

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE FARMACIA



“Análisis de los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023.”

Sustentante:

María Jesús Vega Vidal

Tutora:

Kristel Gómez Oviedo

2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

I. Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo analizar los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5- fluorouracilo (5-FU), implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.

Objetivo: Analizar los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5- fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano, durante el período de septiembre 2022 a abril 2023.

Metodología: Se realizó una investigación de tipo cualitativa basada en una revisión bibliográfica de artículos científicos referentes a temas del cáncer colorrectal, el tratamiento con 5-fluorouracilo y la implementación de la cronofarmacología en esta enfermedad. La búsqueda de información se realizó por medio de diferentes fuentes confiables tales como: Pubmed, Redalyc, Google Académico, Elsevier y Scielo. Además, se utilizó un diseño de estudio de tipo acción participativa, en donde se recolectó la información a través de la ejecución de una entrevista dirigida al personal que se relaciona con el tema, como el gastroenterólogo, el oncólogo, el enfermero que aplica el medicamento y el farmacéutico del Hospital Metropolitano, con el propósito de lograr conocer la opinión de estos profesionales sobre la implementación y aportes de la cronofarmacología en los pacientes de cáncer colorrectal con el medicamento 5-fluorouracilo.

Resultados: Las terapias que se realizan con 5-fluorouracilo continuas y sin tomar en cuenta la cronoterapia exponen al paciente a muchos efectos secundarios, principalmente cuando se aplican de manera conjunta, ya que, entre los mismos fármacos existe sinergia en eficacia, pero así mismo se potencian los efectos secundarios. Se observa que existe una limitante respecto a los cupos y horarios que presentan los hospitales para poder aplicar los tratamientos a los pacientes con cáncer, así mismo, no se cuentan con personas capacitadas para que los horarios de aplicación sean estrictamente cumplidos a nivel cronofarmacológico.

Conclusiones: Se logra analizar los aportes que tiene la cronofarmacología en la aplicación del 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal para realizar las recomendaciones pertinentes y que estas puedan ser usadas en eventuales propuestas de programas de tratamiento en el Hospital Metropolitano. La cronofarmacología ayuda a que la medicación reduzca sus efectos tóxicos y que aumente su eficacia sin tener que disminuir las dosis normales, para así obtener mejores resultados en los pacientes con cáncer y poder darles un mejor pronóstico en esta enfermedad.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen.....	II
II. Agradecimientos	IV
III. Dedicatoria.....	V
IV. Tabla de contenidos	VI
V. Lista de tablas	X
VI. Lista de figuras	X
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Introducción	2
1.2. Planteamiento del problema.....	3
1.3. Objetivos.....	5
1.3.1. Objetivo general.....	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
1.4. Justificación	5
1.5. Antecedentes	7
1.5.1. Antecedentes históricos	7
1.5.2. Antecedentes internacionales.....	9
1.5.3. Antecedentes nacionales	11
CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO.....	14
2.1. Salud humana.....	15
2.2. Cáncer	15
2.2.1. Estadificación del cáncer	16
2.3. El cáncer y el ciclo celular	20
2.3.1. Desarrollo del cáncer	21
2.3.2. Etapas de la carcinogénesis.....	22

2.3.3. Etapas del desarrollo del tumor.....	24
2.3.4. Los reguladores del ciclo celular y el cáncer	26
2.3.4.1. Oncogenes	26
2.3.4.2. Supresores tumorales	28
2.3.5. Metabolismo del cáncer	31
2.3.6. Apoptosis	34
2.3.7. Angiogénesis.....	37
2.3.8. Metástasis.....	39
2.4. Cáncer colorrectal (CCR)	44
2.4.1. Fisiopatología del CCR.....	44
2.4.2. Factor de riesgo del CCR.....	47
2.4.2.1. Historia personal de CCR y/o pólipos colorrectales	48
2.4.2.2. Síndrome de poliposis adenomatosa familiar	48
2.4.2.3. Cáncer colorrectal familiar.....	49
2.4.2.4. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch.....	50
2.4.2.5. Síndromes Polipósicos	51
2.4.2.5.1. Poliposis de MUTYH.....	52
2.4.2.5.2. Síndrome de poliposis serrada	52
2.4.2.5.2. Síndromes de poliposis hamartomatosas	53
2.4.2.6. Enfermedad inflamatoria intestinal	54
2.4.2.7. Edad	55
2.4.2.8. Dieta	55
2.4.2.9. Estilo de vida y otras comorbilidades	56
2.4.3. Incidencia y mortalidad del CCR.....	57
2.4.4. Diagnóstico	59
2.4.5. Tipos de tratamiento	60

2.4.5.1. Quimioterapia.....	61
2.4.5.1.1 Quimioterapia con el 5-fluorouracilo.....	61
2.5. Pacientes oncológicos	62
2.6. Reloj biológico.....	62
2.6.1. Vías de conexión.....	63
2.6.2. Osciladores periféricos.....	64
2.6.3. Ritmos biológicos	64
2.7. Cronobiología	65
2.7.1. Ritmos ultradianos	65
2.7.2. Ritmos infradianos	66
2.7.3. Ritmos circadianos.....	66
2.7.3.1. Ritmo circadiano y cáncer.....	66
2.7.3.2. Cronostasis	68
2.8. Desincronización y enfermedad.....	68
2.8.1. Desincronización externa.....	69
2.8.2. Desincronización interna	69
2.9. Cronofarmacología/Cronoterapia	70
2.9.1. Cronofarmacología en cáncer.	70
2.9.2. Cronofarmacocinética	71
2.9.3. Cronofarmacodinamia/Cronoestesia.....	72
2.9.4. Cronoergia.....	72
2.9.5. Cronotoxicidad.....	73
2.10. Plan de tratamiento	73
CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO.....	74
3.1. Enfoque de la investigación	75

3.2. Diseño de la investigación	76
3.3. Fuentes de información.....	77
3.4. Muestra de investigación (población y muestra)	78
3.5. Criterios de búsqueda de la información	79
3.6. Criterios de inclusión	81
3.7. Criterios de exclusión	82
3.8. Clasificación de información según nivel de evidencia.....	83
3.9. Variables de investigación	84
3.10. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos.....	88
3.11. Descripción de instrumentos y técnicas	89
3.12. Análisis de la información	90
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	91
4.1. Primer objetivo específico: Identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer	92
4.2. Segundo objetivo específico: Describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer	98
4.3. Tercer objetivo específico: Señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana	104
4.4. Cuarto objetivo específico: Determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal	109
4.5. Quinto objetivo específico: Generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano	113
CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	118
5.1. Conclusiones	119
5.2. Recomendaciones	123
CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	125

CAPÍTULO VII-ANEXOS.....	170
Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia.....	146
Anexo 2. Cuestionario de entrevista aplicado al personal de salud relacionado con el tema (oncólogo, gastroenterólogo, enfermero que trabaja en el área, médico general y farmacéutico) en el Hospital Metropolitano – Sede Lindora.....	166
Anexo 3. Transcripción de entrevista aplicada al personal de salud relacionado con el tema (oncólogo, gastroenterólogo, enfermero que trabaja en el área, médico general y farmacéutico) en el Hospital Metropolitano – Sede Lindora/Hospital Escalante Pradilla.	167

V. Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de búsqueda de información utilizados, según objetivo	79
Tabla 2. Criterios de inclusión para la selección de artículos	82
Tabla 3. Criterios de exclusión para la selección de artículos	82
Tabla 4. Cantidad de artículos según nivel de evidencia	83
Tabla 5. Operacionalización de variables	84
Tabla 6. Recopilación de la información de los entrevistados.	89

VI. Lista de figuras

Figura 1. Estadios y sus agrupaciones con su respectiva definición	19
Figura 2. Vías de señalización clave implicadas en el control del ciclo celular y el cáncer	21
Figura 3. Procesos del desarrollo de tumores	25
Figura 4. Las alteraciones impulsadas por RAS en las propiedades mecánicas de las células impulsan la transformación del tejido	27
Figura 5. Gen supresor tumoral normal vs gen supresor tumoral con mutación	28
Figura 6. Actividad de mutp53	30
Figura 7. Comparación del metabolismo de una célula normal vs célula cancerosa	33
Figura 8. Las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis	35

Figura 9. Mecanismos implicados en la formación de vasos sanguíneos	39
Figura 10. Mecanismo general de la cascada metastásica	41
Figura 11. Rutas principales para la metástasis	42
Figura 12. Crecimiento metastásico de acuerdo con el modelo anatómico	43
Figura 13. Incidencia estimada estandarizada global del 2020 en cáncer colorrectal	58
Figura 14. Mortalidad estimada estandarizada global del 2020 en cáncer colorrectal	58
Figura 15. Sincronización vs desincronización del SNC	68
Figura 16. Pautas con 5-FU en bolo, perfusión y en su forma oral	100
Figura 17. Modelo de cáncer colorrectal adenoma-carcinoma-metástasis convencional	105

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción

En la siguiente investigación se plantea abordar y realizar un análisis de los diferentes aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia de citotóxicos, específicamente del 5-fluorouracilo, siendo este tratamiento implementado en pacientes con cáncer colorrectal, el objetivo del presente estudio es generar insumos que puedan incluirse como propuesta para programas de tratamientos oncológicos en el Hospital Metropolitano, sede Lindora en Costa Rica.

Lo que se pretende es poder identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer, describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer, señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana; y de esta forma lograr determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal.

La aplicación de este estudio es permitir la apertura de investigaciones y planteamientos acerca de la cronofarmacología para adquirir nuevos conocimientos y motivar la búsqueda de más información; debido a que esta rama poco desarrollada a nivel nacional y el escaso abordaje que presenta nos da la posibilidad de mejorar la calidad de vida del paciente en diferentes tratamientos.

Como se mencionó anteriormente, la principal deficiencia que se presenta sobre el tema, es que en este país muchas personas no cuentan con un conocimiento sólido sobre la cronofarmacología y sus aplicaciones, se realizan muy pocas investigaciones sobre esto a nivel nacional, por lo tanto, se busca mostrar que esta puede ser aplicada en tratamientos del cáncer colorrectal y poder generar un mayor reconocimiento de este ámbito tan importante.

1.2. Planteamiento del problema

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud de las Naciones Unidas indica que en el 2020 se diagnosticaron en Costa Rica 1.257 casos de cáncer colorrectal, 610 correspondían a hombres y 647 a mujeres. Cada tres días, en promedio, una persona fue diagnosticada con cáncer colorrectal, posicionándose en el segundo cáncer de mayor prevalencia en nuestro país. Esta cifra es alarmante y preocupante ya que se puede observar un descuido de la población costarricense al no realizarse exámenes de control que puedan prevenir el cáncer¹.

Muchas veces se escucha que las personas temen hacerse exámenes de prevención del cáncer colorrectal, en especial porque este tipo de cáncer se descubre mayormente por medio de colonoscopias, procedimiento invasivo pero seguro, que puede causar cierta inquietud y miedo en la población. Por esta razón, podemos observar que los pacientes tienen cierta negligencia y desconocimiento del tema del cáncer colorrectal, lo que causa un aumento en los casos. A pesar de que este tiene diversos tratamientos, es importante prevenirlo y realizar un diagnóstico inicial para lograr una disminución².

Así mismo, es común que los pacientes presenten factores de riesgo como la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo, lo que facilita que este cáncer sea de mayor tendencia. Debido a estos hábitos pueden existir síntomas de sangrado, cambios en el patrón de las heces, estreñimiento y dolor abdominal, pero, cuando está en una etapa avanzada podemos observar también síntomas como pérdida de peso y fatiga³.

Por otra parte, la alteración del ritmo circadiano puede participar en la génesis de tumores y estrés; este ciclo es parte también en la regulación de los mecanismos de defensa, por lo tanto, su alteración puede disminuir estos mecanismos y por consecuencia, la reparación del cuerpo humano. La influencia de la proliferación de células cancerosas de acuerdo con el ciclo circadiano presenta un problema, los tumores malignos desregulan la producción de genes, proteínas y enzimas, y además pueden incluir síntomas de fatiga, insomnio, estrés y trastornos del sueño⁴.

Este tipo de cáncer tiene diversos tratamientos, por lo que es importante poder adaptar el más adecuado y al que mejor responda el paciente para poder darle una mejor calidad de vida. Es muy común que el cáncer de colon y recto tengan un tratamiento de manera conjunta o que se agrupen ya que comparten muchas características, por esto mismo, el tratamiento más utilizado para este tipo de cáncer es el 5-fluorouracilo (5-FU) intravenoso o su equivalente vía oral. La identificación de los cambios que se dan solamente en células cancerosas podría contribuir al desarrollo de mejores tratamientos, en especial, cómo se ven afectados ciertos cambios celulares y la respuesta hacia ciertos medicamentos de quimioterapia⁵.

En Costa Rica hay diversas terapias para el cáncer como quimioterapia, terapia hormonal, terapia molecular e inmunoterapia; sin embargo, no encontramos tratamientos que sean cronomodulados. Este último, se basa en la administración del medicamento en dosis seguras, en su momento óptimo de acuerdo con el ciclo circadiano del paciente⁶.

En consecuencia, como hay poca información al respecto en el área de la salud, aún no se pone en práctica la cronofarmacología en los tratamientos del cáncer, por lo tanto, los pacientes desconocen aún más la capacidad de la cronofarmacología y las ventajas que este modelo ofrece, como una mayor eficacia sin el cambio de dosis, lo que disminuye la posibilidad de efectos secundarios que estos tratamientos podrían presentar⁶.

Con base en la problemática anteriormente descrita, nace la necesidad de efectuar este trabajo final de graduación en el cual se pretende analizar los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal. Es por esto que surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué aportes ofrece la cronofarmacología en la terapia del 5-FU, implementada en pacientes con cáncer colorrectal, para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamiento en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Analizar los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal, para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer.
- Describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer.
- Señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana.
- Determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal.
- Generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.

1.4. Justificación

A nivel mundial, el cáncer colorrectal es el tercer tipo más frecuente de cáncer que se diagnostica, se estima que 1,880,725 personas en todo el mundo fueron diagnosticadas con cáncer colorrectal en el año 2020; estos números incluyen 1,148,515 casos de cáncer de colon y 732,210 casos de cáncer de recto. Una persona con un riesgo promedio de contraer cáncer colorrectal tiene aproximadamente 5% de posibilidades de desarrollar cáncer colorrectal; en general, la mayoría de los casos de cáncer colorrectal (alrededor del 95%) se consideran esporádicos, generalmente, se desconocen las causas que provocan el cáncer colorrectal,

mientras que los casos de cáncer colorrectal hereditarios son menos frecuentes (alrededor del 5%) y ocurren cuando las mutaciones o modificaciones genéticas se transmiten dentro de una familia, de generación a generación⁷.

El cáncer colorrectal se origina cuando células sanas del revestimiento interno del colon o del recto tienen una mutación en su ADN y crecen sin control, estas células forman una masa llamada tumor o también pueden ser referidos como pólipos, que puede ser canceroso o benigno. El tumor canceroso es de carácter maligno, lo que significa que este puede hacer metástasis, es decir, crecer y esparcirse a otras partes del cuerpo. El cáncer puede tardar años en desarrollarse y normalmente es consecuencia de factores genéticos y ambientales⁸.

Por otra parte, el ritmo circadiano es importante en los ciclos hormonales, metabólicos y celulares, controlan y regulan la proliferación celular, por lo que la conexión entre el cáncer y los ritmos circadianos se ha estudiado recientemente. Se plantea que el ciclo circadiano puede interactuar con la enfermedad de dos maneras, una sería que una anomalía del ritmo circadiano genere el cáncer, y la segunda que la enfermedad no esté basada en el ritmo circadiano pero este se vea afectado de manera anormal y contribuya a la alteración de otros sistemas del cuerpo, y así genere una predisposición a la enfermedad, de esta forma, podemos decir que los ritmos circadianos se han asociado a la incidencia, progresión y supervivencia del cáncer⁹.

Anteriormente se han realizado diversos estudios clínicos como, por ejemplo, el Hospital Paul Brousse en Francia que es líder en la aplicación de la cronoterapia, allí se han efectuado ensayos clínicos fase III con asignación aleatoria y multicéntricos para el tratamiento cronomodulado del cáncer de colon metastásico. Los estudios tienen relación con los tratamientos convencionales contra el cáncer frente a los cronomodulados, estos han demostrado una necesidad de cambiar una de las más grandes frases en el mundo de la oncología: a mayor toxicidad del tratamiento, mayor eficacia y mayor supervivencia del paciente¹⁰.

De acuerdo con esto, se supone que los molestos y peligrosos efectos secundarios de los tratamientos de quimioterapia convencional son tomados en cuenta como un marcador de

eficacia, cuando en realidad la existencia de efectos secundarios al tratamiento es un indicador de baja eficacia. Sin embargo, con los estudios realizados se muestra otra realidad con este tipo de terapia, cuando se aplica un tratamiento cronomodulado la relación cambia de sentido, cuando se administra un tratamiento a la hora y en la dosis adecuada, podemos reducir los efectos secundarios del tratamiento, lo que podríamos relacionar con una mayor eficacia antitumoral y una mayor supervivencia del paciente¹¹.

Es importante tomar en cuenta que actualmente en Costa Rica no existen investigaciones, que estudien la cronofarmacología en tratamientos contra el cáncer, por esto mismo, se ve reflejada una necesidad para investigar sobre este tema y de esta manera efectuar nuevos conocimientos y aportes a la sociedad, a la Universidad Internacional de las Américas, al Hospital Metropolitano y a compañeros en el área de ciencias de la salud acerca de los aportes que se pueden obtener para su futura aplicación. Así mismo, el presente trabajo puede utilizarse como un instrumento que permita evidenciar los beneficios que pueden presentar los pacientes con cáncer colorrectal de acuerdo a un modelo cronofarmacológico.

1.5. Antecedentes

1.5.1. Antecedentes históricos

Muñoz et al¹², en su estudio de revisión bibliográfica, realizaron una investigación sobre la cronobiología y el cáncer donde la cronobiología es vista como disciplina médica, tanto en estudios experimentales como clínicos, en relación con el tratamiento del cáncer. Esta revisión logra definir los conceptos que agrupan a esta disciplina biológica, así como herramientas metodológicas que se utilizaron para su desarrollo y la difusión de las mismas en la práctica clínica de la oncología. Los resultados obtenidos tanto en estudios preclínicos en animales, como clínicos en humanos, han demostrado documentalmente que hay una estructura de tiempo circadiano, en su comportamiento biológico, que influencia la carcinogénesis y cinética celular de los tejidos normales y cancerosos, como también hay evidencia de diferencias farmacocinéticas de los agentes citotóxicos en función del tiempo de administración.

Ferroils¹³, en el estudio de revisión bibliográfica, realiza una recopilación de diversos estudios hechos antes de 1998 sobre la cronofarmacología oncológica, donde si se confirman las perspectivas existentes, en la cual la administración de quimioterapia en un intervalo de tiempo determinado origina una menor toxicidad y por lo tanto una terapia más segura. Entre los resultados se observa que cada agente antineoplásico posee una hora óptima de administración que depende de una multitud de factores regidos por los ritmos circadianos, sin embargo, uno de los inconvenientes de la cronoterapia es la dificultad para administrar de forma precisa los fármacos, por lo que se necesitan bombas programables multicanal. La menor incidencia de efectos adversos, acompañado de la posibilidad de incrementar la dosis mediante la cronofarmacoterapia, determina la necesidad de realizar un mayor número de ensayos clínicos que puedan terminar de establecer si este tipo de administración implica una mayor efectividad de los fármacos.

Tamosiunas et al¹⁴, en su estudio de revisión bibliográfica, llevaron a cabo una investigación sobre la cronofarmacología, que es un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica, donde hacen énfasis en cómo los ritmos biológicos pueden incidir en la respuesta a los medicamentos y a la terapia (cronofarmacología y cronofarmacoterapia). Dando como resultados que el conocer los períodos de mayor vulnerabilidad o susceptibilidad a agentes externos o a la acción de los medicamentos, puede ayudar a modular los procesos mórbidos de una manera más eficaz y mejorar la relación riesgo/beneficio de los medicamentos utilizados.

Ortiz et al¹⁵, en su estudio de revisión bibliográfica, describen la cronoterapia del cáncer y sus aspectos experimentales, teóricos y clínicos; en donde indican que el sistema de tiempo circadiano controla el ciclo celular, la apoptosis, la bioactivación de fármacos y los mecanismos de transporte y desintoxicación en tejidos sanos. En los resultados obtuvieron que en la clínica se demostró una gran mejora en la tolerabilidad en ensayos aleatorizados internacionales en los que los pacientes con cáncer recibieron el mismo programa de cronoterapia sinusoidal durante 24 horas en comparación con la infusión de velocidad constante o la cronoterapia en el momento incorrecto. Sin embargo, se encontró que el sexo, los antecedentes genéticos y el estilo de vida influyen en la programación óptima de la cronoterapia, por lo que la administración de fármacos circadianos personalizada basada en

modelos tiene como objetivo mejorar conjuntamente la tolerabilidad y la eficacia de los fármacos contra el cáncer en función del sistema de sincronización circadiana de pacientes individuales.

1.5.2. Antecedentes internacionales

Ozturk et al¹⁶, en su revisión bibliográfica, analizan los aspectos moleculares de la farmacología circadiana y relevancia para la cronoterapia del cáncer, con un enfoque en que la tolerabilidad y la eficacia antitumoral de los medicamentos han mejorado considerablemente con la cronoterapia. Los estudios cronobiológicos han sido de gran importancia para determinar el momento más adecuado de la administración de citotóxicos para poder disminuir los efectos secundarios o toxicidad y de esta forma mejorar la eficacia del tratamiento. Los resultados se centran en los mecanismos subyacentes de la farmacología circadiana, es decir, la cronofarmacocinética y la cronofarmacodinamia de los agentes anticancerígenos con los aspectos moleculares y brindan una descripción general de la cronoterapia en el cáncer, además, se puede afirmar que los ensayos clínicos aleatorizados que emplearon cronoterapia para el cáncer son limitados en comparación con otros estudios clínicos.

Bajetta et al¹⁷, en su estudio de fase II, evaluaron la capecitabina en el cáncer de recto de riesgo intermedio a alto de acuerdo con un cronograma específico, combinado con radioterapia adyuvante; el criterio principal de valoración fue la tasa de diarrea de grado 3 a 4 durante la quimiorradiación. La muestra consistió en 51 pacientes con cáncer de recto, todos los casos, excepto uno, fueron evaluados por la seguridad de la TRC. La tasa de diarrea de grado 3 y 4 fue del 14%, se observó proctitis de grado 1 y 2 en 26% de los casos, mientras que cistitis de grado 1 y 2 en 10% de pacientes. Sólo se informaron 2 casos de proctitis y cistitis de grado 3, respectivamente. La fase de TRC fue factible y la completaron 43 (84%) pacientes. Tres pacientes desarrollaron enteritis actínica 60 días después de finalizar el programa de radioterapia. La administración cronomodulada de capecitabina combinada con

radioterapia adyuvante del cáncer de recto es bien tolerada y factible, incluso disminuye la tasa de diarrea en estos pacientes.

Ji et al¹⁸, en su trabajo de revisión bibliográfica, realizaron un informe de estudios clínicos sobre cronoquimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado en China. Recolectaron los datos de 11 estudios clínicos realizados en ese país con el propósito de comparar la diferencia entre la cronoquimioterapia y la quimioterapia tradicional. En los resultados pudieron observar que el grupo que utilizaba cronoquimioterapia tenía mejoría y se disminuyen las tasas de mortalidad en comparación a la terapia tradicional; además, la cronoquimioterapia desarrolla menos efectos secundarios leves, como disminución del recuento de RBC/Hb, WBC y plaquetas, anemia, náuseas y vómitos, diarrea, flebitis y estomatitis, que las tradicionales quimioterapias; por lo tanto, los estudios deben centrarse en la cronoquimioterapia y nuevos regímenes basados en el ritmo circadiano en para alcanzar el equilibrio óptimo entre cronotolerancia y cronoeficacia.

Zou et al¹⁹, en su estudio de metaanálisis, evaluaron 10 estudios que compararon la eficacia y la seguridad de un régimen oral basado en capecitabina (CA) con los de un régimen de infusión continua de 5-fluorouracilo (5-FU) para la quimiorradioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de recto. No hubo diferencias significativas en la tasa de disminución de la estadificación del tumor entre los 2 regímenes y tampoco hubo una diferencia significativa en la respuesta patológica completa o tasas de supervivencia entre los 2 grupos, sin embargo el grupo CA tuvo un mayor número de pacientes que reportaron diarrea y síndrome mano-pie en comparación con el grupo 5-FU, estos datos sugirieron que la CA oral era equivalente a la infusión continua de 5-FU en el entorno curativo del cáncer de recto durante la quimiorradioterapia neoadyuvante.

Genovesi et al²⁰, en su estudio, evaluaron los resultados de supervivencia de los pacientes con cáncer de recto en estadio II-III tratados con radioquimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo y analizaron retrospectivamente el impacto de las variables pronósticas en el control local, la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia por causas específicas. Se seleccionaron un total de 1.338 pacientes, tratados entre 1985-2005 por cáncer de recto localmente avanzado, que fueron sometidos a cirugía y quimiorradiación

postoperatoria basada en 5-fluorouracilo. Se observaron mejores resultados en pacientes con estadio IIA, IIIA, además para la supervivencia específica del cáncer las variables fueron edad > a 65 años, tumores distales y número de ganglios linfáticos extirpados \leq a 12.

1.5.3. Antecedentes nacionales

Young²¹, en el trabajo de revisión bibliográfica, hace un énfasis al cáncer colorrectal, en donde es importante la parte del tratamiento. Este explica que como parte del arsenal terapéutico con el que se cuenta para el manejo del cáncer colorrectal, se ha propuesto el uso de quimioterapia, donde, en pacientes con estadios III o IV con cáncer colorrectal, la quimioterapia disminuye las recidivas y mejoró el pronóstico; principalmente con el uso de 5-fluorouracilo intravenoso o con capecitabina, que es su equivalente, pero en la forma oral. Más recientemente la introducción de otros agentes quimioterapéuticos como el irinotecán y el oxaliplatino han mejorado sustancialmente la sobrevida de aquellos pacientes con cáncer colorrectal. Concluye en que esta es una enfermedad que no tiene que ser sinónimo de muerte inminente, ya que es altamente curable si se descubre en estadios tempranos.

Ramos et al²², en su estudio analizan los posibles beneficios de la quimioterapia de inducción en pacientes diagnosticados con este tumor. Realizaron un análisis retrospectivo de 20 pacientes tratados del año 2010 al 2011, en donde la mediana de seguimiento fue de 69.5 meses. La quimioterapia de inducción se le aplicó al 30% de la población del estudio, utilizaron 5-FU, FOLFOX (5-fluorouracilo+oxaliplatino) y XELOX (capecitabina+oxaliplatino). Como resultado, no hay diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida entre los dos grupos, se demostró un “downstaging” positivo en un 30% de la población estudiada y la ausencia de la recurrencias locales y sistémicas en el 80% de los pacientes.

Rodríguez et al²³, en su revisión bibliográfica, realizan una revisión de pólipos aserrados y cáncer colorrectal, esto debido a la escasa literatura encontrada acerca de este tipo histológico del pólipo y al incremento en la incidencia del carcinoma colorrectal en

nuestro país. En los resultados de la revisión obtuvieron que los pólipos aserrados representan un nuevo reto no solo en la prevención del cáncer de colon sino en la detección de estas lesiones por su riesgo de transformación maligna, describen que aún a nivel mundial están pendientes múltiples estudios, consensos y guías para el manejo de esta entidad, por lo que la actualización en este tipo de pólipos es primordial para todo el personal encargado de la atención en salud a todos los niveles.

Hernandez²⁴, en su trabajo de investigación, efectuó una búsqueda y revisión sistemática de bibliografía mundial relevante al tema de detección de cáncer colorrectal, en donde indica que el cáncer colorrectal constituye un problema de salud pública en Costa Rica, evidenciado por un aumento en su incidencia y mortalidad en la última década. En los resultados se puede observar que la colonoscopia ha demostrado ser el estudio con mayor sensibilidad y especificidad para detección de lesiones premalignas y malignas en etapas tempranas, sin embargo, describen que en nuestro país no se cuenta con los recursos necesarios para desarrollar un programa de detección de cáncer colorrectal y no existen suficientes recursos en la seguridad social para la implementación masiva de la rectosigmoidoscopia o colonoscopia como prueba de detección primaria.

Mora²⁵, en su revisión bibliográfica, hace un análisis de la influencia de la cronofarmacología en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial, el cual analiza los efectos farmacológicos reportados sobre tratamiento antihipertensivo al ser administrado mediante pautas cronoterapéuticas. Los resultados obtenidos fueron que la administración cronoterapéutica de antihipertensivos, cuando el paciente se acuesta por las noches, ejerce un mejor control de la presión arterial y mayor reducción del riesgo cardiovascular que la terapia convencional, en la cual se administran todos los medicamentos en la mañana. Por lo que, la administración de los medicamentos antihipertensivos a la hora de acostarse conlleva a una disminución progresiva de la presión arterial, hecho que disminuye la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares, lo cual aumenta la supervivencia del paciente.

Los antecedentes anteriormente citados evidencian el avance que se ha logrado en el concepto de cronofarmacología en los años anteriores, logran demostrar poco a poco el

progreso que ha obtenido la terapia farmacológica con el 5- FU y cómo busca ajustarse a un perfil específico del paciente haciendo una terapia más individualizada.

Sin embargo, en esta sección de antecedentes no se encontraron investigaciones nacionales en las que se presente información específica sobre la cronofarmacología aplicada en el cáncer colorrectal, por lo tanto, podemos determinar la importancia de esta investigación ya que es pionera en este tema a nivel nacional. Esto ayuda a abrir más puertas sobre la cronofarmacología relacionada con el cáncer y a otras enfermedades no tan estudiadas desde este punto de vista y a motivar a las personas a realizar otras investigaciones innovadoras que permitan ayudar a que los pacientes tengan la posibilidad de una mejor calidad de tratamiento.

CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO

En este apartado se muestran elementos teóricos conceptuales que son indispensables para la adecuada comprensión de la investigación que se presenta. Algunos conceptos clave que se desarrollan son: salud, cáncer y sus elementos constituyentes como el cáncer colorrectal en específico, la terapia y tratamientos disponibles; los ritmos circadianos y su influencia en la farmacología con sus conceptos relacionados como la cronoterapia, cronofarmacología, tratamientos cronomodulados, entre otros que tienen relevancia en esta investigación. Todo esto resulta muy importante para poder entender las recomendaciones que se desean realizar en tratamientos para el cáncer colorrectal.

2.1. Salud humana

De acuerdo con la OMS, el término de salud se define como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”²⁶. Es decir, el concepto de salud no sólo da cuenta de la no aparición de enfermedades o afecciones, sino que va más allá de eso. La idea de salud puede ser explicada como el grado de eficiencia del metabolismo y las funciones de un ser vivo a escala micro (celular) y macro (social).

Así mismo, esta visión de la salud humana requiere que cada persona tenga la conciencia para reconocer la implicación de la actividad diaria en su salud, existen diversos factores que normalmente no se toman en cuenta en la vida cotidiana, esto a nivel físico como mental o social. Por ejemplo, el no descansar lo suficiente, no cuidar la alimentación, el estrés y ansiedad, son acciones que constituyen una actitud ante la vida y no nos damos cuenta que esta puede afectar nuestra salud²⁶.

2.2. Cáncer

Nuestro organismo está compuesto de billones de células que a través del transcurso de la vida crecen y se reproducen de acuerdo con su ciclo celular, luego, cuando una célula ha envejecido o presenta alguna anomalía, esta muere. El cáncer aparece cuando algo sale mal en este proceso, y las células anormales se reproducen y no mueren como debería de

ocurrir. Conforme este proceso sigue ocurriendo de manera descontrolada, las células cancerosas pueden superar el número de las células sanas, haciendo que al cuerpo le resulte difícil funcionar normalmente²⁷.

Sin embargo, todo este proceso de transformación puede no ser un evento crítico en el desarrollo del cáncer; lo más preocupante en la génesis del cáncer es la incapacidad de las células inmunitarias del cuerpo para identificar y destruir las células cancerosas cuando son pocas y recién se están formando. Las personas cuyo sistema inmunitario está suprimido por cualquier factor, incluido el estrés crónico, la vejez, las enfermedades debilitantes crónicas, el uso previo de quimioterapia y el uso excesivo de medicamentos como analgésicos, antibióticos y corticosteroides, tienen un mayor riesgo para la formación del cáncer²⁸.

2.2.1. Estadificación del cáncer

La estadificación de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer²⁹, se refiere a la extensión del cáncer, como el tamaño del tumor y si el cáncer se diseminó. Es importante saber el estadio del cáncer para poder comprender lo siguiente: a) entender la gravedad del cáncer y la probabilidad de supervivencia, b) poder planificar el mejor tratamiento posible y c) identificar estudios clínicos que pueden ser opciones de tratamiento.

Así mismo, el cáncer siempre llevará el nombre del estadio en el momento del diagnóstico, así este empeore o se elimine, es decir, aunque existan cambios con el cáncer, el estadio no va a cambiar, solo se añade a la estadificación inicial. Se puede conocer el estadio del cáncer por medio de radiografías, pruebas de laboratorio y otros procedimientos²⁹.

Existen varios sistemas de estadificación, algunos se usan para muchos cánceres en general como el sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM); otros son para tipos de cáncer en específico. Estos sistemas incluyen información como el lugar en el cuerpo donde se formó el tumor, tamaño del mismo, si el cáncer se diseminó a los ganglios linfáticos cercanos o si el cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo²⁹.

Hay tres momentos donde se realiza la estadificación del cáncer y se especifican antes de la categoría TNM³⁰:

- 1. Estadificación clínica:** esta se realiza antes de que se empiece cualquier tratamiento. Se utiliza la información de exámenes físicos, antecedentes médicos y cualquier radiografía, imagen, exploración o prueba de diagnóstico a la que se haya sometido el paciente; de igual manera, se utiliza el resultado de cualquier biopsia que se haya realizado del cáncer, ganglios linfáticos o de otro tejido. Esta se indica con una “c” minúscula³⁰.
- 2. Estadificación patológica:** la estadificación patológica se basa en la misma información anterior, pero se le suma cualquier información nueva que se obtenga durante una cirugía, si esta fue el primer tratamiento contra el cáncer. Esta se señala con una “p” minúscula³⁰.
- 3. Estadificación postoperatoria:** esta estadificación se utiliza en casos en donde la cirugía no fue el primer tratamiento, si no que se administraron otros tratamientos como la radioterapia o tratamientos farmacológicos como la quimioterapia, inmunoterapia o terapia hormonal. Estos se pueden utilizar antes de pensar en una cirugía para reducir el tumor y hacer más sencilla la cirugía. Esta se indica con una “y” minúscula³⁰.

La estadificación clínica es la más importante para poder planificar el tratamiento inicial del paciente, sin embargo, la estadificación patológica o postoperatoria revela más información. Una vez determinada esta estadificación se utiliza el sistema TNM³⁰.

Los oncólogos utilizan el sistema TNM para la mayoría de tipos de cáncer. Este sistema utiliza letras y números donde sus mismas siglas ayudan a facilitar la comprensión, para describir el tumor se utiliza la letra T; para los ganglios linfáticos (nodos), la letra N y; si el cáncer se ha diseminado o tiene metástasis, la letra M; estas se desarrollarán a continuación³⁰:

Tumor (T): la letra T y el número que le sigue describen el tumor por el tamaño, si entra en otros tejidos u órganos de la misma zona y su ubicación. La letra T va seguida de

una letra, un número o una combinación de letras para proporcionar información adicional sobre el tumor. Las diferentes letras y números que pueden verse incluyen las siguientes³⁰:

- TX significa que no hay información sobre el tumor o que no se puede medir.
- T0 significa que no hay evidencia de un tumor.
- Tis se refiere a un tumor “in situ”. Esto significa que el tumor solo se encuentra en las células donde comenzó. No se diseminó a ningún tejido circundante.
- T1-T4 describe el tamaño y la ubicación del tumor, en una escala de 1 a 4. Un tumor más grande o un tumor que haya crecido más profundamente en el tejido adyacente obtendrá un número más alto.

El estadio T en algunos tipos de cáncer, se puede separar en subcategorías para poder ofrecer más detalles; con una letra minúscula como “a” o “b”. También se puede utilizar una “m” minúscula para mostrar que hay múltiples tumores³⁰.

Ganglio (node, N): la letra N y el número que le sigue describen si el cáncer afectó los ganglios linfáticos y si hay una respuesta positiva, ayuda a saber específicamente a cuáles y a cuántos. Estos son órganos pequeños con forma ovalada que ayudan a combatir las infecciones en el cuerpo; son un punto frecuente en donde el cáncer se disemina por primera vez³⁰.

Los ganglios linfáticos cercanos al sitio donde se originó el cáncer se llaman ganglios linfáticos regionales y los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes. Esta categoría solo abarca los ganglios linfáticos cercanos al cáncer; después de la letra N, habrá un número de 0 a 3. N0 significa que no hay ganglios linfáticos con cáncer y en otros casos, cuantos más ganglios linfáticos tengan cáncer, más alto será el número³⁰.

Metástasis (M): la letra M y el número que le sigue describen si el cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo, de ser así, a que parte y en qué medida. Si el cáncer no se diseminó, el estadio es M0. Si el cáncer se diseminó a otras partes del cuerpo, el estadio es M1³⁰.

El sistema TNM ayuda a describir el cáncer en gran detalle, pero para muchos tipos de cáncer, las combinaciones de TNM se agrupan en cinco estadios más generales (Véase figura 1).

Figura 1. Estadios y sus agrupaciones con su respectiva definición

Estadio	Lo que significa
Estadio 0	Hay células anormales pero no se diseminaron al tejido cercano. Este estadio también se llama <i>carcinoma in situ</i> (CIS). El CIS no es cáncer, pero podría volverse canceroso.
Estadio I, estadio II y estadio III (también se usa: estadio 1, estadio 2 y estadio 3)	Hay cáncer. Mientras más alto es el número, más grande es el tumor canceroso y más extendido está en los tejidos cercanos.
Estadio IV (también se usa: estadio 4)	El cáncer se diseminó a otras partes distantes (lejanas) del cuerpo.

Fuente: Instituto Nacional del Cáncer²⁹.

Como se logra observar, entre más alto es el número se puede decir que más avanzado es el cáncer, además, es frecuente el uso de letras y números después del primer número para describir más detalles del cáncer.

