

EDITORIAL

Índice valle-pico (*trough to peak*). Relevancia clínica

J Mora-Maciá

Unidad de HTA. Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert, Barcelona.

Recientemente se está revisando la eficacia de diferentes fármacos antihipertensivos administrados en dosis única diaria mediante el llamado índice valle-pico (*trough to peak ratio*) o índice T:P. Este cociente, que empieza a utilizarse comúnmente al valorar un fármaco, constituye una de las aportaciones teóricas más atractivas de los últimos años en el campo clínico del tratamiento de la HTA. El índice T:P de un fármaco antihipertensivo no es más que la relación aritmética entre la reducción de presión arterial alcanzada al final del intervalo de administración (inmediatamente antes de volver a ingerir la siguiente nueva dosis) con respecto a la máxima reducción por ese fármaco después de su administración. Es decir, para un fármaco que se administra diariamente en una sola toma a las ocho horas de la mañana, es la relación entre la presión arterial obtenida al final del intervalo de las veinticuatro horas, a las ocho horas del día siguiente e inmediatamente antes de administrar otra dosis de ese fármaco (efecto valle o *trough*), con respecto a la máxima reducción conseguida después de su administración (efecto pico o *peak*). Por ejemplo, y para simplificar, en el caso hipotético de que la presión arterial antes de administrar ese fármaco determinado se mantiene constante en el tiempo en 100 mmHg, y la presión arterial al día siguiente antes de administrarlo de nuevo ha descendido a 90 mmHg, tenemos un efecto valle de -10 mmHg. Si este fármaco produce la reducción máxima de la presión arterial a las seis horas después de su administración, que es de 80 mmHg, tenemos un efecto pico de -20 mmHg. El índice T:P no es más que la relación entre estos dos parámetros (valle/pico) expresado en tanto por ciento, que en es-

te caso será del 50 % (fig. 1). Este índice fue resaltado por la FDA (Food and Drug Administration de los EEUU.) en 1988 como un buen parámetro para valorar la eficacia de un fármaco¹, sugiriendo que una buena recomendación para aceptar un fármaco en administración única diaria sería aquella en el que el efecto valle fuera como mínimo la mitad o las dos terceras partes del efecto pico; en otras palabras, que un índice T:P aceptable tendría que ser superior al 50-66 %. En el ejemplo anterior se puede apreciar bien este concepto; así, si el efecto valle es el mismo, reducción de -10 mmHg, pero el efecto pico es de -30 mmHg, dado que la presión arterial desciende a 70 mmHg, el índice T:P sería del 33 %. Es decir, que a pesar de que la reducción inicial es mayor, el índice T:P es malo, dado que se produce un pico hipotensivo inicial; probablemente se ha administrado una dosis excesivamente alta para ese intervalo de acción y lo aconsejable sería fraccionar la dosis en dos tomas. Por el contrario, si el efecto valle es de -20 mmHg, igual que el efecto pico, el índice T:P sería del 100 %, es decir, se produciría una reducción gradual y mantenida de la presión arterial a lo largo de las veinticuatro horas. Una premisa obvia es que el índice T:P no debería ser valorable si el fármaco no reduce convenientemente la presión arterial. En el caso hipotético de que un fármaco reduzca sólo la presión arterial 3 mmHg en el pico, y lo mantenga en el valle, estaríamos con un índice T:P del 100 %, que no obstante no tendría ningún valor clínico dado que la presión arterial apenas si se reduce. En suma, un índice T:P malo representa que el fármaco reduce inicialmente la presión arterial, a veces excesivamente, pero no conserva eficacia antihipertensiva antes de administrar la nueva dosis, lo que sugeriría que ese fármaco podría mejorar su índice aumentando el intervalo de administración y fraccionando la dosis. En la figura 2 se aprecia el perfil de reducción de la presión arterial de un fármaco administrado en una sola toma diaria, con un índice T:P alrededor del 30 %. Podemos observar cómo se mejora este índice administrando el mismo fármaco cada doce horas,

Correspondencia: Dr. J Mora Maciá.
Cartagena, 340-350.
Fundación Puigvert.
08025 Barcelona.

