

Actualización

La cronofarmacología: un nuevo aspecto a considerar en la variabilidad de la respuesta terapéutica

Chronopharmacology: a new variable that could account for the variability of the therapeutic response

Dr. Gustavo Tamosiunas

Profesor Agregado de Farmacología y Terapéutica.
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo

Dr. Mauricio Toledo

Posgrado de Clínica Psiquiátrica
Ex Ayudante Departamento de Farmacología y Terapéutica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Montevideo.
Asistente de Farmacología
Facultad de Medicina del Instituto Universitario Claeh. Punta del Este.

RESUMEN: Arch Med Interna 2010 - XXXII (4): 65-69

Durante los últimos 40 años, se ha demostrado que las funciones fisiológicas oscilan durante ciclos de 24 horas (circadianos), menos de 24 (ultradianos) y mayores de 24 horas (infradianos), denominados ritmos biológicos (cronobiología). El presente artículo hace énfasis en cómo los ritmos biológicos pueden incidir en la respuesta a los medicamentos y la terapéutica (cronofarmacología y cronoterapia). Esta variable de estudio podría ofrecer nuevos márgenes en la eficacia y seguridad de los medicamentos y hacer un uso más racional de ellos.

Palabras clave: Ritmos biológicos, Cronobiología, Cronofarmacología, Cronoterapia.

SUMMARY: Arch Med Interna 2010 - XXXII (4): 65-69

During the last 40 years it has been demonstrated that the physiological and pathophysiological functions oscillate during cycles of 24 hours (circadian), less than 24 hours (ultradian) and more than 24 hours (infradian), which are called biological rhythms (chronobiology). The present article focuses on how these biological rhythms could be affecting the response to drugs and therapeutics (chronopharmacology, chronotherapy). This study variable could offer new margins for the efficacy and safety of medicines and makes a more rationale use of them.

Keywords: Biological Rhythms, Chronobiology, Chronopharmacology, Chronotherapy

INTRODUCCIÓN

La cronofarmacología es una relativamente reciente área de estudio, vinculada al uso de los medicamentos, que está modificando en forma sustancial algunas "verdades" que se daban por sentadas en la terapéutica farmacológica. Se basa en conceptos de la cronobiología, que estudia la interacción entre los procesos biológicos (tanto a nivel celular, tisular, del individuo en su conjunto, así como con su entorno) y los ritmos biológicos.

Según A. Raimberg, "*ritmo biológico es una variación temporal que ocurre regularmente en los procesos o funciones orgánicas de los seres vivos, con intervalos más o menos precisos entre sucesivas repeticiones*". Cuando se presta atención a esta definición, surgen dos aspectos:

1. Si bien este concepto no es nuevo no se ha asimilado en la conducta médica, ni a la hora de pensar en el proceso salud-enfermedad ni, mucho menos, a la hora de la prescripción. Lo que se pretende decir es que no se toman en

cuenta dichos ritmos, y se irrumpe en la biología de los pacientes sin considerar siquiera si existe alguna interacción, interferencia o afectación entre dichos ritmos y las intervenciones terapéuticas.

2. El otro aspecto a considerar es que, se vea por donde se vea, todos los procesos biológicos, la homeostasis misma, tienen un curso temporal cíclico, con máximos y mínimos, pasando en forma gradual desde uno a otro estado. Aunque se volverá sobre este punto, se citan algunos ejemplos: el ciclo celular (con sus fases de G0, G1 y G2, S y M); las variaciones circadianas del tono autonómico; el ciclo sexual femenino, el ciclo sueño-vigilia, las variaciones hormonales de cortisol, o de melatonina^(1,2). Estos ciclos, en realidad, hacen que el organismo tenga momentos más vulnerables o más aptos, para llevar adelante determinadas acciones.

Es adecuado detenerse brevemente en aspectos de metodología y términos utilizados en la cronobiología, para luego desarrollar algunos aspectos biológicos de los ritmos.