Así mismo, si el cáncer vuelve aparecer o se elimina, este se puede reestadificar. La manera en que se interpreta este nuevo estadio se especifica con una “r” minúscula, como, por ejemplo, rN1; lo que significa la reestadificación de los ganglios linfáticos. Normalmente, se realizan de nuevo las mismas pruebas que se realizaron anteriormente cuando el cáncer se diagnosticó por primera vez, después de obtener los resultados, el oncólogo puede asignarle al cáncer una reestadificación o un “estadio r”³⁰.

2.3. El cáncer y el ciclo celular

El cáncer es una enfermedad de división celular incontrolada, su desarrollo y progresión normalmente están vinculados a una serie de cambios en la actividad de los reguladores del ciclo celular³¹.

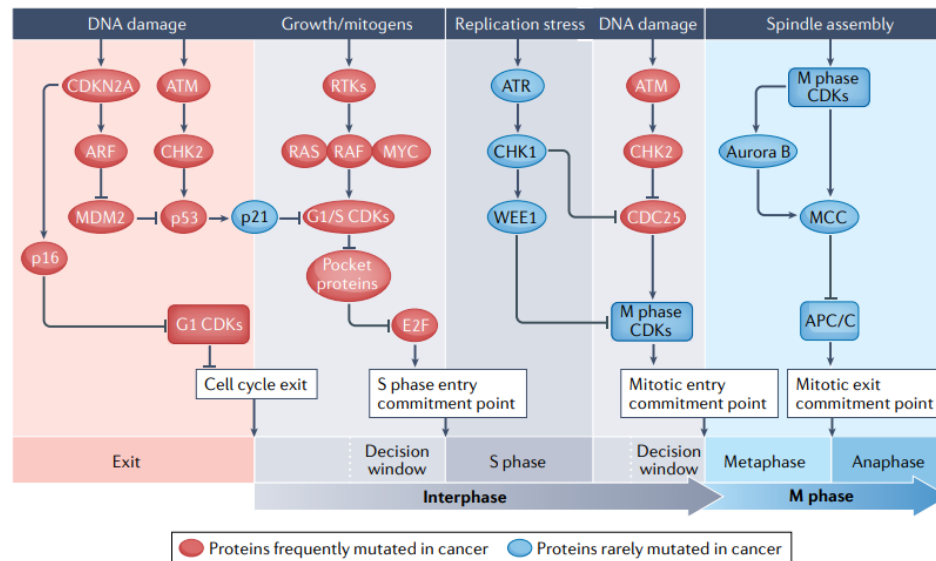
Estos reguladores como, por ejemplo, los inhibidores del ciclo celular evitan que las células se dividan cuando las condiciones no son las adecuadas, por lo tanto, si hay una reducción de esta actividad se puede generar el cáncer; de igual forma, los reguladores positivos como los de la división celular, pueden promover el cáncer si son muy activos. En muchos casos, estas alteraciones en la actividad se deben a mutaciones en los genes que codifican proteínas reguladoras del ciclo celular³¹.

Las células cancerosas se comportan de manera muy distinta a las células normales del cuerpo, muchas de esas diferencias están relacionadas con el comportamiento de la división celular. Un ejemplo de esto es el proceso en el cual las células cancerosas se pueden multiplicar en un cultivo sin necesidad de adicionar factores de crecimiento o señales que estimulen su crecimiento, mientras que, las células normales necesitan factores de crecimiento para poder reproducirse en el cultivo³².

De igual forma, las células de cáncer también omiten las señales para poder detener su división, lo que genera una división descontrolada y que por ende estas se encimen sobre otras en capas abultadas y crean el tumor, demostrando así la enzima telomerasa. Así mismo, podemos observar la "inmortalidad replicativa", este término se utiliza para expresar que estas células cancerosas pueden dividirse mucho más que una célula somática normal³².

Estas diferencias entre las células normales y las cancerosas ayudan a estas a crecer, dividirse y formar tumores. Existen varias etapas en las cuales las células cancerosas generan la capacidad de invadir otras partes del cuerpo, promover el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y no experimentan muerte celular programada; estos puntos se detallarán a continuación.

Figura 2. Vías de señalización clave implicadas en el control del ciclo celular y el cáncer



Fuente: Matthews, Bertoli y de Bruin³³.

2.3.1. Desarrollo del cáncer

Las células normales no se parecen en ningún aspecto a las células cancerosas, estas tienen diversos mecanismos para frenar la división celular, reconstruir los daños en el ADN y así bloquear el desarrollo del cáncer; sin embargo, pueden sufrir diversas alteraciones que sufren algunos genes y modifican el ADN. Por consiguiente, la gran mayoría de los cánceres surgen cuando las células consiguen una serie de mutaciones que hacen que se reproduzcan velozmente, eviten controles de división internos y externos, y eviten la muerte celular programada³⁴.

Este proceso conlleva varios pasos para lograr el desarrollo del cáncer, conforme las células presentan más anomalías estas logran obtener más habilidades, como la facilidad de secretar factores de crecimiento y enzimas digestivas. En consecuencia, las células siguen con su división, y afectan de esta manera a las células normales que se localizan alrededor, reduciendo así el rendimiento del órgano perjudicado³⁴.

Además, debemos tomar en cuenta que, aunque es más difícil, las células cancerígenas también pueden morir, por lo cual pueden pasar varios años hasta que un tumor crezca lo suficiente como para ser visible y que se manifieste. Puede que cada tipo de cáncer se desarrolle de manera única, no obstante, todas las variedades son iguales en algunas características generales en cuanto a su formación³⁴.

2.3.2. Etapas de la carcinogénesis

Los cánceres pueden actuar en una o en las tres etapas de la carcinogénesis que son: a) iniciación, b) promoción y c) progresión. A continuación, se abarca con más detalle cada una de estas etapas³⁵:

- a) **Iniciación:** esta etapa sucede a nivel del genoma y, si los iniciadores no logran interactuar con el ADN, suceden ciertas reacciones en las cuales las cualidades electrofílicas se realizan por medio de algunas enzimas metabólicas que ocasionan modificaciones en el ADN. Existen varios iniciadores que actúan en esta primera etapa y pueden ser físicos, químicos o virales³⁵.

Los carcinógenos físicos están conformados por las radiaciones que perjudican, ionizando las bases, bajando el rendimiento del gen de la proteína p53, generando estímulos en las citoquinas como la IL 1 y 6, haciendo su acción como factores de crecimiento, entre otros; las fuentes radiantes pueden surgir de la metodología diagnóstica o terapéutica, así como, por la exposición de rayos solares de forma continua³⁵.

Los carcinógenos químicos tienen como objetivo al nitrógeno de la guanina (alquilantes, aminas aromáticas, nitrosaminas y grasas poliinsaturadas) y hacen que se produzcan mutaciones irreversibles. Algunos ejemplos son la aflatoxina, considerada oncogénica para la célula hepática, como también se consideran efectos genotóxicos a los compuestos policlorados que se encuentran en insecticidas y plaguicidas, así como diversos productos de manufactura de materiales eléctricos y plásticos, formando parte de los contaminantes ambientales que alcanzan a los seres vivos a través del aire, agua y alimentos³⁵.

Los carcinógenos virales se ejercen introduciendo sus mismas oncoproteínas al genoma de la célula afectada, con lo que esta misma modificará su código normal por el que se impone. Ejemplos de este caso son el virus del papiloma humano, el de Epstein Bar y de la Hepatitis B y C. Estos oncogenes se ubican normalmente en las proximidades de proto-oncogenes o de genes supresores³⁵.

- b) **Promoción:** el promotor ejerce los efectos de las mutaciones provocadas por la exposición previa de los iniciadores, dando origen a la propagación de células nuevas con esta mutación; la promoción representa la etapa de crecimiento tisular con la formación del tumor. Intervienen los factores de crecimiento y los receptores a estos mismos, así mismo, la angiogénesis y degradación de las matrices extracelulares³⁵.

Los promotores se pueden incluir dentro de dos categorías generales: los promotores que interactúan con ciertos receptores celulares o los promotores que alteran la expresión genética sin la presencia de un receptor. Los promotores en general, normalmente tienen una estructura específica que se integra con un tipo en específico de tejido al entrar en contacto con los receptores de la superficie celular³⁵.

Los factores de crecimiento (FC), son péptidos originados por las mismas células o por las vecinas y funcionan como facilitadores de la mitosis, al añadir en la fase S algunas células que se encuentran en fase G₀ o G₁ prolongada. Estos FC se crean en una célula y luego pasan al espacio intercelular, donde producen sus acciones sobre las células de alrededor. Los primeros FC en ser encontrados fueron el de crecimiento neuronal (NGF) y el epidérmico (EGF), a los que se añadieron muchos otros, entre ellos el derivado de plaquetas (PDGF), el de hepatocitos (HGF), el de crecimiento de fibroblastos (FGF) el estimulante de crecimiento de colonias y el símil insulina IGF-1³⁵.

Los receptores de membrana son compuestos glucoproteicos que se adhieren a los factores de crecimiento y emiten los mensajes proliferativos por medio de sus conexiones transmembrana; puede pasar que por la sobreexpresión de estos receptores se pueden volver autoinducibles, es decir, que se mantienen en acción permanente en ausencia del FC. Existen algunas citocinas que son el resultado de diferentes tipos de células, pueden ejercer efectos

inhibitorios de la proliferación como es el caso del factor TGF beta, del interferón y del TNF o factor de necrosis tumoral que antagonizan a los FC³⁵.

- c) **Progresión:** se refiere a la transformación de un tumor benigno a un neoplasma y a un tumor maligno, es decir, implica la capacidad de poder invadir a tejidos vecinos o que estén lejanos. Esta capacidad está codificada también en los genes con distintos cambios estructurales y funcionales. Las células normales permiten la transmisión de señales de una a otra, así mismo, no pueden atravesar la membrana basal y tampoco tienen la capacidad de meterse a los capilares sanguíneos o linfáticos³⁵.

2.3.3. Etapas del desarrollo del tumor

No todas las modificaciones en los tejidos del cuerpo son cancerosas, sin embargo, sin tratamiento algunos cambios en los tejidos se podrían volver cancerosos. A continuación, se incluyen ejemplos de cambios no cancerosos en los tejidos, que se vigilan porque podrían convertirse en cáncer³⁶:

Hiperplasia: la célula mutada se divide de una manera más rápida lo que hace que se acumulen demasiadas células, estas se ven normales al observarse en microscopio, sin embargo, el riesgo aumenta por la cantidad excesiva que se produce. Hay varias causas de hiperplasia, como la irritación crónica³⁶.

Displasia: en la displasia también se lleva a cabo un crecimiento exponencial de células, sin embargo, acá las células se ven anormales y cambian la estructura del tejido. Este tipo de cambio es más peligroso ya que, entre más anormales se vean las células y el tejido, es más probable que se convierta en cáncer. Un ejemplo de displasia es el nevo displásico, un tipo de lunar anormal que aparece en la piel, aunque en la mayoría de los casos no ocurre, a veces el nevo displásico se convierte en melanoma, un tipo de cáncer de piel³⁶.

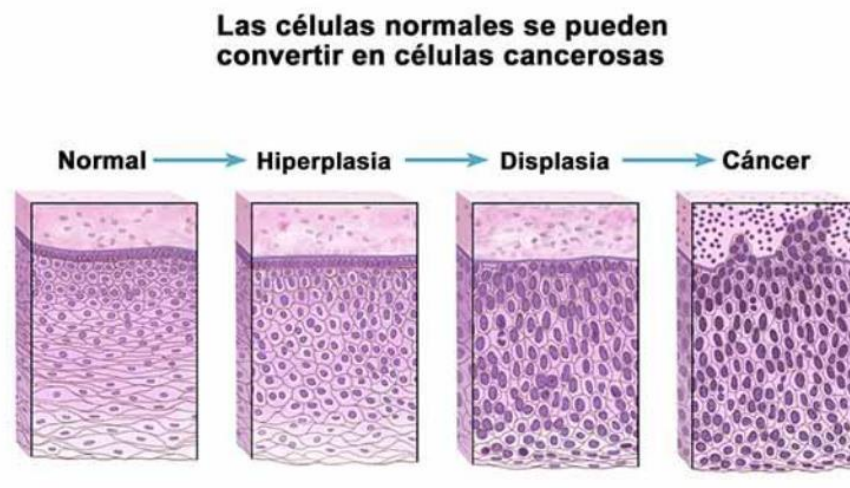
Carcinoma *in situ*: esta es una enfermedad avanzada localizada, las células y los tejidos se observan con una apariencia aún más anormal; a veces se llama cáncer en estadio

0, pero no es un cáncer, ya que las células anormales no se diseminan al tejido cercano como ocurre con las células cancerosas. Estas células suelen regresar su proceso de diferenciación y se vuelven más primitivas con respecto a sus capacidades. Este tipo se trata mediante cirugía ya que es posible que se convierta en cáncer³⁶.

Cáncer (Tumores malignos): este tipo de tumor tiene la capacidad de invadir a tejidos vecinos y/o invadir áreas fuera del sitio de origen (metastatizar). Estos son los más peligrosos y forman parte de un gran porcentaje de las causas de mortalidad³⁶.

A pesar de todo, algunos tumores no evolucionan al punto de invadir tejidos distantes. Estos tumores se conocen como benignos, ya que no salen de su sitio de origen y no se consideran cancerígenos, sin embargo, cuando tienen un tamaño voluminoso pueden presionar órganos y causar problemas³⁶.

Figura 3. Procesos del desarrollo de tumores



Fuente: Instituto Nacional del Cáncer³⁶.

2.3.4. Los reguladores del ciclo celular y el cáncer

Varios cánceres involucran distintos tipos de mutaciones y cada tumor individual tiene una serie de alteraciones genéticas únicas, sin embargo, las mutaciones de dos tipos de reguladores del ciclo celular pueden promover la evolución del cáncer. Los reguladores positivos pueden sobreactivarse (oncogenes), mientras que los reguladores negativos pueden inactivarse (supresores tumorales)³⁷.

2.3.4.1. Oncogenes

En una célula normal existen formas que aún no mutan llamadas protooncogenes, estas son reguladores claves de procesos biológicos. Las modificaciones en estos genes influyen en el control de su comportamiento o en la forma en que se estructuran sus proteínas codificadas; pueden aparecer formas sobreactivas que promueven el cáncer, estos son llamados oncogenes. Por medio de este proceso, podemos observar que un protooncogén normal puede transformarse en un oncogén si muta en una forma que incrementa su actividad³⁷.

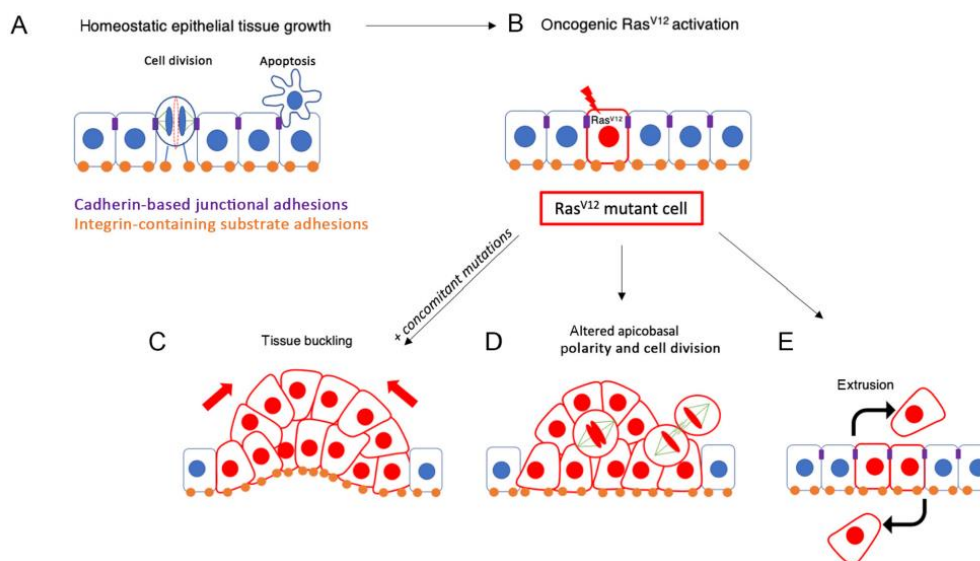
Existen dos tipos de mutaciones físicas que dan lugar a la activación de protooncogenes: la que se da en diferencias en la estructura de la proteína codificada y las que provocan la desregulación de la expresión de la proteína. La primera incluye mutaciones puntuales de protooncogenes RAS y translocaciones cromosómicas que generan genes híbridos, como la translocación Filadelfia (BRC-ABL); mientras que el aumento de la expresión se realiza en los tumores humanos por medio de la amplificación de genes o la translocación de cromosomas como los que se encuentran en el gen MYC bajo el control de las secuencias potenciadoras de inmunoglobulinas³⁷.

El RAS normal se activa cuando los factores de crecimiento se enlazan a los receptores de factores de crecimiento. Cuando este se activa, RAS se modifica a su forma unida a GTP y libera una vía de señalización que lleva a cabo la división y proliferación celular, luego RAS normal cambia el GTP por GDP y vuelve a su estado inactivo hasta que la célula perciba más señales³⁸.

La forma oncogénica de RAS incomunica permanentemente en su forma activa enlazada a GTP, esta proteína activa una vía de señalización que dirige al crecimiento y proliferación, incluso cuando no están presentes los factores de crecimiento. Diversas proteínas que transmiten señales del factor de crecimiento son codificadas por protooncogenes, estas conducen la evolución del ciclo celular exclusivamente cuando están disponibles los FC; sin embargo, si una de estas proteínas se vuelve sobreactiva por medio de la mutación, puede transmitir señales aun cuando no hay FC³⁸.

En las células cancerosas normalmente se encuentran las formas sobreactivas de estas proteínas. RAS es una proteína G, es decir, se alterna entre una forma inactiva que está fijada a la molécula de GDP y una forma activa que está fijada a la molécula parecida, GTP. Al tener mutaciones que generan cáncer, se realizan muchos cambios en la estructura de RAS, donde esta ya no puede cambiar su forma inactiva o lo hace muy lentamente, lo que deja de esta forma a la proteína de manera fija en el estado de "encendido"³⁸.

Figura 4. Las alteraciones impulsadas por RAS en las propiedades mecánicas de las células impulsan la transformación del tejido.

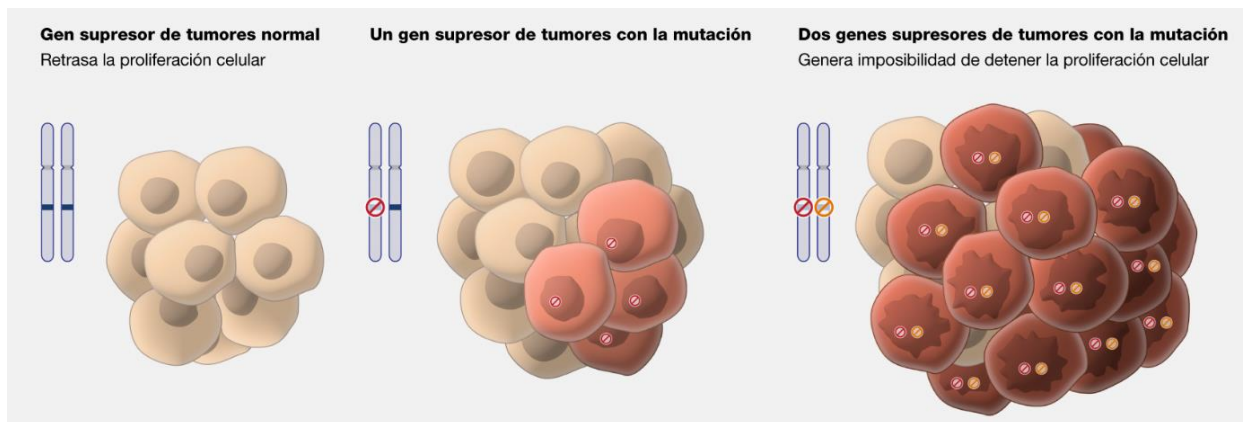


Fuente: Nyga, Ganguli, Matthews y Baum³⁸.

2.3.4.2. Supresores tumorales

Existen genes que comúnmente bloquean la progresión del ciclo celular, estos son conocidos como supresores tumorales; evitan la formación de tumores cancerosos cuando trabajan correctamente, pero cuando mutan no funcionan y pueden crearse los tumores³⁹.

Figura 5. Gen supresor tumoral normal vs gen supresor tumoral con mutación.



Fuente: National Human Genome Research Institute³⁹.

El supresor de tumor más importante es la proteína tumoral p53, esta desempeña un papel decisivo en la respuesta celular al daño de ADN. Esta proteína se descubrió por primera vez en 1979 por medio de su asociación con el antígeno T grande del virus simio 40 (SV-40) en células cancerosas que fueron transformadas viralmente y desde entonces se puede decir que es el gen más mutado en cánceres humanos⁴⁰.

Esta proteína hace su trabajo principalmente en el punto de control G (controla la transición de G1 a S), acá bloquea la progresión del ciclo celular en respuesta al ADN dañado y ejerce un fuerte efecto supresor en tumores ya previamente establecidos con deficiencia de

TP53. La inactivación de la vía TP53 puede acelerar notablemente el desarrollo de tumores que son estimulados por oncogenes⁴⁰.

Cuando se notifica que el ADN de una célula está dañado, una proteína envía señales y activa el p53, esta frena el ciclo celular en el punto de control G1 al activar la producción de un inhibidor del ciclo celular. Dicha inactivación ayuda a tener más tiempo para la reparación del ADN que también depende del p53, ya que su segundo trabajo es activar las enzimas de reparación del ADN; si se logra reparar el daño, p53 va a liberar la célula haciendo que continúe a través del ciclo celular. Si no se puede arreglar el daño, p53 va a activar la apoptosis para que el ADN dañado no sea heredado⁴⁰.

Cuando p53 es no funcional, no puede unirse al ADN, por lo tanto, una célula con el ADN dañado procede a realizar la división celular y posiblemente las células hijas de tal división van a heredar las mutaciones debido a que el ADN no fue reparado. A lo largo del tiempo, las células que tienen p53 defectuoso tienden a acumular las mutaciones y hacen que algunas puedan transformar protooncogenes en oncogenes o inactivan otros supresores tumorales⁴⁰.

Esto representa una ventaja para el desarrollo del cáncer, ya que se bloquea a las células de respuestas intrínsecas supresoras de tumores, como la senescencia y la apoptosis. Al retener solo la proteína mutante de p53 (mutp53) se puede modificar el transcriptoma y el proteoma de la célula tumoral, lo que fomenta la proliferación y supervivencia de células cancerosas, también promueve la invasión, migración, metástasis y la quimiorresistencia⁴¹.

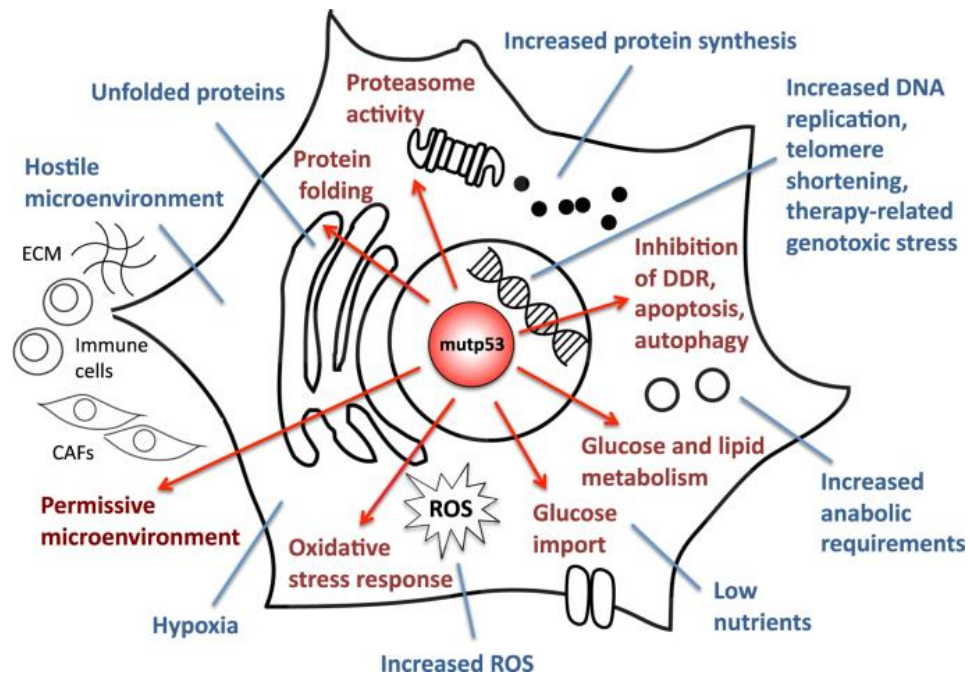
Así mismo, parte del desempeño de p53 implica la capacidad para ayudar a la célula a adaptarse y sobrevivir a condiciones de estrés leve, incluido el estrés oxidativo y metabólico. Sin embargo, mutp53 logra establecerse y activarse en respuesta a las condiciones de estrés relacionado al tumor, de manera parecida a la p53⁴¹.

De acuerdo con esta relación, la evidencia de que mutp53 puede facilitar a las células cancerosas la capacidad de hacer frente a las dificultades que se originaron durante la tumorigénesis, incluido el daño del ADN relacionado con la hiperproliferación, el estrés

oxidativo y proteotóxico, las fluctuaciones de nutrientes, las limitaciones físicas, las señales estromales y la anti- respuesta inmune tumoral⁴¹.

Además, las mutaciones de p53 en la línea germinal son la causa principal del síndrome de Li-Fraumeni, este síndrome es una rara predisposición familiar al cáncer. Estos pacientes suelen desarrollar cáncer antes de los 45 años y se presenta con mayor frecuencia como un sarcoma óseo o de tejidos blandos, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma de la corteza suprarrenal o leucemia⁴⁰.

Figura 6. Actividad de mutp53.



Fuente: Mantovani, Collavin y Del Sal⁴¹.

2.3.5. Metabolismo del cáncer

El metabolismo de una célula normal se conforma de la respiración celular, que describe una serie de pasos que las células utilizan para descomponer azúcares y químicos para así extraer la energía que necesitamos para funcionar. La energía (ATP) se guarda en los enlaces de glucosa y cuando descomponemos glucosa, esa energía se desprende⁴².

En distintos pasos, el glucólisis descompone glucosa en moléculas pequeñas llamada piruvato y de piruvato a acetil CoA por medio del piruvato deshidrogenasa (PDH). Después siguen su descomposición haciendo que el acetil CoA ingrese al ciclo de Krebs para su oxidación y posteriormente generar ATP. Luego, en el último paso se realiza la fosforilación oxidativa, en donde es necesario el oxígeno y se producen cantidades grandes de ATP⁴².

La característica principal que se encuentra en los diferentes tipos de tumor, se puede recalcar que son grandes quemadores de moléculas enteras de azúcar, por lo tanto, son grandes disipadores de energía y, por consecuencia, repiten la glucólisis y no completan el paso de fosforilación oxidativa. Se pueden destacar dos modificaciones que realizan: a) absorben grandes cantidades de azúcar que son principalmente glucosa para mantener la producción de energía y b) consumen grandes cantidades de aminoácidos para mantener la producción de biomasa⁴³.

El exceso de producción de piruvato en las células tumorales es tan grande que satura la capacidad mitocondrial, de modo que la mayor parte de este piruvato es convertido en lactato en el citosol y secretado fuera de la célula. Este proceso se conoce como “fermentación aeróbica” y fue observado por primera vez por el investigador alemán Otto Warburg, por eso también se conoce como “Efecto Warburg”⁴³.

El efecto Warburg refleja el resultado de una actividad glucolítica que excede la capacidad de la mitocondria; a través de este efecto se produce el lactato que ayuda a acidificar el microambiente tumoral y permite aumentar la producción de ATP en la célula, aunque no es tan eficiente⁴³.

El consumo excesivo de aminoácidos por parte del tumor tiene como máximo objetivo el aminoácido glutamina, siendo este el más abundante de nuestra sangre. La glutamina es escogida por la célula tumoral como una de las principales entradas de nutrientes, tanto desde el punto de vista energético, como desde la disponibilidad de biomasa. El investigador americano Harry Eagle fue el que observó por primera vez en 1955, que las células tumorales consumen hasta 10 veces más glutamina que cualquier otro aminoácido; incluso es tan grande el consumo de determinados tumores, que algunas células acaban desarrollando una adicción por la glutamina⁴³.

Por medio de un proceso bioquímico llamado glutaminólisis se metaboliza la glutamina, para poder generar oxoglutarato. Este compuesto entra en el Ciclo de Krebs, y es esencial para el mantenimiento de la producción de ATP por parte de la célula proliferativa. Además, la glutamina sirve para la creación de otros aminoácidos no esenciales que necesita la célula tumoral para su crecimiento, tales como glutamato, prolina, arginina y alanina⁴³.

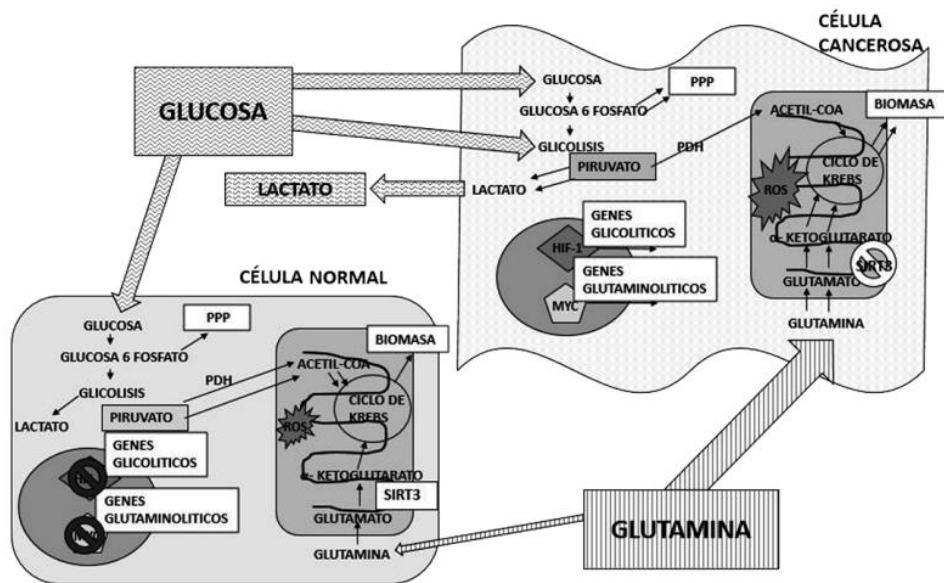
No obstante, la alteración del metabolismo tumoral no solo afecta a la síntesis de energía y biomasa, también tiene importantes respuestas en el control de la señalización celular en las células cancerosas. De igual forma, la alteración del metabolismo energético de la glucosa en el tumor afecta directamente a la activación de la proteína AMPK, un sensor bioenergético celular predeterminado. Así mismo, el metabolismo tumoral, más que satisfacer las necesidades nutricionales de la célula proliferativa, se convierte en un mecanismo clave en la desregulación del control del crecimiento celular, paso necesario para el desarrollo del cáncer⁴³.

Otra característica del metabolismo tumoral son las fluctuaciones de oxígeno, al incrementar la proliferación de células cancerígenas la formación de vasos se ve implicado, lo que conduce a una disminución de oxigenación local, ya que el crecimiento se ve limitado a una región de aproximadamente 10 células a partir de un vaso sanguíneo, lo que provoca una lejanía de las células con los vasos⁴⁴.

Este déficit de oxígeno hace que los factores inducibles por hipoxia (HIF-1) activen su respuesta a la insuficiencia de oxígeno y controlen así la expresión de gran cantidad de genes, entre ellos los que controlan el desarrollo de vasos sanguíneos, transportadores de glucosa y enzimas glucolíticas o factores de supervivencia tumoral. Estos factores son indispensables para poder mantener la homeostasis del oxígeno en la célula y para la adaptación a niveles bajos de oxígeno⁴⁴.

Como resultado, conocer los mecanismos por los que el metabolismo tumoral se encuentra alterado en el cáncer, así como explicar la conexión bioquímica entre el metabolismo y la señalización celular son pasos importantes para poder proponer y validar terapias encaminadas a atacar específicamente dichos mecanismos en cada tipo tumoral. Esto nos llevaría a una medicina personalizada en la que podamos proponer terapias efectivas y específicas.

Figura 7. Comparación del metabolismo de una célula normal vs célula cancerosa.



Fuente: Bórquez, Montesa y Díaz⁴².

2.3.6. Apoptosis

En las células normales existe un balance entre la síntesis de células nuevas mediante la división celular y la muerte de ellas mismas cuando están más viejas a través de la muerte programada. La muerte celular es un proceso regulado al igual que la división celular y sucede por medio de un proceso programado conocido como la apoptosis, este proceso destruye la célula y como resultado se fragmenta, donde un fagocito luego recoge y se deshace de estos fragmentos celulares.⁴⁵.

La apoptosis es un fenómeno biológico, permanente, dinámico e interactivo. Algunos eventos biológicos que liberan la apoptosis son las señales extracelulares, pérdida de factores de crecimiento, disminución en los niveles de oxígeno y la radiación. Y entre las señales intracelulares se encuentra el ADN dañado, la quimioterapia como resultado de daño generado por la administración de fármacos y el mal funcionamiento de los telómeros y la infección por virus⁴⁵.

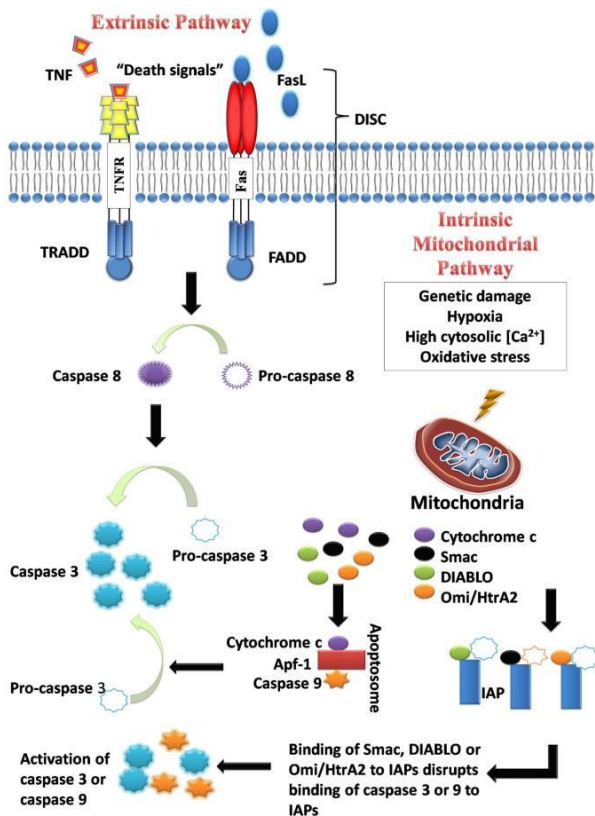
Se conocen dos fases en la apoptosis: 1) fase de iniciación y 2) fase de ejecución, estas se comprenderán con más detalle a continuación:

- 1) **Fase de iniciación:** esta incluye proteínas con distintas funciones y se pueden encontrar de manera intrínseca y extrínseca. Esta primera fase ocurre fisiológicamente durante la morfogénesis, la renovación tisular y la regulación del sistema inmunitario⁴⁵.

Vía extrínseca o mediada por receptores: los participantes del receptor del factor necrosis tumoral (TNF) de proteínas transmembrana regulan la vía extrínseca; la estructura de los receptores TNF incluyen una región de 80 aminoácidos llamada el “dominio de la muerte”. Esta región ejerce un papel de gran valor en la transmisión de señales que inducen a la muerte celular a través de la membrana celular. Dentro de la célula, se desencadena una secuencia de reacciones proteicas, al final de estas vías metabólicas, la caspasa iniciadora (la caspasa 8) se activa, y da paso a la fase de ejecución⁴⁶.

Vía intrínseca o mitocondrial: las pertenecientes a la familia de proteínas Bcl-2 inspeccionan la vía metabólica intrínseca de la apoptosis; de momento se han identificado 25 proteínas que pertenecen a esta categoría. Estas son capaces de activar la apoptosis y de inhibirla, estos niveles de proteínas se encuentran adecuadamente equilibrados. Las proteínas BH3 detectan señales intrínsecas que estimulan la apoptosis, estas señales se envían a la membrana de la mitocondria y activan las proteínas pro-apoptóticas Bax o Bak, o bloquean la actividad de proteínas anti-apoptóticas. Al estar activadas, se enlazan y provocan que la membrana externa de la mitocondria se haga más permeable, donde se obtiene como resultado que el factor pro-apoptótico crucial citocromo C penetre el complejo “apoptosoma” y que enseguida active una serie de caspasas, lo que causa la eliminación celular⁴⁶.

Figura 8. Las vías intrínseca y extrínseca de la apoptosis.



Fuente: Wong⁴⁶.

Perforina/Granzima: existe una excepción en la cual los linfocitos citotóxicos T, una clase de células inmunes, son las que inician la apoptosis. Esto sucede cuando los linfocitos expulsan una proteína llamada perforina en conjunto con otras partículas pequeñas que contienen enzimas especializadas. La perforina genera agujeros en la membrana plasmática de las células y es el blanco para que las moléculas adicionales puedan entrar al interior de la misma; luego de ingresar a la célula, las enzimas se desprenden (granzimas A y B) y activan la vía metabólica de ejecución⁴⁶.

2) **Fase de Ejecución:** las vías previamente vistas, estimulan la fase de ejecución. Durante esta fase, existe un tipo de enzimas que fragmentan proteínas llamadas caspasas, estas conducen la célula directamente a su muerte. Las caspasas esenciales de esta fase son las caspasas 3,6 y 7; estas están presentes en cantidades letales dentro de cada célula, pero solo se activan a través del proceso de iniciación. La caspasa 3 se considera la más importante porque puede generar daños en el ADN y en la cromatina, reorganizar el citoesqueleto e inhibir el transporte intracelular, la división celular y la señal de traducción⁴⁷.

Una vez activadas, las caspasas dan inicio a la ejecución donde esta procede sin interrupciones y garantiza la muerte celular; los fragmentos celulares que se producen en la etapa final de la apoptosis se reorganizan velozmente, se envuelven y digieren mediante un grupo de macrófagos o células epiteliales circundantes⁴⁷.

La apoptosis juega un papel muy importante para poder prevenir el desarrollo del cáncer, ya que este proceso ayuda a eliminar cualquier célula que se encuentre deficiente; si la apoptosis no ocurre, estas células que están dañadas pueden sobrevivir y transformarse en células cancerígenas. Si una célula cancerígena se propaga hacia otra parte del cuerpo, debe ser capaz de sobrevivir en la sangre y en los sistemas linfáticos y de invadir tejido extraño, además las células normales pueden autodestruirse cuando no están en contacto con otras células o con la matriz extracelular⁴⁷.