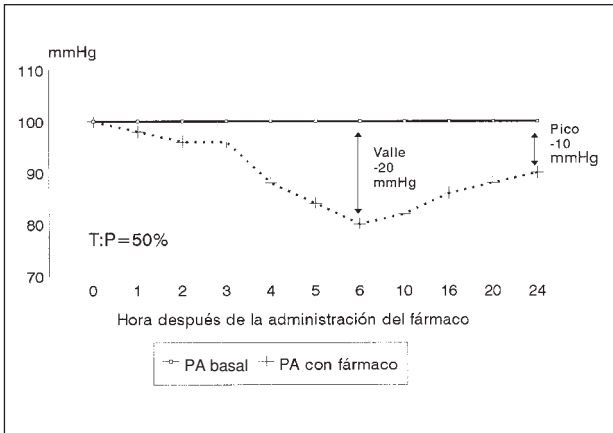


Fig 1.—Efecto valle (trough) y efecto pico (peak) hipotéticos

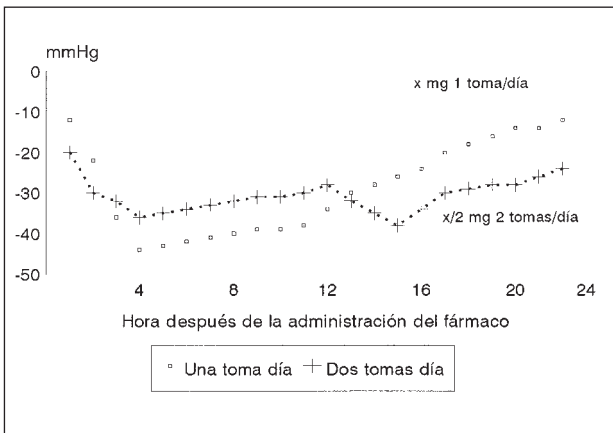


Fig 2.—Respuesta hipotética de un fármaco administrado en una toma diaria o fraccionando la dosis en dos tomas

consiguiéndose en este caso un índice T:P del 70 %. Un buen índice T:P representa una disminución gradual y suave de la presión arterial que se mantiene durante todo el intervalo de administración, similar a lo que acontece en los normotensos, pero su importancia clínica sólo se manifiesta si el fármaco reduce convenientemente la presión arterial. Así pues, este cociente aritmético no sólo nos define la duración de acción de un fármaco antihipertensivo, sino también la dosis adecuada para el intervalo escogido². La FDA sugirió esta norma con la finalidad de evitar la utilización de fármacos en una sola toma al día incrementando la dosis para justificar su eficacia, cuando realmente sería más adecuado fraccionar la dosis en dos o tres tomas diarias. Sin embargo, debido a la fuerte presión del mercado farmacéutico, se ha intentado en ocasiones astutamente justificar la administración de algunos fármacos en una dosis diaria, cuando para otras patologías, como la insufi-

ciencia cardíaca, el mismo fármaco se recomienda administrarlo dos o tres veces al día. No obstante, a pesar de lo atractivo que pueda suponer añadir este concepto del T:P para valorar las cualidades de un fármaco antihipertensivo, hemos de tener presente aspectos que todavía no están del todo solucionados, como son el método adecuado para calcular el índice T:P y la relevancia clínica del mismo.

METODO PARA EL CALCULO DEL INDICE T:P

Para obtener el índice T:P necesitamos conocer obviamente la presión arterial del sujeto en condiciones basales a lo largo de las veinticuatro horas, o como mínimo en las horas en que se van a delimitar los efectos pico y valle, y las presiones conseguidas después de administrar el fármaco que se está valorando. No obstante, el cálculo del índice T:P, una simple relación aritmética, no es tan sencillo por el hecho de que la presión arterial es un parámetro que muestra una amplia variabilidad. Efectivamente, la presión arterial evidencia un perfil circadiano característico³ tanto en normotensos como en hipertensos, y además en estos últimos se produce una reducción de la presión arterial al administrar un placebo⁴. Así pues, la controversia surgida en el método que se ha de aplicar se sustenta en estos dos principios: un perfil circadiano o ritmo nictemeral, que se ha de intentar respetar cuando se administra el fármaco, o, dicho en otras palabras, conseguir la mayor reproducibilidad posible; y la administración de un placebo previamente para realizar el cálculo basal. Las condiciones en que se ha de medir la presión arterial constituye el elemento básico de discrepancia para el cálculo del índice T:P. Así, para algunos autores la presión arterial tendría que medirse en un laboratorio de HTA⁵, mientras que para otros podría medirse mediante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) a lo largo de las veinticuatro horas con aparatos no invasivos⁶. Veamos con más detalle alguno de estos aspectos.

