

¿Qué hay de nuevo en HTA?

Alejandro de la Sierra.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínic. Barcelona

Principales contribuciones en el último año

- Guía 2007 de la ESH/ESC
- Proyecto CARDIORISC/MAPAPRES: La mayor base de datos de MAPA en el mundo
- Ensayos clínicos:
 - JIKEI Heart
 - ADVANCE
 - ONTARGET
 - ACCOMPLISH
- Nuevas opciones terapéuticas
 - Inhibición directa de la renina

Principales contribuciones en el último año

- Guía 2007 de la ESH/ESC
- Proyecto CARDIORISC/MAPAPRES: La mayor base de datos de MAPA en el mundo
- Ensayos clínicos:
 - JIKEI Heart
 - ADVANCE
 - ONTARGET
 - ACCOMPLISH
- Nuevas opciones terapéuticas
 - Inhibición directa de la renina



2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension

European Society of Hypertension
European Society of Cardiology

Novedades en la guía 2007

- Introducción del síndrome metabólico como exponente de alto riesgo (similar a la DM o a la LOD)
 - Otorga la consideración de riesgo elevado o muy elevado a cualquier categoría tensional desde normal alta
 - Recomienda tratamiento farmacológico para todos los hipertensos con SM y valorar la posibilidad del mismo en los sujetos con PA normal alta si las MEV no consiguen mejorar los componentes del SM
- Introduce nuevas técnicas para la determinación de la LOD
 - Recomienda su uso no sólo en el diagnóstico sino también en el seguimiento y aconseja guiar el tratamiento en función de su presencia y del tipo de LOD
 - Especial énfasis en la relación entre capacidad predictiva, disponibilidad y coste.
- A pesar de mantener los BB como terapia inicial, no recomienda su uso, especialmente si van asociados a diuréticos, en hipertensos con SM o riesgo para el desarrollo de DM (salvo indicaciones específicas)

Título

Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2008. Documento de consenso.

Autores

Alejandro de la Sierra ^a, Manuel Gorostidi ^b, Rafael Marín ^c, Josep Redón ^d, José R. Banegas ^e, Pedro Armario ^f, Juan García Puig ^g, Julio Zarco ^h, José L. Llisterri ⁱ, Carlos Sanchís ^j, Benjamín Abarca ^k, Vicente Palomo ^l, Ramón Gomis ^m, Alfonso Otero ⁿ, Fernando Villar ^o, Jesús Honorato ^p, Juan Tamargo ^q, José M. Lobos ^r, Juan Macías-Núñez ^s, Antonio Sarría ^t, Pedro Aranda ^u y Luis M. Ruilope ^v,


en representación de la Sociedad Española de Hipertensión – Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) ^{a,b,c,d,e,f,u,v}, Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ^g, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) ^{h,i}, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC) ^j, Sociedad Española de Medicina General (SEMG) ^{k,l}, Sociedad Española de Diabetes (SED) ^m, Sociedad Española de Nefrología (SEN) ^{c,n}, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) ^o, Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) ^{p,q}, Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC) ^r, Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG) ^s, Instituto de Salud Carlos III ^t, Asociación Española para la Prevención del Riesgo Cardiovascular (PRECAR) ^{a,v}

Principales contribuciones en el último año

- Guía 2007 de la ESH/ESC
- Proyecto CARDIORISC/MAPAPRES: La mayor base de datos de MAPA en el mundo
- Ensayos clínicos:
 - JIKEI Heart
 - ADVANCE
 - ONTARGET
 - ACCOMPLISH
- Nuevas opciones terapéuticas
 - Inhibición directa de la renina

methods

Cuaderno de Recogida de Datos



Código del Paciente
 NIF o Residente: _____
 Afirmo que el paciente ha leído y firmado el Documento de Consentimiento Informado, y autoriza a usar su información personal de salud para este estudio.

Fecha Nacimiento: _____
 Sexo: Varón Mujer
 Talla: _____ cm.

Seleccione el motivo de la MAPA:
 Sospecha Bota Blanca Estudio patrón circadiano
 HTA Refractoria HTA lineal/fofoal
 Eficacia tratamiento HTA no tratada
 HTA Alto Riesgo

CRD Standard
DATOS PERSONALES
 Número, Abd: _____ cm. Edad: _____
 Peso: _____ Kg. IMC: _____
 Fecha CRD: _____
 Entorno: Urbana Rural
 Consumo habitual de alcohol >80g/día: No Sí
 Consumo de fármacos, prescres: AINE, corticoides...: No Sí
 ¿Ha recibido algún tratam. anti-HTA previamente?: No Sí

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR
 Tabaquismo: No Sí
 Dislipemia: No Sí
 Diabetes Mellitus: No Sí
 Antecedentes familiares ECV precoz: No Sí

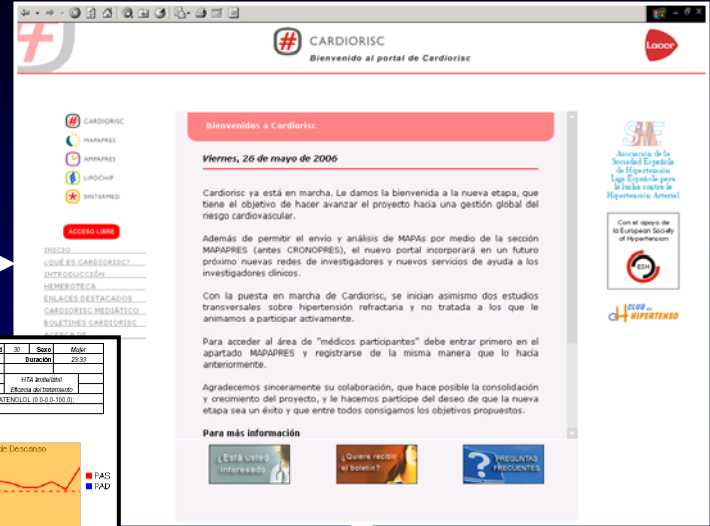
ANTECEDENTES PERSONALES
 Antec. enf. vascular: No Sí
 Enf. aguda miocárdica Angina de pecho
 Ins. Card. Frac. eyc. % Ins. hosp. IC Fib. Auricular, act
 Enf. renal crónica Proteinuria >300mg/24h Val. creat. plas. >1.4
 Ictus Isquémico Hemorrágico Acid. lác. trans
 Enf. vasc. periférica
 Lesión órgano diana: No Sí
 Alteraciones
 Afec. Renal Creatinina (serum) Microalbuminuria Albumina/creatinina
 Hipert. vent. lác Electrocardiograma Electrocardiograma

ANALÍTICA
 Fecha de realización (ej:23/03/1991): _____
Sangre:
 Colesterol CT (mg/dl): _____ Creatinina (mg/dl): _____
 Triglicéridos (mg/dl): _____ HDL (mg/dl): _____
 Glucemia basal (mg/dl): _____ HbA1c (%): _____
 Si lo ha hecho, indique también el tipo de insulina utilizada.