Los fármacos quimioterapéuticos y la radioterapia funcionan al exigir la apoptosis en el interior de las células cancerígenas, ya que hace que se desencadenen señales de muerte, y producir daños en el ADN o presiones en la célula. En una célula cancerígena, aunque las

proteínas BH3 que se forman suelen acumularse, sus efectos no son tan fuertes como para equilibrar el exceso de la proteína Bcl-2 anti-apoptóticas⁴⁸.

Los medicamentos que intentan igualar los mecanismos de las proteínas BH3 pueden aumentar los estímulos de destrucción, impulsando así a las vías intrínsecas con fines de actuar con la apoptosis. Hay diversos medicamentos que se encuentran en marcha cuyo blanco es atacar directamente a las proteínas Bcl-2, a los inhibidores de la apoptosis, además de restaurar las funciones pro-apoptóticas de moléculas como las caspasas o la proteína p53⁴⁸.

2.3.7. Angiogénesis

Las células necesitan una fuente regular de oxígeno y nutrientes como lo es la glucosa; adquieren sus nutrientes a través de la sangre ya que estos son bombeados a lo largo del cuerpo por medio del sistema circulatorio. Cuando están ubicados en los tejidos, los nutrientes atraviesan las paredes de vasos sanguíneos y pasan a los espacios alrededor de las células. Para comprobar que todas las células tengan los nutrientes suficientes, los tejidos están llenos de vasos sanguíneos pequeños llamados capilares, que pueden entregar el alimento a una distancia muy pequeña de cualquier célula⁴⁹.

A pesar de que las células cancerígenas son deformes, aun así, necesitan del oxígeno y nutrientes, por lo que el desarrollo de vasos sanguíneos es un paso indispensable en el crecimiento del tumor. Sin los vasos, los tumores no pueden desarrollarse y no crecen más de un cuarto de pulgada; cuando el área que rodea las células de un tumor empieza a distanciarse demasiado de un vaso sanguíneo, el oxígeno y los niveles de nutrientes empiezan a bajar y genera una hipoxia⁴⁹.

Los factores de crecimiento son desarrollados por células tumorales o estas hacen que células cercanas lo produzcan, haciendo que se estimule el desarrollo de vasos sanguíneos; mientras que los tumores que no pueden producir factores de angiogénesis no pueden desarrollarse. El factor de angiogénesis mayormente estudiado se llama factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF en inglés); este y otros factores de angiogénesis producidos por

células tumorales o cercanas pueden generar el desarrollo de vasos sanguíneos que alimenten al tumor en crecimiento⁵⁰.

El factor de crecimiento endotelial vascular sirve como una señal normal para que las células que forman los vasos sanguíneos estén realizando su trabajo; el tumor hace que el cuerpo genere nuevos vasos sanguíneos, sin embargo, estos son más desordenados y gotean más que los vasos normales. La angiogénesis anormal puede observarse en otras enfermedades como la degradación macular⁴⁹.

Como se ha mencionado anteriormente, las células neoplásicas tienen un metabolismo aumentado y por lo tanto requieren mayor cantidad de oxígeno; en estas se encuentran genes que codifican factores que estimulan la angiogénesis tumoral y este es el primer paso necesario para iniciar la cascada metastásica. Se encuentran más de 15 factores angiogénicos y otros 15 que frenan este proceso, entre los primeros se involucra a las células endoteliales que se encuentran en gran cantidad en los vasos neoformados. Se estima que el 5 a 10% de la población celular tumoral está constituida por las células endoteliales³⁵.

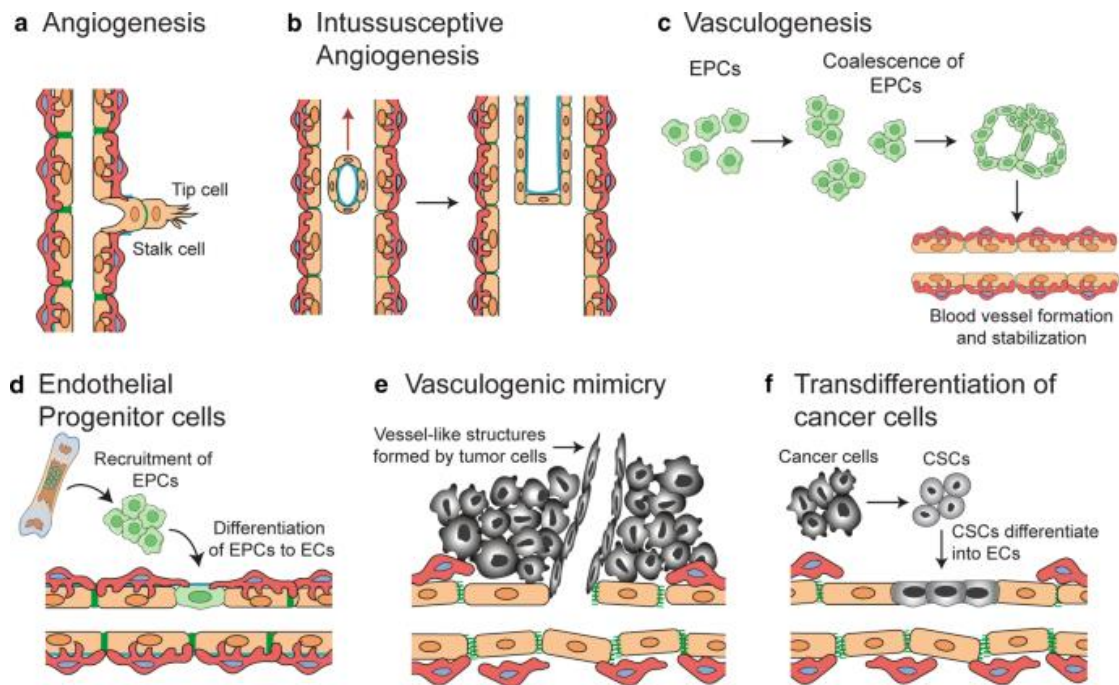
En el mecanismo de quimiotaxis participa el factor de crecimiento derivado de plaquetas PDGF, es decir, ayuda a la migración hacia y desde el torrente vascular de las células, sin importar si estas son neutrófilos, macrófagos o incluso células neoplásicas; por otro lado, las células endoteliales nuevas liberan seis proteínas que estimulan la proliferación celular y la motilidad de las células tumorales³⁵.

Los vasos neoformados se conforman de paredes porosas que les facilita la entrada y salida de las células neoplásicas, esto se acompaña de la mayor liberación de proteinasas que degradan la matriz extracelular y facilita la migración de estas mismas. Estudios recientes demuestran que el óxido nítrico puede estimular la angiogénesis; así como encontramos sustancias angiogénicas también existen sustancias angioestáticas que son fabricadas por el mismo tumor³⁵.

Es importante comprender las dificultades y retos que debe superar la célula maligna en esta etapa de progresión para poder trasladarse y crecer en un lugar distante de su sitio de origen. Solo una célula entre diez mil que pueden introducirse al torrente sanguíneo o

linfático podrá cumplir su objetivo de asentarse para desarrollar un foco metastático, para esto debe: 1) desprenderse de sus vecinas y cruzar por el espacio intercelular y atravesar la membrana basal; 2) introducirse al vaso sanguíneo o linfático; 3) sobrevivir al ataque de la respuesta inmune; 4) atravesar nuevamente la pared vascular y acomodarse en otro tejido que muchas veces no comparte su tipo³⁵.

Figura 9. Mecanismos implicados en la formación de vasos sanguíneos.



Fuente: Lugano, Ramachandran y Dimberg⁵¹.

2.3.8. Metástasis

La mortalidad relacionada con el cáncer tiene como causa principal la metástasis, los procesos que abarcan la diseminación de células tumorosas desde una lesión primaria a los órganos distales son los responsables de la letalidad del cáncer. La diseminación es un proceso que involucra una variedad de mecanismos celulares; estos incluyen interceptar el

estroma, escabullirse de la vigilancia inmunitaria mediante inhibición, evitar y modular el microambiente tisular y desarrollar resistencia a las distintas terapias⁵².

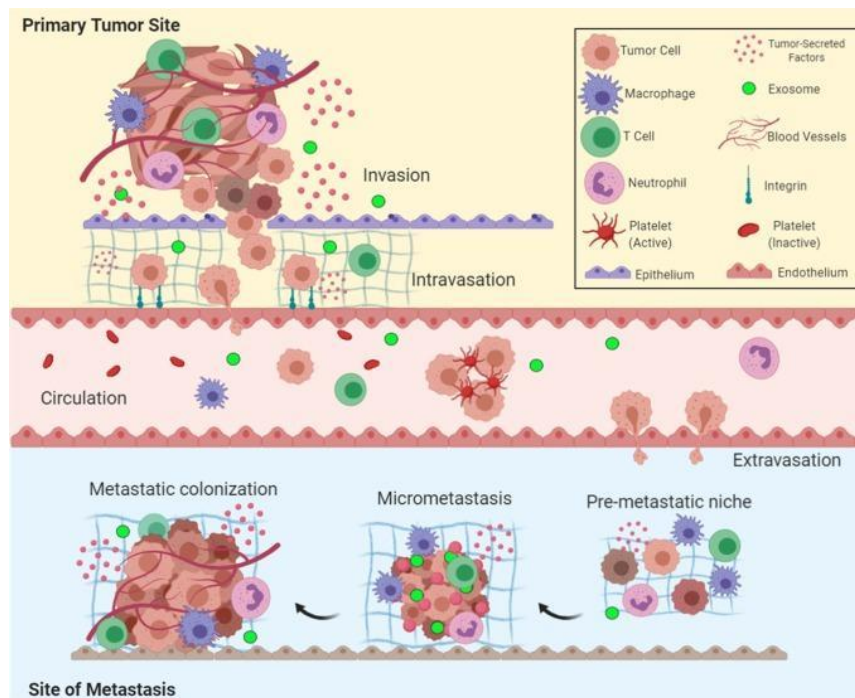
Las células se transportan a través del cuerpo por medio de las mismas células que se encuentran adyacentes, realizan este transporte reconstruyendo su citoesqueleto, atándose a otras células y a la matriz extracelular por medio de proteínas en la superficie exterior de la membrana plasmática. Estas pueden arrastrarse hasta que choquen contra un bloqueo y no puedan seguir su camino, normalmente este bloqueo es una capa gruesa de proteínas y glicoproteínas llamada lámina basal o la membrana basal que envuelve los tejidos. Para poder atravesar esta barrera las células cancerosas expulsan un grupo de enzimas digestivas que degradan la lámina basal y esto permite que las células continúen su camino⁵³.

Las proteínas que son liberadas por las células cancerosas abarcan enzimas que son conocidas como metaloproteasa de la matriz o MMP por sus siglas en inglés; estas enzimas funcionan como tijeras moleculares para poder cortar a través de las proteínas que bloquean el movimiento de las células cancerosas que migran. Cuando atraviesan la lámina basal, pueden empezar a desplazarse a través del cuerpo de diversas maneras⁵³.

Una de ellas es entrar al torrente sanguíneo sujetándose entre las células que constituyen los vasos sanguíneos, una vez acá, las células pasan a través del sistema circulatorio hasta que localizan un lugar apropiado para quedarse y entrar de nuevo a los tejidos. Así es como las células pueden empezar a crecer en un lugar nuevo y se va formando el tumor⁵³.

El proceso de metástasis suele ser muy débil ya que las células cancerosas migratorias pueden morir por diversas razones como el desprenderse de la superficie de otras células, pueden lesionarse o quedarse atascadas y el sistema inmunológico puede reconocer y destruir estas células. A pesar de todo, la metástasis es la causa de la mayoría de las muertes asociadas con el cáncer, esto porque millones de células se pueden separar de un tumor diariamente entonces el gran número de intentos que se realiza significa que puede existir un crecimiento a distancia en cualquier momento⁵³.

Figura 10. Mecanismo general de la cascada metastásica.



Fuente: Fares et al⁵⁴.

Es necesario establecer nuevas colonias para que una célula tumoral metastásica sea exitosa y que pueda generar un tumor secundario. Para construir una colonia que sea viable, necesita crear un espacio dentro de un ambiente hostil y extraño, la formación de colonias es un paso esencial en el proceso de metástasis, sin embargo, es un paso ineficiente⁵⁴.

El estroma, que es el tejido adyacente al órgano, es muy distinto al del lugar de origen y en la mayor parte de los casos es un lugar inhóspito para la supervivencia celular tumoral y hace que la célula metastásica no pueda convertir al nuevo estroma en un ambiente más adecuado para colonizarlo. En este caso, las células tumorales permanecen de manera latente, eso significa que no se mueren, pero no son capaces de crecer⁵⁴.

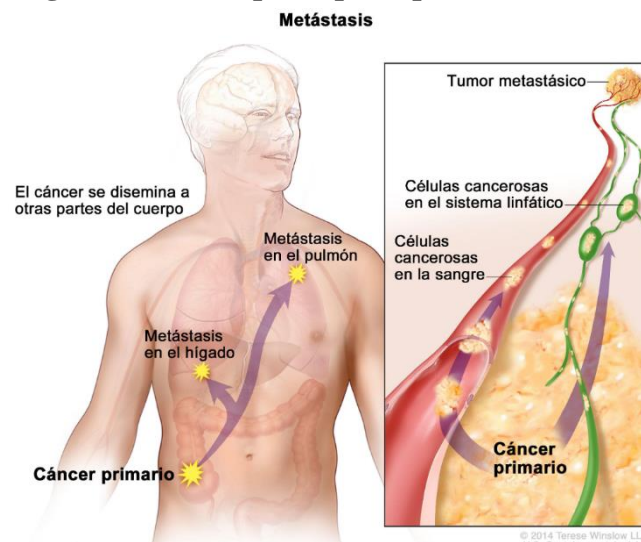
Se encuentran tres rutas para la diseminación tumoral a órganos más distantes: a) hematogena o circulación sanguínea donde lo más normal son tumores de huesos y tejidos blandos, b) sistema linfático, es común que los tumores de melanoma, mama, pulmón y gastrointestinales se diseminen por esta ruta y c) transcelómica, que esta última se da por

medio de la pared corporal a cavidades abdominales y en el pecho; es poco común y es más limitada a mesoteliomas y a carcinomas ováricos⁵³.

La ruta principal para la diseminación es el sistema circulatorio; los vasos linfáticos proporcionan una ruta a los ganglios linfáticos locales y comúnmente luego de la metástasis se disemina a través de la sangre. Sin embargo, puede que la diseminación a través de la sangre sea lo más frecuente, pero la extensión de diseminación linfática versus hematogena depende del origen y la ubicación del tumor primario⁵³.

Los vasos linfáticos están contruidos para la entrada y salida de células inmunológicas, por lo tanto, es más fácil que las células tumorales puedan entrar, además, el flujo del sistema linfático es lento, por lo que las células no se dañan; la interacción entre los vasos linfáticos y las células metastásicas es mucho más activa y complicada. Por esta razón, el sistema linfático tiene un papel fundamental en la metástasis de ciertos cánceres.⁵⁵.

Figura 11. Rutas principales para la metástasis.



Fuente: Instituto Nacional del Cáncer³⁶.

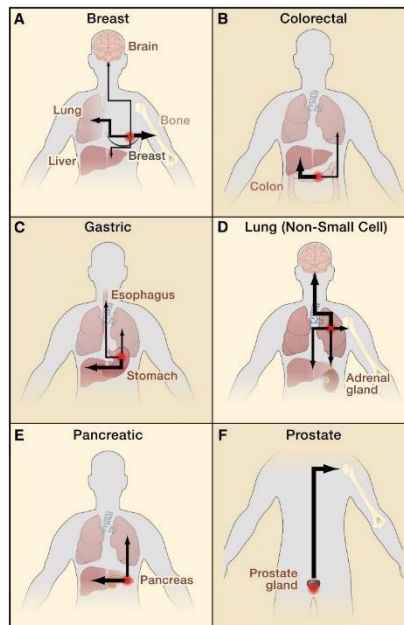
De acuerdo con el modelo anatómico de metástasis, los tumores secundarios aparecen en órganos que se encuentran primero durante su diseminación del tumor primario. Las metástasis al hígado son regulares en pacientes con cáncer colorrectal, ya que los capilares

del hígado son lo primero que localizan las células tumorales al salir del colon y el hígado parece tener un medio apropiado para el crecimiento de estos tumores secundarios⁵⁶.

Hay estudios que examinan el perfil genético expresado en tumores que pueden metastatizar a ciertos órganos en específico y han podido reconocer ciertas firmas genéticas de estos tumores. En el caso de los genes que guían la metástasis del cáncer de mama al hueso son diferentes a los que guían la metástasis al pulmón; principalmente distintos grupos de genes permiten que las células tumorales interactúen con las células del estroma del órgano blanco⁵⁶.

En la figura 12 podemos observar los sitios más comunes de metástasis para seis tipos de carcinomas distintos. Los tumores primarios son representados en color rojo y el grosor de las líneas negras refleja la frecuencia relativa con la que un determinado tipo de tumor primario realiza metástasis en el sitio del órgano distante indicado⁵⁶.

Figura 12. Crecimiento metastásico de acuerdo con el modelo anatómico.



Fuente: Valastyan y Weinberg⁵⁶.

2.4. Cáncer colorrectal (CCR)

El cáncer colorrectal inicialmente es llamado dependiendo del lugar donde empieza, ya sea el colon o el recto. Si el cáncer se desarrolla dentro de un pólipo, este con el tiempo puede crecer hacia la pared del colon o del recto, extendiéndose hasta formar el cáncer colorrectal; la pared del colon y del recto está diseñada por muchas capas, este cáncer se origina en la capa más profunda que es la mucosa y puede desarrollarse hacia el exterior a través de las demás capas⁵⁷.

La extensión de un cáncer colorrectal va a depender de qué tan profundo crece en la pared y también si se ha propagado fuera del colon o del recto; además puede invadir los ganglios linfáticos más cercanos, ya que la sangre de la pared intestinal y en gran parte del recto circula hacia el hígado. El cáncer colorrectal puede metastatizar hacia el hígado luego de haber alcanzado los ganglios linfáticos⁵⁷.

Este tipo de cáncer son tumores malignos de origen adenoepitelial y su incidencia incrementa con la edad, siendo este el tercero más comúnmente diagnosticado en occidente. Sin embargo, en el 80% de los casos, los pacientes son diagnosticados con tumores localizados con o sin diseminación a los ganglios linfáticos cercanos; y hay diversos factores de riesgo donde los más comunes son la edad y los antecedentes familiares⁵⁸.

El cribado ha demostrado que es eficaz y reduce la mortalidad de la enfermedad, este se recomienda a partir de los 50 años en muchos países. El principal método para tratamiento es la cirugía, sin embargo, hay que tomar en cuenta la importancia del tratamiento ya que en un cáncer de recto se puede utilizar la radioterapia, pero esta tiene una utilidad limitada en el cáncer de colon; la quimioterapia es la que se utiliza principalmente para la enfermedad cuando esta ya es extensa⁵⁸.

2.4.1. Fisiopatología del CCR

Hay factores ambientales y genéticos que promueven la formación del cáncer colorrectal por medio de la adquisición de comportamientos característicos del cáncer en las

células epiteliales del colon. Una manera para adquirir estas características del cáncer es por medio de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que activan oncogenes e inactivan genes supresores de tumores⁵⁹.

Un evento molecular y fisiopatológico central en el comienzo y la formación de lesiones colorrectales es la pérdida de estabilidad genómica y/o epigenómica que se ha observado en la mayoría de lesiones neoplásicas tempranas en el colon como focos de criptas aberrantes, adenomas y pólipos serrados. Esta pérdida de estabilidad aumenta la acumulación de mutaciones y alteraciones epigenéticas en genes supresores de tumores y oncogenes que aceleran la transformación maligna de las células del colon mediante rondas que seleccionan células con el comportamiento más agresivo y maligno⁵⁹.

Una teoría predominante es que la célula de origen de la mayoría de los cánceres colorrectales es una célula madre o una célula similar que reside en la base de las criptas del colon. De acuerdo con este modelo, las mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores en estas células dirigen a la formación de células madre cancerosas, que son fundamentales para la iniciación y el mantenimiento de un tumor⁵⁹.

La evolución de las células epiteliales normales a adenocarcinomas en el colon, sigue una serie de pasos predecibles de cambios epigenéticos y genéticos histológicos y concurrentes. En el modelo clásico de formación de cáncer colorrectal, la mayoría de los cánceres aparecen de un pólipo que comienza con una cripta aberrante que luego evoluciona a un adenoma temprano; luego este adenoma se transforma en un adenoma avanzado antes de convertirse finalmente en cáncer colorrectal. Este proceso está determinado por la acumulación de mutaciones y tarda entre 10 a 15 años en ocurrir, pero puede progresar velozmente en algunos entornos⁶⁰.

Se ha demostrado que algunos cánceres colorrectales evolucionan a partir de un subconjunto de pólipos llamados pólipos aserrados sésiles, estos representan aproximadamente del 5 al 10% de todos los pólipos. Estos pólipos serrados se manifiestan por eventos moleculares e histológicos que son distintos de los adenomas tubulares y se clasifican en tres categorías: pólipos hiperplásicos, adenomas serrados sésiles y adenomas serrados tradicionales⁵⁹.

Los pólipos serrados que comienzan en el colon derecho que incluye el ciego, colon ascendente y el colon transversal, comúnmente muestran una forma de inestabilidad epigenética caracterizada por una metilación excesivamente aberrante del ADN de la isla CpG, denominada fenotipo metilador de la isla CpG (CIMP). Por otro lado, los pólipos que comienzan en el colon izquierdo que incluye el colon descendente, el colon sigmoide y el recto, normalmente son microsatélites estables, pero con frecuencia tienen mutaciones en KRAS y un subconjunto de estos pólipos tiene una forma inactiva de CIMP⁶¹.

Las alteraciones observadas más frecuentes en el cáncer colorrectal incluyen las de APC, catenina beta 1 (CTNNB1), KRAS, BRAF, SMAD4, factor de crecimiento transformante- receptor beta 2 (TGFBR2), tp53, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa subunidad alfa catalítica (PIK3CA), dominio interactivo rico en AT 1 A (ARID1A), SRY, familia con similitud de secuencia 123B (FAM123B) y ERBB2, estos promueven la tumorigénesis al descontrolar la función de vías de señalización clave, incluida la Wnt- β -catenina, factor de crecimiento epidérmico (EGF)-proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) y las vías de señalización de TGF- β , o al afectar genes que regulan comportamientos centrales de las células, como la reparación y proliferación del ADN⁶¹.

El cáncer colorrectal empieza normalmente por alteraciones que afectan la vía de señalización Wnt y las células neoplásicas resultantes progresan luego de la desregulación de otras vías de señalización, incluidas las vías RAS-RAF-MAPK, TGF- β y PI3K-AKT. Además de estas mutaciones genéticas, las alteraciones epigenéticas pasan normalmente en los pólipos y cánceres colorrectales e impulsan la progresión del pólipo hacia el cáncer⁶¹.

La modificación en la metilación del ADN relacionada con el desarrollo del cáncer incluye dos cambios esenciales: la hipermetilación de las islas CpG en los promotores de genes que pueden silenciar los genes supresores de tumores y la hipometilación de elementos genéticos repetitivos que pueden generar inestabilidad genómica o activación de oncogenes⁵⁹.

Diversos estudios apoyan un cambio gradual en la frecuencia de las alteraciones moleculares, mientras que otros sugieren una división más abrupta; esto ha transformado la división tradicional de cáncer colorrectal proximal y distal a la adopción de un modelo

continuo. Los dos modelos apoyan la idea de que el microambiente tumoral modula la manera en que estas mutaciones afectan la formación del cáncer y la progresión de la enfermedad⁶².

Debido a esto, actualmente la patogenia del cáncer colorrectal explica que la enfermedad resulta de la acumulación de alteraciones en los genes que luego estimulan la formación del tumor en el contexto de factores promotores del tumor derivados del tejido adyacente. Este modelo inició la base de la recomendación reciente para determinar el “in situ” infiltrado de células inmunitarias del tumor como pronóstico junto con su estadio TNM⁶².

2.4.2. Factor de riesgo del CCR

El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal antes de la edad de 75 años es de aproximadamente el 5% de la población general de un país de alta incidencia, sin embargo, el riesgo aumenta bastante cuando las personas tienen una familia con antecedentes de CCR o síndromes de cáncer hereditario. Aunque la mayoría de pólipos no progresan a cáncer se estima que más del 80-90% de los cánceres de colon y recto han atravesado esta fase en algún momento de su desarrollo⁶³.

Por otro lado, existen diferencias que son claves en la incidencia del cáncer colorrectal en diferentes partes del mundo, esto se visualiza en poblaciones que mantienen diferentes estilos de vida y costumbres; por lo tanto, esto determina que el entorno es un factor principal en la aparición del CCR. Se pueden realizar acciones como prevención primaria como cambios en la dieta, estilo de vida, antioxidantes y la quimioprevención, que actúan en diferentes etapas del desarrollo del cáncer colorrectal⁶³.

Es importante analizar los factores de riesgo de una manera más individualizada, ya que estos pueden guiar el manejo del tumor primario y proporcionar información pronóstica para los pacientes y los médicos oncólogos, en especial para que sea más útil al momento de enviar el tratamiento para cada paciente. A continuación, se va a detallar más a fondo cada factor de riesgo que se presenta en esta enfermedad.

2.4.2.1. Historia personal de CCR y/o pólipos colorrectales

Cuando los pacientes tienen una historia personal de pólipos adenomatosos tienen más riesgo de desarrollar en un futuro cáncer colorrectal y los pacientes con cáncer colorrectal tienen un mayor riesgo de padecer un segundo CCR (CCR sincrónico) o de presentar otro posteriormente (CCR metacrónico). La frecuencia del segundo CCR varía entre 2-6% y las lesiones suelen aparecer distantes, tener un grado de afectación diferente y el pronóstico se establece con el que presenta un estadio más grave. La aparición entre ambas lesiones tiene un intervalo que varía de 0-23 años, pero varios estudios han demostrado que hasta el 50% de las lesiones aparecen entre 5-7 años tras el diagnóstico del primer tumor⁶⁴.

Los pólipos se clasifican por medio de la clasificación de París, de esta forma pueden ser: protruyentes hacia la luz, que engloban los pólipos pediculados (0-lp), sésiles (0-ls) y semipediculados (0-lsp) o como lesiones no protruyentes hacia la luz, las que se determinan como lesiones levemente elevadas, planas o las menos frecuentes deprimidas y raramente excavadas. Actualmente se investigan con más intensidad los tumores no polipósicos y especialmente en los tumores de crecimiento lateral, que son aquellos pólipos planos de más de 1 cm con tendencia a crecimiento, también se puede llamar “lateral spreading tumor” o LST y estos se subclasifican como granulares y no granulares⁶⁴.

2.4.2.2. Síndrome de poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar o por sus siglas PAF, es un síndrome de cáncer colorrectal hereditario que es caracterizado por el desarrollo de muchos adenomas colorrectales. Este síndrome es el resultado de una variante patogénica de la línea germinal en el gen supresor de tumores de la poliposis coli adenomatosa (APC) en el cromosoma 5, y tiene una incidencia de aproximadamente de 1 en 8300 personas⁶⁵.

La PAF suele aparecer en un 93% a los 40 años y se vincula con diversas manifestaciones extracolónicas, especialmente poliposis duodenal y/o adenocarcinoma duodenal o periampular. La gravedad del fenotipo colorrectal y las manifestaciones se demuestran por la mutación específica de APC presente y pueden variar⁶⁵.

El diagnóstico presintomático de PAF, la evaluación endoscópica de la carga de pólipos y la vigilancia posterior con colonoscopia y polipectomía son necesarios para prevenir el cáncer y así determinar si en algún momento se requiere la intervención quirúrgica. Cuando se diagnostica el PAF se recomienda una colonoscopia anual para evaluar la carga de poliposis, normalmente comienza entre los 12 y 15 años; y de igual forma se recomienda la endoscopia superior que comienza entre los 20 y 25 años para evaluar el estadio de la poliposis duodenal⁶⁵.

Las tres cuartas partes de los pacientes afectados desarrollan carcinoma colorrectal a la edad de 30 años, y a los 42 años es la edad promedio de muerte. Los síntomas comunes incluyen diarrea, dolor abdominal, hemorragia digestiva y melena, también pueden presentar deshidratación severa por los desequilibrios electrolíticos y agotamiento por diarrea y secreción mucosa⁶⁶.

El manejo quirúrgico implica la colectomía con o sin proctomía, las opciones incluyen colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal, colectomía total con ileostomía o proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal⁶⁷.

2.4.2.3. Cáncer colorrectal familiar

Los antecedentes familiares son un factor de riesgo bastante relevante para el desarrollo de CCR, la evolución de esta enfermedad familiar se observa hasta en un 25% de los casos, además, el riesgo de carcinomas colorrectales aumenta en personas con antecedentes médicos personales o familiares de pólipos colorrectales⁶⁸.

Sin embargo, el CCR en personas con antecedentes familiares tiene un mejor pronóstico con una mayor tasa de supervivencia global a 5 años y una reducción del 11% en el riesgo de muerte en comparación con aquellas que no tienen antecedentes familiares; se desconoce el motivo de esta ventaja, pero existe la teoría de que una historia familiar lleve a una detección más temprana al tumor y por lo tanto a un mejor pronóstico de la enfermedad⁶⁹.

Un miembro de primer grado, es decir, un pariente que comparte al menos el 50% de los genes con un individuo particular de la misma familia como padres, hijos y hermanos de un paciente con CCR tiene un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Es importante determinar el número de familiares afectados, cuando solo un familiar está afectado se evalúa como moderado (1,5-2,5 veces), cuando dos o más están afectados o cuando el cáncer se diagnostica antes de los 50 años se evalúa como alto (4-6 veces)⁶⁹.

De igual manera, existe una mayor tasa de detección de adenoma colónico en personas con antecedentes familiares de CCR que en personas de riesgo promedio. Diversos estudios de detección basados en colonoscopias determinaron un aumento de la prevalencia de adenomas en familiares de primer grado de pacientes con CCR, también se ha determinado una prevalencia entre jóvenes de 40-45 años que aumenta con la edad⁶⁹.

2.4.2.4. Cáncer colorrectal hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch

La expresión fenotípica más conocida del síndrome de Lynch es el cáncer colorrectal, se estima que el riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida en los portadores de esta mutación es de 50-80%; lo siguen el riesgo de cáncer de endometrio y otros cánceres en otros órganos. A menudo, el CCR en casos de síndrome de Lynch se diagnostica antes de los 50 años de edad, más específicamente entre los 44-61 años, la carcinogénesis acelerada es debido a que la progresión de adenoma a carcinoma es más rápida en este síndrome⁷⁰.

Otra característica importante del síndrome de Lynch, es el desarrollo del CCR sincrónico o metacrónico, el riesgo acumulado de tumores metacrónicos por cada 10 años de vida en estos pacientes se calcula en 16% a los 10 años y en 41% a los 20 años, esto es directamente proporcional a la aparición de nuevos cánceres en el mismo órgano y en otros órganos afectados de acuerdo con el gen mutado⁷⁰.

Los beneficios de detección del cáncer y la reducción del riesgo en personas diagnosticadas con el síndrome de Lynch es un beneficio que es conocido desde hace algún tiempo. La detección colonoscópica frecuente disminuye la mortalidad y reduce la incidencia de CCR; al igual que otros métodos de prevención más actuales como la quimioprevención,

con altas dosis de aspirina se reduce la incidencia de CCR asociado a Lynch y otros cánceres asociados⁷¹.

Actualmente existen dos enfoques generales para el diagnóstico del síndrome de Lynch: 1) la detección molecular de muestras de tumores colorrectales y endometriales para detectar evidencia en función de MMR defectuosa o MSI de alto nivel para identificar pacientes con cáncer que deben someterse a pruebas de línea germinal para detectar variantes del gen; y 2) pruebas de línea germinal directas realizadas a pacientes con antecedentes personales y/o familiares de cáncer⁷².

Para las personas con síndrome de Lynch que desarrollan cáncer colorrectal en etapa temprana, el riesgo de cáncer colorrectal metacrónico es muy alto si se utiliza la resección segmentaria para tratar el cáncer índice. Los registros recomiendan que el riesgo de este cáncer se puede reducir sustancialmente al realizar una resección colónica extensa en el momento del diagnóstico de cáncer de colon, sin embargo, no hay un beneficio de supervivencia comprobado a una cirugía más extensa⁷².

Por consiguiente, deben tomarse en cuenta los factores específicos del paciente, como la edad, la función intestinal, las comorbilidades, el cumplimiento de pruebas de detección y la preferencia del paciente para poder tomar una decisión más extensa para un cáncer de colon asociado con el síndrome de Lynch.

2.4.2.5. Síndromes Polipósicos

Los pólipos intestinales involucran una serie de subtipos histológicos como adenomas, serrados, hamartomas y entre otros; más de una cuarta parte de las personas que se someten a una colonoscopia de detección tienen adenomas colónicos. No es raro que los adultos tengan algunos pólipos gastrointestinales en su vida, sin embargo, se encuentra que algunas personas tienen múltiples pólipos de histología variable en todo el tracto gastrointestinal⁷³. A continuación, se van a describir los síndromes polipósicos más relevantes:

2.4.2.5.1. Poliposis de MUTYH

La poliposis asociada a MUTYH (MAP) es un síndrome de oligopoliposis caracterizado por el desarrollo de 10 a 100 pólipos en el colon, este tipo de poliposis resulta de variantes P/LP de línea germinal en el gen de reparación por escisión de base de ADN MUTYH⁷³.

La poliposis MUTYH se caracteriza por un riesgo mucho mayor de cáncer colorrectal (CCR), se asocia con diez a cientos de pólipos adenomatosos colónicos, sin embargo, se puede desarrollar en individuos en ausencia de poliposis. Así mismo, desarrollar adenomas serrados, pólipos serrados hiperplásicos/sésiles y pólipos mixtos (hiperplásicos y adenomatosos)⁷⁴.

Si no se tiene una vigilancia constante, el riesgo de por vida de CCR en personas con MAP es de 80-90%. Se determinó que los cánceres de colon eran del lado derecho en el 29-69% de las personas con MAP y los cánceres de colon metacrónicos o sincrónicos ocurrieron en el 23-27% de estos pacientes; la supervivencia con CCR MUTYH en promedio fue mejor que la de personas con adenocarcinoma colorrectal y antecedentes familiares desconocidos que no se sometieron a pruebas de inestabilidad de microsatélites⁷⁴.

2.4.2.5.2. Síndrome de poliposis serrada

El síndrome de poliposis serrada (SPS) se caracteriza por muchos o unos pocos pólipos serrados colorrectales grandes. De acuerdo con los criterios de la OMS, el SPS se diferencia de la siguiente forma: más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño, distribuidos por todo el colon; al menos cinco pólipos dentados proximales al colon sigmoide con dos o más mayores de 10 mm; cualquier número de pólipos dentados proximales al colon sigmoide en un individuo que tiene un familiar de primer grado con SPS⁷⁵.

La prevalencia de este síndrome es difícil de determinar debido a un número desconocido de individuos asintomáticos no evaluados y un reconocimiento incompleto de este fenotipo por parte de los endoscopistas. Se estima que aproximadamente 1 de cada 3000 personas tienen SPS de acuerdo con las colonoscopias de detección, sin embargo, es posible

que estas estimaciones sean bajas, ya que no incluye a personas menores de 50 años y la falta general de familiaridad con la enfermedad o sus criterios de diagnóstico⁷⁵.

El manejo de SPS se basa en prevenir el desarrollo de CCR y las muertes por este mismo, por lo tanto, es importante el control endoscópico con derivación quirúrgica cuando ya no es seguro o factible. Una vez realizado el diagnóstico de SPS se recomienda una colonoscopia anual con eliminación de pólipos⁷⁵.

El desarrollo de nuevas herramientas y técnicas endoscópicas puede mejorar la detección de pólipos serrados, un ejemplo es la cromoendoscopia, ya que esta mejora la tasa de detección de las lesiones serradas en comparación con la colonoscopia; así mismo, la retroflexión en el colon derecho después de varios exámenes de visión frontal puede tener una leve mejoría en la detección de lesiones serradas. La endoscopia de espectro completo ofrece una vista panorámica de 330 grados de la luz del colon, mientras que la endoscopia estándar ofrece un campo de visión de 170 grados⁷⁶.

2.4.2.5.2. Síndromes de poliposis hamartomatosas

Los pólipos hamartomatosos son un pequeño porcentaje de todos los pólipos de colon. Estos pólipos surgen de una sobreproliferación de células subepiteliales nativas del tejido de origen y pueden tener componentes celulares de cualquiera de las tres capas germinales que forman los intestinos⁷⁷.

Los síndromes hereditarios que son propensos a los pólipos hamartomatosos ocurren con menos frecuencia que las condiciones que conducen a la poliposis adenomatosa y representan menos del 1% de todos los CCR. A pesar de representar solo una pequeña cantidad del cáncer, su identificación es importante para la detección y el manejo; este tipo de poliposis se asocia con altas tasas de malignidad⁷⁷.

Este tipo de síndrome se puede clasificar de la siguiente forma:

- **Síndrome de poliposis juvenil:** Las variantes patogénicas de la línea germinal de BMPR1A o SMAD4 son las que pueden causar el síndrome; entre las características generales este puede presentar manifestaciones extraintestinales concomitantes,

manifestaciones cutáneas como vasos sanguíneos pequeños y dilatados en la piel, nevus pigmentados y estigmas esqueléticos. El JPS tiene un riesgo acumulado de desarrollar CCR estimado del 39-68%⁷⁸.

- **Síndrome de Peutz-Jeghers:** Este síndrome se manifiesta cuando las mutaciones de la línea germinal STK11 tienen un defecto adquirido en el segundo alelo en las células somáticas; este se caracteriza por poliposis gastrointestinal, máculas pigmentadas mucocutáneas y el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer. El SPJ tiene un riesgo del 39% de desarrollar cáncer colorrectal⁷⁹.
- **Síndrome de Tumor Hamartoma PTEN:** Las mutaciones de la línea germinal en el gen PTEN son las involucradas en el desarrollo de este síndrome; este se caracteriza por formar tumores benignos en la tiroides, la mama, el útero, el tejido blando y el encéfalo. Sin embargo, se ha demostrado la prevalencia del cáncer de colon del 9-13%⁸⁰.