Placebo

Es bien conocido que ciertos padecimientos o parámetros biológicos muestran un beneficio ante la administración de un placebo⁷, estando bien documentado en el caso de la hipertensión arterial⁸⁻¹¹. Para el cálculo del índice T:P, la inclusión de placebo es esencial para algún autor¹², dado que se basa en la medida de la presión arterial obtenida en el laboratorio. Este hecho queda bien ilustrado en el reanálisis del índice T:P calculado para el felodipino de acción larga. En el trabajo original¹³ se aprecia

que el T:P para la presión arterial sistólica después de la administración de 10 ó 20 mg de felodipino es del 56 y 61 % respectivamente, y para la presión arterial diastólica, del 44 y del 48 %. Un análisis posterior al estudio inicial, que no había tenido en cuenta la reducción de presión arterial producida en la fase placebo, mostró un T:P corregido para la presión arterial sistólica del 33 y 55 %, con 10 mg y con 20 mg de felodipino respectivamente; y del 38 % para la presión arterial diastólica, en cualquiera de las dosificaciones¹⁴. No obstante, cuando la medida de la presión arterial se realiza mediante la monitorización ambulatoria, la necesidad de utilizar placebo puede ser cuestionada. Así, una de las ventajas que tiene la monitorización ambulatoria de la presión arterial es que las lecturas se realizan fuera del contexto médico-hospitalario y, por tanto, sin la presencia de personal sanitario¹⁵. En este sentido se ha descrito que esta técnica está desprovista de efecto placebo¹⁶⁻²⁰ cuando se analiza la media de la presión arterial de las veinticuatro horas. No obstante, cuando se analiza el efecto placebo sobre la presión arterial horariamente, parece ser que sí existe dicho efecto en las primeras horas de la monitorización ambulatoria²⁰. Recientemente, en un estudio en 116 pacientes en los que se practicó una monitorización ambulatoria basal y después de seis-ocho semanas con placebo, se ha podido comprobar que la media de las veinticuatro horas, diurna y nocturna, no se modifica por la administración de placebo, mientras que en las primeras cuatro horas se detecta una débil aunque significativa disminución de la presión arterial tras placebo²¹. Parece, pues, que si se quiere calcular el índice T:P mediante la monitorización ambulatoria se tendría que programar en un intervalo mínimo de veintiocho horas, y despreciar las cuatro primeras para el análisis.

Ritmo nictemeral

La presión arterial muestra unas oscilaciones amplias a lo largo de las veinticuatro horas, fundamentalmente una caída pronunciada coincidiendo con el reposo nocturno (o con la siesta) y unas elevaciones marcadas en concordancia con el estrés que se produce en las horas del trabajo²². Se comprende, pues, que si las condiciones que determinan esta variabilidad diaria no son las mismas el día que se miden las presiones arteriales basales o con placebo y el día que se administra el fármaco, el cálculo del T:P puede estar totalmente artefactuado. En este sentido, el grupo de Glasgow^{2, 5} sugiere que las medidas de la presión arterial se efectúen en un laboratorio de HTA, de forma que se puedan controlar todos los

