

CRONOFARMACOTERAPIA ONCOLÓGICA

La teoría de la homeostasia por la cual el organismo vivo tiende a mantener constantes sus funciones biológicas, supuso un avance extraordinario en la comprensión de la fisiología de los seres vivos. Sin embargo, el perfeccionamiento de las técnicas analíticas pone en entredicho todo lo anterior: los parámetros biológicos sufren fluctuaciones en el organismo vivo. Actualmente, se acepta que la vida como tal, no está sujeta únicamente a una estructuración espacial, sino que también requiere una organización temporal. Los sistemas vitales se encuentran influenciados por ritmos biológicos de diferente periodicidad. Así pues, se denominan ritmos circadianos a aquellos biorritmos cuya periodicidad es de 24 horas, ritmos ultradianos cuando la periodicidad es inferior a 21 horas, circaseptidianos cuando la periodicidad es mensual, y circamensuales o circaanuales si son de periodicidad mensual o anual, respectivamente. Los ritmos circadianos son los más estudiados, presentan carácter endógeno y una base genética. Se hallan regulados por el control de, al menos, un reloj biológico, situado en el núcleo supraquiasmático, a nivel del hipotálamo, influenciado por variaciones o ciclos ambientales, como son los ciclos de luz-oscuridad (día-noche). Esta estructura rítmica tiene por objeto conseguir una mejor adaptación de los órganos o tejidos a las variaciones del entorno o ambiente en que se encuentran (1).

Las primeras evidencias sobre la existencia de biorritmos fueron puestas de manifiesto por Reinert, hace casi 100 años, que observó las primeras evidencias de la existencia de biorritmos a nivel de tejidos proliferativos, al observar de forma repetitiva recuentos más elevados de leucocitos y granulocitos durante la tarde y la noche que durante la mañana (2). También se han observado variaciones diurnas en la síntesis de compuestos con grupos sulfidrilo a nivel de la médula ósea. La síntesis de estos compuestos tienen especial interés por su papel en los procesos de desintoxicación de la quimioterapia (3).

Diversos autores han confirmado la existencia de ritmos circadianos a lo largo del tracto gastrointestinal. Se han descrito incrementos del número de células escamosas exfoliativas de la mucosa oral a las 20 h. A nivel de la mucosa gástrica y del yeyuno, se aprecia una mayor actividad mitótica a las 3 y 4 h, respectivamente. Igualmente, se ha comprobado una ritmicidad circadiana en la actividad enzimática del yeyuno y en la síntesis de ADN en la mucosa rectal, con una variación media entre el momento de mayor y de menor síntesis de un 360% (4). Del mismo modo, se ha comprobado la existencia de periodicidad circadiana en la actividad de diferentes órganos como el riñón, el hígado o el corazón (2).

La existencia de biorritmos también se encuentra presente en tejidos y órganos patológicos. Se ha establecido la existencia de variabilidad diurna en el índice mitótico de las células tumorales epidérmicas, pulmonares y uterinas, y el aumento de la síntesis de ADN en las células tumorales de cáncer de cabeza y cuello. En el cáncer de ovario, aparece cierta ritmicidad en la síntesis de ADN, tanto para las células tumorales como para las células sanas, no obstante los picos de máxima actividad difieren considerablemente entre ellos. Así, en las células tumorales aparece a las 13 h, mientras que en las células sanas es a las 22 h (5).

Los linfomas, a pesar de la existencia de diferencias interindividuales en la síntesis de ADN, presentan valores máximos del índice mitótico en las últimas horas de la tarde o durante la noche (5). Por tanto, la ritmicidad circadiana de las células en fase S, parece ser que está en fase inversa a la observada en las células sanas. Los ritmos circadianos en la división celular permanecen evidentes en todos los estadios del crecimiento tumoral, no obstante en los tumores menos avanzados, existe una mayor similitud con la periodicidad que presentan las células sanas. Parece ser que las células tumorales diferenciadas retienen una fuerte estructura circadiana, a diferencia de las no diferenciadas, las cuales parece ser que pierden dicha ritmicidad (2).