2.4.2.6. Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un tema preocupante ya que supone un factor de riesgo para diferentes tipos de tumores incluido el CCR. Esta enfermedad incluye dos maneras en que se manifiesta, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; para los pacientes con la enfermedad de Crohn el riesgo de desarrollar CCR es de 1,9% y para los pacientes con colitis ulcerosa (CU) se ha estimado el riesgo de 2,4%⁸¹.

Esta enfermedad se caracteriza por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal en individuos genéticamente susceptibles y expuestos a factores de riesgo ambientales. Además del CCR, se ha demostrado que los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas extraintestinales, lo que se cree que es el resultado de las terapias inmunosupresoras y un estado inflamatorio subyacente⁸².

Conforme la población con EII envejece, hay un aumento inevitable en el riesgo de desarrollar cáncer. Así mismo, estos pacientes pueden requerir tratamiento contra el cáncer,

incluyendo la quimioterapia, la radiación y la inmunoterapia e incluso requerir un tratamiento adicional para la EII⁸².

Sin embargo, existen diversos estudios de base poblacional donde se indica que el riesgo de CCR en los pacientes con EII se ha reducido con el tiempo y los cambios en esta tendencia se explican por el uso de 5-aminosalicilatos, la vigilancia mediante colonoscopia, la introducción de fármacos que controlan mejor la inflamación o el cambio de visión de los tratamientos de mantenimiento y la colectomía⁸¹.

2.4.2.7. Edad

El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal tiene un incremento con la edad, este tipo de cáncer puede aparecer en adultos jóvenes y adolescentes, pero la mayoría de los casos de cáncer colorrectal se presenta en personas mayores de 50 años. Para el cáncer de colon, la edad promedio al momento del diagnóstico es de 68 años en hombres y 72 años en mujeres; mientras que, para el cáncer de recto, la edad es de 63 años para hombres y mujeres⁸³.

Es importante tomar en cuenta que, aunque el cáncer colorrectal aún se diagnostica con mayor frecuencia en adultos mayores, la tasa de incidencia para el cáncer colorrectal disminuyó alrededor del 3,6% por año en adultos de 55 años y más; y para las personas adultas menores de 55 años la tasa de incidencia aumentó alrededor del 2% por año⁸³.

Este aumento se debe a la cantidad creciente de casos de cáncer de recto. Alrededor del 11% de todos los diagnósticos de cáncer colorrectal son en personas menores de 50 años, no se conoce por completo el motivo de este aumento en los adultos más jóvenes y es un área con investigación activa⁸³.

2.4.2.8. Dieta

La ingesta de carne roja en grandes cantidades y procesada se ha vinculado con una mayor incidencia de CCR; estudios han asociado cada ingesta de 100g/día de carne roja y procesada con un 12% más de riesgo de padecer este cáncer⁸⁴.

El efecto cancerígeno podría estar desarrollado por conservantes en rojo y procesados como nitratos y nitritos, otros aditivos como emulsionantes, productos químicos producidos durante el procesamiento y la cocción de la carne como aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos o nutrientes enriquecidos en las carnes como hierro hemo, azufre y colina. Una parte de estos elementos pueden ser metabolizados por las bacterias intestinales y producen metabolitos que son implicados en el CCR⁸⁴.

2.4.2.9. Estilo de vida y otras comorbilidades

El tabaco y el alcohol son puntos importantes que están relacionados con el incremento de esta enfermedad. El tabaco contiene un número elevado de carcinógenos, e involucra los hidrocarburos aromáticos policíclicos, nicotina y aminas aromáticas cuya exposición a largo plazo puede derivar en cáncer en el sistema digestivo, en el esófago y CCR; además predispone al desarrollo de pólipos colónicos, considerando un estado preneoplásico⁸⁵.

El humo de tabaco puede desarrollar la formación de esta neoplasia después de un largo tiempo de consumo (a partir de 20-30 años). Los carcinógenos alteran la mucosa colorrectal y pueden dañar la expresión de genes importantes como APC, lo que aumenta la influencia de úlceras pépticas y genera un impacto a nivel gastrointestinal debido a que gran parte de estos carcinógenos son deglutidos por el fumador; esto hace un efecto vasoconstrictor y procoagulante que afecta la microcirculación, y disminuye el paso de flujo sanguíneo hacia la mucosa intestinal⁸⁵.

Por otra parte, el alcohol incita la proliferación celular bloquea la donación de grupos metil e inhibe el reparo del ADN. Cuando existe un exceso de consumo de alcohol, el riesgo de CCR aumenta entre 2-3 veces por las alteraciones que genera este en el ácido fólico y metionina del cuerpo, ya que causa un déficit de estos compuestos y así, promueve la carcinogénesis⁸⁵.

Además, la inactividad física presenta una alta mortalidad mundial y está relacionada al desarrollo de neoplasias como el CCR hasta en un 25%, así mismo, el comportamiento sedentario se asocia con un mayor riesgo del desarrollo de este cáncer, ya que se ha

demostrado que la actividad física realizada en un rango de edad entre 30-50 años de edad reduce el riesgo de su formación⁸⁵.

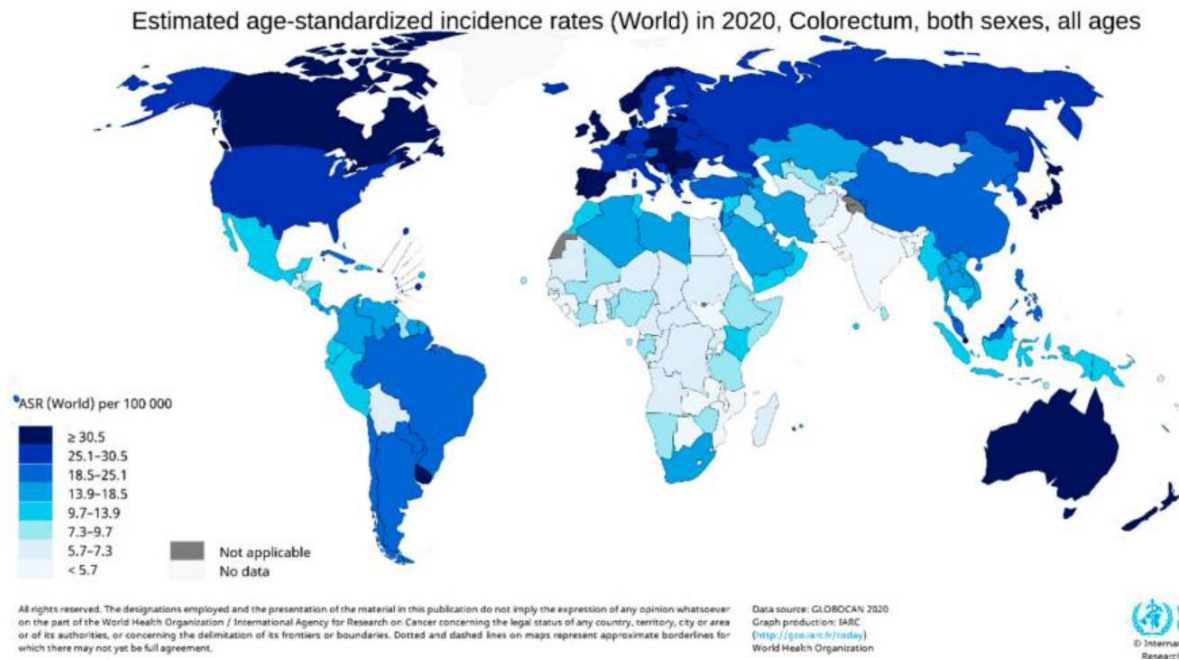
La obesidad está relacionada con el desarrollo de al menos 12 tipos de cáncer. Esta enfermedad se caracteriza por un estado de inflamación crónica de bajo grado, la relación entre la inflamación y el cáncer está determinada por el estrés oxidativo y la liberación de citoquinas y adipocinas. Un ejemplo de un tumor relacionado con la obesidad es el CCR, las alteraciones metabólicas juegan un papel importante en el desarrollo de este cáncer⁸⁶.

La obesidad abdominal se vincula con alteraciones en los niveles de insulina circulante; la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la diabetes mellitus tipo 2 son condiciones con mayor riesgo de CCR. La relación entre estas alteraciones y el cáncer se ha explicado por cambios en la expresión de receptores de insulina y los péptidos del sistema IGF, en especial existe una asociación muy fuerte entre el IGF-I, los receptores de insulina y el IGF-II, aumentando el riesgo de padecer este cáncer⁸⁶.

2.4.3. Incidencia y mortalidad del CCR

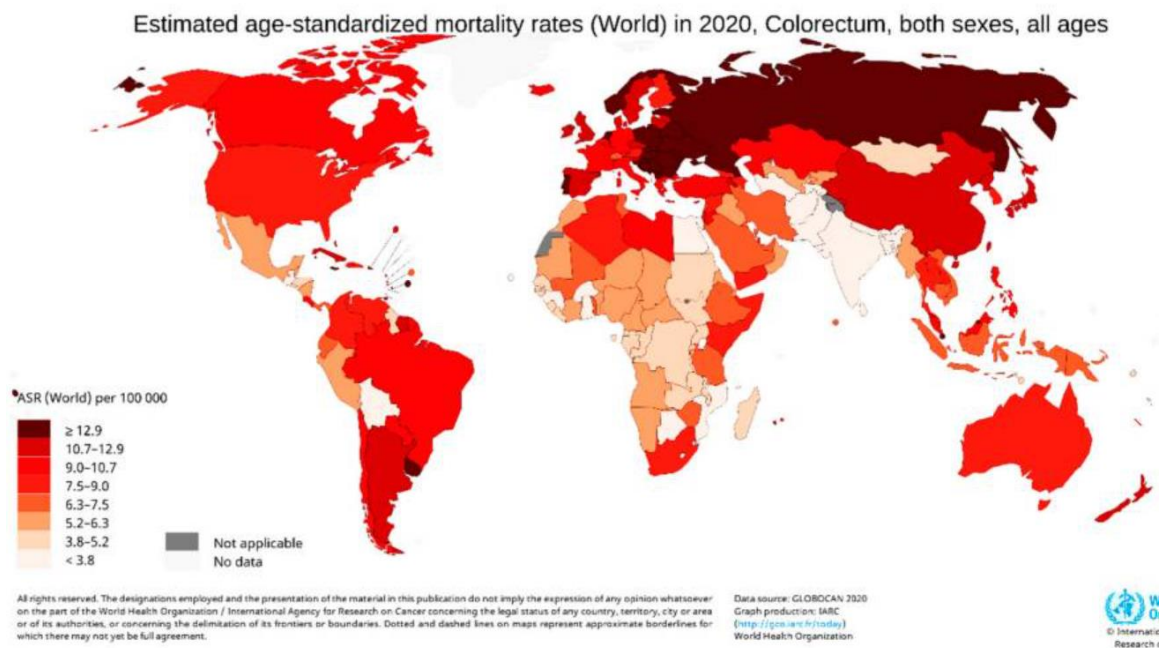
En 2020 se estimaron 19,3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes de cáncer por todo el mundo, de los cuales el CCR contribuyó con cerca de 1,93 millones (10%) de incidencias adicionales y 0,94 millones (9,4%) de muertes⁸⁷. La distribución global estimada general estandarizada por edad de la incidencia y mortalidad del CCR para ambos sexos se muestra en las figuras 13 y 14.

Figura 13. Incidencia estimada estandarizada global del 2020 en cáncer colorrectal.



Fuente: Hossain, Karuniawati, Jairoun, Urbi, Ooi y John⁸⁷.

Figura 14. Mortalidad estimada estandarizada global del 2020 en cáncer colorrectal.



Fuente: Hossain, Karuniawati, Jairoun, Urbi, Ooi y John⁸⁷.

La incidencia y mortalidad del CCR varían entre países y regiones del mundo, así mismo, están asociadas con el estatus socioeconómico del país. El Banco Mundial indica que, los nuevos casos y las muertes son más notables en lugares con niveles de ingresos altos y menores en lugares con niveles más bajos⁸⁷.

El CCR está en aumento en los países desarrollados tanto para hombres como para mujeres, aunque es más bajo en los países de altos ingresos. Los países de ingresos medios-altos registraron las mayores incidencias (45,94%) y muertes (49,37%), los países de ingresos altos registraron menos incidencias (42,43%) y menos mortalidad (36,40%), quizás debido a la posibilidad de recibir mejores tratamientos⁸⁷.

En 2020, las tasas de incidencia mundiales por edad es más alta, para hombres de 23,4% y para mujeres de 16,2%, mientras que la tasa de mortalidad en hombres fue de 11% y para mujeres de 7,2%, esto por cada 100 000 personas⁸⁷. Lo que significa que los hombres deben cuidarse más para disminuir el riesgo de sufrir este tipo de cáncer.

2.4.4. Diagnóstico

Para poder garantizar una estrategia de tratamiento correcta es importante el diagnóstico y la estadificación adecuados, un ejemplo de esto es la tasa de mortalidad, ya que en los últimos 10 años ha disminuido en más de un 20% debido al desarrollo de las técnicas de diagnóstico y optimización de terapias quirúrgicas, adyuvantes y también paliativas⁸⁸.

La mejor forma de diagnosticar lesiones colorrectales debido a su alto rendimiento diagnóstico es por medio de una colonoscopia completa hasta el ciego junto con una biopsia para el examen histopatológico. Este procedimiento permite la localización del tumor y posiblemente la escisión endoscópica de los pólipos⁸⁸.

Sin embargo, una gran parte de pacientes va a obtener una colonoscopia incompleta debido a la mala preparación intestinal, mala tolerancia del paciente, obstrucción u otras dificultades técnicas. En estos casos, la tomografía-colonografía computarizada (TC o CTC) puede ayudar al diagnóstico del CCR, como una alternativa potencial a la endoscopia⁸⁸.

Las modalidades de imagen más frecuentes para la estadificación del CCR son las TC de tórax/abdomen/pelvis y la resonancia magnética nuclear (RMN). La TC tiene sensibilidad del 74-84% y una especificidad del 95-96% en la detección de metástasis hepáticas por CCR, la RMN evalúa lesiones hepáticas <1 cm de tamaño con una sensibilidad de 80 a 88 % y una especificidad de 93-97%⁸⁸.

Se recomienda la RM para las imágenes preoperatorias del cáncer de recto y la TC de cuerpo entero para la detección de metástasis a distancia. Con la RM es posible definir con precisión la extensión local del tumor rectal, la afectación de la fascia mesorrectal, el margen de resección circunferencial (MRC) y la relación del tumor con el complejo esfinteriano, por lo tanto, esta es esencial para estadificar con precisión a los pacientes con cáncer de recto con el fin de seleccionar la indicación para un tratamiento preoperatorio o definir la extensión de la cirugía radical⁸⁸.

La ecografía endorrectal es otra forma bien establecida para la evaluación de la integridad de las capas de la pared rectal. La precisión de esta técnica oscila entre el 69-97%, la ecografía endorrectal es en la actualidad la modalidad de imagen más adecuada para la evaluación de los tumores T1⁸⁸.

2.4.5. Tipos de tratamiento

Los tipos de tratamiento contra el cáncer dependen del tipo de cáncer que el paciente tenga y dependen del estadio o fase en el que se encuentre el cáncer en el organismo, así mismo, hay que tomar en cuenta la edad y cualquier otro problema de salud que el paciente pueda tener. Muchas veces, la terapia tiene como objetivo curar el cáncer, mientras que otras ocasiones la meta es detener el avance del cáncer. Se pueden incluir medicamentos que reduzcan los efectos secundarios de los diferentes tratamientos para que el paciente se sienta mejor e incluso se puede realizar terapia de cuidados paliativos⁸⁹.

Los tipos comunes de terapia contra el cáncer pueden ser cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia e incluso trasplante de células madre⁸⁹. Como se menciona anteriormente, estas terapias dependen del paciente y de esta misma forma

depende el cambio que se realice a futuro, ya que, podrían combinarse o reemplazarse conforme vaya avanzando el estado de la enfermedad.

Son diversos los tratamientos que se pueden utilizar para el cáncer, sin embargo, para términos de esta investigación es importante el enfoque en la quimioterapia.

2.4.5.1. Quimioterapia

La quimioterapia bloquea la proliferación celular y la multiplicación tumoral, que evita la invasión y la metástasis, esta inhibición puede tener lugar en varios niveles dentro de la célula y su entorno. Sin embargo, este mecanismo da como resultado efectos tóxicos debido al efecto sobre las células normales⁹⁰.

Los agentes de quimioterapia afectan la síntesis macromolecular y la función de células neoplásicas al interrumpir con la síntesis de ADN, ARN o proteínas. Con estos agentes, la muerte celular puede retrasarse a medida que muere una parte de las células debido a un tratamiento determinado, por esto, es necesario repetir el medicamento para lograr una respuesta⁹⁰.

Esta se puede administrar en entornos neoadyuvantes, adyuvantes, combinados y metastásicos. La terapia neoadyuvante se administra antes del tratamiento primario, mientras que la terapia adyuvante es administrada además de la terapia inicial y este puede suprimir o eliminar el crecimiento de células cancerosas ocultas⁹⁰.

Así mismo, para esta investigación es importante específicamente el fármaco 5-fluorouracilo que será comentado a continuación.

2.4.5.1.1 Quimioterapia con el 5-fluorouracilo

El 5-fluorouracilo o mejor conocido como 5-FU, es un fármaco utilizado en terapias para tratar diferentes tipos de cáncer. Este tiene un mecanismo de acción en el que el metabolito activo (F-dUMP) forma un complejo covalente estable con la timidina sintetasa en presencia de folato reducido, por lo que interfiere con la síntesis y reparación del ADN⁹⁰.

Antes de administrar este medicamento al paciente oncológico, primero se le tomarán muestras de sangre para comprobar que este se encuentra en óptimas condiciones para la quimioterapia. Por lo general, este fármaco se pone por medio de infusión, lo que significa que se pone el goteo a través de una bomba que da el tratamiento durante un tiempo establecido⁸⁹.

Este medicamento puede incluir algunos efectos secundarios en la quimioterapia, pero es poco frecuente que se presenten todos, algunos que pueden aparecer son diarrea, náuseas, riesgo de infecciones, anemia, moretones y sangrado, pérdida de apetito, dolor en la boca, alteraciones en el gusto, cansancio, hormigueo en manos y pies, pérdida de cabello y alteraciones en el ritmo cardíaco⁸⁹.

2.5. Pacientes oncológicos

Por paciente oncológico se entiende un paciente que ha sufrido o sufre un tumor, es decir, un cáncer. Por esta condición clínica, este paciente necesita requerimientos o cuidados especiales y enfoques multidisciplinarios que sean distintos a otros pacientes que padecen otras enfermedades⁹¹.

Estos pacientes pueden desarrollar depresión, estrés, ansiedad, entre otras enfermedades que afectan su salud mental, esto al pensar todos los días en que tienen una enfermedad terminal, por esto es que es importante un trato especial que ayude a la calidad de vida de los pacientes⁹¹.

2.6. Reloj biológico

Se denomina como reloj biológico a una estructura que permite estimar el tiempo, ajustarla al tiempo geofísico y jerarquizar la organización temporal del organismo, en los mamíferos los ritmos circadianos son generados por un reloj biológico central, este se encuentra localizado en el hipotálamo anterior denominado núcleo supraquiasmático (NSQ). La oscilación circadiana intrínseca del NSQ está determinada genéticamente (los genes identificados son Per, Cry, Tim, Clock, Bmal1)⁹².

Se ha determinado que una lesión al NSQ altera la mayoría de los ritmos circadianos y la variación en la actividad de sus neuronas se vincula con el ciclo día-noche, por esto, se puede afirmar que es la pieza más importante del reloj biológico. Cabe destacar que estos ciclos realizados en el NSQ presentan una duración de unas 25 horas, es decir, no es exactamente la misma que un día⁹².

Este horario sería de manera regular si no hubiera variaciones diarias en el nivel de iluminación, sin embargo, la luz del día actúa como un sincronizador y reajusta el reloj a 24 horas; además, este fenómeno se ve afectado por la luz artificial y el uso de cortinas, persianas u otros métodos para oscurecer el ambiente. Además de estas funciones rítmicas diarias que puede tener el NSQ, también se le asocian otras como indicador de la estación del año en la que nos encontramos⁹².

2.6.1. Vías de conexión

El primer sincronizador y vía de entrada que presentan los mamíferos es la luz, por lo cual, los ojos son imprescindibles para la sincronización con el ciclo de luz-oscuridad. La principal vía fisiológica desde las células ganglionares de la retina a los NSQ es el tracto retinohipotálamico (TRH), en los somas de las células ganglionares se encuentra el pigmento melanopsina y el principal neurotransmisor es el glutamato, esencial para hacer sinapsis⁹³.

Las vías de salida llevan información a otras zonas del cerebro vinculadas en la regulación de los patrones de comportamiento, sueño-vigilia, de la temperatura corporal y a los centros neuroendocrinos. El NSQ transporta la información del ambiente a través de códigos neurales y humorales, los cuales dan la fase de oscilación⁹³.

Muchas de las eferencias son cortas y terminan en el mismo NSQ o en el área subparaventricular, llegando a otras zonas hipotalámicas como el núcleo paraventricular, que tiene conexión con la glándula pineal. Esta vía es muy estudiada porque controla la secreción de melatonina, hormona implicada en la regulación del sueño y en la ritmicidad circadiana⁹³.

2.6.2. Osciladores periféricos

A pesar de haber dado tanta importancia al NSQ, el reloj biológico también consta de otras zonas del sistema nervioso central y los tejidos periféricos. A los tejidos periféricos se les llama osciladores periféricos y se distribuyen por multitud de localizadores en el organismo o incluso, en todas las células. El NSQ la mayor parte del tiempo actúa como un organizador de ellos, pero también puede ocurrir que se autorregulen como respuesta a estímulos específicos⁹².

El NSQ se vincula con los osciladores periféricos por dos vías: la neural y neuroendocrina, también pueden incluirse otras vías indirectas: horario de alimentación, actividad motora, secreción de corticosterona o temperatura corporal, etc. Los osciladores periféricos reciben los cambios de luz a través del NSQ, por eso se dice que su ritmicidad y sincronización dependen de esta estructura⁹².

Por otro lado, la actividad de los osciladores periféricos puede complementar la del NSQ, ya que contribuyen a la sincronización del reloj mediante hormonas periféricas y señales metabólicas, así mismo, estos no se encuentran solamente en el NSQ, sino que también están incluidos en el genoma de las células del encéfalo y de los tejidos periféricos⁹².

Bajo determinadas condiciones metabólicas o fisiológicas, el control local del ritmo de los osciladores periféricos se puede desacoplar del control del NSQ, para adaptarse a condiciones particulares sin afectar el reloj central, por esta gran capacidad de flexibilidad de los osciladores periféricos se pueden optimizar las respuestas celulares. Algunos tejidos a destacar en cuanto a su actividad circadiana son el corazón, los riñones, los pulmones, la piel, el hígado y el páncreas⁹².

2.6.3. Ritmos biológicos

Los ritmos biológicos son una variación temporal que se desarrolla en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos; los procesos biológicos tienen un curso temporal cíclico, con máximos y mínimos, pasando en forma gradual desde uno a otro estado. Algunos

ejemplos son el ciclo celular, las variaciones circadianas del tono autonómico, el ciclo sexual femenino, el ciclo sueño-vigilia, las variaciones hormonales de cortisol o de melatonina⁹⁴.

Estos ciclos, hacen que el organismo tenga momentos más vulnerables o aptos para llevar a cabo determinadas acciones. Estos ritmos biológicos son osciladores autosuficientes de fenómenos fisiológicos generados y controlados por “relojes biológicos endógenos”, siendo caracterizados por la repetibilidad⁹⁵.

2.7. Cronobiología

La cronobiología es una disciplina que estudia los ritmos biológicos tomando en cuenta la relación con el tiempo y además examina los fenómenos periódicos que facilitan a los organismos vivos a adaptarse al ritmo solar y lunar junto con las variaciones fisiológicas que esto implica⁹⁶.

Este periodo entre los ritmos coincide con la determinación de ritmos geofísicos, con el control de relojes biológicos en el organismo y la manera en cómo estos son sincronizados por señales del medio externo. Actualmente, alrededor del 10 al 30% del genoma queda bajo el control de relojes moleculares circadianos, además que es el ritmo mejor conocido y estudiado⁹⁶.

2.7.1. Ritmos ultradianos

Los ritmos ultradianos tienen una frecuencia de 0,5-20 horas, eso significa que el periodo del ritmo es menor a 20 horas, algunos ejemplos: la frecuencia cardiaca y respiratoria, la capacidad de transitar desde un sueño ligero a un sueño profundo (sueño REM, MOR o paradójico) y devolverse nuevamente a sueño de ondas lentas hasta obtener de nuevo el sueño REM, la capacidad de atención, la tendencia a fantasear, la actividad peristáltica gastrointestinal, el ciclo hambre-saciedad, la secreción pulsátil de hormonas y la secreción fásica de neurotransmisores⁹⁶.

2.7.2. Ritmos infradianos

Los ritmos infradianos tienen una frecuencia donde el periodo es mayor a 28 horas, un ejemplo es el ciclo menstrual femenino. Así mismo, se puede hablar de ritmos circaestacionales, que están sincronizados con las estaciones del año como los periodos de hibernación o migración en los animales y la caída de las hojas o incluso la floración en las plantas⁹⁶.

2.7.3. Ritmos circadianos

Esta clase de ritmos son los más estudiados, donde circadian se refiere a funciones donde el ciclo es alrededor de las 24 horas. Los ritmos circadianos son desarrollados por un conjunto central de genes del reloj circadiano que interactúan en un bucle de retroalimentación y determinan los periodos y los osciladores circadianos⁹⁷.

El ritmo circadiano en los seres humanos está determinado por un fenotipo complejo derivado de múltiples factores genéticos que definen el cronotipo. Así mismo, existen diferencias intraindividuales que se observan en las personas que se activan temprano y las que lo hacen más tarde, a esto se denomina matutino y vespertino respectivamente, dando un ritmo circadiano intrínseco donde las personas determinan su horario preferido de sueño y actividad⁹⁷.

Existe un vínculo entre el ritmo y ciertas enfermedades que ha llevado a determinar que la función corporal rítmica es una característica de una persona saludable y que la alteración de este es perjudicial para la salud. Diferentes estudios han mostrado que la alteración del ritmo circadiano podría provocar enfermedades metabólicas como diabetes, obesidad, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y consecuencias cardiovasculares adversas⁹⁷.

2.7.3.1. Ritmo circadiano y cáncer

Se sabe que los componentes del reloj circadianos tienen cuatro mecanismos amplios en el cual están involucrados en el inicio o la progresión del cáncer⁹⁸:

- 1) Los componentes del ritmo circadiano regulan indirectamente o directamente la expresión de cientos de genes en diferentes tipos de células, lo que conduce a ritmos en muchos procesos celulares incluido el metabolismo de nutrientes, la autofagia, la reparación de daños en el ADN, etc.; la interrupción de los ritmos circadianos también inhibe estos procesos celulares y crea un entorno celular propicio para la tumorigénesis⁹⁸.
- 2) Diversas proteínas del reloj circadiano interactúan con proteínas que participan en vías relevantes para el cáncer, haciendo que la modulación de la función del reloj circadiano o la expresión de las proteínas del reloj puedan promover el cáncer⁹⁸.
- 3) Así mismo, estas proteínas interactúan y detectan el entorno celular. Un ejemplo es el cambio en el estado redox de la célula y como este puede afectar la afinidad de CLOCK/BMAL1 con el ADN, en consecuencia, este cambio puede cambiar la estabilidad, la localización o la función de las proteínas del reloj, y ocasionar que se programen los oncogenes⁹⁸.
- 4) Varios factores secretados con función paracrina o endocrina son regulados por el reloj circadiano, estos pueden enviar señales a través de sus receptores afines y las vías de señalización pueden afectar la función del reloj con el fin de sincronizar los diferentes tejidos. Algunos tumores pueden producir cantidades excesivas de hormonas o citoquinas relevantes para el reloj circadiano que también pueden alterar los relojes circadianos en órganos distantes⁹⁸.

Un ejemplo de la interrupción crónica del ritmo circadiano y el cáncer es la interrupción del sueño entre los trabajadores por turnos. Cuando los trabajadores por turnos trabajan en horarios de mañana, tarde o noche, tratan de mantener una vida social activa en los días libres haciendo una interrupción frecuente y repetitiva de los horarios diarios y esto da como resultado una desalineación de las señales circadianas⁹⁸.

Diversos estudios han evaluado el riesgo de cáncer en trabajadores por turnos y la mayoría demuestra que un periodo prolongado de trabajo por turnos se vincula con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de recto y cáncer de mama. La OMS agregó la alteración del ritmo circadiano como un posible cancerígeno humano (Grupo 2A) en 2007⁹⁸.

2.7.3.2. Cronostasis

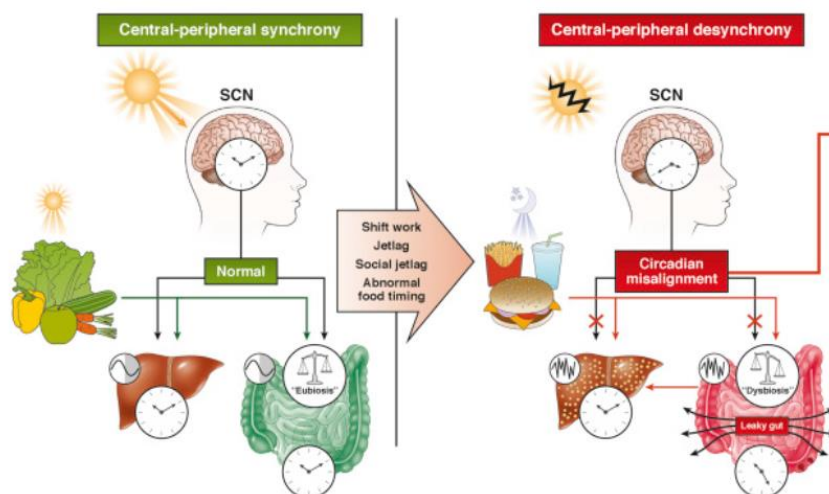
Los ritmos circadianos son muy estudiados especialmente por las implicaciones que tienen en la cronostasis, esta se define como aquellos mecanismos que transmiten una orden temporal a diversos procesos fisiológicos, para ajustar el tiempo biológico con el geofísico y coordinar la progresión temporal de distintos procesos fisiológicos y conductuales entre sí⁹⁹.

2.8. Desincronización y enfermedad

En condiciones normales existe una sincronización entre el reloj circadiano central en el núcleo supraquiasmático y el reloj circadiano periférico (hepatointestinal). Las exposiciones interrumpidas a la luz (trabajo por turnos, desfase de horarios) o falta de sincronía entre los alimentos y las señales luminosas (patrón de alimentación anormal) pueden ser una causa de una desincronización central-periférica, lo que aumenta el riesgo a una variedad de patologías digestivas y metabólicas¹⁰⁰.

Esto se observa gráficamente en la figura 15. Así mismo, esta desincronización se divide en externa e interna.

Figura 15. Sincronización vs Desincronización del SNC.



Fuente: Bishehsari, Levi, Turek y Keshavarzian¹⁰⁰.

2.8.1. Desincronización externa

Es una pérdida de conexión entre el medio externo y los osciladores generados por el reloj, estas pueden producirse por una alteración o daño de las vías de sincronización o por una alteración de la señal como, por ejemplo, un viaje a través de varios husos horarios. Dependiendo de la dirección del viaje, se desarrolla un adelanto o retraso de las horas, lo cual produce una pérdida de relación entre la hora geográfica del lugar y la función de los efectores, este fenómeno se conoce como “jet-lag”¹⁰¹.

Otro ejemplo de este tipo de desincronización es la incoherencia de las actividades de la persona con las señales de la sincronización externa, como los trabajadores nocturnos que se ven obligados a trabajar de noche y dormir de día, esto trae como resultado la irritabilidad, trastornos gastrointestinales, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y aumento en la incidencia de cáncer¹⁰¹.

2.8.2. Desincronización interna

La desincronización interna es la pérdida de relación entre las oscilaciones del reloj con el resto del organismo. Existe una relación entre el reloj y el medio externo, pero una alteración puede afectar en la salida de señales rítmicas hacia el resto del organismo, esta puede verse en trabajadores nocturnos o en pacientes con enfermedades cronicodegenerativas como la diabetes, hipertensión y el cáncer¹⁰¹.

En los últimos años se ha estudiado la cooperación del sistema nervioso autónomo en la comunicación neuronal del NSQ con la periferia, dando como consecuencia un estado de desincronización interna y pérdida de la coherencia entre los ritmos de diferentes variables, entre ellas la glucosa, el cortisol y la insulina. El saber sobre las variaciones temporales permite interpretar la relación del nivel máximo o mínimo con el ritmo circadiano de cada persona¹⁰¹.

2.9. Cronofarmacología/Cronoterapia

La cronofarmacología se define como “un campo de la ciencia que se centra en estudiar el efecto de los ritmos biológicos en la farmacoterapia, es decir, una rama de la farmacología que estudia la dependencia entre el momento de la administración del fármaco y su efecto”⁹⁵. Esta rama se debe tomar en cuenta para poder asegurar la máxima eficacia y seguridad del medicamento.

Este campo utiliza el conocimiento de los ritmos biológicos para determinar un plan farmacoterapéutico óptimo. En la actualidad, la terapia individualizada en pacientes específicos es basada por parte del médico prescriptor en la edad, el sexo y las condiciones fisiopatológicas individuales, sin embargo, también se debe incluir el empleo de monitoreo de la concentración del fármaco en sangre y la consideración del efecto de los ritmos biológicos en la disposición farmacocinética del fármaco en el cuerpo, así mismo, las propiedades farmacodinámicas⁹⁵.

2.9.1. Cronofarmacología en cáncer.

Como bien se sabe, la quimioterapia es un procedimiento muy efectivo contra el cáncer, estos medicamentos antineoplásicos son diseñados para interrumpir la proliferación y supervivencia de las células tumorales, pero normalmente también afectan las células normales del paciente. Por esta razón, ha sido inevitable la búsqueda de estrategias para disminuir los efectos secundarios de estos medicamentos, por ejemplo, la cronofarmacología¹⁰³.

La proliferación de las células ha surgido como mecanismos responsables de la farmacocinética y farmacodinamia de los antineoplásicos y como estos ocurren a horas específicas del día. Ensayos clínicos en humanos han demostrado que la quimioterapia administrada en horas específicas del día da resultados beneficiosos en pacientes con diferentes tipos de cáncer¹⁰³.

Hoy en día, la cronoterapia propone modificar los esquemas de tratamiento que ya están establecidos en oncología, se centra en la importancia de los ritmos biológicos y la

cronocinética de los agentes anticancerígenos, tomando en cuenta el reloj circadiano como un factor en el tratamiento y no solo como una causa del cáncer¹⁰³.

2.9.2. Cronofarmacocinética

La cronofarmacocinética es la variación temporal de los procesos farmacocinéticos como la absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y la excreción de los medicamentos. Esta plantea que el desarrollo temporal de las concentraciones plasmáticas, tisulares y excretas de un fármaco y/o sus metabolitos tendrán cambios dependiendo de la hora del día o la época del año en que dicho fármaco se administra y, por lo tanto, la relación concentración-efecto determinará variaciones en la magnitud o intensidad del efecto farmacológico y/o tóxico⁹⁶.

Existen cambios rítmicos diarios en cuanto al proceso de absorción de los medicamentos, como por ejemplo la indometacina que cuando es administrada por la mañana se obtiene una mejor biodisponibilidad que la obtenida en las últimas horas del día y durante la noche⁹⁶.

Los ritmos circadianos también han estudiado la distribución de los medicamentos, especialmente en la producción hepática de proteínas plasmáticas con capacidad de fijar medicamentos, hecho que se vincula con la unión máxima a proteínas en la fase de actividad de algunos medicamentos, recordando que las concentraciones plasmáticas de proteínas alcanzan su acrofase en la mañana y su nadir durante la noche⁹⁶.

La tasa metabólica del hígado que es dada por la actividad de enzimas que facilitan la biotransformación de muchos medicamentos y xenobióticos se presenta en ciclos circadianos al igual que el flujo hepático, los cuales son máximos a media mañana. Un ejemplo es el caso del propranolol en el cual se ha observado que su absorción es más elevada y completa durante el día en las personas con actividad diurna⁹⁶.

Así mismo, las funciones renales presentan ritmos circadianos, lo que deja obtener cambios durante el día en el filtrado glomerular, la secreción tubular, la circulación renal, el

pH urinario y la reabsorción tubular proximal y distal; la eliminación de algunos medicamentos es por medio de la orina, entonces si un medicamento que tuviera como efecto no deseado el daño renal debe administrarse hacia el mediodía, momento en el que el flujo de orina aumenta y la concentración esperada del fármaco en orina será menor⁹⁶.

También, el pH de la orina es diferente de acuerdo con la hora, siendo más ácido por la noche, por lo tanto, dependiendo de la naturaleza del fármaco va a ser su hora de eliminación, los medicamentos ácidos se excretan mayormente durante el día y los básicos durante la noche⁹⁶.

Todo esto es importante cuando se busca el momento u hora del día en que la administración permita alcanzar mayor eficacia de los medicamentos y los mínimos efectos secundarios indeseables.

2.9.3. Cronofarmacodinamia/Cronoestesia

La farmacodinamia se concentra en la interacción fármaco-receptor y la cronoestesia estudia el fenómeno de interacción entre fármaco-receptor, considerando la disponibilidad del sistema a lo largo del día. Un ejemplo es la teofilina y cisplatino ya que, administrados en la noche tienen mejor perfil de eficacia y seguridad que en cualquier otro momento del día⁹⁶.

Así mismo, cuando se analizan los cambios circadianos del sistema nervioso autónomo, se puede observar que la disponibilidad al antagonismo beta adrenérgico es mucho mayor en la mañana donde predomina el tono simpático⁹⁶.

2.9.4. Cronoergia

La cronoergia toma en cuenta la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, esto en función del tiempo, considerando las variables cronoestésicas y cronofarmacocinética vistas anteriormente. Un ejemplo es la respuesta del organismo a la

administración de corticoides, esta es mejor en la mañana por sus características cronofarmacocinéticas y cronoestésicas, permite que el organismo sea menos susceptible a efectos adversos dosis-dependientes, y disminuye los efectos neuroendocrinos⁹⁴.

2.9.5. Cronotoxicidad

La cronotoxicidad estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de los fármacos en función de los ritmos biológicos; cuando se utilizan medicamentos muy tóxicos como los agentes antitumorales es importante optimizar la efectividad de la droga, pero disminuir su toxicidad. Algunos estudios cronofarmacológicos en humanos han demostrado un mejor perfil de seguridad de cisplatino al final del día⁹⁴.