Orina:
 Cocciente Albúmina/Creatinina (mg/gr): _____ Albuminuria/Proteinuria 24h: _____



1



CARDIORISC
 Bienvenido al portal de Cardiorisc

Bienvenidos a Cardiorisc
 Viernes, 26 de mayo de 2006

Cardiorisc va está en marcha. Le damos la bienvenida a la nueva etapa, que tiene el objetivo de hacer avanzar el proyecto hacia una gestión global del riesgo cardiovascular.

Además de permitir el envío y análisis de MAPAS por medio de la sección MAPAPRES (antes CRONOPRES), el nuevo portal incorporará en un futuro próximo nuevas redes de investigadores y nuevos servicios de ayuda a los investigadores clínicos.

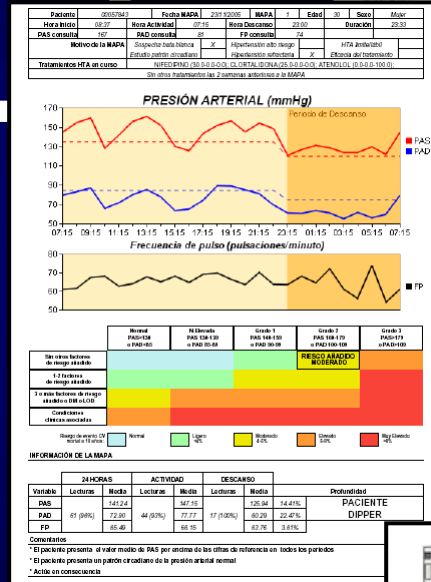
Con la puesta en marcha de Cardiorisc, se inician asimismo dos estudios transversales sobre hipertensión refractaria y no tratada a los que le animamos a participar activamente.

Para acceder al área de "médicos participantes" debe entrar primero en el apartado MAPAPRES y registrarse de la misma manera que lo hacía anteriormente.

Agradecemos sinceramente su colaboración, que hace posible la consolidación y crecimiento del proyecto, y le hacemos partícipe del deseo de que la nueva etapa sea un éxito y que entre todos consigamos los objetivos propuestos.

Para más información

2



4



Servidor web
Base de datos

- Base de datos segura con claves de encriptación
- Identificación de paciente codificada y anónima
- Comunicaciones privadas y protegidas entre el portal, participantes y comité científico

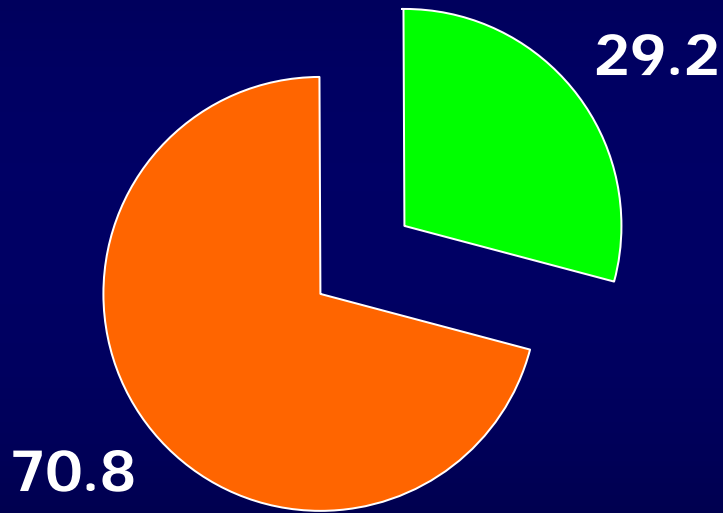


Publicaciones

- Banegas JR, et al. *Hypertension* 2007; 49: 62-68.
- Gorostidi M, et al. *J Hypertens* 2007; 25: 977-984
- Sierra C, et al. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 1-5
- Hernandez R, et al. *J Hypertension* 2007; 25: 2406-2412.
- Vinyoles E, et al. *J Hypertens* 2008; 26: 438-445

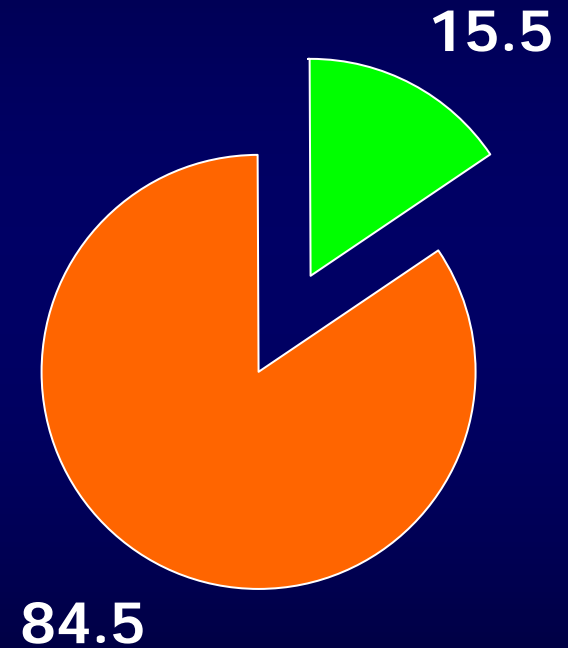
Prevalencia de la HCA en la población Española no tratada. Proyecto MAPAPRES