CONCEPTOS BÁSICOS EN CRONOBIOLOGÍA

Los datos de naturaleza rítmica pueden graficarse en base a una función periódica, a partir de la cual se pueden obtener diferentes parámetros como periodo, fase o acrofase, amplitud y el nivel medio o mesor⁽²⁾ (Figura 1).

El periodo es el espacio de tiempo que transcurre entre dos fenómenos idénticos. El período permite distinguir ritmos de alta, mediana y baja frecuencia.

La fase o acrofase es la distancia que hay entre un tiempo de referencia dado y el momento en que se produce el valor máximo o "pico" del ritmo. Por ejemplo, la síntesis de corticoides tiene su acrofase en las primeras horas de la mañana⁽²⁾.

La amplitud es la media de la variabilidad total del periodo considerado. En una curva coseno ideal, es la distancia entre el pico de la curva hasta el mesor. Este parámetro permite cuantificar la magnitud del ritmo, ya que no siempre es la misma. En los ancianos, por ejemplo, tiende a ser menor.

El **mesor** (acrónimo de "middle estimative statistic of rhythm") es el valor medio de la función rítmica. Normalmente, es el punto medio entre los valles y picos de la curva coseno.

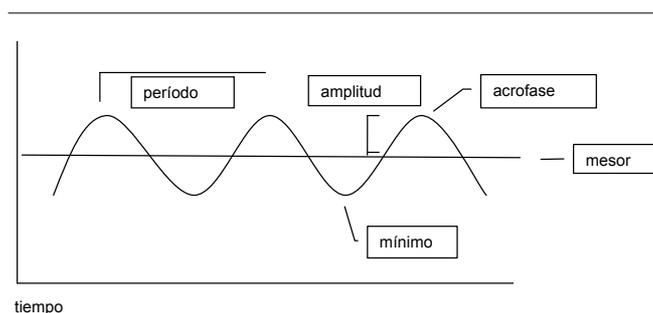


Fig 1. Algunos de los parámetros de estudio en cronobiología: periodo, amplitud, acrofase y mesor.

Los estudios cronobiológicos han determinado patrones de funcionamiento variable, de los parámetros bioquímicos, hormonales, fisiológicos y patológicos (Tabla I), donde el

periodo del ritmo permite clasificarlos en:

Ritmos ultradianos o de alta frecuencia en los que el periodo del ritmo es menor a 20 hs.^(1,2) Son ejemplos la actividad cardiaca y respiratoria que duran segundos o minutos, la secreción fásica de neurotransmisores y la secreción pulsátil de hormonas.

Ritmos infradianos o de baja frecuencia^(1,2) donde el periodo es mayor a 28 hs. Entre ellos, los ritmos circaseptanos (alrededor de 7 días) como la rutina laboral; los ritmos circamensuales (de alrededor 30 días) como la menstruación, los ritmos circanuales o estacionales.

Ritmos circadianos (circa: alrededor; diano: día) en los que el período oscila entre 20 y 28 hs.^(1,2) Un ejemplo típico es el Ritmo sueño-vigilia. Se hace énfasis en estos ritmos (circadianos) ya que muchas variables fisiológicas y fisiopatológicas oscilan en este patrón temporal. Las catecolaminas en sangre tienen su acrofase entre las 5 y 7 AM^(2,3), cuando predomina el tono ergotrófico o simpatoadrenal; la viscosidad de la sangre así como la agregabilidad plaquetaria son mayores en la mañana^(2,3). La hormona del crecimiento y la melatonina predominan en la noche

Al considerar al organismo como un sistema abierto, el concepto de homeostasis debería tener en cuenta las variaciones temporales que induce el medio ambiente, en los diferentes parámetros de estudio.