2.10. Plan de tratamiento

El plan de tratamiento consiste en un informe en el que se detalla la enfermedad del paciente, el proceso del tratamiento que se va a llevar a cabo, el objetivo del propio tratamiento y los posibles efectos secundarios; cualquier información acerca del tratamiento que se va a desarrollar puede estar incluida en este plan, desde las próximas consultas de seguimiento hasta la duración estimada. Esta información puede estar contenida en archivos de papel, o puede digitalizarse¹⁰⁴.

CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo, se detallan aspectos que son correspondientes a la metodología y fuentes de información utilizadas en el trabajo de investigación, además de mencionar el conjunto de acciones destinadas a describir y analizar el problema planteado anteriormente.

La formulación de este apartado ayuda a desarrollar cada aspecto seleccionado dentro del proyecto de investigación que debe ser justificado por el investigador, este debe ser respaldado por el criterio de expertos en la temática para que ayuden a responder al “cómo” de la investigación¹⁰⁵.

El propósito de esta sección es presentar de manera clara y concisa cómo se fundamentaron las bases de la investigación, a través de estudios y análisis de categorías, elementos claves para escoger fuentes de información, instrumentos y procedimientos necesarios para así dar respuesta a los objetivos propuestos para la realización de este estudio.

3.1. Enfoque de la investigación

Hernández, Fernández y Baptista¹⁰⁶ definen la investigación como “un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno o problema”. Por lo tanto, debemos saber que la estructura de la misma está basada en diferentes clases de enfoques, de los cuales debemos seleccionar uno o varios que sean adecuados para la elaboración de la investigación; para esto podemos elegir cualitativo, cuantitativo o mixto, esto para tener una guía en la manera que abordamos el problema y los objetivos previamente establecidos.

El enfoque cualitativo en lugar de iniciar con una teoría particular y luego llevarlo al mundo empírico para confirmar si la teoría es apoyada por los hechos, el investigador comienza examinando éstos y en el proceso desarrolla una teoría congruente con lo que observa y registra. El enfoque cualitativo busca principalmente la “dispersión o expansión” de los datos e información¹⁰⁶.

Por lo tanto, esta investigación presenta un enfoque cualitativo en el cual se busca examinar y desarrollar una teoría que sea sólida y pueda responder la pregunta del problema

principal, para que luego esta pueda ser aplicada en futuras investigaciones y poder ampliar datos e información.

Los estudios exploratorios se realizan cuando el objetivo es examinar un tema o problema de investigación poco estudiado, del cual se tienen muchas dudas o no se ha abordado antes. Estos sirven para familiarizar a la población con fenómenos relativamente desconocidos o novedosos, obtener información sobre la posibilidad de llevar a cabo una investigación más completa respecto de un contexto particular, indagar nuevos problemas, identificar conceptos o variables promisorias, establecer prioridades para investigaciones futuras, o sugerir afirmaciones y postulados¹⁰⁶.

Al ser un tema poco conocido podemos determinar que es un estudio exploratorio, donde se busca que esta rama sea más reconocida a nivel nacional y los aportes que esta ciencia nos puede facilitar para generar recomendaciones en un plan de tratamiento se puedan utilizar para en un futuro ayudar a las demás personas.

3.2. Diseño de la investigación

El presente estudio tiene un diseño de investigación acción participativa o cooperativa, donde se implementan cambios de una problemática, pero intervienen colaborativamente varios profesionales. El investigador recolecta y analiza información de una población vulnerable para lograr actuar sobre sus problemas con el fin de dar con soluciones que permitan promover transformaciones políticas y sociales¹⁰⁷.

Así mismo, en una investigación acción participativa, se realiza una investigación para el cambio social; se puede decir que siempre tiene un objetivo explícito de mejorar la calidad o condiciones de vida de las personas que participan en la investigación, tomando en cuenta actividades como: la investigación, que esta se enfoca en documentar la historia de su experiencia o su comunidad, analizar en forma sistemática las condiciones actuales de su problemática y las condiciones que previenen el cambio de manera local, así como la propuesta de una estrategia participativa de identificación de necesidades y una vez identificadas se determina la solución del problema¹⁰⁷.

Con lo expuesto anteriormente, se relaciona estrechamente con los objetivos de la investigación, ya que se busca a través de información recopilada por medio de referencias bibliográficas y las entrevistas realizadas al personal de salud (gastroenterólogo, oncólogo, enfermera/o que trabajen en el área de oncología y farmacéutico), proponer recomendaciones para realizar un programa de tratamiento en el Hospital Metropolitano, con el fin de mejorar la calidad del tratamiento en la población oncológica.

3.3. Fuentes de información

Las fuentes de información son todo aquello que nos genera datos para reconstruir hechos y bases de conocimiento. Cuando se realiza una revisión bibliográfica esta debe ser de forma selectiva y dinámica, debido a que continuamente están surgiendo publicaciones sobre los avances en distintos campos del conocimiento en torno a un tema estudiado. Las fuentes son un instrumento para el conocimiento, la búsqueda y el acceso a la información¹⁰⁸.

Por otro lado, estas fuentes de información se clasifican en fuentes primarias y secundarias, las cuales contienen datos verídicos y confiables sobre algún tema en específico. Existen diferentes tipos de fuentes de información, las mismas se clasifican según la búsqueda que se realice y la que mejor sirva para el proyecto¹⁰⁶.

Las fuentes primarias incluyen información única de primera mano, es decir, son de manera directa; estas pueden comprender ideas, conceptos, teorías y resultados que fueron realizados propios del investigador y no son interpretadas o evaluadas por otra persona. Entre las principales fuentes que son incluidas en esta clasificación se pueden mencionar los libros, monografías, publicaciones periódicas, informes técnicos o documentos oficiales de instituciones públicas o privadas, tesis, trabajos que fueron presentados en conferencias o seminarios, testimonios de expertos, videos documentales, foros, entre otros¹⁰⁸.

Las fuentes de información secundarias son las que ya han procesado las fuentes de información primaria de una manera esquematizada y reorganizada, por medio de una interpretación o un análisis. Estas fuentes son específicamente proyectadas a facilitar y

maximizar el acceso a las fuentes primarias o sus contenidos. Por otro lado, las fuentes terciarias son las que recopilan fuentes de información primarias o secundarias¹⁰⁸.

Se realizó una búsqueda de fuentes de información que tuvieran relevancia para la investigación. Los documentos obtenidos tanto de fuentes primarias como secundarias tomaron en cuenta libros y revisiones bibliográficas. Además, se incluyeron artículos científicos, los cuales han sido publicados y que se encuentren en línea, disponibles en bases de datos diferentes como PubMed, Scielo, Elsevier, Medline, Dialnet, Biblioteca virtual de la Universidad de Costa Rica.

3.4. Muestra de investigación (población y muestra)

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista, la muestra en una investigación cualitativa “se refiere a un grupo de personas, eventos, sucesos, comunidades, etc., sobre el cual se habrán de recolectar los datos, sin que necesariamente sea estadísticamente representativo del universo o población que se estudia”¹⁰⁶.

Por lo tanto, se debe recalcar que el tamaño de la muestra no es relevante, por consiguiente, no hay necesidad de que sean muestras de tipo probabilísticas ya que no se busca la extrapolación de resultados a un grupo mayor o población, debido a que no se desea generalizar los datos obtenidos, al contrario, este se centra directamente en investigar a profundidad.

Además, existe la muestra de expertos, dicha muestra incluye la opinión de profesionales especializados en temas específicos. Este tipo de muestra se aplica usualmente en estudios cualitativos y exploratorios, con el objetivo de generar ya sea una hipótesis precisa u obtener materia prima para el diseño de cuestionarios¹⁰⁶.

Para efectos de esta investigación se tomaron como muestra los profesionales farmacéuticos y médicos especializados en oncología que se encuentran laborando en el Hospital Metropolitano, así mismo como las enfermeras que trabajan en el área de Oncología. En este caso, se reconoce un muestreo no probabilístico, debido a que en este tipo de

muestreo existe una marcada influencia del investigador, quien se encarga de seleccionar de forma directa o intencional la muestra, lo cual contribuye con una participación de una población en específico, de tal modo que no todos los elementos parte de la población pueden constituir la muestra.

3.5. Criterios de búsqueda de la información

Tabla 1. Criterios de búsqueda de información utilizados, según objetivo.

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer.	Aportes de la cronofarmacología	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Inglés
	Terapia contra cáncer	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Inglés

<p>Describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer.</p>	<p>Aportes del 5-fluorouracilo</p>	<p>Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier</p>	<p>2018-2023</p>	<p>Español/Inglés</p>
	<p>5-fluorouracilo en cáncer</p>	<p>Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier</p>	<p>2018-2023</p>	<p>Español/Inglés</p>
<p>Señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana.</p>	<p>Fisiopatología del cáncer colorrectal</p>	<p>Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier</p>	<p>2018-2023</p>	<p>Español/Inglés</p>
	<p>Efectos en la salud humana</p>	<p>Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier</p>	<p>2018-2023</p>	<p>Español/Inglés</p>

Determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal.	Cronofarmacología en la terapia del 5-FU	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Inglés
	Cronofarmacología en cáncer colorrectal	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Inglés
Generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.	Programas de tratamiento	Google Académico Scielo Pubmed Redalyc Elsevier	2018-2023	Español/Inglés

Fuente: Elaboración propia, 2022.

3.6. Criterios de inclusión

Se incluyeron los trabajos de investigación, libros y artículos en idioma español e inglés, que no sobrepasaran los cinco años de antigüedad y que además aportaran

información relevante para elaborar la investigación. Estas fuentes debían presentar bases científicas de confianza, además de aportar información actualizada sobre la cronofarmacología, el cáncer colorrectal, información sobre el 5- FU, entre otras.

Tabla 2. Criterios de inclusión para la selección de artículos

Criterios de inclusión
Artículos sobre la cronofarmacología del 5-fluorouracilo
Artículos sobre el cáncer colorrectal
Artículos sobre el tratamiento del 5-fluorouracilo en cáncer
Artículos sobre cronofarmacología aplicada en cáncer
Artículos sobre la fisiopatología del cáncer colorrectal

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.7. Criterios de exclusión

Se excluyeron los artículos que no aportaban información provechosa a la realización del presente estudio. Por otra parte, se desecharon aquellos que no brindaran información de relevancia referente a la cronofarmacología, el cáncer colorrectal, información sobre el 5-FU utilizado en cáncer. Además, se descartaron aquellas fuentes de información con antigüedad considerable.

Tabla 3. Criterios de exclusión para la selección de artículos.

Criterios de exclusión
Artículos sobre otra fisiopatología de cáncer que no sea el colorrectal
Artículos sobre otros tratamientos que no sean cronofarmacológicos

Artículos sobre otros medicamentos que no sean 5-FU usados en cáncer en terapias convencionales
Artículos sobre la cronofarmacología en otras enfermedades que no sean cáncer
Artículos sobre la cronofarmacología en otros medicamentos que no sean citotóxicos

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.8. Clasificación de información según nivel de evidencia

Los artículos se clasificaron según el nivel de evidencia de Sackett. Se recopilaron un total de 25 artículos relacionados con el tema por estudiar basados en los criterios de inclusión propuestos anteriormente.

En el anexo 1 se detallaron los artículos revisados para dar soporte al estudio en donde se especifica el título, autor, revista y año en que fue publicado, así como la metodología aplicada en cada estudio.

Tabla 4. Cantidad de artículos según nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
2	Revisión sistemática	7	9	36
	Estudio cohorte prospectivo	2		
3	Estudio de cohorte multicéntrico	1	1	4
4	Estudios cuasi experimentales	1	2	8
	Estudios de enfoque mixto	0		
	Estudio transversal	1		
5	Revisión bibliográfica	13	13	52
TOTAL		25	25	100%

Fuente: Elaboración propia, 2022

3.9. Variables de investigación

La tabla 5 describe las variables de investigación consideradas para el desarrollo de la investigación.

Tabla 5. Operacionalización de variables

Objetivo	Variable	Concepto	Indicador	Instrumento
Identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer.	Aportes de la cronofarmacología	Es el estudio de la influencia del tiempo de administración de los medicamentos en los ritmos biológicos, así como en los efectos deseados y no deseados ⁹⁴ .	Relación de diferentes aportaciones de la cronofarmacología con terapias contra el cáncer.	Revisión bibliográfica
	Terapia contra cáncer	El tratamiento que recibirá el paciente depende de su tipo de cáncer y de lo avanzado que esté ⁸⁹ .		

<p>Describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer.</p>	<p>Aportes del 5-fluorouracilo</p>	<p>El 5-FU tiene una amplia actividad antitumoral, además de que puede actuar sinérgicamente con otros medicamentos citotóxicos¹⁰⁹.</p>	<p>Asociación del 5-FU como fármaco implementado en terapias contra el cáncer</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>
	<p>5-fluorouracilo en cáncer</p>	<p>El 5-FU es importante en el tratamiento de cáncer gastrointestinal, pancreático, de mama, colorrectal, de piel, de cuello y de cabeza¹⁰⁹.</p>		
<p>Señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana.</p>	<p>Fisiopatología del cáncer colorrectal</p>	<p>Hay factores ambientales y genéticos que promueven la formación del cáncer colorrectal por medio de la adquisición de comportamientos característicos del cáncer en las</p>	<p>La afectación de la fisiopatología del cáncer colorrectal en la salud humana</p>	<p>Revisión bibliográfica/ Entrevista</p>

		<p>células epiteliales del colon⁵⁹.</p>		
	<p>Efectos en la salud humana</p>	<p>Los signos y síntomas de la enfermedad causan un efecto en la salud de la persona, impiden llevar una vida normal, además pueden desarrollar depresión, estrés, ansiedad, entre otras enfermedades que afectan su salud mental⁹¹.</p>		

<p>Determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal.</p>	<p>Cronofarmacología en la terapia del 5-FU</p>	<p>Se busca disminuir los efectos tóxicos del medicamento sin disminuir la dosis máxima del fármaco¹⁰.</p>	<p>Aportación entre la cronofarmacología aplicada en la terapia del 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal.</p>	<p>Revisión bibliográfica/ Entrevista</p>
	<p>Cronofarmacología en cáncer colorrectal</p>	<p>Es la quimioterapia administrada en horas específicas del día en pacientes con cáncer colorrectal.¹⁰³</p>		
<p>Generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.</p>	<p>Programas de tratamiento</p>	<p>Los programas de tratamiento consisten en un informe detallado sobre la enfermedad, el proceso del tratamiento, el objetivo del tratamiento y los posibles efectos secundarios¹⁰⁴.</p>	<p>Generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas para programas de tratamiento.</p>	<p>Revisión bibliográfica/ Entrevista</p>

Fuente: Elaboración propia, 2023.

3.10. Descripción del procedimiento de recolección y análisis de datos

Con respecto al primer, segundo y tercer objetivo, la recolección de datos estará basada en el análisis documental de fuentes primarias, tales como documentos institucionales y artículos de revista sobre las variables “aportes de la cronofarmacología”, “terapia contra cáncer”, “aportes del 5-fluorouracilo”, “5-fluorouracilo en cáncer”, “fisiopatología del cáncer colorrectal” y “efectos en la salud humana”, tomando en cuenta la lectura un instrumento necesario para la obtención de información relacionada con el tema a abordar, además, para el tercer objetivo se complementa con la opinión de dos profesionales con una pregunta de la entrevista.

Para el cuarto y quinto objetivo con las variables “cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo”, “cronofarmacología en cáncer colorrectal” y “programas de tratamiento”, se medirá mediante la aplicación de una entrevista personal a funcionarios de ciencias de la salud como oncólogos, gastroenterólogos, enfermeros que trabajan en el área de oncología y farmacéuticos. Esto con el fin de conocer las opiniones de especialistas de acuerdo con la implementación de la cronofarmacología en terapias contra el cáncer. Estos dos objetivos además estarán apoyados con información recopilada de revisiones bibliográficas/documentadas acerca del tema.

En la entrevista se desarrollará un cuestionario con preguntas semiestructuradas, en donde el entrevistador y entrevistado tienen la libertad de introducir preguntas adicionales para precisar conceptos u obtener más información. Además, la entrevista será grabada con el consentimiento de los funcionarios, para su posterior transcripción y análisis.

El análisis de la información recopilada se ejecutará mediante el uso de cuadros y/o tablas, figuras y esquemas según sea necesario para cada objetivo específico. Una vez realizada la transcripción y el análisis de la entrevista, se procederá a transformar el contenido para generar las recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.

3.11. Descripción de instrumentos y técnicas

El instrumento para llevar a cabo el desarrollo de la investigación será una entrevista aplicada a los funcionarios de ciencias de la salud como oncólogos, gastroenterólogos, enfermeros que trabajen en el área y farmacéuticos, ya que la entrevista permite una mejor interacción de manera verbal con dichos funcionarios para lograr información válida y fiable acerca de la implementación de la cronofarmacología en pacientes con cáncer colorrectal y así mejorar la calidad de tratamiento en los pacientes.

La entrevista es una técnica de gran utilidad en la investigación cualitativa para poder recolectar datos, esta se define como una conversación que se propone con un fin determinado distinto al simple hecho de conversar. Esta se caracteriza porque tiene como propósito obtener información en relación con un tema determinado, se busca que la información recolectada sea lo más precisa posible y se pretende conseguir los significados que los informantes atribuyen a los temas en cuestión¹¹⁰.

De igual forma, la entrevista será de tipo semiestructurada debido a que se considera que este tipo de entrevistas es la que ofrece un mayor grado de flexibilidad que es aceptable, a la vez que se mantiene la suficiente uniformidad para alcanzar interpretaciones acordes con los propósitos del estudio. También, se pueden agregar posibles preguntas adicionales de ser necesario para tener lo más clara y concisa la información obtenida¹¹⁰.

Las preguntas para la entrevista están dirigidas a los funcionarios de salud que están relacionados con el tema de investigación, estos se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 6. Recopilación de la información de los entrevistados.

Nombre	Profesión	Codificación
Cesar Leiva	Gastroenterólogo	G#1
Fernando Céspedes	Enfermero	E#1
Steven Nisman	Farmacéutico	F#1
Luis Diego Flores	Médico General	MG#1
Dionisio Flores	Oncólogo	O#1

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Antes de realizar el desarrollo de la entrevista se realizará un cuestionario o guía para el registro escrito de las preguntas como parte del instrumento de recolección de los datos, la cual antes de ejecutarse estará validada por los doctores Juan Edgar Mora, Melissa Mata y Nidia Carmona. Así mismo, se aplicará a los entrevistados un consentimiento informado en donde se detalla la realidad de la participación en la investigación con los riesgos, beneficios y, además, con el derecho a retirar su participación de forma voluntaria durante el proceso de la entrevista, ya que esta será grabada para ser transcrita y analizada.

Cuando la entrevista sea analizada, se procederá a generar una serie de recomendaciones que puedan incluirse eventualmente en propuestas de programas de tratamientos que puedan ser implementados en el Hospital Metropolitano. En este caso, para incluir una opción más de tratamiento el cual beneficie la salud de los pacientes y sirva para darles una mejor calidad de vida con la cronofarmacología.

3.12. Análisis de la información

En la búsqueda de información, se obtuvieron 53894 artículos, entre el año 2018 y el 2023, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante revisión del título y abstracto, se redujo el número de artículos a 25. Se excluyeron aquellos que no cumplieran con el objetivo del tema al ser artículos que abordaban otro tipo de tratamiento, patologías que no se relacionan con cáncer colorrectal, artículos que mencionaban otro tipo de población, así como también aquellos que, dentro de su contenido, no mencionaban la cronofarmacología y su relación con el cáncer y el tratamiento del 5-FU. Estos se utilizaron por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes; además, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación, ya que abordan la cronofarmacología en el tratamiento de 5-FU y el cáncer colorrectal; además mencionan cómo esta puede llegar a implementarse para disminuir los efectos adversos y los beneficios que tiene.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. Primer objetivo específico: Identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer.

Es importante tomar en cuenta la cronofarmacología como una terapia más, ya que, algunos fármacos antitumorales como los agentes antimetabólicos, antimitóticos, alquilantes o los intercalantes; suelen alcanzar una mejor eficacia cuando son administrados en un momento específico del día en que son mejor tolerados. A continuación, se van a identificar los aportes que ha tenido la cronofarmacología aplicada en terapias contra el cáncer.

Campian et al. realizó un ensayo piloto de fase II aleatorizado para estudiar la cronoterapia con Temozolomida (TMZ) en 27 pacientes con glioma de alto grado, siendo tratados 14 pacientes en la mañana y 13 en la tarde. Los resultados indicaron que la dosificación de la mañana antes de las 10 a.m. tuvo una mayor incidencia de efectos adversos como toxicidades hematológicas de mayor grado en comparación con la tarde después de las 8 p.m.¹¹¹.

Existen altas posibilidades de que la administración por la mañana de TMZ mejore el resultado, sin embargo, los pacientes de la noche presentan una mejoría en los efectos adversos que causa el medicamento, pero al considerarse un número muy bajo de pacientes involucrados en el ensayo, es mejor realizar un estudio más grande para validar el efecto de la cronoterapia basada en este medicamento en este grupo de pacientes.

Además, el estudio aleatorizado realizado por Innominato et al.¹¹² de ensayo multicéntrico, probó que la toxicidad depende del sexo cuando se aplica el irinotecán para el CCR metastásico; en este estudio se evaluaron 130 pacientes masculinos y 63 femeninos para recibir irinotecán cronomodulado en 6 tiempos diferentes. Las toxicidades de grado principal se disminuyeron después de la administración máxima de irinotecán en la mañana para los hombres y en la tarde para las mujeres, respaldando así que la administración de este medicamento debe administrarse en momentos distintos para hombres y mujeres con el fin de minimizar los efectos secundarios.

Estos resultados sugieren que el ritmo circadiano sí puede modificar notablemente el alcance de la toxicidad y la eficacia de los fármacos contra el cáncer y es probable que

aumente la respuesta del paciente al tratamiento, así mismo, los ensayos revelan que el sexo del paciente es una pieza fundamental en la eficacia de la cronofarmacología.

Agentes antitumorales como el Imatinib, que suprime la actividad de múltiples receptores con actividad de tirosina quinasa, también han sido estudiados desde el punto de vista cronofarmacológico, este ha sido administrado durante la mañana y los resultados indican que reduce el crecimiento tumoral. Así mismo, el Erlotinib demuestra que es más efectivo en la inhibición del crecimiento tumoral cuando se administra durante la mañana y no en la tarde¹¹³.

De igual forma en horarios de mañana (antes de las 10:00 a.m.) y noche (después de las 3:00 p.m.), se ha estudiado la cronoradioterapia con 395 pacientes con cáncer de mama, descubriéndose que el grupo tratado en la noche experimentó reacciones cutáneas agudas de grado 2, mayores en comparación con el grupo tratado en la mañana. Sin embargo, la exposición a la radiación resultó en una mayor pérdida de cabello por la mañana¹¹³.

A pesar de que la radiación cronomodulada sola o en conjunto con otros medicamentos puede ser de gran ayuda para mejorar la eficacia terapéutica, también causa diversos efectos secundarios si no se aplica en el momento adecuado. Por eso es importante el estudio de esta terapia antes de aplicarlo en pacientes para poder reducir los síntomas.

Así mismo, igual que en la quimioterapia cronomodulada también existe una dependencia del sexo en la radioterapia. En un estudio realizado por Chan et al. de metástasis óseas, solo las mujeres tratadas con radioterapia entre las 11:00 a.m. y 1:00 p.m. obtuvieron una mayor respuesta completa o parcial¹¹⁴.

También se realizó otro estudio hecho por Squire et al. en pacientes con cáncer de recto donde los pacientes masculinos tuvieron una mejor respuesta tumoral cuando recibieron tratamiento de radioterapia después del mediodía y una peor respuesta en las mujeres¹¹⁴.

También se debe tomar en cuenta la edad, en un estudio realizado por Chan et al. en pacientes con metástasis cerebrales demostraron que la supervivencia general fue considerablemente mayor solo en mujeres ancianas tratadas con radioterapia por la mañana,

sin embargo, un estudio en cáncer de próstata encontró que la radioterapia vespertina conduce a una peor toxicidad y efectos secundarios en pacientes mayores¹¹⁴.

Se pueden observar muchas discordancias en los estudios que evalúan el efecto cronoterapéutico de la radioterapia, por lo tanto, el posible efecto beneficioso de este enfoque debe confirmarse en diferentes tipos de tumores y en ensayos prospectivos y aleatorizados que estén bien diseñados con una selección de muestras adecuada.

Sin embargo, muchas personas ignoran los beneficios que puede generar esta terapia, un ejemplo es el descarte del fármaco oxaliplatino. El desarrollo de este fármaco se suspendió por tener toxicidad indeseable en un ensayo clínico hecho por Extra et al. de fase I, luego, otra empresa estudió la seguridad y eficacia que tenía el oxaliplatino tomando en cuenta la cronofarmacología y obtuvo como resultado que la mejor manera de administrarlo es mediante una terapia cronomodulada con pico a las 4:00 pm. Esta eficacia clínica se validó por medio de un gran ensayo clínico de fase II en cáncer colorrectal y se confirmó en ensayos aleatorizados de fase III¹¹⁴.

Por esta razón, no se debe descartar la cronofarmacología tan fácilmente, ya que nos puede dar resultados interesantes en donde la eficacia y calidad del medicamento mejora bastante solamente cambiando y administrando de acuerdo con el horario en que sea mejor para realizar el efecto deseado.

Es común la combinación de cisplatino y doxorubicina, los pacientes con cáncer de ovario o de vejiga en un ensayo evaluado por Innominato et al. de fase II confirmaron una mejor tolerabilidad de la doxorubicina por la mañana (6:00 a.m.) y el cisplatino por la noche (4:00 p.m.-8:00 p.m.). Por lo tanto, por la cronotolerabilidad se reduce la toxicidad o los efectos secundarios mucho más que con los esquemas convencionales¹¹³.

Los pacientes tratados con este programa aumentaron su probabilidad de supervivencia a los 5 años al 44%; también este esquema de doxorubicina y cisplatino fue bien tolerado en pacientes con carcinoma de endometrio avanzado. Así mismo, se obtuvieron positivos similares cuando los pacientes con cáncer de ovario fueron tratados con pirarrubicina a las 6:00 a.m. y el cisplatino por la noche¹¹⁴.

El cisplatino por sí solo también ha sido blanco de estudio en la cronoterapia. En un estudio realizado por Li et al. de cáncer de pulmón de células no pequeñas no se observó ningún cambio en la respuesta al tratamiento cuando se administró cisplatino en diferentes momentos, sin embargo, la aparición de efectos secundarios hematológicos como leucopenia o neutropenia y efectos secundarios gastrointestinales después de la quimioterapia fue significativamente menor en el grupo que se le administró la cronoterapia¹¹⁴.

De igual manera el cisplatino ha sido investigado por Gou et al.¹¹⁵ en el carcinoma nasofaríngeo, en el cual se empleó un estudio de fase II en donde se incluyeron a 60 pacientes y se asignaron aleatoriamente a dos grupos. Los pacientes del grupo de quimioterapia cronomodulada recibieron cisplatino a 80 mg/m² en infusión intravenosa de 10 a.m. a 10 p.m., 5-fluorouracilo a 1000 mg/m² más citrovorum factor a 200 mg/m² de 10 p.m. a 10 a.m. cada día durante 3 días. Los pacientes en el grupo de quimioterapia de rutina recibieron una infusión de cisplatino durante 1 hora y una infusión de 5-FU durante aproximadamente 24 horas, siendo la misma dosis.

Se obtuvo como resultado que la cronoquimioterapia de inducción redujo las toxicidades relacionadas con la quimioterapia y mejora el tiempo promedio de recaída local en pacientes tratados con quimiorradioterapia¹¹⁵.

Este medicamento por sí solo es uno de los agentes quimioterapéuticos más empleados en tumores sólidos, incluyéndose los melanomas. A pesar de que sus efectos citotóxicos hacen que el cisplatino sea un fármaco muy potente, las células cancerosas pueden generar resistencia a este agente, por esta razón lo ideal es administrarlo combinado y con ayuda de la cronofarmacología, este puede ser tolerado por un tiempo mayor y así hacer su efecto terapéutico en los pacientes.

Diferentes inhibidores del punto de control inmunitario como ipilimumab, nivolumab o pembrolizumab; han sido estudiados en pacientes con melanoma avanzado, estos demostraron prolongar la supervivencia general del paciente cuando se administraban en la mañana o temprano en la tarde en comparación con la administración del tratamiento al final de la tarde o por la noche. En un estudio piloto, Qian et al. confirmaron estos datos al demostrar que pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IV que

recibieron tratamiento matutino con nivolumab redujeron su riesgo de progresión y aumentaron la supervivencia¹¹⁴.

Con la cronofarmacología no solo se pretende disminuir los efectos secundarios que puede causar la quimioterapia convencional, también se busca disminuir el riesgo de progresión del cáncer y así aumentar la supervivencia de los pacientes ante esta enfermedad.

En un estudio de cohorte evaluado por Rivard et al. de 118 niños con leucemia linfoblástica aguda que lograron una remisión completa después de un régimen de quimioterapia basado en antimetabolitos, informaron un aumento en la supervivencia de esta enfermedad después de 5 años y un riesgo de recaída 4,6 veces menor para los pacientes tratados por la noche en comparación con los que recibieron la quimioterapia por la mañana. Un seguimiento a largo plazo de este cohorte de pacientes mostró la misma tendencia en cuanto a la supervivencia y el riesgo de recaída¹¹⁶.

Por lo tanto, se puede observar que las células linfoblásticas malignas suelen ser más susceptibles a los antimetabolitos por la noche, además, por el estudio y resultados que se obtienen a largo plazo, podemos determinar que esta terapia es la ideal para pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

También ha sido evaluada la radiocirugía por Rahn et al., en pacientes con cáncer de pulmón, 97 pacientes recibieron una dosis de radiación que osciló entre 10 Gy y 24 Gy en una sola sesión, ya sea en los intervalos de tiempo de 10 a.m.- 12:30 p.m. o entre las 12:30 p.m.- 3 p.m.; las características y factores de riesgo relacionados entre los pacientes seleccionados fueron similares en los dos grupos. A los 3 meses de seguimiento, los resultados demostraron una mayor frecuencia de supervivencia entre los tratados por la mañana en comparación con el grupo de la tarde¹¹⁶.

Existen pocos trabajos sobre la cronofarmacología en cánceres gástricos, sin embargo, en uno de los pocos estudios realizados por Focan et al. Se estudió el tratamiento de cánceres esofágicos y gástricos empleando un régimen de quimioterapia combinada (5-FU, ácido folínico y carboplatino) administrado a pacientes mediante bombas ambulatorias a través de un programa cronomodulado con el 5-FU y ácido folínico con un máximo a las 4

a.m. mientras que el carboplatino se toleró mejor al final de la tarde con un máximo a las 4 p.m.¹¹⁶.

En los informes finales se evaluó la toxicidad del tejido normal y el resultado del tumor, y se obtuvo muy buena tolerancia en general y buenas tasas de respuesta de 61% para los cánceres gástricos y 79% en los pacientes con cáncer de esófago¹¹⁶.

Estas investigaciones podrían conducir al establecimiento de biomarcadores de diagnóstico y pronóstico para ayudar con la estratificación de pacientes en el manejo de este tipo de cánceres. La evidencia acumulada ha demostrado que proporcionar tratamientos rítmicos no solo puede evitar algunos de los efectos secundarios asociados con la terapia del cáncer, sino que este enfoque también puede mejorar el pronóstico.

Uno de los pocos ensayos controlados aleatorizados diseñado por Chang et al. Para la cronoterapia y realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino tuvo como objetivo evaluar el efecto del reloj circadiano en la mucositis intestinal luego de la radioterapia, ya que este es un efecto secundario limitante para la administración en cuanto a dosis. Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en grupos matutinos (8-10 a.m.) y vespertinos (6-8 p.m.), con una administración del protocolo de radiación de 50 Gy¹¹⁶.

El efecto secundario de la mucositis de todos los grados fue mayor en el grupo de la mañana con un 87,4% de los pacientes que presentaron este efecto en comparación con el grupo de la noche donde el 68% se vio afectado. Otro estudio con 67 pacientes confirmó este hallazgo, además, informaron menos toxicidades hematológicas en el grupo de la mañana¹¹⁶.

Por la observación realizada en el segundo estudio, se tiene la necesidad de dividir a los pacientes con alto riesgo de desarrollar toxicidades limitantes de la dosis, ya que esto podría dificultar la finalización del tratamiento.

Estudios in silico realizados por Axelrod, que utilizó un modelo informático basado en agentes de proliferación celular en las criptas del colon, confirmaron el papel de la cronoterapia en cánceres de colon tempranos, lo que significa que la quimioterapia

administrada durante las fases de proliferación celular más activa (horas de la mañana) conduce a una mayor probabilidad del control del tumor¹¹⁶.

Estos modelos in silico son herramientas muy útiles para poder comprobar diversas hipótesis de tratamiento con respecto al momento y la programación de los medicamentos e incluso la radiación, al mismo tiempo que muestran resultados confiables en un tiempo mucho más corto que los estudios clínicos.

La cronoterapia ha sido un gran avance dentro del esfuerzo de la comunidad científica por avanzar en el campo de la medicina personalizada. Como se ha comentado, existen diversos estudios centrados en los metabolitos del reloj circadiano en el cual han podido corroborar la periodicidad de las 24 horas en los ritmos circadianos de la mayoría de los tejidos y procesos metabólicos, así como las posibles dianas terapéuticas dentro del reloj molecular.

En general, la cronoterapia tiene como objetivo maximizar los efectos antitumorales y minimizar la toxicidad de los agentes anticancerosos en los tejidos normales. Es importante destacar que se requiere una sincronización precisa y óptima para poder mejorar al máximo la eficacia de la cronofarmacología personalizada para cada paciente.

4.2. Segundo objetivo específico: Describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer.

El 5-FU es un fármaco antimetabolito que se utiliza para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, incluyendo el cáncer colorrectal y de mama. Este fármaco induce citotoxicidad al interponerse con la actividad biosintética esencial, interrumpir la acción de la timidilato sintasa (TS) o incorporar incorrectamente sus metabolitos en el ARN y el ADN¹¹⁷.

Sin embargo, aunque presenta grandes ventajas este fármaco, la aplicación clínica estuvo limitada debido al desarrollo de resistencia a los medicamentos después de la

quimioterapia. A pesar de haber una mejora en la tasa de respuesta y la supervivencia en varios tipos de cáncer, el 5-FU ha mostrado un mayor impacto en el tratamiento del CCR¹¹⁷.

La tasa de respuesta de la quimioterapia de primera línea basada en 5-FU en casos de CCR avanzado sigue siendo solo del 10-15%, pero cuando el 5-FU se combina con otros medicamentos contra el cáncer o regímenes basados en 5-FU como el FOLFOX, XELOX Y SOX, las tasas de respuesta aumentaron hasta 40-50%¹¹⁷.

En la actualidad se están realizando varias investigaciones para aumentar la sensibilidad del 5-FU en células cancerosas y aumentar la eficacia terapéutica mediante el uso de nuevas terapias combinadas, fármacos encapsulados entre otros que se comentarán más a detalle.

Debido a su absorción gastrointestinal impredecible y marcada variación en la farmacocinética, el uso de 5-FU oral se abandonó de manera temprana, desde entonces la investigación se ha centrado en la biomodulación para mejorar su eficacia terapéutica y citotoxicidad. Un ejemplo es el uso de Leucovorina (LV o ácido folínico), un quimioprotector que inhibe los efectos secundarios causados por el 5-FU para poder potenciar el efecto de este fármaco, esta combinación ha demostrado que mejora la salud de los pacientes, supervivencia y la tasa de respuesta tumoral¹¹⁸.

Para aumentar la duración de la inhibición de la TS, varios ensayos han estudiado los beneficios de una perfusión prolongada (48 horas) de 5-FU o los beneficios de añadir LV al 5-FU. Las pautas que se observan en la figura 16 como, por ejemplo, la pauta de la Clínica Mayo y la pauta de Roswell Park se asociaron a mucositis, diarrea y neutropenia, lo que limitaba la dosis; las pautas de perfusión continua como la de Gramont estaban limitadas por el síndrome de mano-pie y por la mucositis, pero causó con menos frecuencia la diarrea o neutropenia graves¹¹⁹.

Figura 16. Pautas con 5-FU en bolo, perfusión y en su forma oral.

	Pauta
En bolo	Pauta de 5-FU-LV de la Clínica Mayo
	LV 20 mg/m ² días 1-5, 5-FU 425 mg/m ² días 1-5, cada 4-5 semanas
En bolo	Pauta de Roswell Park
	LV 500 mg/m ² en 2 h, 5-FU i.v. en bolo 600 mg/m ² × 6, después 2 semanas de descanso
En perfusión	Pauta de de Gramont
	LV 200 mg/m ² en 2 h seguido de 5-FU i.v. en bolo 400 mg/m ² más 5-FU 600 mg/m ² en 22 h, días 1 y 2, cada 2 semanas
	Pauta de AIO
	LV 500 mg/m ² en 2 h seguido de 5-FU i.v. 2.600 mg/m ² en 24 h, semanal × 6, después 2 semanas de descanso
En perfusión	5-FU 3.000 mg/m ² en 48 h
	Pauta de Lokich
	5-FU i.v. 250-300 mg/m ² al día en perfusión i.v. continua durante 6 semanas, después 2 de descanso
Oral	Capecitabina
	1.250 mg/m ² dos veces al día, los días 1-14/21 días

Fuente: Lawler, Johnston, Schaebroeck, Salto, Wilson, Dunlop et al¹¹⁹.

La gran mayoría de ensayos clínicos han evaluado el beneficio de añadir dosis altas de LV a las pautas de 5-FU en el tratamiento de los pacientes con CCR metastásico sin quimioterapia previa.

Se ha estudiado el efecto de la adición de LV continua a dosis altas (500 mg/m² al día) al 5-FU en bolo (370 mg/m² al día) durante 5 días, cada 28 días y este demostró una tasa de respuesta mayor en el grupo con la combinación en comparación con el grupo de 5-FU solo. El tiempo hasta la progresión fue más largo en el grupo de LV-5-FU en comparación con el grupo de 5-FU solo¹¹⁹.

Así mismo, se comparó una pauta mensual de LV intravenosa a dosis bajas (20 mg/m²) más un bolo de 5-FU (425 mg/m²) durante 5 días, cada 4 semanas con una pauta quincenal de LV intravenosa a dosis altas (200 mg/m²) en perfusión de 5-FU en bolo (400 mg/m²) y una perfusión de 22 horas de 5-FU (600 mg/m²) durante 2 días consecutivos. Los pacientes con la pauta quincenal tuvieron una tasa de supervivencia más larga que los pacientes tratados con la pauta mensual, además, la neutropenia, la mucositis y la diarrea de grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo mensual que en el quincenal¹¹⁹.