HCA: PA diurna < 135/85



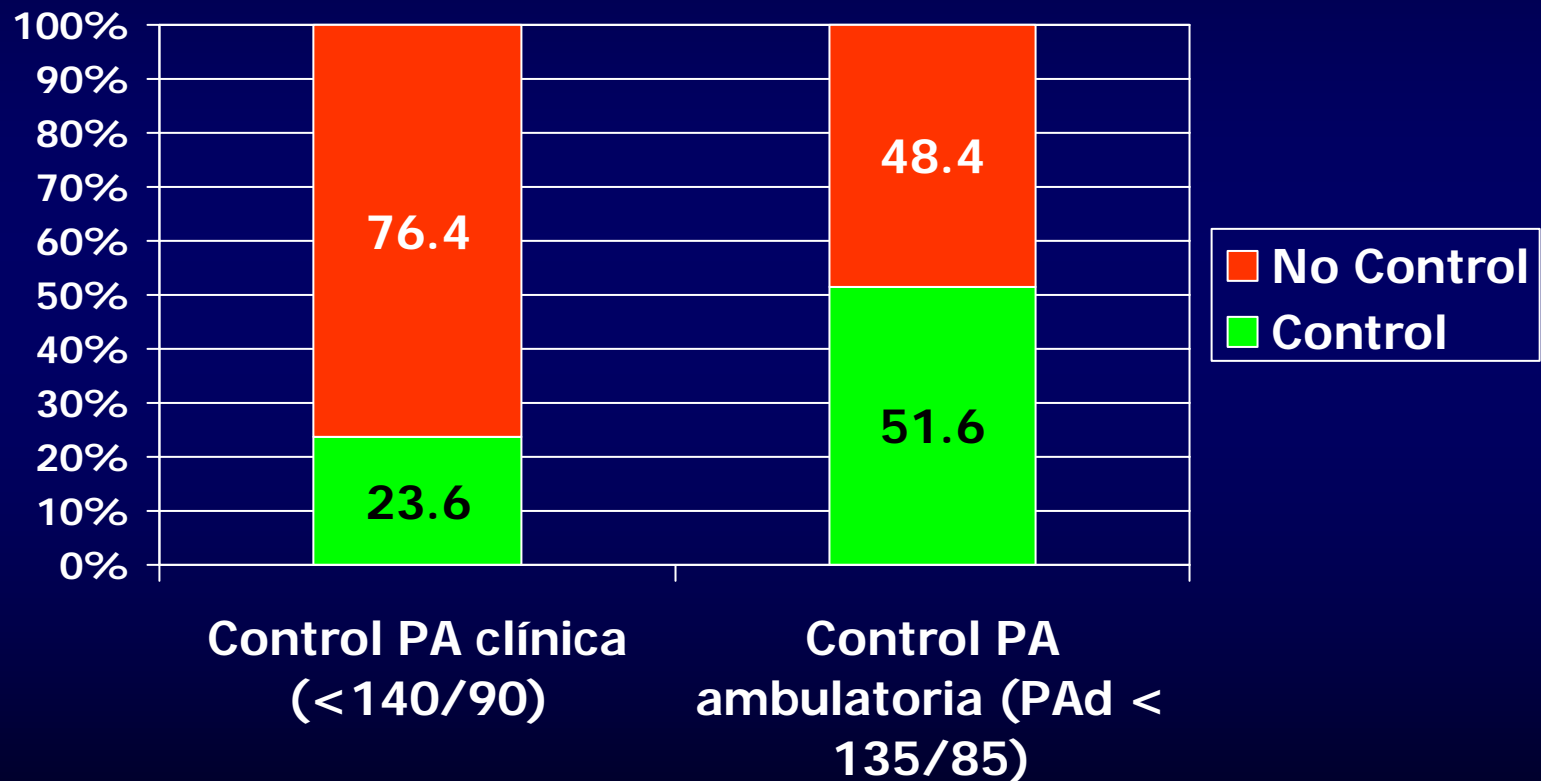
■ HCA ■ HS

HCA: PA diurna < 130/80

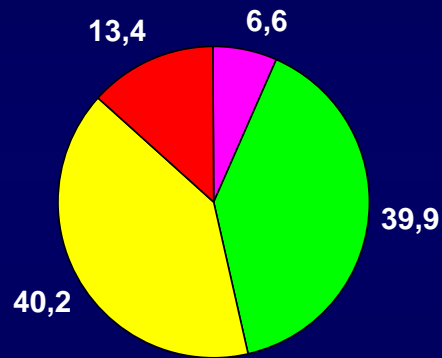


■ HCA ■ HS

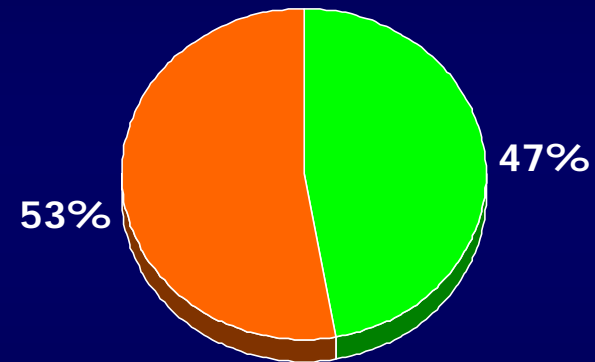
Grado de control de la HTA en España. Proyecto MAPAPRES



Prevalencia de los patrones circadianos



■ Perfil dipper extremo ■ Perfil dipper
■ Perfil no dipper ■ Perfil riser



■ dipper ■ no dipper

Sierra C, et al. Med Clin (Barc) 2007
Gorostidi M, et al. J Hypertens 2007

Principales contribuciones en el último año

- Guía 2007 de la ESH/ESC
- Proyecto CARDIORISC/MAPAPRES: La mayor base de datos de MAPA en el mundo
- Ensayos clínicos:
 - JIKEI Heart
 - ADVANCE
 - ONTARGET
 - ACCOMPLISH
- Nuevas opciones terapéuticas
 - Inhibición directa de la renina



Study design

■ Study hypothesis:

- Valsartan will improve morbidity and mortality when added to conventional therapies in Japanese patients with hypertension and cardiovascular disease