En cronobiología, la relación entre medio ambiente y organismo esta dada por la sincronización. Uno de los pioneros en este campo fue J. Aschoff, quien acuñó el termino de "zeitgeber" (dador de tiempo) a este fenómeno. Ontológicamente, los ritmos biológicos son un componente adaptativo a nuestro medio ambiente. Cuando el ritmo biológico no está sincronizado, se expresa el ritmo endógeno del organismo, determinado por el reloj biológico: a este fenómeno se conoce como ritmo en curso libre o "free running".

Es importante primero reconocer lo estrechamente ligado que se está biológicamente al entorno y, al decir de Edgar Morin, "nos auto-eco-organizamos como sistema abierto" y, por lo tanto, al medio ambiente. La participación de los sincronizadores en los procesos biológicos ha permanecido como campo de investigación bastante relegado. Se ha encontrado que uno de los mas importantes (quizás el más importante "zeitgeber") es la luz, y el ciclo luz-oscuridad

Tabla I. (Modificado de D Golombek: Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Universidad Nacional de Quilmes, 2002).

Ritmos Biológicos	Fisiología	Patología
Circadianos	Ciclo sueño-vigilia. Temperatura corporal con acrofase en la tarde. <i>Acrofase (pico máximo) matinal:</i> Catecolaminas, cortisol, agregabilidad plaquetaria, Sistema renina –angiotensina– aldosterona, viscosidad sanguínea actividad plaquetaria y presión arterial. <i>Acrofase (pico máximo) nocturno</i> Secreción de ácido clorhídrico, hormona crecimiento, melatonina. Reactividad bronquial,	Trastornos del sueño, Síndrome de cambio de huso horario (" Jetlag "). Alteraciones por trabajo en turnos rotativos. Mayor incidencia de infarto agudo de miocardio y " Stroke " isquémico-hemorrágico con mayor incidencia en la mañana. Mayor incidencia de úlcera gastroduodenal en la noche. Mayor cantidad de crisis de broncoespasmo en la noche. Edema agudo pulmón
Ultradianos	La frecuencia cardiaca, respiratoria y la secreción hormonal pulsátil.	Arritmias cardiacas, polipnea, bradipnea.
Infradianos	El ciclo menstrual	Síndrome disfórico premenstrual.

es responsable de la activación y/o inhibición de numerosos procesos del organismo.

A partir de estos conceptos cronobiológicos, importa reconocer en un trabajo de investigación si el modelo toma en cuenta los ciclos luz-oscuridad (LO) o se realizan en forma aislada de ellos (*"free running"*: esto es de gran importancia para determinar si un ritmo es endógeno o, por el contrario, no se toma en cuenta esta variable, lo que produce un sesgo importante a los resultados).

ORGANIZACIÓN TEMPORAL Y RELOJES BIOLÓGICOS

En los últimos años se han identificado las bases anatómicas, neuroquímicas, neuroendocrinas y genético-moleculares de los ritmos biológicos.

El sistema circadiano en mamíferos se caracteriza por: a) núcleo central (reloj biológico), b) vías de conexión (aférentes y eferentes), c) efectores subsidiarios al núcleo central (osciladores periféricos) (Figura 2).

Se denomina **reloj biológico** a una estructura orgánica que permite estimar el tiempo, ajustarla al tiempo geofísico y jerarquizar la organización temporal del organismo⁽¹⁾. Se ha demostrado que el principal reloj biológico en los mamíferos está en el hipotálamo anterior, denominado núcleo-supraquiasmático (NSQ)⁽⁴⁻⁶⁾. La oscilación circadiana intrínseca del NSQ está determinada genéticamente (los genes identificados son Per, Cry, Tim, Clock, Bmal1)⁽⁴⁻⁶⁾.

Como **vía de conexión aferente** se distinguen las **vías fótticas y no fótticas**. La **vía fóttica** es el tracto retinohipotalámico (RHT), siendo una vía directa al NSQ. Las **vías no fótticas** van desde el haz geniculohipotalámico (GHT) y lamina intergeniculada lateral (IGL) al NSQ. Los núcleos del rafe medio están en conexión directa con el NSQ y los núcleos del rafe dorsal hacia al IGL. La glándula pineal con la síntesis y secreción de la melatonina es una vía neuroendocrina⁽⁴⁻⁶⁾.