eventos que suceden en el sujeto e intentar evitar situaciones de estrés que puedan comprometer los resultados. No obstante, para el grupo de Milán⁶, las circunstancias de un laboratorio no son representativas de la vida diaria de una persona, por lo que abogan por la monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) que se realiza en el contexto cotidiano de esa persona. La monitorización ambulatoria de presión arterial con aparatos no invasivos durante veinticuatro horas ha mostrado una buena reproducibilidad cuando se consideran las medias de las veinticuatro horas o las diurnas²³⁻²⁷, la media nocturna es menos reproducible²⁵ y las medias horarias presentan una mala reproducibilidad²⁷. Dado que para el cálculo del índice T:P se han de conocer las horas en que se sitúan el pico y el valle, y no medias diurnas o nocturnas, se comprende la necesidad de aumentar la reproducibilidad con esta técnica de medida. Para ello se ha propuesto, por una parte, controlar al máximo las actividades que se realicen en los dos registros (basal y con fármaco): evitar el estrés mental, realizar la misma actividad física, respetar el mismo horario de comidas y descanso, etc.¹⁶. Por otra parte, se ha sugerido monitorizar la presión arterial como mínimo cada quince minutos y considerar las medias de cada intervalo de dos horas para realizar el cálculo del valle y del pico²⁸. De esta forma, al estandarizar las condiciones y al considerar la media de unos ocho registros, se aumenta enormemente la reproducibilidad.

Máxima respuesta o respuesta pico

Para el cálculo del índice T:P hemos de conocer la presión arterial antes de administrar la nueva dosis del fármaco (efecto valle) y la máxima reducción producida o efecto pico. Si bien para el primer efecto no existen muchas objeciones, sí que es más complicado qué hora considerar para el efecto pico. ¿Se tendría que considerar el efecto pico un intervalo temporal determinado o la presión arterial más baja que se alcanza con el fármaco? Esta pregunta es crucial. No podemos conocer con antelación la respuesta pico de un fármaco en una población determinada. Cada sujeto puede presentar un efecto pico diferente. Además, el tipo de fármaco escogido puede variar el comportamiento del efecto pico. Así, para los calcioantagonistas, que muestran una relación lineal entre el efecto depresor del fármaco y su concentración plasmática^{29, 30}, se puede esperar el efecto pico en un intervalo de tiempo determinado, independientemente de la dosis administrada. Por el contrario, los inhibidores de la ECA, que se comportan según la ecuación del máximo efecto terapéutico,

pueden variar el efecto pico según la dosis administrada². Para algunos fármacos de mecanismo de acción incierto, como ciertos betabloqueantes o diuréticos tiazídicos, el establecer el efecto pico en un intervalo horario determinado puede ser incorrecto²⁸. También podría suponer un problema el cálculo del índice T:P para fármacos de acción muy prolongada, como es el caso del nifedipino-GITS⁶ o del amlodipino³¹. Para estos fármacos de acción muy prolongada, si se considera el efecto pico cualquier hora a lo largo de las veinticuatro horas, el T:P podría situarse falsamente por debajo del 100 %, como se ha observado con el amlodipino, que tiene una vida media de cuarenta horas³¹. Por el contrario, si se considera el efecto pico una hora predeterminada, el T:P podría superar fácilmente el 100 %, con lo que por definición sería inapropiado para definir el índice T:P²⁸. La acción de la variabilidad de la presión arterial sobre el efecto pico en los fármacos de acción prolongada sería la responsable de estas discrepancias, que podría soslayarse, como hemos indicado anteriormente, tomando la media de intervalos superiores a la hora.

Cálculos individuales

El calcular el índice T:P no sólo en la muestra que se estudia, sino individualmente en los sujetos que la componen, tiene como finalidad minimizar la variabilidad inter e intraindividual². De esta manera podemos conocer el rango de T:Ps en la muestra que se estudia. Así, para un fármaco determinado podemos tener un T:P del 60 %, con un rango que va desde el 30 al 80 %. En este caso, ese fármaco muestra una gran variabilidad interindividual, por lo que en algunos hipertensos no sería recomendable. Por otra parte, nos podemos encontrar con otro fármaco también con un T:P global del 60 %, pero con un rango oscilando entre el 50 y el 70 % en este caso este fármaco sí cumpliría los criterios de la FDA en todos los sujetos. Por ello se aconseja estimar previamente los límites fiduciales o intervalos de confianza inferiores al 95 % para obtener T:Ps más precisos y evitar así aquellos valores erráticos que están fuera del 0 al 100 %³². El cálculo individual nos permite separar a los sujetos respondedores de los no respondedores. Los sujetos que no responden (que disminuye la presión arterial menos de 10 mmHg con respecto al valor basal) pueden presentar T:Ps buenos, pero que no tienen ninguna aplicación clínica. El T:P tendría que calcularse sólo en los sujetos respondedores, aunque esto contradiga el principio de la randomización universal del estudio; pero al fin y al cabo van a ser los respondedores los que se puedan beneficiar del fármaco.