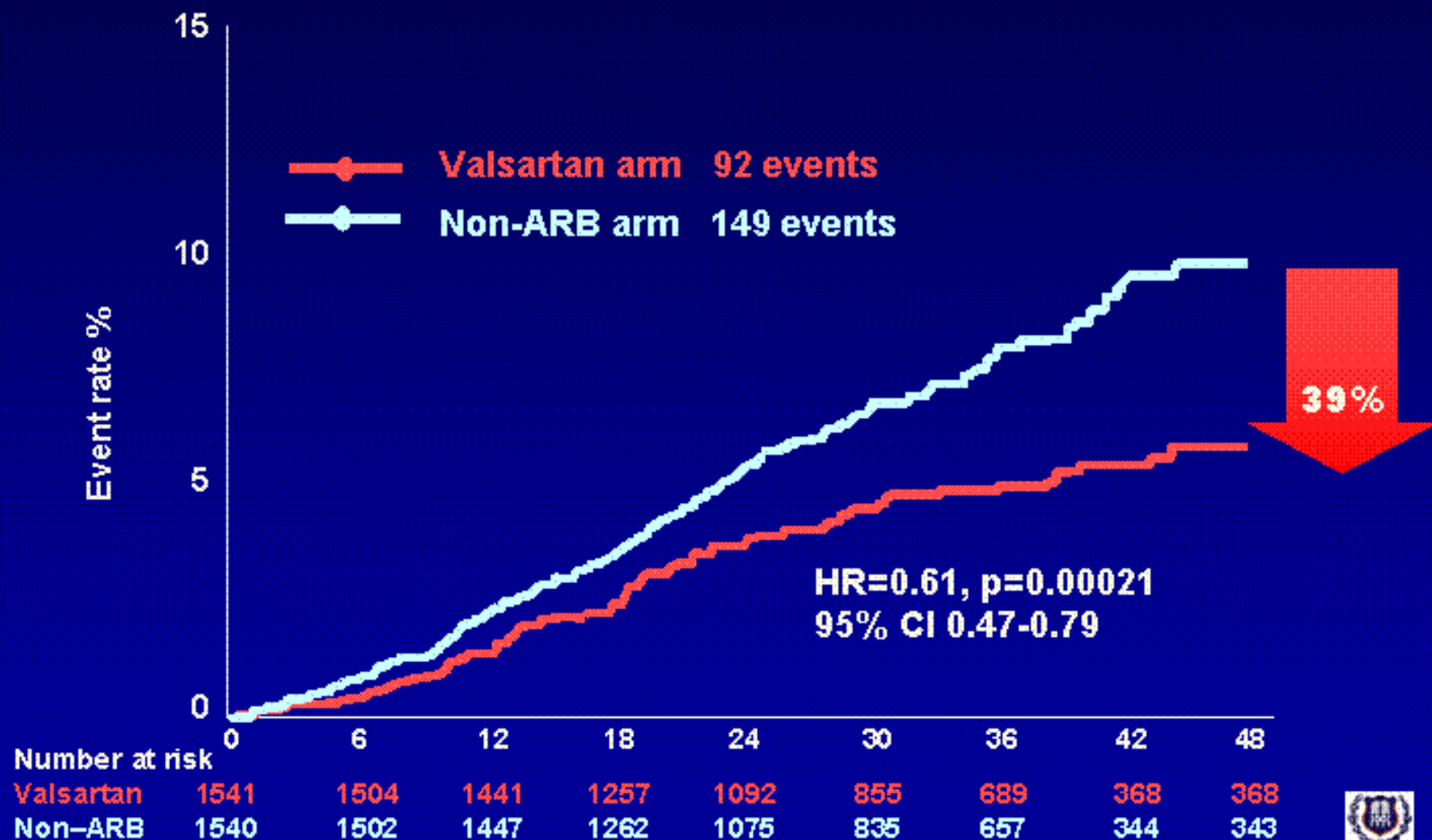
■ Primary endpoint:

- Composite of CV mortality and morbidity
 - Stroke or TIA MI, hospitalisation for CHF or angina pectoris, dissecting aneurysm of the aorta, lower limb arterial obstruction, doubling of serum creatinine or transition to dialysis