El NSQ proyecta vías eferentes hacia el núcleo paraventricular del hipotálamo, zona subparaventricular y ganglios cervicales superiores (GCS).

Los osciladores periféricos están situados en casi todos los tejidos del organismo, con células que tienen propiedades genético-moleculares similares a las del NSQ, pero subsidiarias a este último, ya sea por vía autonómica o neuroendocrina.

Resumiendo y conceptualizando lo visto hasta ahora, el organismo posee un reloj biológico que articula (interactúa) hacia el medio ambiente con los sincronizadores (o *"zeitgeber"*) que le informan sobre las condiciones externas. Una vez procesadas o actualizada dicha información, el reloj

se articula hacia adentro en lo interno con los osciladores periféricos, transmitiéndole dicha información, lo que permite una crono-adaptación de la célula.

Si bien el principal sincronizador es la luz (ciclos luz-oscuridad, LO), se ha encontrado que hay otros sincronizadores de carácter social, laboral, e incluso la prescripción de medicamentos también podría estar sincronizando nuestros relojes biológicos. Dada la importancia de los ciclos LO (rotación de la tierra), los ciclos circadianos han sido los más estudiados y, hoy, disponemos de mapas esquemáticos con la acrofase de las principales variables bioquímicas, fisiológicas y fisiopatológicas circadianas de nuestro organismo. Por otra parte, en realidad el mecanismo es un verdadero bucle de retroalimentación recíproca; cada etapa puede modular otra, sin necesidad de mantener dicha sucesión.

Ahora bien, ¿cómo se transmite este influjo y eflujo de información? A través de vías ya mencionadas, que utilizan diferentes sustancias químicas (neurotransmisores, neurohormonas y otros mediadores) que pasan a comentarse.

NEUROTRANSMISIÓN CRONOBIOLOGICA

A nivel neuroquímico, el sistema circadiano posee **múltiples neurotransmisores y neuromoduladores** en sus diferentes componentes anatómicos (Figura 2). Algunos neurotransmisores a destacar son ácido gamma-amino-butírico (GABA) en el haz GHT, glutamato en el RHT y serotonina en el rafe medio⁽⁴⁻⁶⁾. Se debe recordar que **estos neurotransmisores son "blanco" de muchos de los agentes psicotrópicos y neuroprotectores que se utilizan en la actualidad**. Por ejemplo: las benzodiacepinas (BZD) actúan a nivel del receptor gabaérgico; los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) o los neuroprotectores como memantina y riluzole tienen acción bloqueadora glutamatérgica. Estos sitios de acción a nivel del sistema circadiano podrían incidir en la eficacia y seguridad de estos medicamentos. A su vez, estos medicamentos podrían estar interfiriendo en los ritmos biológicos y formar parte de su efecto fármaco-terapéutico.

Si se toma en cuenta la organización temporal de los sistemas biológicos con sus variaciones constantes en máximos ("picos") y mínimos ("valles"), permitiría en patología, diagnóstico y terapéutica brindar nuevos valores predictivos, donde la variación circadiana podría determinar perfiles diferentes de expresión sintomática o respuesta farmacológica.

En patología, podría discriminar momentos de mayor riesgo para un evento patológico. Podría explicar la mayor incidencia del infarto agudo de miocardio en la mañana^(7,8). En diagnóstico podría establecer el momento más apropiada