La existencia de biorritmos, tanto en los tejidos sanos como en los patológicos, y su repercusión a diferentes niveles (división celular, actividad enzimática, precursores metabólicos) constituyen la base de la cronoterapia o cronofarmacoterapia. La respuesta del organismo ante un fármaco puede estar influenciada por la fase o estadio en la que se encuentra, es decir, del momento en el que se administra el fármaco respecto al momento biológico celular. El objetivo de la cronofarmacología es diseñar pautas farmacoterapéuticas donde la administración del fármaco se realice en el momento del ciclo celular que proporcione un mejor índice terapéutico (1). La actividad biológica de las células del organismo es variable a lo largo del día, de tal forma que la mayor o menor efectividad de un fármaco puede depender del momento de su administración. Es en el campo de la oncología donde más se ha ensayado la cronofarmacoterapia debido a la escasa efectividad, la elevada toxicidad y la especificidad de ciclo de muchos de los esquemas quimioterápicos empleados. La existencia de ritmos circadianos afecta, también, la cronofarmacocinética de los fármacos antineoplásicos. Por ejemplo, el cisplatino se une irreversiblemente a las proteínas plasmáticas que están a su vez afectadas por variaciones circadianas a lo largo del día, apareciendo concentraciones más elevadas por la noche. La existencia de esta ritmicidad hace que la concentración plasmática de fármaco libre esté influenciada por la variación en las concentraciones plasmáticas de proteínas (6).

Basándose en estudios experimentales, Von Roemeling y Hrusheky estudiaron el efecto de la administración de una perfusión de fluorodeoxiuridina (FUDR) durante 14 días, comparando los resultados entre la administración continua tradicional (sin variación del ritmo de perfusión), frente a la administración de la misma variando la perfusión en función de los ritmos circadianos (7). Así, la dosis total diaria se fraccionó en cuatro perfusiones (68%, 15%, 2% y 15% de la dosis), cada porción fue administrada como perfusión de 6 h, con un pico en la intensidad de la perfusión entre las 3 y las 21 h. Los resultados mostraron una menor incidencia de toxicidad con la administración fraccionada. Wesen et al (8) realizaron un estudio administrando FUDR como perfusión intrahepática continua o mediante administración circadiana en 50 pacientes con carcinoma colorrectal con metástasis hepática. La toxicidad con la perfusión circadiana era menor, de menos intensidad y de aparición más tardía.

Focan et al (9) evaluaron la administración circadiana del 5-fluorouracilo (FU) y del FUDR frente a la perfusión continua en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no tratados previamente. Los pacientes que recibieron la perfusión circadiana, tras la administración del tercer ciclo, experimentaron una menor incidencia, a pesar de haber recibido una mayor intensidad de dosis, de toxicidad. La efectividad de ambas pautas fue similar (50% vs. 60%), aunque la mediana de la supervivencia fue superior en los pacientes que recibieron la perfusión circadiana (40 vs. 19,6 meses). Del mismo modo, Levi et al (10) observaron que la utilización de perfusiones circadianas de fluorouracilo permitía la administración de dosis más elevadas de quimioterapia que con la perfusión continua.

En 1992, se realizó un ensayo clínico fase II en 93 pacientes con cáncer colorrectal metastásico donde se administró conjuntamente FU, leucovorin (LV) y oxaliplatino como perfusión circadiana, durante cinco días cada tres semanas (11). El oxaliplatino se administró como perfusión circadiana de 12 h de duración con un pico de 20 h mientras que el LV y el FU se administraron concomitantemente como perfusión circadiana de 12 h de duración con el pico a las cuatro h. La respuesta objetiva obtenida fue del 58%. Este mismo esquema se administró en 37 pacientes con carcinoma colorrectal resistentes a las fluororpirimidinas, con una tasa de respuesta objetiva del 43%. Estas diferencias fueron posteriormente confirmadas en sucesivos ensayos clínicos. Así pues, comparando este esquema con la administración continua en 186 pacientes, se observa una menor incidencia de efectos tóxicos tales como estomatitis, neutropenia o neuropatía periférica en los pacientes que recibieron la quimioterapia en esquemas circadianos, a pesar de recibir una dosis mayor. El intervalo de respuestas objetivas fue también superior en estos pacientes (49,5% vs. 30%; $p = 0,007$). Los mecanismos implicados en la toxicidad-tiempo dependiente tras la administración de las fluororpirimidinas no está totalmente establecido. Más del 80% del FU administrado se metaboliza rápidamente tanto a nivel hepático como extrahepático, determinando su capacidad para la síntesis de nucleótidos análogos. Este proceso está regulado por la actividad enzimática de la dihidropirimidina-dehidrogenasa (DPD), influenciada por ritmos circadianos (12). Del mismo modo que se ha comprobado la existencia de un ritmo circadiano en la actividad de los enzimas que determinan el catabolismo del FU, se ha observado la existencia de ritmicidad circadiana en tres enzimas que intervienen en el anabolismo de las fluororpirimidinas, la timidin-kinasa, la orotato-fosforibosiltransferasa y la uridin-fosforilasa. Diversos estudios han

comprobado la existencia de una relación inversa entre la actividad de estas enzimas con la actividad de la DPD. Estas variaciones tiempo-dependiente en el metabolismo de las fluororpirimidinas podrían explicar parcialmente la toxicidad observada con estos agentes quimioterápicos (13).