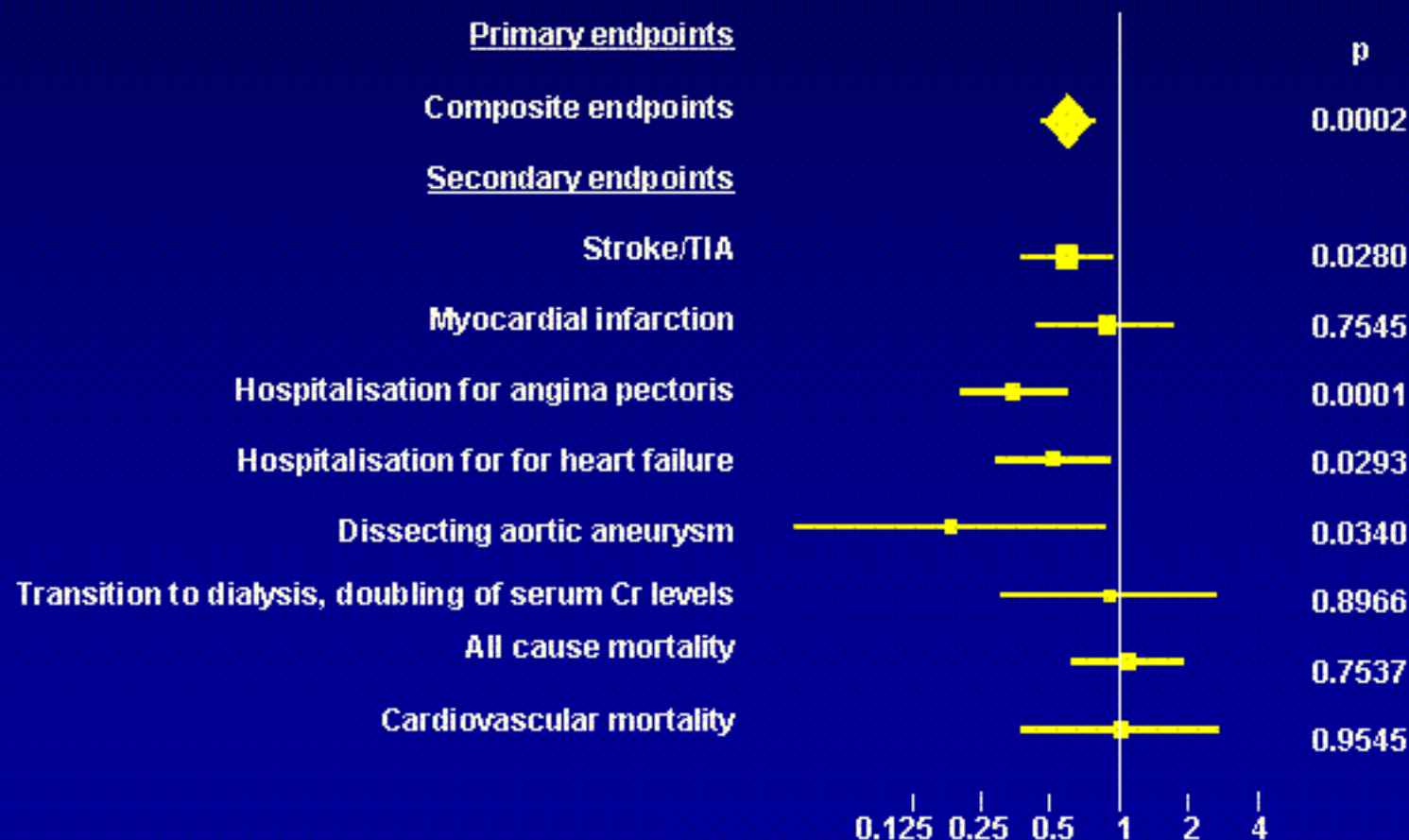


Primary endpoint





Effect of treatment on endpoints



Efectos de un combinación fija de perindopril e indapamida sobre eventos de tipo Macrovascular y microvascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (estudio ADVANCE): estudio aleatorizado y controlado.



ADVANCE

12877 registrados con diabetes tipo 2

1737 excluidos durante el run-in

11140 randomizados

5569 con perindopril/indapamida

5571 con placebo

4 perdidos en seguimiento

11 perdidos en seguimiento

4.3 años

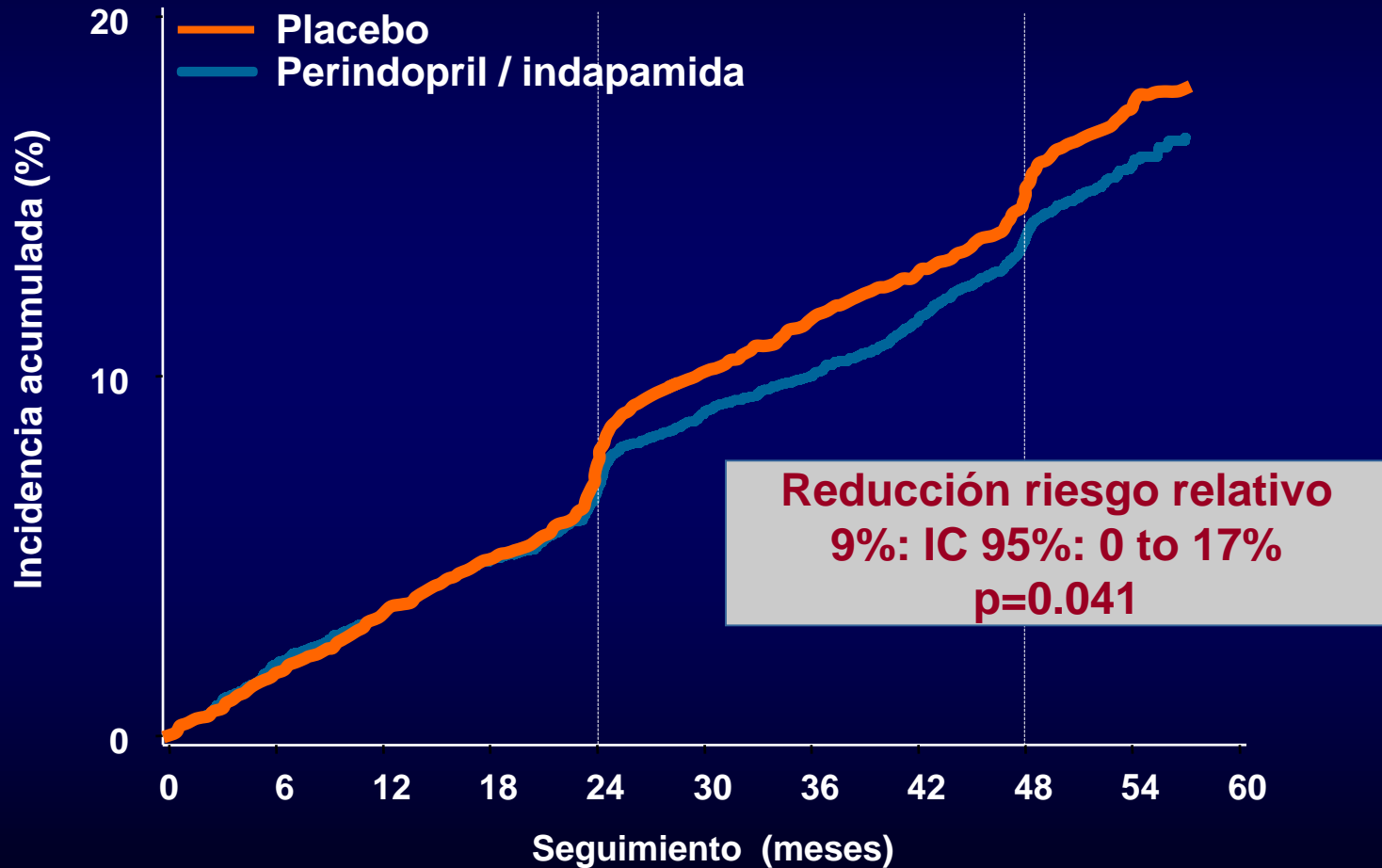
4908 (88%) evaluados al final de la visita
4081 (73%) cumplidores con el tratamiento