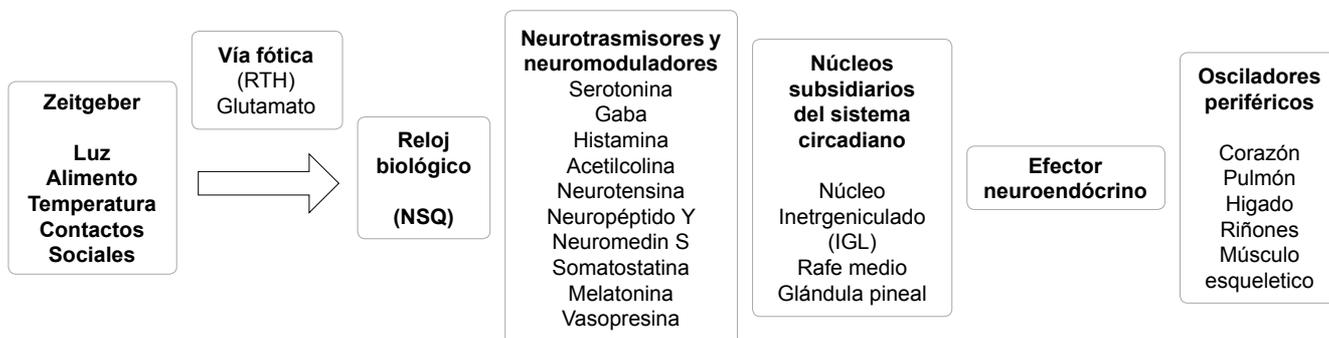


Fig. 2. Relación entre los principales componentes constitutivos del sistema cronobiológico.

do para mejorar la especificidad de alguna técnica (técnicas espirométricas o sistema de monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) ⁽²⁾. **En farmacología clínica esta variabilidad circadiana podría brindar nuevos márgenes de eficacia y seguridad, así como optimizar e individualizar la terapéutica, haciendo un uso más racional del medicamento.**

VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA

Como es sabido, la respuesta a los medicamentos depende de numerosos factores, lo que la hace muy variable. Los determinantes de esta variabilidad (tanto inter como intraindividual) son complejos y de diverso orden, y van desde las diferentes características fisicoquímicas y de farmacotecnia de los medicamentos, las diferencias etarias y sexuales, genéticas, la forma como se usa el medicamento (la polimedición, criterios de prescripción) así como las diferentes situaciones fisiopatológicas o el terreno del individuo (presencia de enfermedades crónicas como diabetes, insuficiencia renal, hepatocítica, cardíaca). Por todos estos factores de variabilidad es que se ven afectados los diferentes procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos^(9,10). **Los patrones endógenos de los ritmos biológicos en las funciones bioquímicas, hormonales, fisiológicas y patológicas, también modifican los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y son, también, fuente de variabilidad en la respuesta al efecto farmacológico.** La aplicación de los conceptos cronobiológicos en farmacología permite reformularnos el uso de los medicamentos bajo otra mirada.

La cronofarmacología es una rama de la farmacología que estudia los efectos de los fármacos en el organismo en función de los ritmos biológicos. De la cronofarmacología se destacan algunos conceptos como, la cronofarmacocinética, cronoestesia, cronoergia, cronotoxicidad y cronoterapia.

CRONOFÁRMACOCINÉTICA

La cronofarmacocinética tiene en cuenta la variación temporal de los parámetros farmacocinéticos (vida media ($t_{1/2}$), tiempo en que se alcanza la concentración máxima (T_{max}), área bajo la curva (ABC). Esto se debe a que la variación rítmica en la secreción gastrointestinal, flujo sanguíneo hepático y regional así como la filtración glomerular, afectan la absorción, distribución, metabolización y eliminación de los fármacos, por lo que no puede seguir considerándose uniformes a lo largo del día ⁽¹¹⁾.

A nivel hepático se han demostrado variaciones circadianas significativas de los citocromos P450 4A3 (CYP4A3) y N-acetiltransferasa, que actúan en la fase I y II del metabolismo de los fármacos ⁽¹²⁾. Esto puede aumentar o disminuir el efecto de "primer paso hepático", según el momento del día de la administración del medicamento. La cronofarmacocinética adquiere un rol importante en las sustancias que tienen estrecho rango terapéutico y gran variabilidad intraindividual como digoxina, carbamazepina, teofilina, litio y ácido valproico, entre otras.