Estos estudios indican que las pautas de LV-5-FU en perfusión son muy eficaces para utilizarse como tratamiento de base para su combinación con otros fármacos y mejorar la calidad del tratamiento.

Se comparó el efecto del 5-FU en bolo (500 mg/m²) durante 5 días seguidos, seguido a los 14 días de bolos semanales de 5-FU (600 mg/m²) con 5-FU en perfusión continua (300 mg/m² al día) con o sin la adición de cisplatino en un ensayo aleatorizado en fase III por Hansen et al., se utilizaron a 497 pacientes no tratados con CCR metastásico para este estudio. Se observaron respuestas tumorales en el 18% de los pacientes que recibieron 5-FU en bolo y en el 28% de los pacientes que recibieron 5-FU en perfusión continua; la leucopenia de grado 3-4 fue más frecuente en el grupo tratado con 5-FU en bolo, mientras que el síndrome mano-pie fue más frecuente en el grupo de perfusión continua¹¹⁹.

El 5-FU por sí solo, sin importar su forma de administración, puede causarle a los pacientes efectos adversos que pueden ser perjudiciales para su salud, es por esto que se busca la manera de ofrecer combinaciones u otras estrategias para su tratamiento.

Un derivado de la tercera generación del platino es el OXA (oxaliplatino) y ha demostrado mayor actividad in vitro en las líneas celulares de CCR en comparación con los demás análogos del platino. En los estudios, OXA ha demostrado una sinergia con 5-FU en modelos de cáncer de mama, colon y ovarios resistentes a cisplatinos¹¹⁹.

Por esta razón, se realizó un estudio de fase II por Diaz et al. de OXA (100 mg/m²) con LV (500 mg/m²) y la perfusión de 24 horas de 5-FU (1,5-2 g/m²), a esta combinación se le conoce como FOLFOX (las dosis y formas de dosificación se especifican en cada pauta). Se observó una mejoría de supervivencia en pacientes con CCR avanzado cuya enfermedad progresó tras el tratamiento con 5-FU-LV. Además, la pauta FOLFOX4 también se analizó y esta tuvo tasas significativamente más bajas de náuseas, vómitos, diarrea y neutropenia febril¹¹⁹.

Estos resultados sugieren que las pautas de 5-FU-OXA en perfusión son importantes para el tratamiento de primera línea del CCR metastásico. De igual forma, los resultados que compararon el 5-FU en bolo con las pautas de perfusión, han indicado un leve beneficio en la supervivencia con la pauta de perfusión.

El 4-acetilantroquinolol B (4-AAQB) es un compuesto novedoso que tiene una actividad antitumoral dinámica al atenuar la quimiorresistencia, este compuesto en combinación con el 5-FU es eficaz reduciendo los esferoides de CCR. Desregula las principales vías de transducción de señales oncogénicas y troncales, incluidas las vías Lgr5/Wnt/ β -catenina y JAK-STAT¹¹⁷.

Por esta razón, esta terapia combinada resulta ser un enfoque novedoso para el tratamiento del CCR metastásico o recurrente en lugar de la terapia combinada convencional FOLFOX anteriormente vista.

Un nuevo profármaco mutuo o bien, fármaco híbrido llamado BC-01, fue diseñado y sintetizado por medio de la unión del inhibidor de aminopeptidasa N(CD13) ubenimex y el 5-FU en una sola molécula. Este profármaco mostró una eficacia antitumoral mejorada in vitro al tener propiedades antiangiogénicas, antimetastásicas e inhibidores del crecimiento tumoral más potentes en comparación con otros profármacos aprobados¹¹⁷.

El descubrimiento de nuevos profármacos hace que la terapia mejore debido a que el medicamento se absorbe, distribuye, metaboliza y excreta de la manera más adecuada, lo que potencia todo su efecto con la facilidad de disminuir los efectos adversos que generaría el medicamento original.

Se descubrió que la combinación triple de tamoxifeno, 5-FU y un derivado de fusicocina (ISIR-042) es eficaz para superar la resistencia terapéutica contra el cáncer de páncreas. Para estos mismos pacientes, recientemente se evaluó el perfil de seguridad en un estudio de fase I/II por Miyake et al. usando quimioterapia con Veliparib y FOLFOX, y se observó un mayor beneficio en los pacientes que tenían mutaciones en los genes de reparación del ADN¹¹⁷.

De igual manera, en pacientes con cáncer de páncreas recientemente diagnosticados se realizó un estudio realizado por Stein et al. con 5-FU en perfusión, LV, OXA e irinotecán (FOLFIRINOX) en comparación con la monoterapia con gemcitabina. En los resultados se observó que la pauta de FOLFIRINOX causó una mayor toxicidad con muchos efectos adversos, sin embargo, este mejoró significativamente el estado global de salud en comparación con la gemcitabina sola. A pesar de la toxicidad generada, la pauta de

FOLFIRINOX es la más recomendada en el tratamiento de primera línea en los pacientes con estadio ECOG 0-1¹²⁰.

En mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, Villasmil et al.¹²¹ estudiaron la combinación de 5-FU y el cisplatino. Obtuvieron un aumento en la supervivencia general del 73%, y esta investigación fue confirmada por otro estudio que comparó el cisplatino y el 5-FU con radioterapia de campo extendido en mujeres con enfermedad local avanzada.

Es interesante observar cómo la comunidad científica abarca diversas combinaciones de medicamentos para generar más posibilidades y más tratamientos que pueden ser usados en los diversos pacientes con cáncer.

Se ha demostrado que el tratamiento en conjunto con 5-FU y melatonina interrumpe el crecimiento de las células cancerosas mediante la regulación negativa de la proteína priónica celular, una glicoproteína asociada con la resistencia a los medicamentos y la metástasis del cáncer¹¹⁷.

Un informe dado por Pariente et al. reportó que la melatonina aumenta los efectos anticancerígenos del 5-FU y el cisplatino en células HT-29 de adenocarcinoma colorrectal humano, al moderar la quimiosensibilidad y los procesos proapoptóticos. Resultados parecidos se obtuvieron en pacientes con cáncer de esófago, en este caso la melatonina mejoró la sensibilidad al 5-FU, e hizo que este surtiera efecto de una manera más eficaz¹²².

Además, con los nuevos descubrimientos, la eficacia del 5-FU contra el cáncer se puede mejorar atrapando el 5-FU en nanopartículas basadas en polímeros para reducir la exposición no selectiva y los efectos adversos, lo que aumenta la vida media en circulación y supera la resistencia. Se ha investigado que las nanopartículas poliméricas son útiles y llamativas debido a su biocompatibilidad, no toxicidad, grupos funcionales y biodegradabilidad¹¹⁷.

Estas investigaciones han demostrado que las terapias combinadas no solo pueden disminuir la resistencia a los medicamentos, sino que también permiten obtener mejores efectos anticancerígenos, como reducir la proliferación celular, limitar el crecimiento

tumoral, promover la detención del ciclo celular y aumentar la apoptosis en las células cancerosas.

4.3. Tercer objetivo específico: Señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana.

En su gran mayoría, los cánceres colorrectales surgen de un pólipo, inician su desarrollo por medio de una cripta aberrante y esta luego evoluciona a una neoplásica lesión precursora, mejor conocida como pólipo. El periodo estimado para que progrese a cáncer colorrectal es de 10 a 15 años¹²³.

De acuerdo con los entrevistados G#1 y O#1, la fisiopatología involucra los pólipos como una causa principal de cáncer colorrectal. Podemos observar que la teoría y la realidad se complementan, ya que el O#1 observa a diario que la iniciación de este tipo de cáncer se da por medio de lesiones que generan cambios en las estructuras a nivel de colon.

El origen del cáncer colorrectal es una célula madre o similar a una célula madre, pero cancerosa, que es el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones genéticas y epigenéticas que inactivan genes supresores de tumores y activan oncogenes. Las células madre cancerosas residen en la base de las criptas colónicas y son esenciales para la iniciación y mantenimiento de un tumor¹²³.

Por esta razón, investigar la regulación de los mecanismos que controlan el crecimiento de estos cánceres en las células madre, es un área esencial de investigación para la creación de posibles agentes terapéuticos y el tratamiento preventivo.

La teoría de la carcinogénesis colónica presenta un desarrollo de mutación clonal que le da una ventaja de supervivencia-inmortalidad celular y permite tener facilidad en reproducir más mutaciones proporcionando otras características del cáncer como proliferación, invasión, metástasis y otras. La detección y eliminación temprana de pólipos reduce la incidencia de CCR, además, actualmente se ha expuesto que los pólipos hamartomatosos y dentados pueden desarrollarse a CCR¹²⁴.

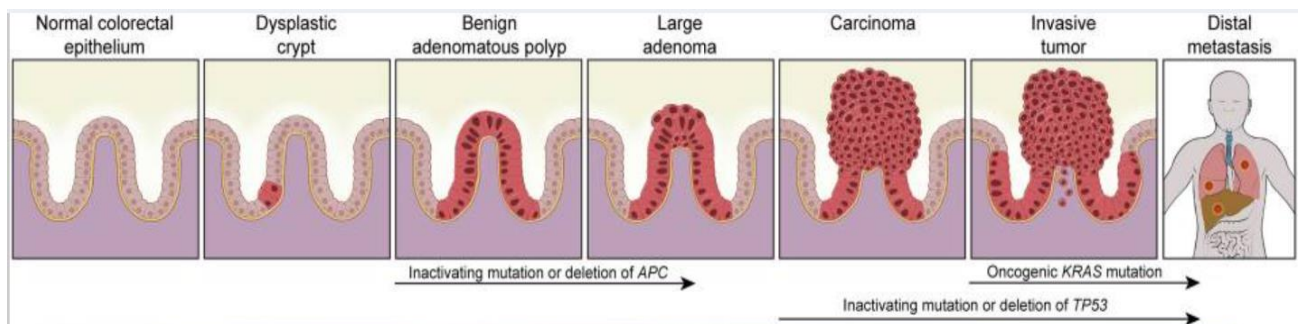
El modelo convencional de adenoma-carcinoma-metástasis sucede en la mayoría de casos de cáncer colorrectal (aproximadamente 70-90%). Esta transición fenotípica está asociada a la acumulación genética de “APC-KRAS-TP53”, conocido como el modelo de Volgestein¹²⁵.

Tal y como lo relaciona el O#1, se empiezan a presentar lesiones premalignas como los adenomas en el colon, para estos formar displasias de bajo y alto grado y así transformarla en una lesión maligna como los adenocarcinomas que son los más frecuentes, tomándose en cuenta que se clasifican de acuerdo con la severidad en grado 1, 2 y 3.

Estos fenotipos de inestabilidad cromosómica comúnmente se desarrollan siguiendo eventos genómicos que son iniciados por un APC mutado, una activación de RAS o pérdida de función de TP53. Por otro lado, la vía de la neoplasia serrada es asociada con mutaciones RAS y RAF, así mismo, inestabilidad epigenética que está caracterizada por la metilación de la isla CpG, lo que induce a microsatélites inestables¹²³.

Como se puede observar en la figura 17, el momento que aparece el adenoma coincide con la mutación inactivadora o delección de APC, el adenocarcinoma mantiene mutaciones inactivadoras o delección de TP53 con disfunción de los telómeros y rotura del ADN de doble cadena que conducen a inestabilidad cromosómica (NIC) y la enfermedad metastásica normalmente muestra mutaciones activadoras en KRAS.

Figura 17. Modelo de cáncer colorrectal adenoma-carcinoma-metástasis convencional



Fuente: Li, Ma, Chakravarti, Shalpour y DePinho¹²⁵.

De acuerdo con los antecedentes genéticos, los CCR esporádicos se pueden subclasificar en dos tipos principales: cromosómicos inestables y microsatélites inestables; así mismo, de un grupo adicional con fenotipos metiladores de islas CpG. Estos marcadores moleculares están siendo investigados en la actualidad, ya que se sabe que varios síndromes genéticos predisponen al carcinoma colorrectal y tienen defectos genéticos hereditarios específicos¹²⁶.

Por otro lado, además de estas mutaciones características, el perfil genómico y transcriptómico en profundidad ha revelado la heterogeneidad de la enfermedad mostrada por numerosas mutaciones de baja frecuencia y perfiles transcripcionales, clasificados en cuatro subtipos moleculares de consenso (CMS)¹²⁵:

1. CMS1 presenta hipermutación y una respuesta inmune activa¹²⁵.
2. CMS2 presenta características epiteliales y una activación significativa de la señalización de Wnt y Myc¹²⁵.
3. CMS3 muestra características epiteliales y desregulación metabólica¹²⁵.
4. CMS4 demuestra una fuerte activación de TGF- β , invasión del estroma y angiogénesis.

Esta clasificación genera un marco para el pronóstico y un adecuado diagnóstico para poder tener mejores terapias dirigidas.

Alrededor del 10% de los CCR pueden evolucionar por otra vía llamada vía de neoplasia serrada que presenta dos formas de desarrollo: una vía serrada sésil en la que un pólipo hiperplásico microvesicular progresa a un adenoma serrado sésil y luego a MSI o carcinoma microsatélite estable (MSS); o una vía dentada tradicional, en la que un pólipo hiperplásico rico en células caliciformes progresa a un adenoma serrado tradicional y luego a carcinoma MSS¹²⁵.

Un sello distintivo del síndrome de poliposis adenomatosa familiar es la vía de la inestabilidad cromosómica, en donde una recopilación de mutaciones desequilibra el oncogén y el equilibrio de supresores de tumores; también, el síndrome de Lynch es caracterizado por tener deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento de ADN

normalmente en MLH1 o MSH2, estos aumentan los errores dentro del genoma y luego se repiten causando altos niveles de inestabilidad de microsatélites¹²⁴.

Otra forma específica de CCR es el cáncer asociado a colitis (CAC), este aparece con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El cáncer asociado a colitis representa alrededor del 2% del cáncer colorrectal, este comparte similitudes al esporádico o familiar, pero también tiene características diferentes en términos de etiología, alteraciones genéticas e intervenciones de tratamiento¹²⁵.

Así mismo, hay que tomar en cuenta que la enfermedad se puede dividir en cáncer de colon del lado derecho o de lado izquierdo, estos siendo muy diferentes ya que sus características moleculares, embriológicas y biológicas son distintas, también, existen diferencias anatómicas entre ambos lados¹²³.

El O#1 indica que el cáncer de colon debe de dividirse en dos, en donde los tumores de colon derecho son usualmente más inmunogénicos o inmunomediados y los izquierdos son más hereditarios y por factores alimenticios.

Es importante prestar atención a todos estos aspectos antes mencionados, ya que son términos precisos para poder determinar el estadio del paciente, así mismo, seleccionar la terapia que mejor se adapte al paciente y su estado al momento del diagnóstico. También es clave para poder generar un pronóstico más certero.

Un 70 al 95% de los casos con CCR presentan signos o síntomas cuando este recién está iniciando. El sangrado rectal es el síntoma principal de alerta y es el que la mayoría de pacientes informa, además, este viene acompañado de dolor abdominal, cambios en los hábitos intestinales como estreñimiento y diarrea, pérdida de peso inexplicable y anemia¹²⁷.

La evidencia ha demostrado que el promedio de tiempo para el diagnóstico desde la presentación de síntomas es de 6 meses; existen diversas explicaciones de porqué este tiempo aumenta, una es porque el paciente cree que al ser una persona joven no debe preocuparse por el cáncer, así mismo, la falta de acceso a la atención primaria o al seguro de salud es un

problema para el diagnóstico a tiempo y por último, muchas veces se piensa que el sangrado rectal es a causa de una hemorroide y no se le da importancia¹²⁷.

Por esta razón, es importante que, al aparecer estos signos de alerta, debe realizarse un seguimiento oportuno al paciente para confirmar un diagnóstico certero y poder tratarlo a tiempo, mayormente se realizan colonoscopias para descartar cualquier tumor maligno, sin embargo, al ser un procedimiento invasivo muchos le tienen temor a este procedimiento y no se lo realizan.

Además, es importante tomar en cuenta que a estos pacientes, un diagnóstico de cáncer les afecta su salud mental, ya que se identificaron predictores de ansiedad y depresión en pacientes con CCR. Esto afecta a los resultados de los pacientes en cuanto a calidad de vida relacionado con la salud y mortalidad, ya que aumenta la mortalidad y la calidad de vida disminuye¹²⁸.

Existe un riesgo del 51% de pacientes con CCR que padezcan de depresión a comparación de personas que no tienen esta enfermedad. Existe un mecanismo que podría explicar el aumento de este riesgo, la naturaleza inflamatoria del cáncer está estrechamente relacionada con la ansiedad y la depresión, este proceso incluye los mediadores inflamatorios elevados, el daño tisular y la respuesta crónica al estrés¹²⁸.

Los pacientes que viven con afecciones médicas crónicas, experimentan dolor crónico y estrés emocional, lo que es un pilar importante para el desarrollo de síntomas de ansiedad y depresión. Por eso es fundamental identificar desde un inicio a los pacientes con CCR de alto riesgo que puedan presentar estos síntomas para poder darles los recursos necesarios para ayudar a los pacientes de manera emocional y mental.

Estos procesos biológicos pueden seguir su curso y seguir acumulando estrés que pone al límite los mecanismos de afrontamiento de los pacientes con cáncer, lo que puede provocar que los pacientes experimenten síntomas depresivos y que estos persistan incluso después del tratamiento. Así mismo, tener un diagnóstico de CCR puede afectar la imagen corporal de una persona, provocando un deterioro en la salud sexual, contribuyendo a que los trastornos de salud mental perduren a largo plazo¹²⁸.

Debido al vínculo negativo con el funcionamiento físico, emocional y cognitivo, se conduce a una calidad de vida deteriorada. La atención de la salud mental es importante, para poder manejar de una manera más adecuada el CCR, por lo que es necesaria la intervención psicológica temprana desde el primer diagnóstico y durante todo el proceso, incluso después del tratamiento.

4.4. Cuarto objetivo específico: Determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal.

Como bien se ha comentado anteriormente, el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más común en todo el mundo. El 5-fluorouracilo es la principal quimioterapia utilizada en este tipo de cáncer, sin embargo, existe una resistencia a este medicamento; lo que obliga a buscar nuevos tratamientos.

De igual forma, se ha determinado por medio de programas computacionales y experimentales que la respuesta del 5-FU depende de la oscilación en su diana, esta tiene una mejor respuesta generando picos a las 4:00 a.m. lo que significa que a esta hora es más eficaz¹¹⁴.

La tendencia a utilizar este medicamento en el Centro de Cáncer es bastante alta, de acuerdo con los entrevistados F#1 y O#1 los cánceres colorrectales, de páncreas, de esófago, cabeza y cuello y tumores gastrointestinales, utilizan el 5-fluorouracilo como parte de sus tratamientos.

Durante 20 años el tratamiento del CCR con estrategias circadianas incluyó fármacos como el oxaliplatino, el irinotecán, el 5-fluorouracilo y la vitamina leucovorina para potenciar la acción del 5-FU; sabiendo que algunos de estos son más efectivos en determinados momentos del ciclo celular, mientras que otros pueden actuar en cualquier fase. Por ejemplo, los metabolitos de 5-FU bloquean la actividad y la síntesis de novo de la timidilato sintasa (TS), importante para la síntesis de ADN¹¹¹.

Sin embargo, el entrevistado MG#1 menciona que los efectos secundarios son más comunes cuando se aplican en conjunto con otras terapias como el FOLFOX, FOLFIRINOX y FOLFIRI, y da énfasis a que especialmente el irinotecán potencia los efectos secundarios del 5-FU y aun así se aplica en conjunto sin ser separados por horas. Así mismo, el E#1 y O#1 concuerdan en que los efectos secundarios son observados cuando este se combina con otros medicamentos, rescatando el comentario del O#1 en donde indica que, a mayor combinación, mayor efecto secundario.

Por esta razón, Innominato et al.¹²⁹ realizaron un ensayo cuasi experimental donde se evaluó la combinación triple de irinotecán, oxaliplatino y fluorouracilo, el objetivo fue evaluar sus perfiles de seguridad y eficacia con su administración basada en el ritmo circadiano (chronoIFLO5) como tratamiento de primera o segunda línea.

El chrono-IFLO5 se basó en la aplicación de irinotecán por medio de una infusión cronomodulada de 6 horas con tiempos máximos de administración programados cada 4 horas, seguido de la combinación cronomodulada de 5-FU-LV fraccionada y alternada con el oxaliplatino, cada uno durante 11,5 horas por día durante 4 días consecutivos¹²⁹.

Al final de esta terapia, se obtuvieron resultados donde se revelaron perfiles favorables de seguridad y eficacia de chrono-IFLO5, al usarse como tratamiento de primera línea y de rescate contra el cáncer colorrectal metastásico, se observó una actividad favorecedora en segunda línea con una disminución de la toxicidad hematológica¹²⁹.

Se puede observar que lo más común es aplicar esta terapia en combinación para poder evitar la resistencia, sin embargo, no se toma en cuenta que al ser combinada en una sola administración además de realizar la sinergia en eficacia, potencian los efectos secundarios, y esto provoca que los pacientes que reciben estas terapias pasen por más efectos adversos que los que recibirían con una monoterapia o con una cronoterapia.

El uso de la cronoterapia en estas combinaciones es de gran valor, ya que al dividir los horarios de administración podemos evitar estas toxicidades que presentan los medicamentos en conjunto, haciéndolos más seguros de utilizar y así tenemos la mejor eficacia de cada uno.

Tomando esto en cuenta, Cardelli et al. realizaron un ensayo multicéntrico aleatorizado en CCR metastásico, evaluaron a 186 pacientes, 93 pacientes asignados a la cronoterapia y a otros 93 se les asignó el método de infusión de velocidad constante, esto durante un ciclo de 5 días. En los resultados se mostró una tasa de respuesta del 29% para la administración a velocidad constante, mientras que hubo un 51% de respuesta para la cronoterapia, y se descubrió que la cronoterapia reduce cinco veces más la tasa de toxicidad de mucositis grave en comparación con el método tradicional¹¹¹.

El entrevistado MG#1 confirma que la mucositis es el efecto secundario más común en los pacientes que reciben infusiones continuas, ya que la enzima del 5-FU inhibe la reproducción de células de crecimiento rápido y hace que los pacientes sean más propensos a presentar este síntoma.

Tomando en cuenta el estudio de Cardelli et al.¹¹¹, se observa que la cronoterapia ayuda a reducir la tasa de toxicidad de la mucositis, esto es importante de evaluar debido a que es un efecto adverso muy común en los pacientes, y es molesto y doloroso para ellos, por lo que es necesario buscar alternativas para evitar o reducir al máximo este efecto adverso provocado por la quimioterapia.

Se ha logrado comparar la eficacia de la infusión cronomodulada con la infusión fija estándar con los medicamentos 5-FU, leucovorina y oxaliplatino en pacientes con cáncer colorrectal; se diseñaron dos esquemas para observar si se potenciaba la eficacia: chronoFLO4, en el que los tres fármacos se cronoadministraban durante 4 días con 10 días de descanso y FOLFOX2, una infusión constante de los fármacos durante 2 días, en ambos casos los pacientes fueron tratados cada dos semanas¹¹⁴.

En este estudio realizado por Giachetti et al, los pacientes que fueron asignados a chronoFLO4 recibieron las infusiones cronomoduladas de FU-LV de 10:15 p.m. a las 9:45 a.m. con un pico a las 4:00 a.m. y el oxaliplatino se administraba de 10:15 a.m. a las 9:45 p.m. con un pico a las 4:00 p.m.¹¹⁴.

Todos los pacientes recibieron las mismas dosis de 5-FU (3000 mg/m²), LV (1200 mg/m²) y oxaliplatino (100 mg/m²) en el primer ciclo. Así mismo, se realizó un aumento en la dosis de 5-FU de 400 mg/m² en el segundo ciclo y de 200 mg/m² en el tercer ciclo,

también se planificaron reducciones de dosis para pacientes con toxicidades de grado 3 o 4¹¹⁴.

Ambos diseños lograron probabilidades de supervivencia similares con una respuesta del 58% en pacientes cronomodulados, y mostraron una baja frecuencia de efectos secundarios, sin embargo, el esquema chronoFLO4 tuvo una ventaja en la supervivencia de los pacientes masculinos. Esta información se corroboró por medio de un metaanálisis que indica que los hombres viven más tiempo con quimioterapia cronomodulada, contrario a las mujeres que tienen una mejor supervivencia con la terapia convencional¹¹⁴.

El MG#1 menciona que los efectos secundarios que más observan son resequedad de piel, náuseas, afectación del patrón defecatorio y neutropenia, pero este último no es tan común. Esta información coincide con lo que el E#1 indica, este dice que los pacientes generalmente se quejan de trastornos gástricos y diarreas; también el O#1 aporta que los pacientes desarrollan diarreas de grado 1 hasta grado 3, así mismo, presentan cambios en la coloración de la piel, puntillero un poco café, descamación y cardiopatía silente, que no es tan común, pero hay que tomar en cuenta para pacientes con cardiopatías de base.

Por lo tanto, hay que tomar en cuenta los estudios de Innominato, Cardelli y Giachetti, previamente mencionados para poder implementar la cronoterapia, ya que tienen resultados en donde los efectos secundarios de los pacientes se ven reducidos. También, hay que analizar los regímenes de dosificación para los tratamientos cronomodulados y los tradicionales, porque cada uno se acopla diferente debido a las características individuales que tiene cada paciente con cáncer.

Actualmente, los ensayos clínicos han demostrado que el momento óptimo del tratamiento puede disminuir la toxicidad del fármaco y aumentar la eficacia sin que se disminuya las dosis, lo que permitiría una terapia más intensa pero exitosa y además segura, así mismo, se adapta a la problemática de efectos secundarios en los pacientes que se tienen actualmente en los hospitales; lo que hace que la combinación de quimioterapia con cronoterapia sea una herramienta terapéutica prometedora.

4.5. Quinto objetivo específico: Generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.

Para poder realizar las recomendaciones necesarias que puedan ser incluidas luego en eventuales propuestas de programas de tratamiento, se conversó con el personal de salud sobre los retos y desafíos que tiene la implementación de esta terapia, se obtuvieron diversas respuestas, y de igual forma se contempló lo que dice la literatura.

La principal problemática con la que todos los entrevistados coincidieron se trata de los horarios del Centro de Salud. Como comentaba el E#1, normalmente empiezan sus labores a las 8:00 a.m. y de acuerdo con el MG#1 se espera terminar como máximo a las 2:00 p.m., reduciendo las posibilidades de realizar una cronoterapia.

Si el Centro de Salud de Oncología mantiene un horario de 8 a.m. a 2 p.m, se comienzan a observar limitantes como el espacio, debido a que estos manejan cupos limitados para los pacientes y esto obliga a que deben cumplir un horario matutino. Otra limitante es la disponibilidad del personal y los pacientes para poder administrar estos medicamentos, ya que como mencionaron anteriormente, estos tienen un horario de jornada bastante limitado.

López et al.¹³⁰ menciona que la aplicación de la jornada laboral debe ser de máximo ocho horas al día, otorgando mínimo un descanso semanal de 24 horas. Por esta razón, propone 3 horarios para el personal de salud: diurno de 6 a.m.-2 p.m., mixto de 2 p.m.-10 p.m. y nocturno de 10 p.m-6 a.m., con esto se puede obtener un horario más extendido en el centro de salud.

Sin embargo, se debe considerar que se realice un cambio de personal en cada jornada ya que, se ha visto que se produce un deterioro en la salud del personal de salud cuando realizan jornadas extendidas, donde trabajan 12-24 horas seguidas, además, esto provoca que al final de la jornada se encuentren más irritados y no le den un buen trato al paciente¹³¹.

Una de las necesidades reflejadas es ampliar los horarios de jornadas en que son administrados estos medicamentos para poder adaptar una cronoterapia y de igual forma,

realizar un análisis para poder incluir más personal que pueda cubrir los diferentes horarios. Si tratamos individualmente la aplicación de cada paciente de acuerdo con la cronoterapia podrían aumentar los campos debido a los distintos tiempos que esta debe ser aplicada y los diferentes horarios disponibles del personal.

Los ensayos de Giachetti et al.¹¹⁴ e Innominato et al.¹²⁹ contemplan el uso de bombas programables, estos tratamientos son administrados de forma ambulatoria a través de bombas de infusión que permiten programar y administrar el tiempo de todos los medicamentos mientras el paciente está en su casa.

De igual manera, el O#1 respondió que los feriados, fines de semana y vacaciones, son factores que pueden adelantar o atrasar infusiones, también, la manifestación de efectos adversos puede descontrolar la manera en que son administrados los fármacos, porque si aparecen efectos secundarios se debe de suspender la infusión por un tiempo indefinido, ya que pueden ser desde muy leves a algo más severo que requiera hasta hospitalización.

Es necesario tomar en cuenta la opción que brindan los ensayos clínicos de Giachetti et al.¹¹⁴ e Innominato et al.¹²⁹, en cuanto a la administración del tratamiento por medio de una bomba programable en un entorno ambulatorio, esto luego de confirmar que el paciente si tiene una buena tolerancia al tratamiento y la opción es viable, esto beneficiaría a evitar la saturación de espacios del hospital y como se realiza una programación del tratamiento, se pueden evitar estos adelantos o atrasos de la administración mencionados por el O#1.

Además, como se evaluó en el objetivo específico cuatro, con los diferentes estudios de Cardelli¹¹¹ e Innominato¹²⁹, con la cronoterapia observamos una disminución de efectos secundarios, por lo tanto, no se debe de suspender la infusión por este problema común en los pacientes, de manera que la terapia pueda administrarse de manera fluida y a las horas indicadas.

Existen biomarcadores que individualizan a cada paciente, como las células tumorales que son importantes para la identificación del CCR, además demuestran un pronóstico de la enfermedad y son útiles para el tratamiento personalizado e individualizado de cada paciente¹³².

Los biomarcadores predictivos deben permitir la determinación exacta del resultado del enfoque de tratamiento contra el cáncer aplicado en cada paciente, tanto para el sitio de la lesión neoplásica y la totalidad del organismo. Por lo tanto, estos marcadores ayudan a la selección adecuada del régimen de terapia, el estado actual del tratamiento y enfermedad¹³².

Si se evalúa a cada paciente individualmente podemos abarcar la terapia de una forma más adecuada y programar citas para la administración en donde el paciente se beneficie y pueda cumplir su terapia en totalidad. Por lo tanto, se puede tomar en cuenta la individualización del paciente y la cronofarmacología para una terapia más efectiva en el hospital.

El MG#1 menciona algo importante que es la puesta de los esteroides en estos pacientes, si estos son administrados durante la tarde o noche puede que los pacientes sufran otros efectos secundarios como lo es el insomnio y que este descontrola su ciclo circadiano.

El cortisol es un glucocorticoide que es mayormente secretado por la glándula suprarrenal humana. El desarrollo de los corticoides está regulado por otros factores como el ritmo de sueño-vigilia y la concentración del cortisol en la sangre, de modo que la mayor producción es en las primeras horas de la mañana, lo que determina que este maneja un ritmo diurno. Por esta razón, los corticoides se deben administrar entre las 8 y 9 de la mañana, para evitar un descontrol en el ritmo circadiano del paciente¹³³.

Por esto, debemos tener cuidado en cuanto a la administración de los corticosteroides en los pacientes con cáncer y estos deben ser aplicados durante la mañana para evitar alteraciones en el ciclo circadiano, ya que necesitamos la mayor estabilidad de este para poder realizar la cronoterapia de la manera más adecuada.

Se indica por parte del E#1 que los pacientes le tienen temor a la administración de estos medicamentos anticancerosos debido a que saben muy poco o tienen nulo conocimiento de estos.

El diagnóstico de cáncer causa miedo, ansiedad y depresión a los pacientes, en especial genera mucha incertidumbre al momento de la aplicación de medicamentos, ya que

esperan los efectos secundarios que más se comentan, entre ellos la pérdida de cabello y los vómitos que provocan los medicamentos¹³⁴.

Debido a esta problemática, se debe realizar un acompañamiento del paciente desde el primer momento del diagnóstico y durante todo su proceso de medicación e incluso después de la aplicación del tratamiento¹³⁴.

Por lo tanto, se debe incluir en estos planes de tratamiento un adecuado manejo de los pacientes en donde se abarquen estas dudas, explicarles concretamente cómo actúan y qué posibles efectos pueden desarrollar, así mismo, como se busca plantear una nueva terapia, tener la capacidad de explicarles el funcionamiento y los beneficios que se obtienen con esta.

El O#1 mencionó un dato importante sobre la forma en que se cumple la administración de los medicamentos en el centro, este menciona que ellos como oncólogos solamente ponen sobre papel la indicación de cada paciente, pero no saben si esto es realmente cumplido y aplicado de la manera que indican. Así mismo, agrega que si hay farmacéuticos encargados de atención farmacéutica también debe de haber uno especializado en el área de oncología.

Se pueden evidenciar diversos beneficios con la incorporación del farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinario, mediante la participación directa en cuanto a la revisión de tratamientos ha demostrado ser capaz de reducir la tasa de error de medicación, al detectar estos e intervenir antes de que alcancen al paciente¹³⁵.

De igual forma, la mitad de los pacientes atendidos pueden presentar algún PRM, principalmente causados por la falta de prescripción de algún medicamento necesario o bien por la utilización de tratamientos que no son recomendados en la situación clínica que se encuentra el paciente, con la presencia del farmacéutico clínico estos PRM disminuyen al tener una resolución rápida¹³⁵.

Los farmacéuticos especialistas optimizan el uso de los medicamentos, pues muestran una gran atención en la dosificación, monitorización, identificación de efectos adversos y la eficiencia económica para lograr óptimos resultados en los pacientes¹³⁵.

Por lo tanto, se recomienda incluir un farmacéutico clínico en el equipo multidisciplinario y que se encuentre capacitado en cuanto a la cronofarmacología para poder supervisar las terapias administradas y que pueda cubrir cualquier incidente que ocurra, así mismo, generar políticas que sean estructuradas y firmes de acuerdo con el horario de mantenimiento de las terapias para que sea estrictamente cumplido.

Por último, el personal de salud debe de estar en constante capacitación sobre los nuevos estudios cronofarmacológicos para poder realizar implementaciones que sean adecuadas para los pacientes, de igual manera, poder establecer una relación con el término de cronofarmacología, ya que de acuerdo con el F#1 y MG#1 utilizan mucho la cronofarmacología en terapias sobretodo orales, donde les piden a los pacientes tomar medicamentos a las mismas horas, pero, desconocen que la administración de los medicamentos por el ritmo circadiano lleva este término.

CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En esta sección se sintetizan las conclusiones resultantes de la investigación de acuerdo con el análisis de los resultados obtenidos, con el fin de dar respuesta a los objetivos específicos planteados y a la pregunta del problema. De la misma forma, se detallan las recomendaciones provenientes de los resultados y conclusiones obtenidas.

5.1. Conclusiones

Objetivo específico 1: Identificar los principales aportes de la cronofarmacología aplicada en las terapias contra el cáncer.

La cronofarmacología enfocada en el cáncer ha sido parte de diversos estudios durante años, sin embargo, aún no es una práctica estándar en el tratamiento del cáncer por la variabilidad farmacodinámica entre los pacientes. Así mismo, podemos observar que las diferencias de sexo y la expresión de los genes del reloj en los tumores tienen un papel clave en el tratamiento cronoterapéutico.

Por lo tanto, las cronoterapias que estudian los ritmos circadianos en ensayos experimentales y preclínicos toman en cuenta las intervenciones terapéuticas al considerar la influencia del mecanismo de acción del tratamiento y el estado circadiano de la diana tumoral para poder hacer un mejor efecto.

El principal aporte que se encuentra con la cronofarmacología aplicada en el cáncer es el enfoque personalizado de cada paciente, además, aporta un efecto terapéutico máximo alcanzable sin tener que disminuir dosis, efectos secundarios mínimos y es más fácil una predicción de un potencial riesgo; lo que mejora la eficacia, seguridad y de igual manera el pronóstico del paciente, y ofrece una mejor calidad de vida.

En la actualidad, existen muchos campos de investigación relevantes que siguen siendo poco estudiados y deberían abordarse para mejorar la terapia contra el cáncer. La comprensión de mecanismos moleculares y fisiológicos a través de la edad, el sexo, la actividad física, el estadio de la enfermedad, el polimorfismo genético y las propiedades fenotípicas, en donde estas variables modifican la interacción dinámica entre el sistema del

ritmo circadiano, la célula, su ciclo celular y las vías farmacológicas relevantes, sigue siendo un reto para la cronoterapia en el cáncer.

Objetivo específico 2: Describir los principales aportes de la implementación del 5-fluorouracilo en las terapias farmacológicas contra el cáncer.

Actualmente, diversas quimioterapias de primera línea normalmente contienen agentes citotóxicos, como lo son el 5-FU y sus derivados profármacos, para extirpar o controlar diversos tumores, pero con una línea más marcada en los colónicos o colorrectales. El metabolismo del 5-fluorouracilo o sus derivados alteran las reservas de nucleótidos intracelulares, y por consecuencia, realizan una alteración en el procesamiento y funcionamiento del ARN que al final conduce al daño del ADN de las células cancerosas.

Sin embargo, las células madre cancerosas suelen generar resistencia a este tratamiento cuando es utilizado en monoterapia, por lo tanto, se buscan distintas estrategias para poder superar esta resistencia.

Las investigaciones demuestran que el 5-FU con terapias combinadas pueden reducir la resistencia a los medicamentos, proporcionar mejores efectos anticancerígenos al hacer sinergia entre ellos, así como reducir la proliferación celular, limitar el crecimiento tumoral, promover la detención del ciclo celular y aumentar la apoptosis en las células cancerosas.

A pesar de que la combinación de terapias es lo ideal para que no se genere resistencia a ningún citotóxico y demuestre mejores resultados, esta tiene la particularidad de que, a mayor combinación, mayores efectos adversos. Tomando en cuenta esto, podemos ver que el problema de los efectos adversos no es el 5-FU en monoterapia, sino en combinación, por eso es importante dividir los tiempos de una forma adecuada en que se administra cada medicamento y no aplicarlos al mismo tiempo si se van a utilizar combinaciones.

Objetivo específico 3: Señalar la fisiopatología del cáncer colorrectal y sus efectos en la salud humana.

Es importante tomar en cuenta los distintos mecanismos o factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer, para poder determinar un estadio preciso, dar el diagnóstico correcto y empezar una terapia adecuada en estos pacientes, para así, mejorar su pronóstico de vida.