Cálculo del T:P en el laboratorio

Se basa en obtener lecturas frecuentes de la presión arterial en unas condiciones controladas en un laboratorio de HTA. El diseño ideal sería un estudio randomizado, cruzado frente a placebo y después de estabilizar el tratamiento², es decir, varias semanas después de instaurar el tratamiento activo. Tres son los inconvenientes de este método: 1.^o Se parte de la base de que el efecto pico se producirá en un intervalo de tiempo determinado, en el cual los sujetos tendrán que estar en el laboratorio para efectuar la medida de la presión arterial. Ya hemos comentado anteriormente que para fármacos de acción larga puede existir una variación interindividual del efecto pico, por lo que podríamos desconocer en qué momento se produce la máxima reducción de la presión arterial. 2.^o Las condiciones del laboratorio no son representativas de la vida diaria de los sujetos. 3.^o Los estudios cruzados frente a placebo son difíciles de realizar y pueden plantear problemas éticos. En este sentido se ha propuesto, para obviar en parte este problema, realizar el estudio con una fase placebo previa no inferior a las cuatro semanas, seguido de un estudio lineal antes-después en unas condiciones lo más reproducibles posible².

Cálculo del T:P con la MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial)

Con la MAPA disponemos de controles horarios de la presión arterial a lo largo de las 24 horas. No obstante, la selección del efecto pico no está todavía bien establecido con este método. Zanchetti³³ propone tres maneras diferentes para escoger el efecto pico: 1) como la media horaria con una presión arterial más baja con respecto a la fase basal entre dos y seis horas después de administrar la dosis del fármaco; 2) como la diferencia de la media horaria de presión arterial mayor con respecto a la fase basal entre dos y seis horas después de administrar el fármaco, y 3) como la diferencia de la media de la presión arterial de cuatro horas (entre la 2.^a y la 6.^a después de administrar el fármaco) con respecto al registro basal. El hecho de considerar una media de varias horas puede atenuar el efecto pico, pero reduce la imprecisión de los intervalos horarios, como hemos comentado anteriormente. Para el cálculo del efecto valle también se puede escoger o bien la media horaria de la hora 24 después de administrar el fármaco o bien la media de las horas 20 a 24. Como vemos, el cálculo del T:P con la MAPA puede efectuarse con varias de estas combinaciones, incluyendo en la fase basal un período con placebo o sin él, por los motivos ex-

puestos anteriormente. Un ejemplo que ilustra todas estas posibilidades puede verse en la [tabla I](#). En este estudio multicéntrico se administró nifedipino GITS en un doble ciego con una fase inicial de placebo de dos semanas; posteriormente los sujetos se randomizaron a placebo o a nifedipino GITS (30 o 60 mg) durante cuatro semanas. El T:P se calculó de tres formas: 1) la media horaria a la hora 24 después de la dosis (restada del valor basal) dividida por la media horaria más baja (restada del valor basal) entre las horas 2.^a y 6.^a después de administrar el fármaco; 2) la media horaria a la hora 24 después de la dosis (restada del valor basal) dividida por la diferencia horaria mayor (restada del valor basal) entre las horas 2.^a y 6.^a después de administrar el fármaco, y 3) la media de las horas 20 y 24 después de administrar el fármaco (restada del valor basal) dividida por la media de las horas 2.^a y 6.^a después de administrar el fármaco (restada del valor basal). De este estudio se desprenden varias consideraciones ([ver tabla](#)). Lo primero que llama la atención es que en el grupo paralelo que sólo recibía placebo los T:Ps son algo erráticos, mientras que en el grupo con nifedipino GITS los T:Ps son consistentes. Por otra parte, todos los índices T:P calculados para el nifedipino GITS son excelentes y reúnen con creces los criterios de la FDA. Además, después de corregir los valores con respecto a placebo, el T:P queda mejorado cuando el método utilizado son medias horarias; sin embargo, empeora discretamente al utilizar la media de dos intervalos de cuatro horas. Ya hemos comentado anteriormente que al utilizar medias de más de una hora se atenúa el TP. Independientemente del método utilizado y de la corrección o no con placebo, los T:Ps son mejores para la presión arterial sistólica. En suma, las ventajas de la MAPA para calcular el T:P son que podemos conocer con más exactitud el intervalo temporal donde acontecen los efectos pico y valle, dado que podemos monitorizar la presión arterial cada quince o treinta minutos; además, se acerca más a la vida cotidiana del sujeto. También, como hemos comentado anteriormente, se podría prescindir de la fase placebo siempre que la monitorización ambulatoria sea algo superior a las veinticuatro horas. Por el contrario, la desventaja principal es que es muy difícil de estandarizar las circunstancias físico-mentales en los dos días que se practica la MAPA (basal y unas semanas después con medicación), con lo que la reproducibilidad es cuestionable.