Erol y col. en un trabajo con digoxina, encontraron una T_{max} significativamente menor cuando se administra el mismo preparado en la mañana que por la noche ⁽¹³⁾.

En Uruguay, Olano y col en la Facultad de Química de la UdelaR, observaron diferentes concentraciones de carbamazepina en plasma y saliva cuando se administra en voluntarios sanos en la mañana vs. la noche ⁽¹⁴⁾. La teofilina admi-

nistrada en la noche tiene mejor perfil de eficacia y seguridad que en otro momento del día⁽¹⁵⁾.

Si bien la interacción farmacocinética es un problema insalvable, tal vez considerando las variables cronofarmacocinéticas se podría disminuir la probabilidad o la magnitud de las mismas.

Cronoestesia

La farmacodinamia focaliza su estudio en la interacción fármaco-receptor (F-R) y la cronoestesia estudia el fenómeno (F-R) considerando la susceptibilidad del sistema a lo largo del día⁽²⁾. Cuando se analiza la variabilidad circadiana del sistema nervioso autónomo, se observa que la susceptibilidad al antagonismo beta adrenérgico es mayor en la mañana, donde predomina el tono simpático.

Cronoergia

La cronoergia toma en cuenta la respuesta del organismo a una sustancia farmacológica, en función del tiempo, considerando la variables cronoestésicas y cronofarmacocinéticas ⁽²⁾. La respuesta del organismo a la administración de corticoides es mejor en la mañana, por sus características cronofarmacocinéticas (una mejor absorción matinal) y cronoestésicas (mayor síntesis y mayor secreción matinal del cortisol). Permite que el sistema sea menos susceptible a efectos adversos dosis-dependientes, minimizando los efectos en la supresión adrenal u otros efectos neuroendocrinos.

Cronotoxicidad

La cronotoxicidad estudia la vulnerabilidad de un individuo a los efectos tóxicos de la medicación en función de los ritmos biológicos. Es importante, cuando se utilizan fármacos muy tóxicos como los agentes antitumorales, optimizar la efectividad de la droga minimizando su toxicidad. Se han realizado estudios con diferentes citostáticos modificando el patrón de administración. Algunas pautas cronofarmacológicas en humanos, demostraron un mejor perfil de seguridad de cisplatino al final del día^(2,12).

Cronoterapia

El principio general de la cronoterapia es la optimización de los tratamientos. Actualmente, ya se consideran en los hábitos de prescripción algunos aspectos cronoterapéuticos. Así, se prescriben hipolipemiantes en la noche ya que la HMG CoA reductasa tiene mayor actividad en ese momento del día o la indicación de antiinflamatorios para la artritis reumatoide, que empeora en las primeras horas de la mañana.

Hoy en día, se han diseñado sistemas de liberación cronofarmacológicos ("*Chrono-Drug Delivery System*" - *Chrono-DDS*). Para la hipertensión arterial, el clorhidrato del verapamil (COER-24) se ha convertido en el primer agente cronofarmacológico aprobado por la FDA. Este diseño permite la administración nocturna, pero retrasando la liberación por 4 a 6 horas^(16,17). Esto proporciona mayores concentraciones de la droga en sangre durante las primeras horas de la mañana, momento del día que se incrementan los niveles de presión arterial. Este no es el único sistema de liberación cronofarmacológico. Otros sistemas de cronoliberación son: *CONTIN*, *OROS*, *CODAS*, *CEFORM* y *TIMERx*, desarrollándose probablemente en el futuro nuevas tecnologías aplicando la nanomedicina⁽¹⁸⁾.

CONSIDERACIONES FINALES

¿Si en la naturaleza todo es rítmico, por qué no pres-

tar atención, y proponer la utilización de un modelo más acorde con una naturaleza rítmica y no estacionaria?