4.3 años

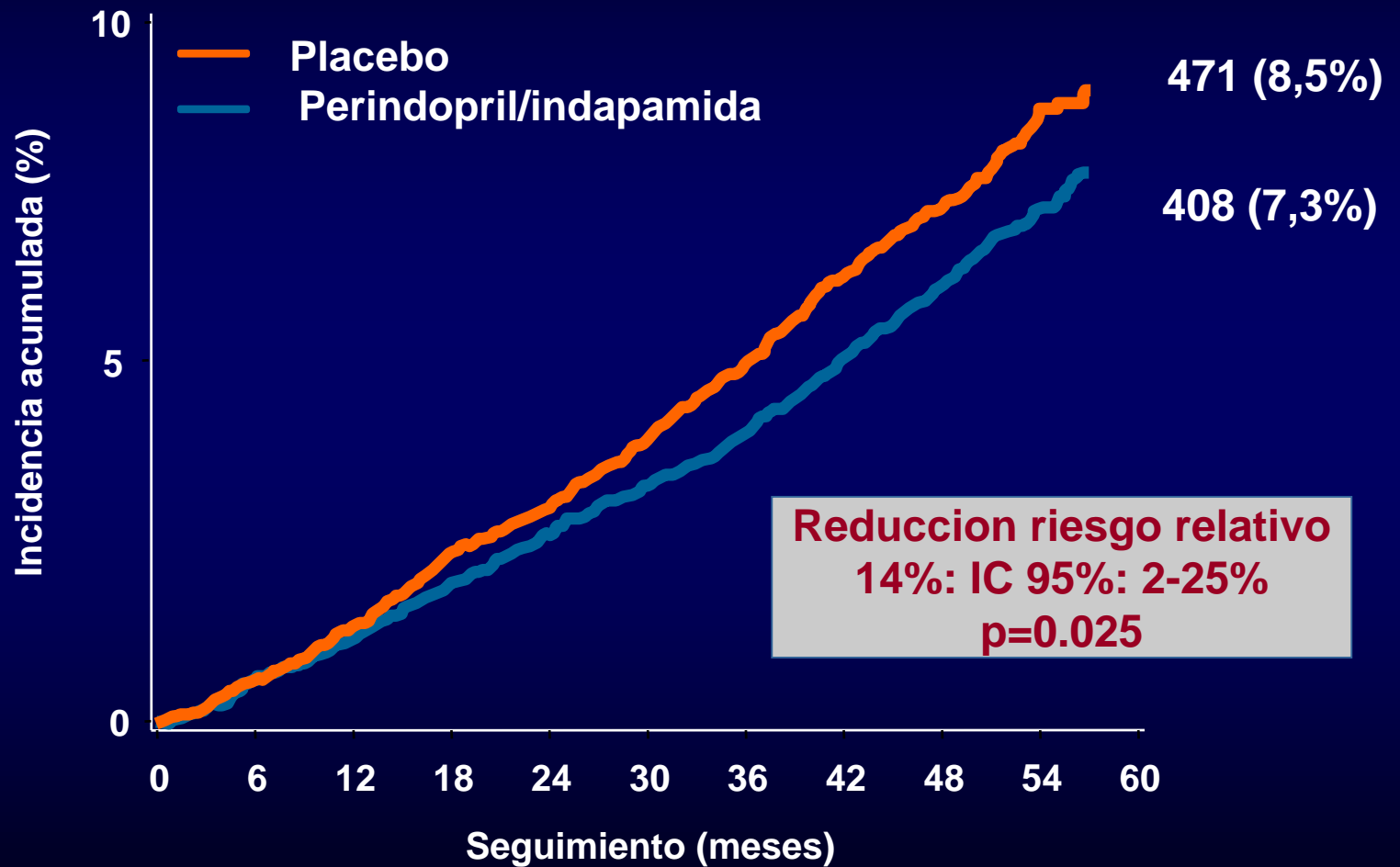
4863 (87%) evaluados al final de la visita
4143 (74%) cumplidores con el tratamiento

Objetivo combinado primario

eventos micro y macrovasculares

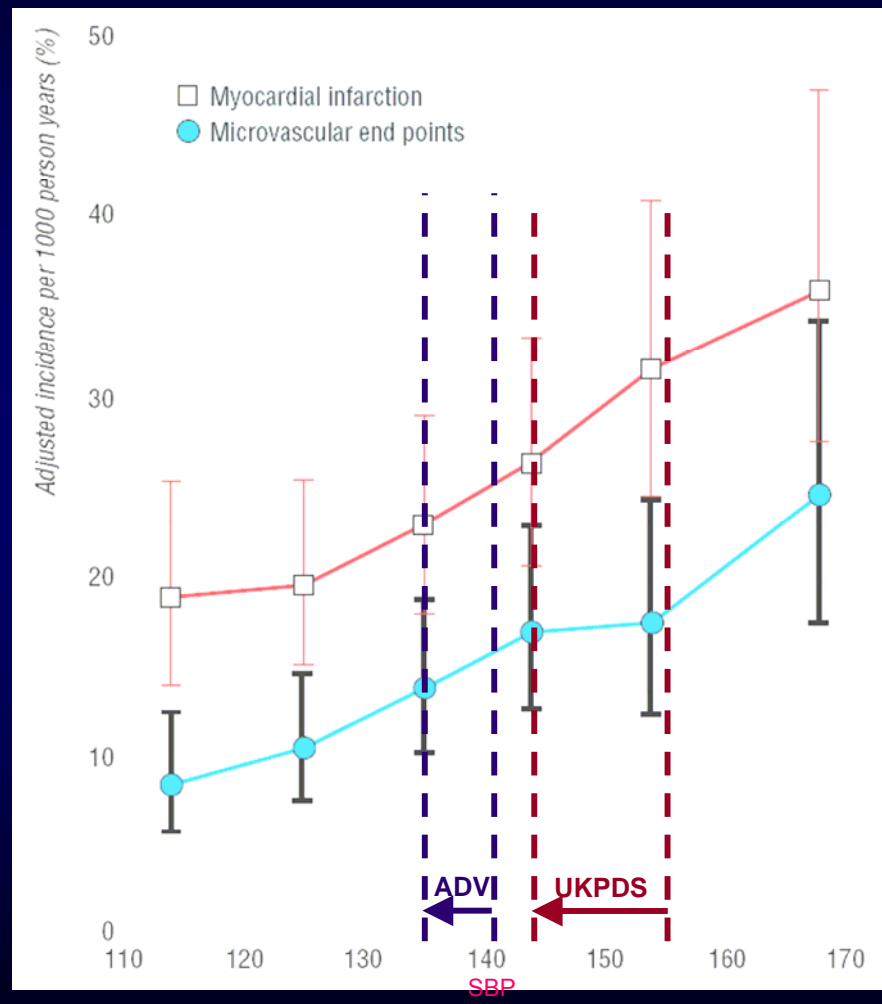


Mortalidad total



Reduccion de la PA en el contexto de UKPDS:

UK Prospective Diabetes Study



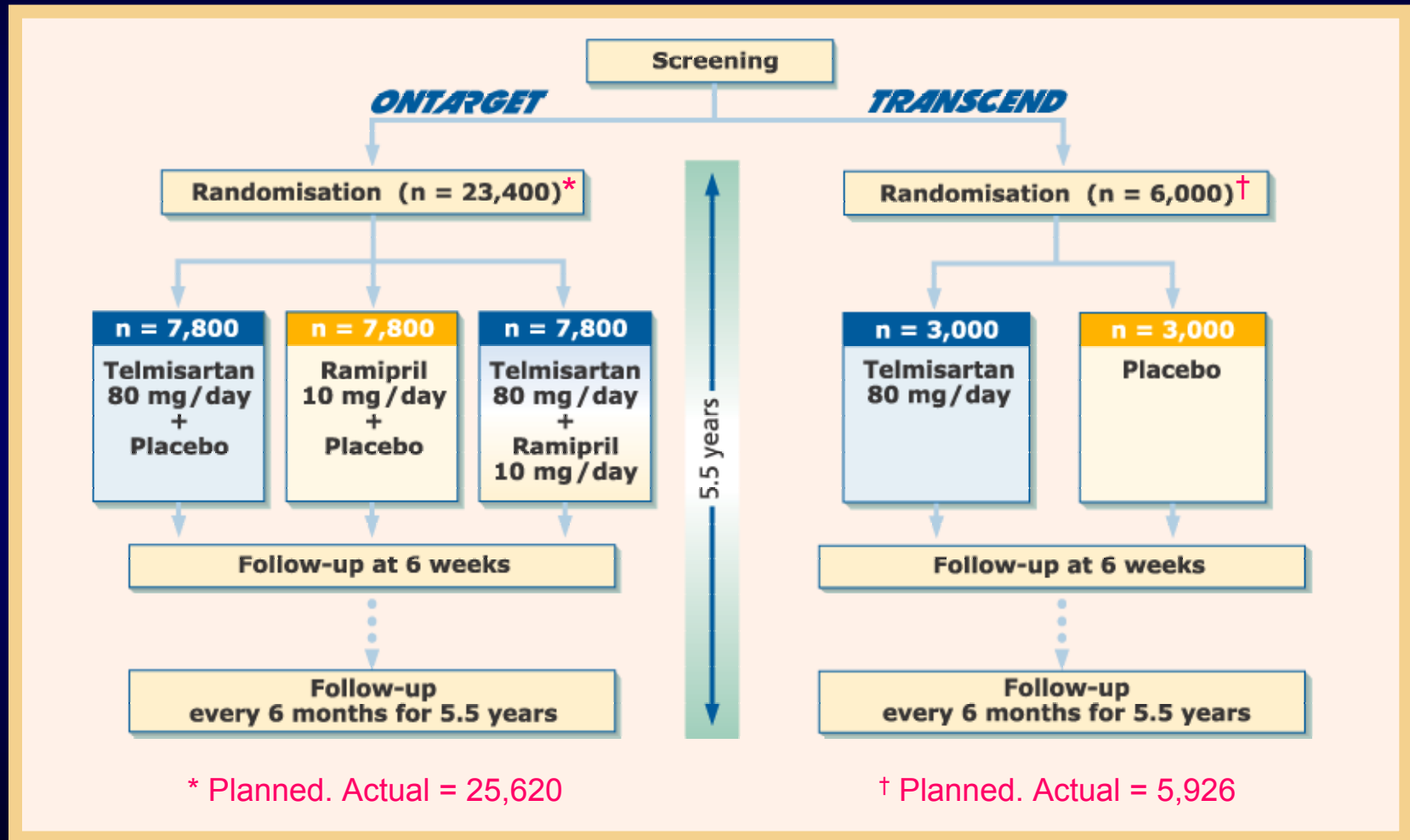
The ONTARGET Trial Programme

Objectives

- To compare the efficacy of telmisartan with ramipril in preventing cardiovascular morbidity and mortality.
- To determine any additional benefit of combining telmisartan with ramipril, compared with the respective monotherapies.
- With patients intolerant to an ACE inhibitor, the parallel TRANSCEND trial will compare the efficacy of telmisartan and placebo on top of standard therapy in preventing cardiovascular morbidity and mortality.

The ONTARGET Trial Programme

Study Design



ACCOMPLISH trial

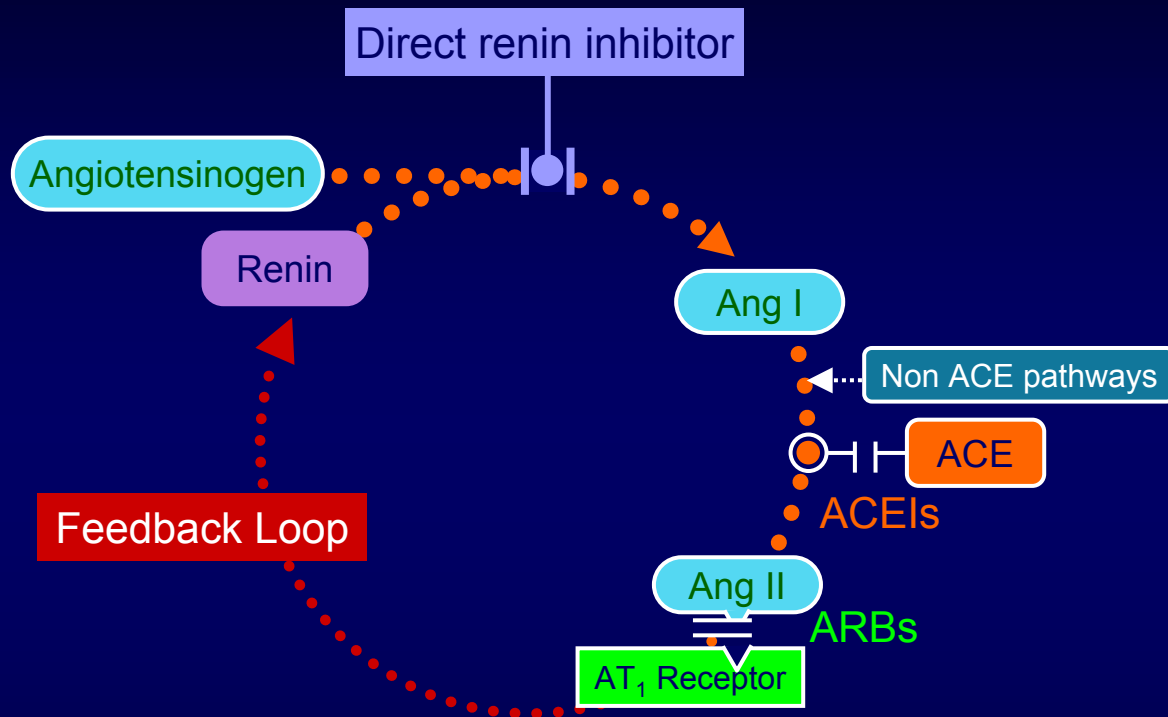
Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients LIving with Systolic Hypertension