RELEVANCIA CLINICA

La importancia clínica que pueda tener un fármaco con un buen T:P no está todavía establecida. Sabemos que un fármaco con un índice T:P malo

Tabla I. Índices T:Ps (trough to peak) calculados por tres métodos en hipertensos tratados con placebo o con nifedipino GITS

Índices del grupo Sin corregir		Índices del grupo Corregido con placebo		
PAS	PAD	PAS	PAD	
<i>Grupo placebo</i>				
30	45			Método 1
15	13			Método 2
-308	-44			Método 3
<i>Nifedipino GITS 30 mg</i>				
91	76	109	81	Método 1
74	63	110	88	Método 2
88	80	78	63	Método 3
<i>Nifedipino GITS 60 mg</i>				
109	99	135	107	Método 1
83	77	123	113	Método 2
110	107	99	84	Método 3

Tomado de Zanchetti A, *JHypertens* 1994 (Supl. 8) (ver texto).

puede requerir un fraccionamiento de su dosis y del número de tomas por día; de lo contrario el sujeto hipertenso estaría expuesto a una disminución acentuada de la presión arterial en las primeras horas después de la administración del fármaco y/o a una escasa eficacia en las últimas horas antes de administrar la nueva dosis. Actualmente se sabe que una hipotensión marcada no es deseable en algunos hipertensos susceptibles, dado que estarían expuestos a accidentes cerebrovasculares trombóticos¹². Por otra parte, si no se reduce la presión arterial en las últimas horas antes de administrar la nueva dosis, que suele coincidir con las primeras horas de la mañana, se está exponiendo al sujeto a un no control de estas horas cruciales. Efectivamente, en las primeras horas de la mañana es cuando se produce un aumento brusco de la presión arterial³⁴ y en este período del día es donde se producen mayormente los episodios isquémicos coronarios, mortales o no^{35, 36}, así como la mayoría de las hemorragias subaracnoideas³⁷, si bien los eventos coronarios matutinos pueden explicarse por otros factores aparte de la presión arterial³⁸. Un fármaco con un buen índice T:P no sólo evitará una hipotensión brusca, sino que también atenuará en mayor medida el incremento matutino de la presión arterial, dado que por definición se produce un control suave y prolongado durante las veinticuatro horas, respetándose el ritmo nictemeral de la presión arterial. Por otra parte, la variabilidad de la presión arterial se mantendrá igual al administrar un fármaco con un T:P recomendable; no se reducirá, pero tampoco se incrementará. Desde un punto de vista teóri-

co, un antihipertensivo con un T:P malo podría incrementar la variabilidad de la presión arterial, dado que en las primeras horas se produciría un descenso acusado de la presión arterial y en las últimas horas apenas si se reduciría. La variabilidad de la presión arterial, independientemente del nivel basal de presión arterial, también se relacionaría con la afectación de órgano diana debida a la HTA³⁹⁻⁴¹, por lo que es deseable que al menos la variabilidad no se incremente. No obstante, no está del todo establecido lo perjudicial que pueda ser la variabilidad de la presión arterial. Así, en algunos estudios no se ha podido demostrar la importancia clínica de los picos hipertensivos producidos por el estrés físico y mental⁴². Por otra parte, el estudio de la variabilidad de la presión arterial con aparatos no invasivos es cuestionable⁴⁰. No obstante, conviene finalmente remarcar que no está demostrada la creencia de que los fármacos con un índice T:P superior al 50 %, y que por tanto mantienen parte o totalmente el efecto pico a las veinticuatro horas (valle), reducen la morbimortalidad asociada a la HTA³².