Como destaca M. Smolensky, "La cronobiología da una dimensión temporal a la medicina. Al ¿cuál? ¿qué? y ¿cómo? se agrega el ¿cuándo? los síntomas son más molestos; el riesgo de acontecimientos mórbidos y mortales es mayor; las pruebas diagnósticas deben realizarse y optimizar el tiempo en los tratamientos" (2).

La apertura al estudio de los ritmos biológicos así como a su consideración en la práctica clínica, más allá de acercarnos mejor a la verdadera naturaleza humana, permitiría diseñar los tratamientos y la forma de ver el proceso salud-enfermedad de otra manera. 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. En la segunda parte, abordaremos más específicamente los aspectos fisiopatológicos y su aplicación a situaciones clínicas concretas de la cronofarmacología y la cronoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golombek D. La máquina del tiempo. En: Golombek D, compilador. Cronobiología humana ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. (1ª. Ed). Bs As (Argentina): Universidad Nacional de Quilmes, 2002.
2. Smolensky M, Haus E. Circadian rhythms and clinical medicine with applications to hypertension. *Amer J Hipertensión* 2001; 14: 280-290.
3. Fernandes E, Cohelo D, Missel Correa J, Kumpinsky D. Alteraciones circadianas del Sistema cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 117-122.
4. Reghunandan V, Reghunandan R. Neurotransmitters of the suprachiasmatic nuclei. *J Circadian Rhythms*. 2006; 4(2): 1-20.
5. Mrosovsky N. Mini-review: beyond the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol International*. 2003; 20(1): 1-8.
6. Moore R. Chemical neuroanatomy of the mammalian circadian system. In Redfern P, Lemmer B (eds) *Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms*. Berlin-Heidelberg (Germany): Springer-Verlag e; 1997: 79-90.
7. Muller, J.E. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-1322.
8. López J, Garmendia J, Aguilar M, Andrés de Llano J, Alberola C, Ardura J. Factores de riesgo cardiovascular en el ritmo circadiano del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 850-858.
9. Buxton L. Farmacocinética y Farmacodinamia. En: Goodman Gilman A, Goodman, L. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. (11a. Ed). Bogotá (Colombia): McGraw-Hill Interamericana; 2007: 3-39.
10. Laporte, JR. La evaluación de los efectos de los medicamentos. En: *Principios básicos de investigación clínica*. www.icf.uab.es/llibre/Llibre.htm
11. Belanger P, Bruguerolle B, Labrecque G. Rhythms in pharmacokinetics: absorption, distribution, metabolism and excretion. In: Redfern P, Lemmer B.(eds) *Physiology and pharmacology of biological rhythms*. Berlin-Heidelberg (Germany): Springer-Verlag ed; 1997: 79-90.
12. Shigehiro O. Chronofarmacology focused on biological clock. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007; 22(1): 3-14.
13. Erol K, Kiliç F, Batu O, Yildirim E. Morning-evening administration time differences in digoxin kinetics in healthy young subjects. *Chronobiol International* 2001; 8(5): 841-849.
14. Olano I, Vazquez M, Fagiolino P. Chronopharmacokinetics of carbamazepine and its metabolite 10,11-epoxide. *J Pharmacol Clin* (1998); 17: 153-156.
15. Smolensky M, Reinberg A, Martin R, Haus E. Clinical chronobiology and chronotherapeutics with applications to asthma. *Chronobiol International* 1999; 16(5): 539-563.
16. Hermida R, Smolensky M. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2004; 13: 501-505.
17. White WB, Anders RJ, MacIntyre JM, Black HR, Sica DA. Nocturnal dosing of a novel delivery system of verapamil for systemic hypertension. (Verapamil Study Group). *Am J Cardiol* 1995; 76: 375-380.
18. Carter B. Optimizing delivery systems to tailor pharmacotherapy to cardiovascular Circadian events. *Am J Hosp Syst Pharm*. 1998; 55(3): 17-23.