La utilización de antraciclinas en cronoterapia también ha sido evaluada. En el primer estudio, realizado sobre 23 pacientes diagnosticados de cáncer de ovario o vejiga, se les administró de forma alternante doxorubicina a las 6 h o 18 h más cisplatino, 12 horas después. Cuando la administración se realizó por la mañana, se observó un descenso moderado en el recuento sanguíneo, normalizándose al cabo de 21 días. Sin embargo, cuando la administración se realizaba por la tarde, el descenso en el recuento sanguíneo era mucho menor, tardando más tiempo en recuperar los niveles iniciales. Del mismo modo, la administración matinal de la doxorubicina evitó la aparición de nefrotoxicidad, que era patente cuando la administración fue por la tarde, con descensos en el aclaramiento de creatinina del orden de 30 ml/min tras el primer ciclo de quimioterapia. A su vez se encontró una mayor concentración de cisplatino en orina, así como una mayor área bajo la curva en los pacientes a los que se les administró la quimioterapia por la mañana. En otro estudio, Eksborg et al (14) evaluaron el mismo esquema en pacientes con cáncer de ovario. Después de ocho ciclos, apareció una mayor incidencia de toxicidad medular en los pacientes que recibieron la doxorubicina a las 18 h, requiriendo una disminución de la dosis administrada, superior al 33%, en gran parte de los pacientes. En algunos casos fue incluso necesario suspender el tratamiento. La supervivencia a los cinco años en el primer grupo de pacientes fue del 44% respecto al 11% de los pacientes del otro grupo.

Levi et al (15) obtuvieron resultados similares en un estudio realizado con 31 pacientes diagnosticados de carcinoma de ovario (15). Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron: 4-tetrahidropiranyl-doxorubicina a las 6 h o 18 h más cisplatino en perfusión de 4 h (de 4 a 8 h). No se observaron diferencias estadísticamente en la efectividad del tratamiento. Sin embargo, sí apareció en el primer grupo de pacientes menor toxicidad hematológica y renal ($p < 0,01$). Posteriormente, se realizó un estudio en fase II en pacientes con cáncer endometrial a los que se les administró doxorubicina a las 6 h, seguido de cisplatino a las 18 h, repitiendo el ciclo cada 28 días (16). La tasa de respuestas objetivas fue del 52%, tres veces superior a la esperada, lo que estimuló la puesta en marcha de nuevos estudios para confirmar estos resultados.

La cronoterapia también ha sido evaluada con el cisplatino y sus análogos, observándose que el momento donde la toxicidad es menor es al final de la mañana y comienzo de la tarde. Caussanel realizó un estudio en fase I comparando la administración en perfusión intravenosa normal, durante cinco días, de oxaliplatino frente a una perfusión modulada por los ritmos circadianos, con un pico a las 20 h (17). La toxicidad se determinó en 23 pacientes que recibieron un total de 94 ciclos. La incidencia y gravedad de los efectos adversos (parestesia, neutropenia y emesis) fue menor en los pacientes que habían recibido la perfusión circadiana. No sólo se observó una menor toxicidad en estos pacientes, sino que la dosis administrada fue un 33% superior a la del otro grupo. Kerr et al (18) administraron a siete pacientes 400 mg/m² de carboplatino, tanto a las 6 h como a las 18 h (18). El aclaramiento renal del carboplatino fue significativamente más elevado cuando la administración se realizó a las 18 h, sin embargo no se observó variaciones significativas en el área bajo la curva y en el aclaramiento plasmático total. La administración del carboplatino por la tarde originó valores inferiores en el recuento de plaquetas. El daño renal es producido por la concentración de cisplatino inalterado en la orina. Por tanto, la toxicidad tubular será mayor cuando el fármaco se administre durante la fase del ciclo circadiano asociado a concentraciones urinarias más elevadas de cisplatino.

Rivard et al (19) realizaron un estudio sobre 118 niños con leucemia linfoblástica aguda que tras recibir metotrexato intratecal, como profilaxis meníngea, habían experimentado una regresión completa de su enfermedad (19). La terapia consistió en la administración diaria de 6-mercaptopurina, la administración semanal de metotrexato, y vincristina más prednisona, mensualmente. Ochenta y dos pacientes recibieron la quimioterapia por la mañana y el resto por la tarde. Un análisis de regresión mostró que el tiempo sin recidivas fue superior en los pacientes que recibieron la medicación por la tarde y que el riesgo de recidiva fue 4,6 veces superior cuando la medicación se administraba por la mañana. El seguimiento de los pacientes se mantuvo durante seis años, las conclusiones obtenidas validaron los resultados anteriores, con un riesgo 2,6 veces superior de experimentar recidivas en los pacientes a los que se les administró el tratamiento por la mañana. Se ha observado una relación del ritmo circadiano del metotrexato y la 6-mercaptopurina con un menor aclaramiento plasmático durante la tarde.