RESUMEN

El índice valle-pico (trough/peak ratio) se ha introducido como una medida cuantitativa para juzgar si un fármaco (particularmente un agente antihipertensivo) tiene la suficiente duración de acción como para recomendar su uso en una sola toma al día. La FDA recomendó este cociente con la finalidad de prevenir el uso de dosis elevadas innecesarias, sugiriendo que como mínimo tendría que ser igual o superior al 50-66 %. No obstante, a pesar del atractivo teórico de este índice, algunos aspectos siguen siendo controvertidos. Especialmente los concernientes al método para su cálculo y la auténtica relevancia clínica que pueda tener. La variabilidad de la presión arterial y la afectación de órgano diana podrían estar estrechamente relacionados con este parámetro, si bien se necesitan futuras investigaciones clínicas que avalen este fenómeno, así como unos métodos estandarizados de análisis⁴³.

Bibliografía

- Draft of the proposed guidelines for the clinical evaluation of antihypertensive drugs. Food and Drug Administration, Division of Cardio-Renal Drug Products, 5600 Fishers Lane, HFD-110, room 16B45, Rockville, MD 20857 (Draft 5.9.88).
- Meredith PA. Trough/Peak ratios for antihypertensive agents. *Drugs* 48 (Supl 5):S661-S666, 1994.
- Mora J Registro continuo de presión arterial ambulatoria (editorial). *Nefrología* 9:123-125, 1989.
- Moutsos SE, Sapira J, Scheib ET y Shapiro AP: An analysis of the placebo effect in hospitalized hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther* 8:676-683, 1967.
- Elliot HL y Meredith PA: Methodological considerations in calculation of the trough/peak ratio. *JHypertens* 12 (Supl 8):S3-S7, 1994.
- Zanchetti A, Bianchi L, Bozza M y cols.: Antihypertensive effects of nifedipine GITS on clinic and ambulatory blood pressure in essential hypertensives. *High Blood Pressure* 3:45-46, 1994.
- Wolf S: The pharmacology of placebo. *Pharmacol Revue* 11:689-705, 1959.
- Gould BA, Mann S, Davies AB, Altman B y Raftery EB: Does placebo lower blood pressure? *Lancet* 2:1377-1381, 1981.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 202 (11):1028-1034, 1967.
- Myers ME, Lewis GRJ, Seiner Jy Dollery CT: Atenolol in essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 19:502-507, 1976.
- Martin MA, Philips CA y Smith AJ: Acebutolol in hypertension: a double blind trial against placebo. *Br J Clin Pharmacol* 6:351-356, 1978.
- Elliot HL: Trough/peak ratio and twenty-four-hour blood pressure control. *JHypertens* 12 (Supl 5):S29-S33, 1994.
- Shapiro DA, Elmfeldt D, Sjögren E y cols.: The trough to peak ratio of felodipine, a novel approach to the evaluation of antihypertensive efficacy throughout the dosing interval. *Am J Hypertens*[Abstract] 1:23A, 1988.
- Rose M y McMahon FG: Some problems with antihypertensive drug studies in the context of the new guidelines. *Am J Hypertens* 3:151-155, 1990.
- Mora J, Ocón Jy Del Río G: Registro continuo de presión arterial ambulatoria en hipertensos esenciales tratados con verapamil retard en dosis única. Respuesta al ejercicio isométrico. *Nefrología* 9:142-151, 1989.
- Gerin W, Rosofsky M, Pieper C y Pickering TG: A test of reproducibility of blood pressure and heart rate variability using a controlled ambulatory procedure. *JHypertens* 11:1127-1131, 1993.
- Raftery EB y Gould BA: The effect of placebo on indirect and direct blood pressure measurements. *Hypertens* 8 (Supl 6):S93-S100, 1990.
- Gould BA, Mann S, Davies AB, Altman DG y Raftery EB: Does placebo lower blood pressure? *Lancet* 2:1377-1381, 1981.
- Dupont AG, Van der Niepen P y Six RO: Placebo does not lower ambulatory blood pressure. *Br J Pharmacol* 24:106-109, 1987.
- Mutti E, Trazzi S, Omboni S, Parati G y Mancia G: Effect of placebo on 24-h non-invasive ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 9:361-364, 1991.
- Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A y Zanchetti A: Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 8:311-315, 1995.
- Mora Jy Ocón J Variabilidad de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la hipertensión arterial esencial. *Med Clin (Barc)* 97:292-296, 1991.
- Jacot des Combes B, Porchet M, Waerber B y Brunner HR: Ambulatory blood pressure recordings. Reproducibility and unpredictability. *Hypertension* 6:110-114, 1984.
- Zachariah PK, Sheps SG, Bailey KR, Wiltgen CM y Moore AG: Reproducibility of ambulatory blood pressure load. *JHum Hypertens* 4:625-631, 1990.
- Palatini P, Mormino P, Canali C y cols.: Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results from the HARVEST trial. *Hypertension* 23:211-216, 1994.
- Mansoor GA, McCabe EJ White WB: Long-term reproducibility of ambulatory blood pressure. *JHypertens* 12:703-708, 1994.