El CCR tiene signos y síntomas que son de alarma para poder ser detectado; el sangrado rectal con dolor abdominal, cambios en hábitos intestinales, pérdida de peso sin explicación y anemia, son los principales que deben ser tomados en cuenta para poder hacer los exámenes correspondientes y descartar esta enfermedad.

También es importante concluir que esta enfermedad afecta la salud de las personas en el ámbito físico, mental y emocional, y provoca que las personas puedan sufrir de depresión o ansiedad. Es necesario incluir ayuda psicológica a los pacientes desde que son detectados hasta incluso después del tratamiento que reciban.

Objetivo específico 4: Determinar aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal.

El 5-FU puede ser aplicado en monoterapia, dupletas o incluso en combinaciones con muchos más medicamentos para evitar que se genere una resistencia al fármaco, sin embargo, estas combinaciones hacen que, a mayor terapia, mayor efecto secundario.

Es por esto que se proponen las infusiones cronomoduladas como un gran aporte en la terapia del 5-FU implementada en pacientes con cáncer colorrectal. Estas dividen las horas de la administración de la infusión, donde cada medicamento es aplicado a la hora indicada de acuerdo con su ritmo circadiano.

Lo más importante y por lo cual se busca la cronofarmacología en este tipo de pacientes es para reducir los efectos adversos que se presentan como la mucositis, resequead de la piel, diarreas, puntilleo un poco café, incluso efectos más severos como la neutropenia

y la cardiopatía silente. Estos síntomas pueden ser molestos y dolorosos para los pacientes, y dificultan sobrellevar el diagnóstico de la enfermedad.

Los ensayos clínicos presentados demuestran que la administración del tratamiento basado en el ritmo circadiano de los fármacos anticancerosos, puede optimizarse aún más para poder proporcionar beneficios adicionales cuando se tienen en cuenta las características del reloj biológico de cada paciente, incluyendo cada factor (edad, género, estadio del cáncer, ubicación, etc) que presentan individualmente.

Objetivo específico 5: Generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano.

Actualmente se presentan diversos retos y desafíos para poder implementar la cronoterapia en pacientes con cáncer colorrectal, sin embargo, se pueden generar recomendaciones que abarquen todas las deficiencias y empezar a plantear los programas de tratamiento.

Entre las recomendaciones brindadas se destaca la flexibilidad de horarios, cupos y disponibilidad del personal especializado para que se puedan administrar los medicamentos correctamente de acuerdo con su horario. Así mismo, tener planes estratégicos para poder cubrir los fines de semana, feriados y vacaciones del personal, para evitar atrasos o adelantos en la medicación.

También se debe de contar con un personal capacitado en la cronofarmacología que cumplan estrictamente los horarios de la administración y que estén anuentes a aclarar las dudas de los pacientes sobre la medicación, así mismo, tener un farmacéutico encargado de velar porque todo esto se cumpla de la mejor manera.

La cronoterapia puede ser aplicada a cualquier paciente, mientras este sea evaluado previamente para poder realizar la administración de acuerdo con sus necesidades y ritmo circadiano, lo cual es muy beneficioso.

Respondiendo a la pregunta de investigación, los aportes que nos ofrece la cronofarmacología en la terapia del 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal es reducir la

toxicidad de los medicamentos y con esto, los efectos secundarios molestos para los pacientes y utilizar las dosis adecuadas con base en el ritmo circadiano de cada paciente para de esta forma obtener un tratamiento más eficaz. Para poder obtener los beneficios de esta terapia debe realizarse una propuesta para un programa de tratamiento en el Hospital Metropolitano, que se adapte con las recomendaciones dadas en esta investigación para poder abarcar todas las deficiencias que se tienen actualmente.

5.2. Recomendaciones

Al Hospital Metropolitano sede Lindora:

- Evaluar futuros planes de tratamiento en el que se pueda incluir la cronofarmacología en pacientes con cáncer colorrectal con las recomendaciones realizadas previamente.
- Realizar capacitaciones con el personal de salud del Hospital Metropolitano para actualizarse en el tema de la cronofarmacología.
- Incluir más farmacéuticos clínicos en el equipo multidisciplinario para tratar a los pacientes adecuadamente.
- Implementar la ayuda psicológica en los pacientes con cáncer colorrectal.

Al personal de salud:

- Realizar una correcta relación del término cronofarmacología, ya que hay muchas terapias que lo aplican, pero no es utilizado el término como tal.
- Capacitarse e informarse sobre la cronofarmacología para poder tener una correcta administración de los medicamentos.

A la Universidad Internacional de las Américas:

- Incorporar en el plan de estudios y/o fortalecer el tema de la cronofarmacología en las diferentes ramas que se desarrollan, especialmente en el cáncer.

- Ofrecer charlas a los estudiantes de Ciencias de la Salud que abarquen la cronofarmacología.
- Apoyar a futuras generaciones que quieran realizar investigaciones sobre esta rama de la farmacia.

A la comunidad estudiantil de la Universidad Internacional de las Américas:

- Se recomienda que investiguen más sobre la cronofarmacología y sus variantes para seguir aportando nuevas terapias que ayuden a ofrecerle a nuestros pacientes una mejor calidad de vida.
- Para futuras investigaciones pueden realizar una guía para la aplicación del tratamiento utilizando las recomendaciones generadas en esta investigación.
- De igual forma, pueden ampliar el uso del 5-fluorouracilo en otros tipos de cáncer o tratamientos en el que es utilizado.

CAPÍTULO VI-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; [consultado el 4 de octubre del 2022]. Cáncer [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/cancer>
2. American Society of Clinical Oncology [Internet]. Washington DC, Estados Unidos: Cancer.net. 2015 [citado 15 de octubre de 2022] Cáncer colorrectal Detección [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/detecci%C3%B3n>
3. Sociedad Americana contra el Cáncer [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: Cancer.org; [consultado el 28 de septiembre del 2022]. Estadísticas importantes sobre el cáncer colorrectal [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/estadisticas-clave.html>
4. Zarogoulidis P, Darwiche K, Huang H, Spyrtos D, Yarmus L, Li Q, et al. Time recall; future concept of chronomodulating chemotherapy for cancer. *Curr Pharm Biotechnol* [Internet]. 2013 [citado 6 de octubre de 2022];14(6):632-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24180308/>
5. Sociedad Americana contra el Cáncer [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: Cancer.org; [consultado el 28 de septiembre del 2022]. Tratamiento del cáncer de colon según la etapa [6 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/por-etapas-colon.html>
6. Rodriguez L. Hospital Metropolitano [Internet]. San José, Costarica: Metropolitanocr.com. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Generalidades de los Tratamientos Sistémicos Oncológicos [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://blogccm.metropolitanocr.com/generalidades-tratamientos-onco>
7. American Society of Clinical Oncology [Internet]. Washington DC, Estados Unidos: Cancer.net. 2015 [citado 15 de octubre de 2022] Cáncer colorrectal: Estadísticas [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/estad%C3%ADsticas>

8. American Society of Clinical Oncology [Internet]. Washington DC, Estados Unidos: Cancer.net. 2015 [citado 15 de octubre de 2022] Cáncer colorrectal: Introducción [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/introducci%C3%B3n>
9. Juárez García DM, Landero Hernández R. Ritmos circadianos en pacientes oncológicos. *Psicogente* [Internet]. 2014 [citado 4 de octubre de 2022];17(32):352-64. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-01372014000200008
10. Molina M, Akle V. Los ritmos circadianos en cáncer y la cronoterapia. *IATREIA* [Internet]. 2016 [citado 5 de octubre de 2022];29(3):301-11. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932016000300301
11. Ortiz E, Rol Á, Madrid JA. Ritmos biológicos, cáncer y cronoterapia. *Revista Eubacteria* [Internet]. 2015 [citado 4 de octubre de 2022];32(33):49-52. Disponible en: https://www.um.es/eubacteria/cronobiologia_cancer_cronoterapia.pdf
12. Caeiro M, Mojón A, Calderón A, Alonso I, Rodríguez C, Fernández J, et al. Cronobiología y cáncer. *Oncol* [Internet]. 2004 [citado 4 de octubre de 2022];27(5):17-26. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/onco/v27n5/02.pdf>
13. Ferriols F, Ferriols R. Cronoterapia Oncológica. *Farm Hosp* [Internet]. 1998 [citado 5 de octubre de 2022];22(5):261-4. Disponible en: <https://www.sefh.es/revistas/vol22/n5/2205261.PDF>
14. Tamosiunas G, Toledo M. La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica. *Arch Med Interna* [Internet]. 2010 [citado 5 de octubre de 2022];32(4):65-9. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v32n4/v32n4a03.pdf>
15. Ortiz E, Mteyrek A, Ballesta A, Innominato PF, Lévi F. Cancer chronotherapeutics: experimental, theoretical, and clinical aspects. *Handb Exp Pharmacol*

[Internet]. 2013[citado el 14 de octubre del 2022]; (217):261-88. DOI: 10.1007/978-3-642-25950-0_11

16. Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, Okyar A. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [citado 6 de octubre de 2022];18(10). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102168>

17. Bajetta E, Pietrantonio F, Buzzoni R, Ferrario E, Valvo F, Mariani L, et al. Chronomodulated capecitabine and adjuvant radiation in intermediate-risk to high-risk rectal cancer: a phase II study: A phase II study. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2014 [citado 15 de octubre de 2022];37(6):545-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428953/>

18. Ji M, Li X-D, Zhang H, Ning Z-H, Zhang X, Zhao W-Q, et al. Report of clinical studies on chronochemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in China. *Tumour Biol* [Internet]. 2014 [citado 15 de octubre de 2022];35(12):12285-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25172100/>

19. Zou X-C, Wang Q-W, Zhang J-M. Comparison of 5-FU-based and capecitabine-based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: A meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2017 [citado 15 de octubre de 2022];16(3): 23-39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284574/>

20. Genovesi D, Myerson RJ, Cèfaro GA, Vinciguerra A, Augurio A, Trignani M, et al. Postoperative 5-FU based radiochemotherapy in rectal cancer: retrospective long term results and prognostic factors of a pooled analysis on 1,338 patients. *Anticancer Res* [Internet]. 2013 [citado 15 de octubre de 2022];33(10):4557-66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123031/>

21. Young J. Vista de Tumores en Costa Rica: énfasis en cáncer colorrectal. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* [Internet]. 2013 [citado 15 de octubre de 2022];7(1):20-32. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/9999/9405>

22. Ramos A, Fernández C, Vargas D, Cordero E. Efectividad y seguridad de la quimioterapia de inducción en el tratamiento del cáncer de colon en el Hospital San Juan de Dios durante los años 2010 y 2011. Revista Clínica Escuela de Medicina [Internet]. 2017 [citado el 14 de octubre del 2022]; 7(4): 11-18. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/31626/31218>

23. Rodríguez Bolaños M, Muñoz Porras A. Pólipos Aserrados y Cáncer Colorrectal. Revista Clínica Escuela de Medicina [Internet]. 2014 [citado el 14 de octubre del 2022]; 4(4): 11-17. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/14929/14200>

24. Hernández Castro D. Métodos de detección de cáncer colorrectal y viabilidad de su aplicación en Costa Rica [Tesis para especialidad en Gastroenterología]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2016.

25. Mora Garita Z. Análisis de la influencia de la cronofarmacología en el tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial [Tesis de licenciatura en Farmacia]. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas; 2018.

26. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; [consultado el 4 de octubre del 2022]. Preguntas Frecuentes [1 pantalla aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions>

27. Sociedad Americana contra el Cáncer [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: Cancer.org; [consultado el 11 de octubre del 2022]. ¿Qué es el cáncer? [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>

28. Roy P, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. Indian J Cancer [Internet]. 2016 [citado 17 de octubre de 2022];53(3):441-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244479/>

29. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet] Maryland: Instituto Nacional del Cáncer; [citado 9 de enero de 2023]. Estadificación del Cáncer [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

30. American Society of Clinical Oncology [Internet]. Washington DC, Estados Unidos: Cancer.net. 2021 [citado 10 de enero de 2023] Diagnóstico del cáncer: Estadios del cáncer [7 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A1ncer/estadios-del-cancer>

31. López R. La regulación del ciclo celular y el cáncer. Rev. Cienc. de la Salud. 2003; 6(1):40-44.

32. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell [Internet]. 2011 [citado el 11 de enero de 2023];144(5):646–74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/>

33. Matthews H, Bertoli C, de Bruin R. Cell cycle control in cancer. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet]. 2022 [citado el 11 de enero de 2023];23(1):74–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34508254/>

34. Urry L, Cain M, Wasserman S, Minorsky P, Reece J. Campbell Biology. Campbell Biology Series. San Francisco, CA: Pearson; 2016.

35. de Civetta MT, Civetta JD. Carcinogénesis. Salud Publ Mex [Internet]. 2011 [citado el 11 de enero de 2023]; 53(5): 405-414. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53n5/a08v53n5.pdf>

36. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet] Maryland: Instituto Nacional del Cáncer; [citado 11 de enero de 2023]. ¿Qué es el cáncer? [8 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>

37. Kontomanolis EN, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Mastoraki A, Garmpis N, et al. Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: A review. Anticancer

Res [Internet]. 2020 [citado el 11 de enero de 2023];40(11):6009–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109539/>

38. Nyga A, Ganguli S, Matthews HK, Baum B. The role of RAS oncogenes in controlling epithelial mechanics. Trends Cell Biol [Internet]. 2023 [citado el 11 de enero de 2023];33(1):60–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36175301/>

39. National Human Genome Research Institute [Internet]. Bethesda, Maryland: NIH; 2023 [citado el 12 de enero de 2023]. Gen supresor de tumores; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen-supresor-de-tumores>

40. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-suppressor functions of the TP53 pathway. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2016 [citado el 12 de enero de 2023];6(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141080/>

41. Mantovani F, Collavin L, Del Sal G. Mutant p53 as a guardian of the cancer cell. Cell Death Differ [Internet]. 2019 [citado el 12 de enero de 2023];26(2):199–212. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41418-018-0246-9>

42. Bórquez J, Montesa N, Díaz E. Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico. Rev Med Chile [Internet]. 2018 [citado el 12 de enero de 2023]; 146: 762-769. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n6/0034-9887-rmc-146-06-0762.pdf>

43. Durán R. SEBBM [Internet]. España: Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular; 2019 [citado el 12 de enero de 2023]. Metabolismo del cáncer: comiendo con tu enemigo; 2. Disponible en: https://sebbm.es/wp-content/uploads/noviembre2019_raulduran.pdf

44. Tribastone Trujillo L. Metabolismo de células cancerígenas [Tesis de Licenciatura en Farmacia]. España: Universidad de la Laguna; 2020

45. Molina E, Becerril M, Imbert J. Apoptosis y cáncer. Educación y Salud [Internet]. 2020 [citado el 12 de enero 2023]; 9 (17): 124-130. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/ICSA/article/view/4832>
46. Wong RS. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res [Internet]. 2011[citado el 12 de enero 2023]; 30(1):87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
47. Palacios E, Miró MJ, Boticario C. Muerte celular y cáncer: las vías de la apoptosis y de la autofagia como dianas en la terapia del cáncer. An. RANM [Internet]. 2011 [citado el 12 de enero 2023]; 15 (2): 191-215. Disponible en: <https://www.radoctores.es/doc/1V15N2-palacios-muertecelular.pdf>
48. Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. Mol Cancer [Internet]. 2015 [citado el 18 de enero de 2023];14(1):48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25743109/>
49. Winship Cancer Institute. CancerQuest [Internet]. Atlanta, Georgia: Emory University; 2022 [citado el 13 de enero de 2023]. Angiogénesis; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/angiogenesis>
50. García E. Bases moleculares de la angiogénesis tumoral: papel del VEGF [Tesis de Licenciatura en Farmacia]. Madrid: Universidad Complutense; 2016.
51. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2020[citado el 13 de enero de 2023];77(9):1745–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
52. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, et al. Systems biology of cancer metastasis. Cell Syst [Internet]. 2019 [citado el 13 de enero de 2023];9(2):109–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31465728/>

53. Winship Cancer Institute. CancerQuest [Internet]. Atlanta, Georgia: Emory University; 2022 [citado el 13 de enero de 2023]. Como se propaga el cáncer (Metástasis); [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/metastasis>

54. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 [citado el 14 de enero de 2023];5(1):28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296047/>

55. Suhail Y, Cain MP, Vanaja K, Kurywchak PA, Levchenko A, Kalluri R, et al. Systems biology of cancer metastasis. *Cell Syst* [Internet]. 2019 [citado el 14 de enero de 2023];9(2):109–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31465728/>

56. Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell* [Internet]. 2011 [citado el 14 de enero de 2023];147(2):275–92. Disponible en: <https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674%2811%2901085-3>

57. Sociedad Americana contra el Cáncer [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: Cancer.org; [consultado el 11 de octubre del 2022]. ¿Qué es el cáncer colorrectal? [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/que-es-el-cancer.html>

58. Haraldsdottir S, Einarsdottir HM, Smaradottir A, Gunnlaugsson A, Halfdanarson TR. Colorectal cancer - review. *Laeknabladid* [Internet]. 2014 [citado el 15 de enero de 2023];100(2):75–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639430/>

59. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 [citado el 15 de enero de 2023];1:15065. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189416/>

60. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado el 15 de enero de 2023];394(10207):1467–80. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0)

61. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [citado el 15 de enero de 2023];18(1):197. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18010197>
62. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* [Internet]. 2014 [citado el 15 de enero de 2023];383(9927):1490–502. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61649-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61649-9)
63. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 [citado el 16 de enero de 2023];16(12):713–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31455888/>
64. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Barone M, Muscatiello N. Non-polypoid colorectal neoplasms: Classification, therapy and follow-up. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado el 16 de enero de 2023];21(17):5149–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954088/>
65. Kemp Bohan PM, Mankaney G, Vreeland TJ, Chick RC, Hale DF, Cindass JL, et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future. *Fam Cancer* [Internet]. 2021 [citado el 16 de enero del 2023];20(1):23–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-020-00189-y>
66. Waller A, Findeis S, Lee MJ. Familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Genet* [Internet]. 2016 [citado el 17 de enero de 2023];5(2):78–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27617147/>
67. Carr S, Kasi A. Familial Adenomatous Polyposis. 2022 [citado el 17 de enero de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855821/>
68. Schubert SA, Morreau H, de Miranda NFCC, van Wezel T. The missing heritability of familial colorectal cancer. *Mutagenesis* [Internet]. 2020 [citado el 18 de enero de 2023];35(3):221–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31605533/>

69. Del Vecchio Blanco G, Paoluzi OA, Sileri P, Rossi P, Sica G, Pallone F. Familial colorectal cancer screening: When and what to do? *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado el 18 de enero de 2023];21(26):7944–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26185367/>

70. Martínez CI, Pérez LF, Baquero D, Barco A. Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch. *Rev Colomb Cir* [Internet]. 2017 [citado el 18 de enero de 2023];32(4):297–303. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v32n4/v32n4a9.pdf>

71. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer* [Internet]. 2019 [citado el 18 de enero de 2023];18(2):211–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627969/>

72. Yurgelun MB, Hampel H. Recent advances in Lynch syndrome: Diagnosis, treatment, and cancer prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [Internet]. 2018 [citado el 18 de enero de 2023];38(38):101–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231390/>

73. Gupta N, Drogan C, Kupfer SS. How many is too many? Polyposis syndromes and what to do next. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado el 19 de enero de 2023];38(1):39–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34839308/>

74. Nielsen M, Infante E, Brand R. MUTYH Polyposis. 2021 [citado el 19 de enero de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23035301/>

75. Ashburn JH, Plesec TP, Kalady MF. Serrated polyps and serrated polyposis syndrome. *Clin Colon Rectal Surg* [Internet]. 2016 [citado el 19 de enero de 2023];29(4):336–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777465/>

76. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Diagnosis, epidemiology and management of serrated polyposis syndrome: a comprehensive review of the literature. *Am J Transl Res* [Internet]. 2021 [citado el 19 de enero de 2023];13(6):5786–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34306326/>

77. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, Burt RW. Hamartomatous polyposis syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2009 [citado el 19 de enero de 2023];23(2):219–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19414148/>

78. Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, Laghi L. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado el 19 de enero de 2023];58–59(101799):101799. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988962/>

79. Wu M, Krishnamurthy K. Peutz-Jeghers Syndrome. 2022 [citado el 19 de enero de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570978/>

80. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 [citado el 19 de enero de 2023];11(6):844. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216739/>

81. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [citado el 20 de enero de 2023];20(1):91–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24415861/>

82. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado el 19 de enero de 2023];22(20):4794–801. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27239106/>

83. American Society of Clinical Oncology [Internet]. Washington DC, Estados Unidos: Cancer.net. 2015 [citado 20 de enero de 2023] Cáncer colorrectal: Factores de riesgo y prevención [3 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-colorrectal/factores-de-riesgo-y-prevenci%C3%B3n>

84. Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [citado el 20 de enero de 2023];158(2):322–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31586566/>

85. Venegas D, Ramirez L, Limas L, Pedraza A y Monroy A. Factores asociados a cáncer colorrectal. Rev. Med. Risaralda [Internet]. 2020 [citado el 20 de enero de 2023]; 26 (1): 68-77. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v26n1/0122-0667-rmri-26-01-68.pdf>
86. Cirillo F, Catellani C, Sartori C, Lazzeroni P, Amarri S, Street ME. Obesity, insulin resistance, and colorectal cancer: Could miRNA dysregulation play A role? Int J Mol Sci [Internet]. 2019 [citado el 20 de enero de 2023];20(12):2922. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31207998/>
87. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal cancer: A review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. Cancers (Basel) [Internet]. 2022 [citado el 23 de enero de 2023];14(7):1732. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406504/>
88. De Rosa M, Pace U, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Izzo P, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review). Oncol Rep [Internet]. 2015 [citado el 23 de enero de 2023];34(3):1087–96. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151224/>
89. Instituto Nacional del Cáncer. [Internet] Maryland: Instituto Nacional del Cáncer; [citado 17 de octubre de 2022]. Tipos de tratamiento [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
90. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. StatPearls Publishing; 2022.
91. Contreras Martínez J. Definición y áreas de la calidad de vida en Oncología. Oncol (Barc) [Internet]. 2005 [citado el 17 de octubre de 2022];28(3):17-9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352005000300002&script=sci_arttext&tlng=en
92. Carrasco L. Reloj biológico y ritmo circadiano [Tesis de grado en Farmacia]. España: Universidad de Sevilla; 2019.

93. Cascallares G. Ciclos circadianos: Estructuras emergentes en poblaciones de osciladores acoplados[Tesis doctorado en física]. Argentina: Universidad Nacional de Cuyo; 2017

94. Morera L. Conceptos de cronofarmacología. Centro de información de medicamentos y farmacoterapéutica[Internet]. 2015 [citado el 1 de febrero de 2023]; 5(1): 2-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr151i.pdf>

95. Dobrek L. Chronopharmacology in Therapeutic Drug Monitoring-dependencies between the rhythmicity of pharmacokinetic processes and drug concentration in blood. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [citado el 17 de octubre de 2022];13(11):1915. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics13111915>

96. Viruete S, Álvarez H, Valencia I y Fajardo A. La cronofarmacología y su importancia terapéutica. En: Viruete S, González R, Partida M, Aviña M, Espinosa A y López J. *Bioética, Bioderecho y Farmacología*. 1 ed. México: Universidad de Guadalajara; 2018. 97-114

97. Montaruli A, Castelli L, Mulè A, Scurati R, Esposito F, Galasso L, et al. Biological rhythm and chronotype: New perspectives in health. *Biomolecules* [Internet]. 2021 [citado el 2 de febrero de 2023];11(4):487. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804974/>

98. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: New frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer* [Internet]. 2019 [citado el 2 de febrero de 2023];5(8):475–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31421905/>

99. Vargas R, Camargo A. Ritmos circadianos presentes en la danza de la vida: " de la concepción a la muerte " *Circadian rhythms in the dance of life: " from conception to death"*. Edu.co [Internet]. 2013 [citado el 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/3587/ART.%2086.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

100. Bishehsari F, Levi F, Turek F y Keshavarzian A. Circadian Rhythms in Gastrointestinal Health and Diseases. Gastroenterology [Internet]. 2016 [citado el 5 de febrero del 2022]; 151 (3): e1-e5. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S0016508516348326>

101. Ángeles-Castellanos M, Rodríguez K, Salgado R, Escobar C. Cronobiología médica. Fisiología y fisiopatología de los ritmos biológicos [Internet]. Medigraphic.com. 2007 [citado el 20 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un076e.pdf>

102. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacology of immune-related diseases. Allergol Int [Internet]. 2022 [citado el 5 de febrero de 2023];71(4):437–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35850747/>

103. Camprubí I y Caraballo M. Importancia de la cronoterapia oncológica en los cuidados de enfermería [Tesis de grado en Enfermería]. Barcelona: Universitat Pompeu Fabra; 2016.

104. Sociedad Americana contra el Cáncer [Internet]. Atlanta, Estados Unidos: Cancer.org; [consultado el 11 de octubre del 2022]. Cómo se planifica y programa el tratamiento [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/planificacion-manejo/planifica-programa-tratamiento.html>

105. Azuero Á. Significatividad del marco metodológico en el desarrollo de proyectos de investigación. Rev. Arbitr. Interdiscip. Koinonía [Internet]. 2019 [7 de noviembre de 2022]; volumen IV: 110-127. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.35381/r.k.v4i8.274>

106. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 6a ed. México: Mc Graw Hill; 2014.

107. Hernández R, Méndez S, Mendoza C. Fundamentos de Investigación. 1a ed. México: Mc Graw Hill; 2017.

108. Maranto M, González M. Universidad Autónoma del estado de Hidalgo [Internet]. México: UAEH [consultado el 7 de noviembre del 2022]. Fuentes de Información; 5 páginas. Disponible en: <https://repository.uaeh.edu.mx/bitstream/bitstream/handle/123456789/16700/LECT132.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

109. Matus J, Aguilar J, Lara F, Herrera A, Meneces A y López M. Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramienta para incrementar eficacia y seguridad. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2016 [citado el 25 de enero del 2023]; 54(3):354-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im163n.pdf>

110. Díaz L, Torruco U, Martínez M, Varela M. La entrevista, recurso flexible y dinámico Investigación en Educación Médica. Inv Ed Med [Internet]. 2013 [Citado el 19 de enero del 2023];2(7):162-167. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3497/349733228009.pdf>

111. Albuquerque T, Neves AR, Quintela T, Costa D. Exploring the link between chronobiology and drug delivery: effects on cancer therapy. J Mol Med [Internet]. 2021 [citado el 31 de enero del 2023];99(10):1349–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00109-021-02106-x>

112. Innominato PF, Ballesta A, Huang Q, Focan C, Chollet P, Karaboué A, et al. Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulated chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial. Cancer Med [Internet]. 2020 [citado el 27 de febrero del 2023];9(12):4148–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.3056>

113. Zhou J, Wang J, Zhang X, Tang Q. New insights into cancer chronotherapies. Front Pharmacol [Internet]. 2021 [citado el 3 de febrero de 2023];12:741295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.741295>

114. Amiama A, Verdugo EM, Carnero A, Blanco JR. Chronotherapy: Circadian rhythms and their influence in cancer therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 4 de febrero de 2023];14(20):5071. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36291855/>

115. Gou X-X, Jin F, Wu W-L, Long J-H, Li Y-Y, Gong X-Y, et al. Induction chronomodulated chemotherapy plus radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A Phase II prospective randomized study. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2018 [7 de noviembre de 2022];14(7):1613–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30589048/>

116. Marcu L. Developments on tumour site-specific chrono-oncology towards personalised treatment. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* [Internet]. 2022 [citado el 10 de febrero del 2023]; 179:103803. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103803>

117. Sethy C, Kundu CN. 5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 [citado el 11 de febrero de 2023];137(111285):111285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33485118/>

118. Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova V. 5-fluorouracil and other fluoropyrimidines in colorectal cancer: Past, present and future. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [citado el 7 de noviembre de 2022];206(107447):107447. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31756363/>

119. Lawler M, Johnston B, Schaeybroeck S, Salto M, Wilson R, Dunlop M et al. Cáncer colorectal. En: Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M y Tepper J. Abeloff. *Oncología Clínica*. 6a ed. España: Elsevier; 2020. 1219-1280.

120. Acosta A, Narang A, Mauro L, Herman J, Jaffee E y Laheru D. Carcinoma de páncreas. En: Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M y Tepper J. Abeloff. *Oncología Clínica*. 6a ed. España: Elsevier; 2020. 1342-1360.

121. Villasmil E, Mejía J, Torres D, Villasmil N y Fernández A. Radioterapia y 5-fluorouracilo-cisplatino en el tratamiento del cáncer de cuello uterino de alto riesgo. *Repert.*

de Medicina y Cirugía [Internet]. 2021[citado el 13 de febrero del 2023]; 30(3): 248-255. Disponible en: <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/1040/1786>

122. Mafi A, Rezaee M, Hedayati N, Hogan SD, Reiter RJ, Aarabi M-H, et al. Melatonin and 5-fluorouracil combination chemotherapy: opportunities and efficacy in cancer therapy. Cell Commun Signal [Internet]. 2023 [citado el 12 de febrero de 2023];21(1):33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36759799/>

123. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JL, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet [Internet]. 2019 [citado el 14 de febrero de 2023];394(10207):1467–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31631858/>

124. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. StatPearls Publishing; 2022.

125. Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. Genes Dev [Internet]. 2021 [citado el 14 de febrero de 2023];35(11–12):787–820. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34074695/>

126. Bai Y, Jain S, Pincus M y Lee P. Molecular Genetic Pathology Of Solid Tumors. En: McPherson R y Pincus M. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24a ed. Filadelfia: Elsevier; 2022. 1579-1606

127. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer. Gastroenterology [Internet]. 2021 [citado el 14 de febrero de 2023];160(4):1041–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33417940/>

128. Cheng V, Oveisi N, McTaggart-Cowan H, Loree JM, Murphy RA, De Vera MA. Colorectal cancer and onset of anxiety and depression: A systematic review and meta-analysis. Curr Oncol [Internet]. 2022 [citado el 25 de febrero de 2023];29(11):8751–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36421342/>

129. Innominato P, Karaboué A, Focan C, Chollet P, Giacchetti S, Bouchahda M, et al. Efficacy and safety of chronomodulated irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin combination as first- or second-line treatment against metastatic colorectal cancer: Results from the International EORTC 05011 Trial. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 [citado el 7 de noviembre de 2022];148(10):2512–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33270911/>

130. López C, Segovia A y Morán A. Las Jornadas laborales y la cultura organizacional como desencadenantes del Síndrome de Burnout en el personal de salud: una revisión de literatura. *VinculaTégica* [Internet]. 2020 [citado el 13 de marzo de 2023]; 6(2): 967-975

131. Gende A, Rosalia M. Deterioro cognitivo en médicos residentes por la privación del sueño en guardias de 24 horas. *Revista San Gregorio* [Internet]. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023];1(45):174–91. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2528-79072021000100174

132. Patsalias A, Kozovska Z. Personalized medicine: Stem cells in colorectal cancer treatment. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023];141(111821):111821. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144456/>

133. Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP. Chronopharmacology of glucocorticoids. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2019 [citado el 13 de marzo de 2023];151–152:245–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2019.02.004>

134. Villoria E, Lara L y Salcedo R. Estado emocional de pacientes oncológicos: evaluación de la ansiedad y la depresión en función de variables clínicas y sociodemográficas. *Rev Med Chile* [Internet]. 2021 [citado el 13 de marzo de 2023]; 149: 708-715. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v149n5/0717-6163-rmc-149-05-0708.pdf>

135. De Andrés-Lázaro AM, Miró Andreu Ò. Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department. *Farm Hosp* [Internet]. 2018 [citado el 13 de marzo de 2023];42(6):217–8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432018000600001&script=sci_arttext&tlng=es

CAPÍTULO VII-ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor/Revista /Año	Re	Título del artículo	Tipo del estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Albuquerque T, Neves AR, Quintela T, Costa D/ J Mol Med/ 2021	111	Exploring the link between chronobiology and drug delivery: effects on cancer therapy	Revisión bibliográfica	5	NA	Esta revisión se centra en los últimos avances en el campo de la cronobiología del cáncer, sobre el vínculo entre el cáncer y la alteración de los ritmos circadianos.	Desde el descubrimiento de que algunos cánceres “viven” por el reloj, el concepto de tratar el cáncer de acuerdo con los ritmos biológicos, denominado cronoterapia, ha evolucionado rápidamente. El momento de administración de un fármaco con el momento intrínseco de la enfermedad permite una mejor tolerancia, una mejor actividad anticancerígena y menos reacciones adversas.

<p>Innominato PF, Ballesta A, Huang Q, Focan C, Chollet P, Karaboué A, et al./ Cancer Med/2020</p>	<p>112</p>	<p>Sex-dependent least toxic timing of irinotecan combined with chronomodulat ed chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Randomized multicenter EORTC 05011 trial.</p>	<p>Estudio de cohorte multicéntrico</p>	<p>3</p>	<p>130 pacientes masculinos y 63 femeninos elegibles con cáncer colorrectal metastásico.</p>	<p>De forma aleatorizada los pacientes recibieron irinotecán cronomodulado con una tasa máxima de administración en 1 de 6 horas del reloj escalonadas en 4 horas el día 1, luego fluorouracilo- leucovorina- oxaliplatino cronomodulado en tiempo fijo durante 4 días, cada 3 semanas.</p>	<p>Este ensayo de búsqueda de tiempo identificó momentos específicos del sexo para optimizar la tolerabilidad del irinotecán, es decir, en las horas de la mañana para los hombres y en las horas de la tarde para las mujeres. Tales especificaciones de tiempo merecen una validación prospectiva.</p>
<p>Zhou J, Wang J, Zhang X, Tang Q./ Front Pharmacol /2021</p>	<p>113</p>	<p>New insights into cancer chronotherapie s</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>Se revisa la asociación específica entre los relojes circadianos y los cánceres.</p>	<p>El enfoque personalizado de cronoterapia de precisión se caracteriza por el efecto terapéutico máximo alcanzable, efectos</p>

							secundarios mínimos y una predicción de riesgo potencial relativamente más alta. Estudios adicionales deberían identificar otros biomarcadores capaces de mejorar las cronoterapias personalizadas, y proporcionar estrategias precisas de cronoterapia.
Amiama A, Verdugo EM, Carnero A, Blanco JR. / Cancer (Basel) / 2022	114	Chronotherapy: Circadian rhythms and their influence in cancer therapy.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realiza una búsqueda sobre los diferentes aportes que ha tenido la cronoterapia en la terapia del cáncer.	Los resultados obtenidos demuestran que la aplicación de la cronoterapia en la terapia del cáncer hasta ahora tiene diversos desafíos, es factible y podría aplicarse a la práctica clínica sin ningún costo adicional. Sin embargo, diferentes limitaciones y variables como la edad, el

							sexo o los cronotipos, entre otras, debe superarse y se requieren más estudios antes de que la cronoterapia pueda realmente llevarse a la práctica clínica.
Gou X-X, Jin F, Wu W-L, Long J-H, Li Y-Y, Gong X-Y, et al./ J Cancer Res Ther / 2018	115	Induction chronomodulated chemotherapy plus radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: A Phase II prospective randomized study.	Estudio cohorte prospectivo	2	60 pacientes con cáncer nasofaríngeo.	Los pacientes del grupo de quimioterapia cronomodulada recibieron cisplatino a 80 mg/m ² en infusión intravenosa de 10:00 a 22:00 y 5-fluorouracilo (5-FU) a 1000 mg/m ² más citrovorum factor a 200 mg/m ² de 22:00 a 10:00 cada día durante 3 días. Los pacientes en el grupo de quimioterapia de rutina recibieron una	Durante la quimioterapia de inducción, las tasas de incidencia de leucocitopenia, trombocitopenia y náuseas/vómitos fueron significativamente menores en el grupo cronomodulado. En conclusión, en comparación con la quimioterapia convencional, la cronoquimioterapia redujo las toxicidades relacionadas con la quimioterapia.

						infusión de cisplatino dentro de 1 h y una infusión de 5-FU durante aprox. 24 h.	
Marcu L. / Crit. Rev. Oncol. Hematol./ 2022	116	Developments on tumour site-specific chron-oncology towards personalised treatment	Revisión sistemática	2	NA	Se revisaron los estudios existentes sobre cron-oncología utilizando un enfoque específico del sitio del tumor.	Se obtiene que los datos actualmente disponibles respaldan la continuación de la investigación en cron-oncología, dados los avances durante la última década para varios sitios de tumores. Para obtener resultados más concluyentes con respecto a la efectividad de la cronoterapia y para comprender mejor los mecanismos del reloj circadiano en la carcinogénesis, se necesitan más estudios que involucren un enfoque multidisciplinario.

Sethy C, Kundu CN. / Biomed Pharmacother / 2021	117	5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of DNA repair inhibition.	Revisión sistemática	2	NA	Se buscó evidencia sobre el mecanismo de la resistencia al 5-FU y las estrategias de aparición para aumentar la sensibilidad de la terapia con 5-FU, incluida la reversión de la resistencia.	Se encontró que las células madres cancerosas tienen la potencialidad de dañar el ADN y puede inhibir la reparación del ADN. La revisión proporciona una comprensión detallada del mecanismo de resistencia del 5-FU, esto ayuda al reconocimiento y validación de nuevos objetivos terapéuticos.
Vodenkova S, Buchler T, Cervena K, Veskrnova V, Vodicka P, Vymetalkova	118	5-fluorouracil and other fluoropyrimidi nes in colorectal cancer: Past,	Revisión bibliográfica	5	NA	Esta revisión comprende los mecanismos moleculares actualmente conocidos que determinan la quimiorresistencia en pacientes con CCR.	Se concluyó que a pesar del desarrollo continuo de nuevos agentes antitumorales y principios terapéuticos a medida que ingresamos en la era de la medicina personalizada contra el cáncer,

V. / Pharmacol Ther / 2020		present and future.					la quimioterapia sistémica que involucra infusiones de 5-FU/LV continúa siendo la piedra angular del tratamiento para pacientes con CCR.
Lawler M, Johnston B, Schaeybroeck S, Salto M, Wilson R, Dunlop M et al. / Oncología Clínica / 2020	119	Cáncer colorrectal.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realiza una investigación sobre el cáncer colorrectal y su situación actualmente.	Se obtuvo que los nuevos diseños de los ensayos clínicos que incorporan supuestos marcadores genómicos pronósticos y predictivos en los estudios aleatorizados prospectivos de fase II o III en CCR metastásico permitirán finalmente la validación clínica de estos biomarcadores y facilitarán su integración en los protocolos de tratamiento del paciente con CCR.