En resumen, los ensayos clínicos realizados parecen confirmar las perspectivas existentes sobre la cronofarmacoterapia oncológica. La administración de la quimioterapia en un intervalo de tiempo determinado origina una menor toxicidad, y por tanto una terapia más segura. No existe, sin embargo, una hora óptima para la administración de la quimioterapia, cada agente antineoplásico posee una hora óptima de administración que depende de multitud de factores regidos por ritmos circadianos. Uno de los inconvenientes de la cronoterapia es la dificultad para administrar de forma precisa los fármacos, necesiéndose 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 terminen por establecer si este tipo de administración implica una utilización más efectiva de los fármacos, en términos de respuesta objetiva y/o supervivencia, así como el grupo de pacientes y tipo de tumores en los cuales estaría más indicado. La presencia de menos efectos adversos influirá, no sólo en la calidad de vida del paciente, sino también en la predisposición del paciente a recibir sucesivos ciclos de quimioterapia.

FERRIOLS LISART F.*, **FERRIOLS LISART, R.**
Servicio de Farmacia. Hospital Comarcal de Vinarós. Castellón.
***Hospital Clínico Universitario. Valencia**

BIBLIOGRAFÍA

1. Betés M. Cronofarmacología clínica: principios y aplicaciones terapéuticas. *Med Clin* 1994;102:150-5.
2. Focan C. Circadian rhythms and cancer chemotherapy. *Pharmac Ther* 1995;67:1-52.
3. Smaaland R, Svardal A, Lok K, et al. Glutathione content in human bone marrow and circadian stage relation to DNA synthesis. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1092-8.
4. Markiewicz A. Chronobiological aspects of jejunum function in humans [abstract]. *Cronobiol Inter* 9: 452-61.
5. Klevecz R, Shymko R, Braly P. Circadian gating of S phase in human ovarian cancer. *Cancer Res* 1987; 47:6267-71.
6. Levi F. Chronotherapy of cancer: biological basis and clinical application. *Path Biol* 1994;42:338-41.
7. Roemeling R, Hrushesky W. Circadian patterning of continuous floxuridine infusion reduces toxicity and allows higher dose intensity in patients with widespread cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:170-9.
8. Wesen C, Hrushesky W, Roemeling R. Circadian modification of intra-arterial 5-fluoro-2'-deoxyuridine infusion rate reduces its toxicity and permits higher dose intensity. *J Infus Chemother* 1992;2:69-75.
9. Focan C, Levi F, Conturier S, et al. Chronotherapy of hepatic metastases from colorectal cancer by local and general infusion. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1992;11:A542.
10. Levi F, Brienza J, Misset R, et al. Circumvention of clinical resistance of metastatic colorectal cancer to 5-fluorouracil (5-FU) with circadian rhythm modulated chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992;11: A500.
11. Levi F, Misset J, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. *Cancer* 1992;68:893-900.
12. Tuchman M, Stockeler J, Kiang D, et al. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med* 1985;313:245-9.
13. Zhang R, Lu Z, Lin T, et al. Relationship between circadian dependent toxicity of 5-fluorodeoxyuridine and circadian rhythms of pyrimidine enzymes: possible relevance to fluoropyrimidine chemotherapy. *Cancer Res* 1993;53:2816-22.
14. Eksborg S, Standahl U, Antila K. Pharmacokinetics of 4'-epidriamycin after morning and afternoon intravenous administration. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1989;6:195-7.
15. Levi F, Benavides M, Chevelle C, et al. Chemotherapy of advanced ovarian cancer with 4'-O-tetrahydropyranil doxorubicin and cisplatin: a randomized phase II trial with an evaluation of circadian timing and dose-intensity. *J Clin Oncol* 1990;8:705-14.
16. Barret R, Blessing J, Webster K, et al. Circadian timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:285-97.
17. Caussanel J, Levi F, Brienza S, et al. Phase I trial of 5-day continuous venous infusion of oxaliplatin at circadian rhythm-modulated rate compared with constant rate. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1046-50.
18. Kerr D, Lewis C, O'Neil B, et al. The myelotoxicity of carboplatin is influenced by the time of its administration. *Hematol Oncol* 1990;8:59-63.
19. Rivard G, Infante-Rivard C, Hoyoux C, et al. Maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: better in the evening. *Lancet* 1985;1264-6.