27. Mancia G, Omboni S, Parati G, Trazzi S y Mutti E: Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *JHypertens* 10:1531-1535, 1992.
28. Myers MG: Trough-to-peak ratio and 24-hour blood pressure control. Methodologic issues. *Am JHypertens* 8:214-219, 1995.
29. Myers MG y Raemisch KD: Comparative pharmacokinetics and antihypertensive effects of the nifedipine tablet and capsule. *J Cardiovasc Pharmacol* 10 (Supl 10):S76-S78, 1987.
30. Blychert E, Edgard B, Elmfeldt D y Hedner T: Plasma concentration-effect relationships for felodipine— a meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther* 52:80-89, 1992.
31. Bainbridge AD, Herlihy O, Meredith PA y Elliot HL: A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. *Eur J Clin Pharmacol* 45:425-430, 1993.
32. Meeves SG y Park GD: The use of confidence intervals to describe the precision of trough/peak ratios for diltiazem CD in the treatment of hypertension. *J Clin Pharmacol* 34:231-235, 1994.
33. Zanchetti A: Trough/peak ratio of the blood pressure response to dihydropyridine calcium antagonists. *JHypertens* 12 (Supl 8):S97-S106, 1994.
34. Mora Maciá J: Registro continuo de la presión arterial ambulatoria. Estudio de la variabilidad de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca en la hipertensión arterial esencial. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, 1990.
35. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN y cols.: Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 75:131-138, 1987.
36. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K y cols.: Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior β -adrenergic blockade. *Circulation* 80:853-858, 1989.
37. Fogelholm RR, Turjanmaa VMH, Nuutila MT, Murros KE y Sarna S: Diurnal blood pressure variations and onset of subarachnoid haemorrhage: a population-based study. *JHypertens* 13:495-498, 1995.
38. Petralito A, Mangiafico RA, Gibino S, Cuffari MA, Miano MF y Fiore CE: Daily modifications of plasma fibrinogen, platelets aggregation, Howell's time, PTT, TT and antithrombin III in normal subjects and in patients with vascular disease. *Chronobiologia* 9:195-201, 1982.
39. Pessina AC, Palatini P, Sperti G y cols.: Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day time blood pressure. *Clin Exp Hypertens (A)* 7:267-271, 1985.
40. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D y Mancia G: Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 5:93-98, 1987.
41. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F y Mancia G: Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 11:1133-1137, 1993.
42. Mancia G: Ambulatory blood pressure monitoring: research and clinical applications. *JHypertens* 8 (Supl 7): S1-S3, 1990.
43. Van Zwieten PA: Trough/peak ratio: measurement, limitations and relevance to treatment of hypertension. (Closing remarks). *JHypertens* 12 (Supl 8):S117-S118, 1994.