<p>Acosta A, Narang A, Mauro L, Herman J, Jaffee E y Laheru D. / Oncología Clínica / 2020</p>	<p>120</p>	<p>Carcinoma de páncreas.</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>NA</p>	<p>Se realiza una recopilación sobre el carcinoma de páncreas, se toman en cuenta las terapias que incluyen el 5-FU.</p>	<p>Se concluye que a pesar de la aparición de pautas como FOLFIRINOX, gemcitabina sigue siendo un importante fármaco estándar de primera línea, tanto en monoterapia como en combinación con fármacos como nab-paclitaxel y capecitabina. Sin embargo, solo un subgrupo de pacientes se beneficia de gemcitabina. Así mismo, el futuro del desarrollo de nuevos tratamientos es prometedor, porque ha habido un progreso significativo en la comprensión de la genética y de la biología molecular.</p>
---	------------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------	-----------	--	---

<p>Villasmil E, Mejía J, Torres D, Villasmil N y Fernández A. / Repert. de Medicina y Cirugía / 2021</p>	<p>121</p>	<p>Radioterapia y 5-fluorouracilo-cisplatino en el tratamiento del cáncer de cuello uterino de alto riesgo.</p>	<p>Estudio cohorte prospectivo</p>	<p>2</p>	<p>164 pacientes femeninas</p>	<p>En este estudio se revisaron los registros clínicos de todas las pacientes sometidas a histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral que recibieron quimio-radioterapia concurrente adyuvante con 5-fluorouracilo-cisplatino (grupo de tratamiento) y se compararon con quienes no fueron manejadas con este régimen, las que no recibieron ningún tratamiento adyuvante o solo fueron tratadas con radioterapia.</p>	<p>Como resultados se obtuvo que el uso de radioterapia junto con 5-fluorouracilo-cisplatino disminuye el número de recurrencias posoperatorias de cáncer de cuello uterino, pero no aumenta la supervivencia. Concluyendo que no existen beneficios evidentes del uso de 5-fluorouracilo-cisplatino desde el punto de vista de progresión o supervivencia general, en pacientes con carcinoma cuello uterino de alto riesgo.</p>
--	------------	---	------------------------------------	----------	--------------------------------	--	---

Mafi A, Rezaee M, Hedayati N, Hogan SD, Reiter RJ, Aarabi M-H, et al. / Cell Commun Signal / 2023	122	Melatonin and 5-fluorouracil combination chemotherapy: opportunities and efficacy in cancer therapy.	Revisión sistemática	2	NA	Se revisaron a fondo las últimas evidencias sobre la melatonina y el 5-FU combinados en quimioterapia.	Los resultados de la investigación demuestran que las terapias combinadas no solo pueden reducir la resistencia a los medicamentos, sino que también pueden proporcionar simultáneamente mejores efectos anticancerígenos, como reducir la proliferación celular, limitar el crecimiento tumoral, promover la detención del ciclo celular y aumentar la apoptosis en las células cancerosas.
Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JL, Kasi PM,	123	Colorectal cancer.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realiza una investigación sobre la enfermedad del cáncer colorrectal y todos sus aspectos.	Se concluye en que el cáncer colorrectal tiene 3 formas de prevenirse, primaria, secundaria y terciaria. Así mismo, se detallaron las partes

Wallace MB. / Lancet / 2019							importantes de la enfermedad.
Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. / StatPearls Publishing / 2022	124	Colon Cancer.	Revisión bibliográfica	5	NA	Esta revisión describe la etiología, la epidemiología, la estadificación clínica y el tratamiento por etapas del cáncer de colon.	En resultados y conclusión se observa que la detección del cáncer colorrectal es esencial para identificar lesiones premalignas que se ha demostrado que reducen la mortalidad de esta enfermedad, pero que actualmente están infrautilizadas, de igual forma, los pacientes con CCR deben ser examinados regularmente para la identificación temprana de síntomas y ofrecer intervenciones preventivas tempranas que mejoren la calidad de vida.

Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalapour S, DePinho RA. / Genes Dev / 2021	125	Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer.	Revisión sistemática	2	NA	Esta revisión detalla los avances de la investigación relacionados con la genética y la biología del cáncer colorrectal.	En esta revisión se concluye que los esfuerzos colectivos del campo de CCR han resultado en avances significativos en nuestra comprensión y tratamiento de esta enfermedad, también se obtiene una mejor comprensión de las características genéticas y biológicas del CCR, que ha posicionado el campo para un progreso continuo y un impacto clínico.
Bai Y, Jain S, Pincus M y Lee P. / Laboratory Methods / 2022	126	Molecular Genetic Pathology Of Solid Tumors.	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realiza un análisis molecular de diversos tumores sólidos, entre ellos el cáncer colorrectal.	Entre los resultados y conclusiones se resume que debido a que se conocen las alteraciones o cambios genéticos que subyacen a muchos tipos familiares de

							cáncer, es posible detectarlos en los niños y familiares cercanos de pacientes que se sabe que tienen una forma de cáncer familiar para detectar la presencia de estos cánceres lo más rápido posible.
Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. / Gastroenterology / 2021	127	An update on the epidemiology, molecular characterization, diagnosis, and screening strategies for early-onset colorectal cancer.	Revisión bibliográfica	5	NA	En esta revisión, realizan una actualización sobre el CCR con un enfoque particular en la epidemiología, la caracterización molecular, los signos y síntomas de alerta y la detección del CCR.	En conclusión, la educación del médico y del paciente sobre los signos y síntomas de alerta temprana del CCR y las opciones para la detección basada en pautas en personas menores de 50 años son áreas clave de enfoque que tienen el potencial de comenzar a reducir las tasas de mortalidad por CCR de inicio temprano.

<p>Cheng V, Oveisi N, McTaggart- Cowan H, Loree JM, Murphy RA, De Vera MA. / Curr Oncol / 2022</p>	<p>128</p>	<p>Colorectal cancer and onset of anxiety and depression: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>2</p>	<p>NA</p>	<p>Se cuantificaron los riesgos y los impactos del CCR en la ansiedad y la depresión, en particular un mayor riesgo de depresión después del diagnóstico de CCR.</p>	<p>Se obtuvo como resultados que las personas con CCR tienen un riesgo 51 % mayor de experimentar depresión después del diagnóstico. Los hallazgos para la ansiedad no sugirieron ninguna asociación ya que la estimación combinada de 1,43 no fue estadísticamente significativa, lo que sugiere la necesidad de realizar más estudios. En conclusión, se identificaron varios predictores de ansiedad y depresión en pacientes con CCR, incluidas las características clínicas (p. ej., comorbilidades, estadio del cáncer, sitio del cáncer), tratamientos contra el cáncer</p>
--	------------	--	-----------------------------	----------	-----------	--	--

							(p. ej., radioterapia, quimioterapia, colostomía), y características sociodemográficas (p. ej., edad, sexo).
Innominato PF, Karaboué A, Focan C, Chollet P, Giacchetti S, Bouchahda M, et al./Int J Cancer/2020	129	Efficacy and safety of chronomodulated irinotecan, oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin combination as first- or second-line treatment against metastatic colorectal cancer: Results from the	Ensayo Cuasi experimental	4	199 pacientes adultos con cáncer colorrectal avanzado	Chrono-IFLO5 consistió en la asociación de irinotecán, administrado como una infusión cronomodulada de 6 horas, seguido de la combinación cronomodulada de 5-fluorouracilo-leucovorina fraccionada y alternada.	Se observaron perfiles bastante favorables tanto de eficacia antitumoral como de seguridad de la combinación triple cronomodulada de irinotecán, oxaliplatino y fluorouracilo-leucovorina administrada cada 21 días, ya sea como tratamiento de primera línea o de rescate del adenocarcinoma colorrectal metastásico.

		International EORTC 05011 Trial					
López C, Segovia A y Morán A/ Vinculante/2020	130	Las Jornadas laborales y la cultura organizacional como desencadenantes del Síndrome de Burnout en el personal de salud: una revisión de literatura	Revisión sistemática	2	NA	Se realizó una revisión sistemática de un total de 152 artículos originales y de revisión publicados en diversas bases de datos como, Scielo, Pubmed, Scholar Google, Scopus, Conicyt, Science Direct.	Entre los resultados y conclusiones, se demuestra la importancia de estudiar más a fondo las variables de jornadas laborales y cultura organizacional como factores de riesgo del Síndrome de Burnout, con el propósito de crear nuevas estrategias que mejoren esta problemática
Gende A, Rosalia M./ Revista San Gregorio/2021	131	Deterioro cognitivo en médicos residentes por	Revisión sistemática	2	NA	Se buscaron artículos en el buscador académico Google Académico, y las bases de datos de	Se concluye que la falta de sueño afecta directamente en la capacidad cognitiva del médico, y provoca

		la privación del sueño en guardias de 24 horas				Redalyc, SciELO y revistas médicas de hospitales y universidades.	somnolencia, errores médicos, falta de atención, alteración en su capacidad de reacción, problemas con el motor fino y temblores de mano, entre otras afectaciones que pueden provocar graves problemas en la relación médico-paciente.
Patsalias A, Kozovska Z./ Biomed Pharmacother/ 2021	132	Personalized medicine: Stem cells in colorectal cancer treatment	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realizó una revisión bibliográfica donde se reunió información sobre biomarcadores y estudios de las células madre residentes y cancerosas, así como del microambiente tumoral.	Entre las conclusiones se obtiene que los conocimientos de los efectos y el potencial de las SC y las CSC en el campo del tratamiento personalizado del CCR, sirve como indicación de la importancia de dicha investigación en el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos contra el cáncer, con el objetivo de mejorar el pronóstico, la supervivencia,

							la salud, y la calidad de vida del paciente.
Scherholz ML, Schlesinger N, Androulakis IP./ Adv Drug Deliv Rev/2019	133	Chronopharmacology of glucocorticoids	Revisión bibliográfica	5	NA	Se realizó una revisión bibliográfica en donde se proporciona una descripción general de la actividad de los glucocorticoides endógenos y los avances recientes en las opciones de tratamiento.	Se concluye en la revisión que la irregularidad del ritmo de cortisol es un problema de salud importante dado el papel fundamental de los glucocorticoides en una serie de procesos metabólicos, antiinflamatorios, inmunosupresores y cognitivos.
Villoria E, Lara L y Salcedo R./ Rev Med Chile/ 2021	134	Estado emocional de pacientes oncológicos: evaluación de la ansiedad y la depresión en	Estudio transversal	4	623 pacientes oncológicos	Se utilizó un protocolo sociodemográfico y clínico (ad hoc): recoge datos sociodemográficos, sobre la enfermedad y tratamiento médico. Y	Los resultados obtenidos permiten comprender mejor el estado emocional y la relación con las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes, concluyendo que estos ayudan al proporcionar

		función de variables clínicas y sociodemográficas.				una escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS), validación chilena: compuesta por 14 ítems, evalúa ansiedad y depresión en pacientes atendidos en hospitales. El puntaje mínimo es de 0 y el máximo de 21, una puntuación ≥ 11 se considera caso clínico	una mejor orientación para el abordaje médico, psicológico y social, que repercute favorablemente en el estado emocional y, consecuentemente, en la calidad de vida, se evidencian además posibles necesidades asistenciales que puedan abordarse desde la intervención.
De Andrés-Lázaro AM, Miró Andreu Ò./ Farm Hosp/ 2018	135	Contribution of clinical pharmacists to patient's care in the Emergency Department	Revisión bibliográfica	5	NA	Recopilan los beneficios y el rol de un farmacéutico clínico en la SUH.	En la revisión se concluye que el rol del farmacéutico clínico ha evolucionado hasta constituir un miembro más del equipo multidisciplinario. Entre un amplio abanico de funciones destaca su participación en la revisión y

							optimización de tratamientos, así como su papel en la prevención de errores de medicación.
--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Anexo 2. Cuestionario de entrevista aplicado al personal de salud relacionado con el tema (oncólogo, gastroenterólogo, enfermero que trabaja en el área, médico general y farmacéutico) en el Hospital Metropolitano – Sede Lindora.

El siguiente cuestionario fue realizado por la estudiante María Jesús Vega Vidal como parte del proceso investigativo para optar por el Grado de Licenciatura en Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas. Está dirigido al personal de salud que pueda estar estrechamente relacionado con el tema, el cual tiene como objetivo analizar los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo implementada en pacientes con cáncer colorrectal, para posteriormente generar recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamiento en el Hospital Metropolitano.

Las preguntas de este cuestionario fueron divididas de acuerdo con la especialidad del personal de salud.

1. ¿Cuáles son los factores asociados en la fisiopatología del cáncer colorrectal en Costa Rica?
2. ¿Cuál es la incidencia del tipo de cáncer tratado en el Centro de Cáncer tratado con 5-FU?
3. ¿Qué otros tipos de cáncer manejan protocolos con 5-FU?
4. ¿Cuáles son los efectos secundarios comunes de pacientes que reciben la terapia del 5-FU?
5. ¿Los efectos secundarios se observan más con el 5-FU solo o conjunto con otra terapia?
6. ¿Sabe qué es la cronofarmacología?
7. ¿Sabe cuáles son los beneficios de la cronofarmacología?
8. ¿Ha escuchado sobre la aplicación de la cronofarmacología en cáncer?
9. ¿Qué opina sobre la implementación de la cronofarmacología en la terapia con el 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal?
10. ¿Qué tipo de paciente considera que pueden ser un blanco para la implementación de la cronofarmacología en el cáncer colorrectal?
11. ¿Cuáles serían las dificultades y desafíos para poder implementar esta terapia?

12. ¿Cuál sería el reto principal de implementarlo en el centro de salud donde usted labora?

Anexo 3. Transcripción de entrevista aplicada al personal de salud relacionado con el tema (oncólogo, gastroenterólogo, enfermero que trabaja en el área, médico general y farmacéutico) en el Hospital Metropolitano – Sede Lindora/Hospital Escalante Pradilla.

Primera Entrevista – G#1

Entrevistador: Buenos tardes, mi nombre es María Vega Vidal, soy estudiante de la Carrera de Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas a continuación le realizaré una serie de preguntas como parte del proceso investigativo para optar por el Grado de Licenciatura en Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas. Mi investigación lleva por título “Análisis de los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023”. El objetivo de la entrevista es conocer la opinión y el conocimiento que tiene actualmente el personal de ciencias de la salud en la cronofarmacología y su implementación en el cáncer colorrectal.

Bueno la primera pregunta es ¿Cuáles son los factores asociados en la fisiopatología del cáncer colorrectal?

Entrevistado G#1: Ok, en realidad no se conocen mucho, pero van básicamente uno la genética, dos el tipo de alimentación como alimentos con carnes rojas, embutidos, alimentos que pueden producir carcinógenos, como por ejemplo, mucha cocción en las barbacoas y todo eso se ha visto que está aumentando el problema, también los antecedentes de pólipos, los pólipos son una de las principales causas de cáncer de ahí la importancia de estarse haciendo periódicamente o a su tiempo las endoscopias y las colonoscopias, básicamente eso sería el punto.

Entrevistador: De acuerdo, ¿Sabe o ha escuchado qué es la cronofarmacología?

Entrevistado G#1: No sé exactamente, dime.

Entrevistador: Ok, a modo de resumen la cronofarmacología es la interacción entre los medicamentos con el ritmo circadiano, o sea, con las 24 horas del día. Entonces lo que se busca con la cronofarmacología es darle mayor potencia al medicamento o bajarle la toxicidad al fármaco cuando este presenta muchos efectos secundarios. Hay muchos ejemplos que se aplican actualmente como los antihipertensivos y corticosteroides que deben ser tomados en la mañana o el Montelukast y tratamientos para el asma que deben ser administrados en la noche, entonces lo que se busca es conocer como varía la eficacia y seguridad según la hora del día en que se administran. Esos son como los beneficios principales que se obtienen con esta terapia.

Entrevistado G#1: Te comprendo, ¿Tiene que ver entonces con el ritmo circadiano?

Entrevistador: Exactamente, también es importante tomar en cuenta que el género del paciente también influye un montón en la cronofarmacología. Puede que el mismo medicamento en horas de la mañana les afecte más a los hombres que a las mujeres o en la tarde más a las mujeres que a los hombres. ¿Ha escuchado sobre la aplicación de la cronofarmacología en el cáncer?

Entrevistado G#1: Sinceramente no.

Entrevistador: No es muy común, lo normal es que la quimioterapia presente mucha toxicidad en los pacientes entonces le cause muchos efectos secundarios porque es muy fuerte. Lo que se busca con la cronofarmacología en el cáncer es buscar la hora adecuada para que los pacientes presenten menos efectos secundarios, pero sin reducir la dosis del tratamiento, ya que lo que se busca es eliminar las células cancerosas y darles una mejor calidad de vida. Por ejemplo, con el 5- fluorouracilo los pacientes con la quimioterapia convencional tienen muchos efectos secundarios porque es aplicado en horas de la mañana, sin embargo, aplicando la cronoterapia en horas de la noche o madrugada, estos pacientes presentan menos efectos secundarios.

Entrevistado G#1: Y no será más bien que cuando se lo ponen en la mañana, por ejemplo, qué es lo que pasa en nuestros hospitales, casi siempre van a ciertos lugares, se tienen que trasladar y ok le ponen la quimio y tienen que irse otra vez a su casa, no es lo mismo quedarse como en un solo lado por ejemplo estás hospitalizada a que te pongan el medicamento y que luego te tengan que trasladar a otros sitios.

Entrevistador: Los estudios clínicos que se han realizado para evaluar esto normalmente toman en cuenta a todo tipo de pacientes, no necesariamente tienen que vivir o estar hospitalizados en un mismo lugar, aunque claro transportarse luego de una quimio es un factor importante a tomar en cuenta en los efectos secundarios que podría aumentarlos.

Entrevistado G#1: Ahhh, no sabía eso la verdad.

Entrevistador: Bueno, ya después de haberle comentado todo esto, ¿Qué opina sobre la implementación de la cronofarmacología en la terapia con el 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal?

Entrevistado G#1: Ok, bueno, tomando en cuenta todo esto, definitivamente hay que tomar en cuenta esta terapia, porque todo lo que es quimioterapia sabemos que va a afectar montones a un paciente, va a darle vómitos, va a darle sensación de debilidad, pues todos los síntomas, no sé pero yo siempre he creído que cuando a un paciente le ponen esta clases de fármacos debe estar en un lugar pasible, tranquilo, no movilizarse tanto, mi opinión no te quito que sea el horario, tal vez tenga que ver claro pero sigo pensando en que es más la movilización

Entrevistador: Sí claro, igual eso es lo importante, conocer la opinión que se tiene sobre este tema. ¿Cuáles serían las dificultades y desafíos para poder implementar esta terapia?

Entrevistado G#1: Bueno, me imagino que tiene que ver mucho el cupo de todos los lugares, hay ciertos lugares especializados incluso en los hospitales, oncología tiene un cupo determinado entonces tiene que ser casi siempre puesto en la mañana por horario, así que, básicamente es el cupo de los centros especializados en eso los que va a regir sobre sí o no que se pueda en cierto horario, creo que en ningún lado de este país hay diversos horarios de mañana-tarde-noche. También hay que pensar que tiene que seguir la vida usual de un paciente, por eso esa es la principal contra para poder decidir cuándo aplicar el tratamiento.

Entrevistador: ¿Cuál sería el reto principal de implementarlo en el centro de salud donde usted labora?

Entrevistado G#1: Bueno, lo primero tener un servicio especializado de oncología, es el primer reto, segundo lo que te decía los cupos van a estar llenísimos y casi siempre va a tener que ser a fuerza puestos en horario matutino y los pacientes luego van a tener que seguir haciendo sus labores habituales, esos son los principales contras, lo primero es que no tenemos un servicio oncológico en el Hospital Escalante Padilla, entonces al no tener un

servicio oncológico usted lo tiene que enviar al San Juan que es nuestro hospital de referencia, van a ponerle la quimio y luego se tiene que devolver en la ambulancia pasando el cerro de la muerte dando tumbos por todo lado, uno bueno y sano se viene vomitando, ahora un paciente que recién le pusieron la quimio. Eso serían las contras en nuestro hospital.

Entrevistador: De acuerdo, eso sería todo, ¿Hay algún comentario u opinión extra que se quiera añadir?

Entrevistado G#1: Sinceramente darle las gracias por enseñarme algo nuevo hoy, no conocía sobre esta cronoterapia y pienso que es importante tomarla en cuenta y poder aplicarla si eso va a beneficiar en la salud del paciente, eso sí, sigo pensando que hay que tomar en cuenta lo que te dije anteriormente.

Segunda Entrevista, esta fue realizada a dos personas que trabajan en conjunto – MG#1 y F#1

Entrevistador: Buenos días, mi nombre es María Vega Vidal, soy estudiante de la Carrera de Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas a continuación le realizaré una serie de preguntas como parte del proceso investigativo para optar por el Grado de Licenciatura en Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas. Mi investigación lleva por título “Análisis de los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023”. El objetivo de la entrevista es conocer la opinión y el conocimiento que tienen actualmente el personal de ciencias de la salud en la cronofarmacología y su implementación en el cáncer colorrectal.

Bueno la primera pregunta es ¿Cuál es la incidencia del tipo de cáncer tratados en el centro de cáncer que es tratado con el 5-fluorouracilo?

Entrevistado F#1: Muchos, casi todo lo que es colorrectal, páncreas llevan 5-fluorouracilo.

Entrevistador: Bueno, ya me respondió un poco la siguiente pregunta ¿Qué otros tipos de cáncer se maneja protocolos con 5-FU?

Entrevistado F#1: Como le dije, casi todos.

Entrevistador: ¿Cuáles son los efectos secundarios comunes de pacientes que reciben la terapia del 5-FU?

Entrevistado MG#1: Mucositis es el más común.

Entrevistador: ¿Los efectos secundarios se observan más con el 5-FU solo o conjunto con otra terapia?

Entrevistado MG#1: En conjunto con otras terapias, de hecho, hacen interacciones, es irónico porque los protocolos de FOLFOX, FOLFIRINOX, FOLFIRI que combinan esos, se dan con el irinotecán y el irinotecán potencia los efectos secundarios del 5-FU y el 5-FU lo que es la enzima, inhibe el crecimiento de células de crecimiento rápido, valga la redundancia, entonces por eso crea la mucositis y cualquier célula que crezca rápido, por eso también puede dar neutropenia, aunque no es tan común. Hay una mutación de una enzima que empeora los efectos del 5-FU y las alteraciones en la sangre, aunque no es tan común, lo más común es lo que vemos que da de manera genérica, resequedad de la piel, náuseas, la mucositis, afectación del patrón defecatorio principalmente.

Entrevistador: ¿Sabe que es la cronofarmacología?

Entrevistado MG#1: No, el hombre es el farmacéutico, ¿usted sabe doc?

Entrevistado F#1: Ni idea.

Entrevistador: Es cómo se comportan los medicamentos con el ritmo circadiano de las personas en las 24 horas del día.

Entrevistado F#1: Ah bueno, si, sé de los inhibidores de bombas, hidrocortisona, las hormonas, los anticonceptivos orales.

Entrevistador: ¿Sabe cuáles son los beneficios de la cronofarmacología?

Entrevistado F#1: Sí, si no se da como es se pierde mucho el efecto verdad y más bien descontrolas el reloj biológico del cuerpo.

Entrevistador: Sí, ¿Han escuchado sobre la aplicación de la cronofarmacología en cáncer?

Entrevistado F#1: Sí, en las terapias orales nosotros lo aplicamos, les pedimos a los pacientes que se lo tomen a las horas que son.

Entrevistado MG#1: No sabía que se llamaba así, pero si damos medicamentos con horas específicas

Entrevistado F#1: Sí, yo no sabía que tenía ese nombre

Entrevistador: ¿Qué opinan sobre la implementación de la cronofarmacología en la terapia con el 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal?

Entrevistado MG#1: La pregunta es muy amplia, yo opino que se ocupa, pero la respuesta más certera es ¿Cuál es la propuesta? Veá, el 5-FU tiene la característica que se tienen que quitar las bombas generalmente 46-48 horas en protocolos de cáncer colorrectal y páncreas pero en los protocolos de cáncer de estómago a un paciente que tiene estadio 1 o 2 se quitan en 24 horas, entonces lo que hacemos es acomodar al paciente en una hora que quitar la bomba sea aceptable, si es para un trabajo yo opino que sí, buenísimo, pero en la vida real acomodamos a los pacientes de acuerdo a las características de cada uno, los protocolos de páncreas que usan el 5-FU por ejemplo el FOLFIRINOX que es un protocolo bien largo, los pacientes de páncreas metastásicos tienen una condición bastante difícil entonces les aplicamos muchos esteroides, los esteroides tienen la facilidad de que producen ¿Qué producen los esteroides?

Entrevistador: Quitar el sueño, dan insomnio por eso se dan en la mañana

Entrevistado MG#1: Entonces si yo al paciente lo cito en la tarde, puede que pase como un búho toda la noche, entonces si tiene problemas para dormir, usted dormido cambia los patrones de ácido gástrico y disminuye las prostaglandinas, estas tienen una función de promover el moco que funciona como antiácido. Entonces si usted le da quimio a un paciente por la tarde y le produce a un paciente insomnio que le tienen que dar esteroides, vas a disminuir el factor protector o el buffer contra el ácido, entonces va a ser un paciente que le van a empeorar las náuseas por culpa del reflujo, entonces ese paciente le va a ir más mal y si sabemos que el 5-FU todavía disminuye los mecanismos protectores a nivel celular porque disminuye la replicación a nivel celular, entonces promueve el reflujo. Entonces con solo cambiarle la hora al paciente le va a ir peor y con solo ajustar la hora, el paciente va a mejorar ese reflujo. Por eso la pregunta anterior, depende, lo más común es ponerle la quimio temprano porque son pacientes que llevan 16 mg-12 mg, incluso hasta 20 mg de dexametasona, pero póngale 4 mg en la noche y va a tener a ese paciente despierto toda la noche, entonces empeora. No me acuerdo cuál era la pregunta, pero creo que por ahí iba la respuesta.

Entrevistador: Ok, ¿Qué tipo de paciente considera que pueden ser un blanco para la implementación de la cronofarmacología en el cáncer colorrectal?

Entrevistado MG#1: Idealmente todos, si usted promueve cualquier cosa nueva que mejore el estilo de vida de la persona que tiene cáncer es aceptable, si usted acopla todo a cómo funciona el 5-FU obviamente va a mejorar todo, por ejemplo, un paciente que se alimente bien le va mejor con la quimio, un paciente que se ejercite le va mejor con la quimio. Entonces sí, se beneficia totalmente si hay horas específicas de la quimio, también con el cuerpo, si usted todas las veces que tiene que recibir quimio le ponen 5-FU a la misma hora el cuerpo ya sabe que es lo esperado a tal hora. Un ejemplo es el hermano del 5-FU, la capecitabina que es la presentación oral del 5-FU, ese es el ejemplo que le pongo al doctor de horas específicas y ahí empieza el dolor de cabeza de los farmacéuticos que es la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, las horas en que se dan sí afecta el metabolismo del medicamento, entonces si usted empieza tarde y el paciente ya se saturó, ya comió y por ejemplo se metió comida muy grasosa, eso afecta en como el fármaco se va a metabolizar a nivel hepático.

Entrevistador: Ok, la siguiente pregunta sería ¿Cuáles serían las dificultades y desafíos para poder implementar esta terapia?

Entrevistado MG#1: La administración.

Entrevistado F#1: La disponibilidad de tiempo.

Entrevistado MG#1: Si, el tiempo y el campo y espacio, eso son problemas institucionales digamos.

Entrevistado F#1: Y la disponibilidad de los pacientes.

Entrevistador: Ajá y ¿Cuál sería el reto principal de implementarlo en el centro de salud donde ustedes laboran?

Entrevistado F#1 y MG#1: Los mismos

Entrevistado MG#1: Si, como te digo, eso es algo meramente administrativo.

Tercera Entrevista – E#1

Entrevistador: Buenos días, mi nombre es María Vega Vidal, soy estudiante de la Carrera de Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas a continuación le realizaré una serie de preguntas como parte del proceso investigativo para optar por el Grado de Licenciatura en Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas. Mi investigación

lleva por título “Análisis de los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023’’. El objetivo de la entrevista es conocer la opinión y el conocimiento que tienen actualmente el personal de ciencias de la salud en la cronofarmacología y su implementación en el cáncer colorrectal.

Bueno, la primera pregunta es ¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes de pacientes que reciben la terapia del 5-FU?

Entrevistado E#1: Generalmente se quejan mucho de trastornos gástricos y diarreas, más que todo.

Entrevistador: ¿Los efectos secundarios se observan más con el 5-FU solo o conjunto con otra terapia?

Entrevistado E#1: Cuando es en conjunto con otra terapia.

Entrevistador: ¿Sabe que es la cronofarmacología?

Entrevistado E#1: Tengo una idea, pero cuénteme.

Entrevistador: Ok, es cómo se comportan los medicamentos con el ritmo circadiano de las personas, o sea, las 24 horas del día. Algunos ejemplos son como los corticosteroides o los tratamientos para el asma. Lo que se busca con esto es potenciar el medicamento y bajar los efectos secundarios que este presenta, o sea la toxicidad del medicamento. ¿Ha escuchado sobre la aplicación de la cronofarmacología en cáncer?

Entrevistado E#1: No.

Entrevistador: Igual, lo que se busca con la cronofarmacología en el cáncer es más que potenciar el medicamento, reducir los efectos secundarios que estos dan, ya que es la principal problemática de estos medicamentos. En el 5-FU lo que se busca es aplicarlo durante la noche o principalmente en la madrugada, ya que en los estudios se ha visto que a esta hora se baja mucho los efectos secundarios con la misma dosis que se da siempre, entonces no habría que reducir dosis para que sea más efectivo. Entonces comentándole esto, ¿Qué opina sobre la implementación de la cronofarmacología en la terapia con el 5-FU en pacientes con cáncer colorrectal?

Entrevistado E#1: Yo pienso que es bueno, ya que al final se ven buenos resultados dependiendo de la estadía del paciente.

Entrevistador: Ok, ¿Cuáles serían las dificultades y desafíos para poder implementar esta terapia?

Entrevistado E#1: Di, generalmente el temor o el rechazo del paciente hacia el medicamento, como no lo conocen ellos vienen con mucho temor.

Entrevistador: ¿Cuál sería el reto principal de implementarlo en el centro de salud donde usted labora?

Entrevistado E#1: Con el horario que usted dice pienso yo, que lo principal es el horario del servicio, ya que nosotros empezamos a las 8 de la mañana y no tenemos horarios nocturnos, entonces pienso que por ahí habría un obstáculo.

Cuarta Entrevista- O#1

Entrevistador: Buenos días, mi nombre es María Vega Vidal, soy estudiante de la Carrera de Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas a continuación le realizaré una serie de preguntas como parte del proceso investigativo para optar por el Grado de Licenciatura en Farmacia en la Universidad Internacional de las Américas. Mi investigación lleva por título “Análisis de los aportes potenciales de la cronofarmacología en la terapia del 5-fluorouracilo, implementada en pacientes con cáncer colorrectal para la generación de recomendaciones que puedan incluirse en eventuales propuestas de programas de tratamientos en el Hospital Metropolitano durante el período de septiembre 2022 a abril 2023”. El objetivo de la entrevista es conocer la opinión y el conocimiento que tienen actualmente el personal de ciencias de la salud en la cronofarmacología y su implementación en el cáncer colorrectal.

Bueno, empezamos con la primera pregunta, ¿Cuáles son los factores asociados en la fisiopatología del cáncer colorrectal en Costa Rica?

Entrevistado O#1: Bueno, la fisiopatología en general involucra la presencia de lesiones, por ejemplo, de factores ya sean genéticos o algún factor digamos que sea modificable como la alimentación, que me va generando cambios en las estructuras de lo que son las células a nivel del colon y se empiezan a presentar como lesiones premalignas, por ejemplo los adenomas en el colon, y eso pues ya me hace un pólipo y ese pólipo empieza a generar, por

ejemplo, como displasias de alto y de bajo grado y después eso se transforma en una lesión maligna verdad, que estamos hablando de adenocarcinomas que es como el más frecuente y eso se gradúa dependiendo de la severidad en grado 1, 2 y 3, siendo el 3 el más severo y también dividimos obviamente el cáncer de colon en dos, el colon derecho y colon izquierdo y eso pues también tiene su fisiopatología, los tumores de colon derecho son usualmente más inmunogénicos o inmunomediados y los izquierdos son más por hereditarios versus factores alimenticios. Y eso también, pues dependiendo de la localización, pues eso también va a depender mucho de las opciones terapéuticas.

Entrevistador: Ok, ¿cuál es la incidencia o qué tipos de cáncer tratan acá con el 5-fluorouracilo?

Entrevistado O#1: Bueno, propiamente 5-fluorouracilo, se usa en un montón de tumores. Se utiliza en cáncer gástrico, en cáncer de colon, cáncer de páncreas. Básicamente como tumores gastrointestinales, cáncer de recto, inclusive. Son como los más importantes y en algunos esófagos también asociados, por ejemplo, a radioterapia o algunos otros componentes. También se puede utilizar en cabeza y cuello asociados, por ejemplo, cisplatino, 5-fluorouracilo-cisplatin. Y es como lo más típico.

Entrevistador: ¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes de pacientes que reciben la terapia del 5-fluorouracilo?

Entrevistado O#1: Los efectos secundarios están relacionadas principalmente a diarrea, siempre pasa como las primeras 24 horas, hasta un máximo de 5 a 7 días. La diarrea puede ser desde grado 1 hasta grado 3. Usualmente los de grado 3 es porque tienen alguna deficiencia en alguno de las a nivel sanguíneo y tienen alteraciones enzimáticas si son más, pues me desarrollan más diarrea que otras personas, pero en general entre grado 1 y grado 2 se la juegan los pacientes y el otro efecto secundario es lo de las manos, que genera un poco de resequeidad, cambios en la coloración de la piel, puntillero un poco café, descamación y se requiere, pues toda la parte de hidratación de las manos y las plantas de los pies, y otro que también da es el tema de cardiopatía silente que puede generar algún tipo de isquemias ahí, como accidentes cardíacos, no es como de rutina, hacerles ecocardiograma ni electrocardiogramas, pero hay que tomarlo en cuenta en los pacientes cardiopatas severos, para no someterlos a un efecto adicional, para sus cardiopatía de base.

Entrevistador: ¿Y los efectos secundarios se observan más con el 5-fluorouracilo solo o con otra terapia combinada?

Entrevistado O#1: Siempre cuando se agregan terapias combinadas, los efectos se intensifican entonces a mayor terapia usted utilice, mayores efectos secundarios porque el fluorouracilo se puede utilizar en monoterapia, se puede utilizar en dupletas, por ejemplo, el 5-FU con el oxaliplatino o puedes utilizar tripletas, que es el FOLFIRINOX, que incluye oxaliplatino irinotecán, y 5-fluorouracilo y son un montón, entonces, a mayor combinación, mayor efecto secundario.

Entrevistador: Sí entiendo, ¿Sabe qué es la cronofarmacología?

Entrevistado O#1: Básicamente, entiendo que es como las intenciones de las terapias en cuanto a cada cuánto hay que aplicarlas.

Entrevistador: ¿Sabe cuáles son los beneficios de la cronofarmacología?

Entrevistado O#1: Bueno, eso involucra mucho la parte de la efectividad de los medicamentos, verdad. Obviamente, si se sobrepasan los tiempos de aplicación, pues incurre en los objetivos primarios de los medicamentos de cada estudio, porque entonces te podría afectar lo que es la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, la superior respuesta o las tasas de curación entonces se recomienda de mantener los esquemas a como fueron estudiados al inicio.

Entrevistador: ¿Ha escuchado sobre la aplicación de la cronofarmacología en cáncer?

Entrevistado O#1: Eso uno da las recomendaciones y el farmacéutico va a hacer las programaciones junto con el encargado de quimioterapias, entonces tal vez no se habla del término como tal, pero se trata de enfocar en que se cumplan en los tiempos de aplicaciones de las terapias, hay que tener en cuenta que siempre hay que tomar en consideración cuando hay feriados, cuando hay fines de semana y cuando hay vacaciones, porque entonces en esos periodos se podrían adelantar o atrasar lo que son las infusiones. Y si bien no me va a generar, pues tanto problema, pero tal vez con 1-2 días no hay problema, pero si ya uno lo pasa una semana y ya influye en la cronofarmacología y los efectos. Y pasa mucho, digamos, en el nivel institucional caja verdad, no hablando mucho a nivel privado, pero si por ejemplo cae en Semana Santa y todos los que llegaron en la propia Semana Santa que les tocaba tratamiento, se les pasó una semana. Entonces, si se ve afectado en estos pacientes.

Entrevistador: ¿Qué opinas sobre la implementación de la cronofarmacología en la terapia con el 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer colorrectal?

Entrevistado O#1: Básicamente como generar políticas, estructuradas y muy firmes del mantenimiento de las terapias, un poco más ordenado, porque uno nada más lo dice y lo pone en un papel que se le ponga cada 21 días o cada 14 días. Pero digamos uno, no sabe si realmente eso se aplica porque depende de la sala de infusión, de que el paciente pueda aplicárselo en ese día, que haya un campo en las terapias, y que el farmacéutico lo prepare. Entonces sí tiene que ser como un trabajo multidisciplinario, para que precisamente se cumplan estos tiempos y que la afectividad no se pierda. Entonces yo creo que, así como hay farmacéuticos en atención farmacológica como tal, también debería de haber alguien encargado de que se cumplan los tiempos, un poco más estricto.

Entrevistador: ¿Qué tipo de paciente considera que pueden ser un blanco para la implementación de la cronofarmacología en el cáncer colorrectal?

Entrevistado O#1: De los pacientes que viven lejos, que tal vez les cuesta moverse, hay que ajustar, obviamente al tiempo del paciente y que le quede bien por el tema de accesibilidad, entonces. Eso es como la gente que como los que más se podrían beneficiar.

Entrevistador: ¿Cuáles serían las dificultades y desafíos para poder implementar esta terapia?

Entrevistado O#1: Bueno, los desafíos yo creo que es lo que habíamos hablado de las vacaciones y de los periodos ahí libres de fines de semana y todo porque hay que calzarlo cada 14 cada 21 días y puede que calce un día de vacaciones, entonces eso es como un desafío y también, por ejemplo, si hay algún retraso por efectos secundarios que tal vez el paciente no se lo puede aplicar porque ahí se habían visto neutropenia porque está con diarrea, náuseas, vómitos o alguna infección, o se hospitalizó, pues eso también retrasa un poco eso, entonces es como un reto también que el paciente ojalá nunca caiga en un efecto secundario grave grado 3, que amerita hospitalización o que se tenga que retrasar por los efectos, entonces eso sería como otra de las cosas importantes.