dosis correcta en momento circadiano correcto dio lugar a alteraciones circadianas mínimas y de corta duración. - Monitorización no invasiva: información clínica relevante de pacientes individuales. - Optimiza dosis y tiempo óptimo de tratamiento para evitar disrupción patrón reposo-actividad y eficacia y seguridad de los tratamientos.</p>	<p>- Registro de reposo-actividad con dispositivo en muñeca: vigilancia ambulatoria o vigilancia cama de ingesta de alimentos o hábitos de sueño. - Monitorización no invasiva.</p>

<p>A randomized study comparing short-time infusion of oxaliplatin in combination with capecitabineXELOX(30) and chronomodulated XELOX(30) as first-line therapy in patients with advanced colorectal cancer.[37]</p>	<p>2010</p>	<p>Dinamarca</p>	<p>Experimental</p>	<p>Annals of oncology</p>	<p>Si (7.040)</p>	<p>Colorrectal</p>	<p>- Cronoterapia en el ámbito ambulatorio no redujeron toxicidad necesidad de mayor control de pacientes: dosis y horarios. - No ventaja en supervivencia. - Tiempo de administración menor mejora seguridad y no agrava neuropatía crónica.</p>	<p>- Control pacientes dosis y horarios.</p>
<p>Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer.[30]</p>	<p>2009</p>	<p>Francia</p>	<p>Revisión</p>	<p>CancerResearch</p>	<p>Si (9.329)</p>	<p>Colorrectal</p>	<p>- El ritmo de descanso-actividad proporciona una ventana en el sistema circadiano que controla los patrones hormonales, el sueño, la ingesta de alimentos y otros comportamientos rítmicos. - Cronoterapia: mejor respuesta si se mantiene ritmo circadiano por menor alteración patrón sueño-descanso.</p>	<p>- Descanso-actividad circadiana en pacientes con cronoterapia con monitorización con actígrafo. - Tratamiento individual. - Monitorización individual. - Registro patrón social, relacionado con sensación de</p>

							- Mejora supervivencia.	trastorno fisiológico.
Fatigue and weight loss predict survival on circadian chemotherapy for metastatic colorectal cancer.[31]	2013	Francia	Experimental	Cancer	Si (5.068)	Colorrectal	- Horarios de administración según ritmo circadiano: reduce toxicidad y aumenta eficacia. - Diferencias entre sexo: terapia individual.	- Registros de peso y fatiga. - Monitorización individual.
Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer.[57]	2009	Francia	Experimental	Cancer	Si (5.068)	Colorrectal	- Quimioterapia cronomodulada: mejor tolerada. - No toxicidades hematológicas y hepáticas graves.	- Registros de efectos adversos.
A study around the clocks: human circadian rhythms, mechanisms, role cancer and chronotherapy.[40]	2014	Portugal	Revisión	Facultad de Medicina de Coimbra	No	Colorrectal	- Los horarios cronomodulados permiten un aumento de la intensidad de la dosis y tienen un mejor perfil de tolerabilidad mejorar la calidad de vida de los pacientes. - Beneficia los tratamientos ambulatorios. - Fomenta el tratamiento individual.	- Monitorización individual. - Registros de efectos adversos. - Administración ambulatoria.

<p>Administration of nanodrugs in proper menstrual stage for maximal drug retention in breast cancer.[49]</p>	<p>2008</p>	<p>EE.UU</p>	<p>Revisión</p>	<p>Medical hypotheses</p>	<p>Si (1.074)</p>	<p>Mama</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Administración de nanodrogas en etapa menstrual adecuada para optimizar el tratamiento. - Crono administración de nanofarmacos terapéuticos, puede aumentar eficacia y ningún tipo de efectos secundarios, costos y riesgo del paciente. 	<ul style="list-style-type: none"> - Registros de administración. - Formación en nanodrogas.
<p>Circadian clock coordinates cancer cell cycle progression, thymidylate synthase, and 5-fluorouracil therapeutic index.[58]</p>	<p>2005</p>	<p>EE.UU</p>	<p>Experimental</p>	<p>Molecular cancertherapeutics</p>	<p>Si (5.683)</p>		<ul style="list-style-type: none"> - Ritmos circadianos de los tumores: La hora del día cuando la actividad de los picos complejos RELOJ / Bmal-1 transactivación son los momentos del día con menor toxicidad para el huésped. 	

<p>Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics.[52]</p>	<p>2008</p>	<p>Francia</p>	<p>Revisión</p>	<p>Philosophical transactions of the royal society A</p>	<p>Si (7.055)</p>	<p>Colorrectal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis teniendo en cuenta ritmo-actividad reducen toxicidad. - Disponibilidad de bombas de perfusión continua portátiles benefician tratamientos cronoterapeuticos. - 4 veces mejor la respuesta en tratamiento cronoterapia en cáncer colorrectal frente al tratamiento habitual. - Cronoterapia redujo mucositis 5 veces menos, redujo a la mitad neutropenia sensorial periférica. - Mejor tolerabilidad y eficacia en hombres que en mujeres. 	<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de características individuales del paciente (género, edad y estilos de vida).
--	-------------	----------------	-----------------	--	-------------------	--------------------	--	--