- 11454 hypertensives with previous CHD (46%), stroke (13%), and/or T2DM (60%) randomized to:
 - ACEI benazepril + CCB amlodipine
 - ACEI benazepril + HCTZ
- Trial stopped due to differences in mortality/morbidity
- Results available on March 31st

Principales contribuciones en el último año

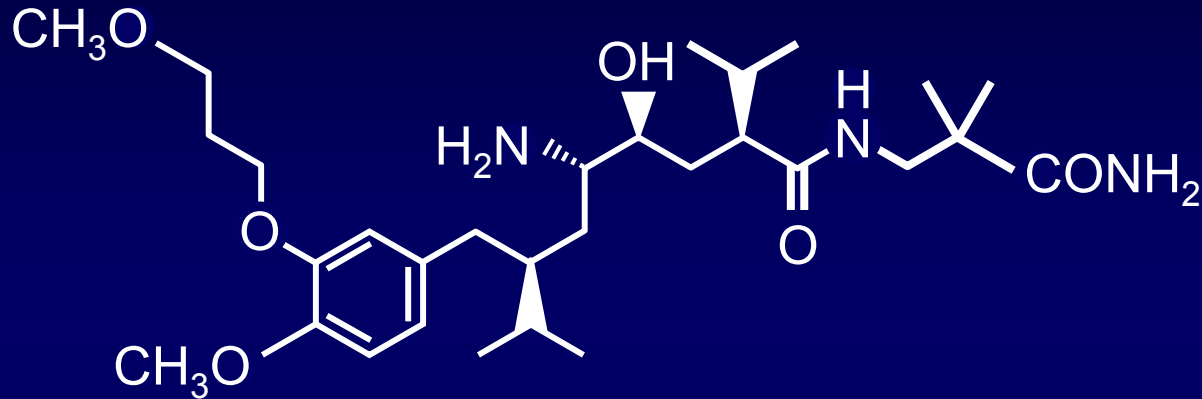
- Guía 2007 de la ESH/ESC
- Proyecto CARDIORISC/MAPAPRES: La mayor base de datos de MAPA en el mundo
- Ensayos clínicos:
 - JIKEI Heart
 - ADVANCE
 - ONTARGET
 - ACCOMPLISH
- Nuevas opciones terapéuticas
 - Inhibición directa de la renina

Sites of inhibition of RAS



	Ang I	Ang II	Renin	PRA
ACEI	↑	↓	↑	↑
ARB	↑	↑	↑	↑
DRI	↓	↓	↑	↓

Aliskiren: the first orally available direct renin inhibitor



- Molecular weight = 609.8
- High solubility in water and biological fluids
- Non-peptide drug suitable for oral administration

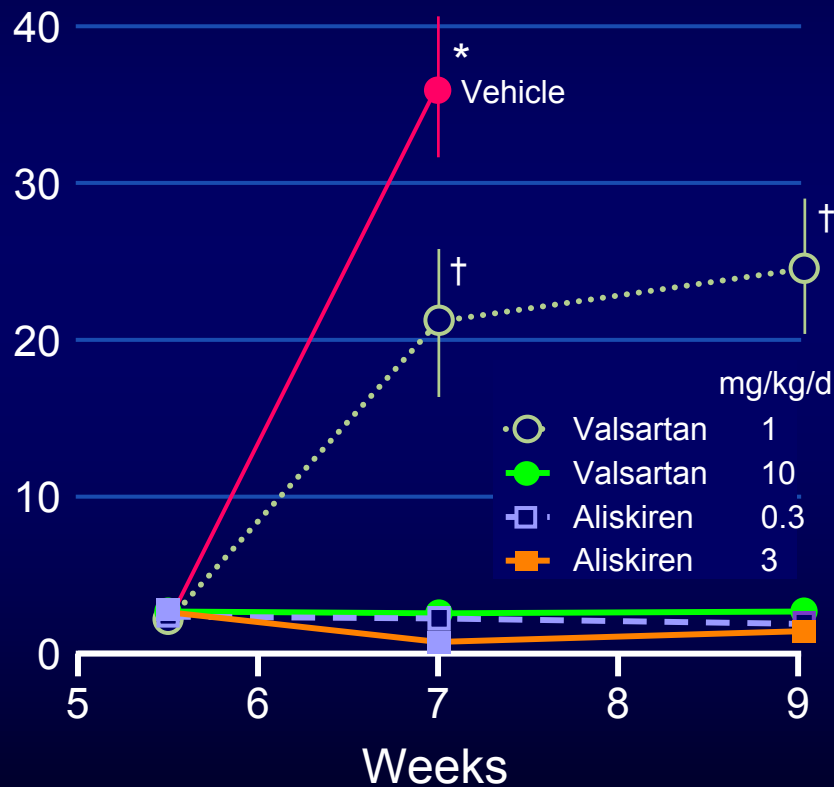
Aliskiren has a high specificity for human renin

Renin isoform	IC ₅₀ (nM)
Human	0.6
Marmoset	2
Dog	7
Rabbit	11
Guinea pig	63
Rat	80
Pig	150
Cat	8500

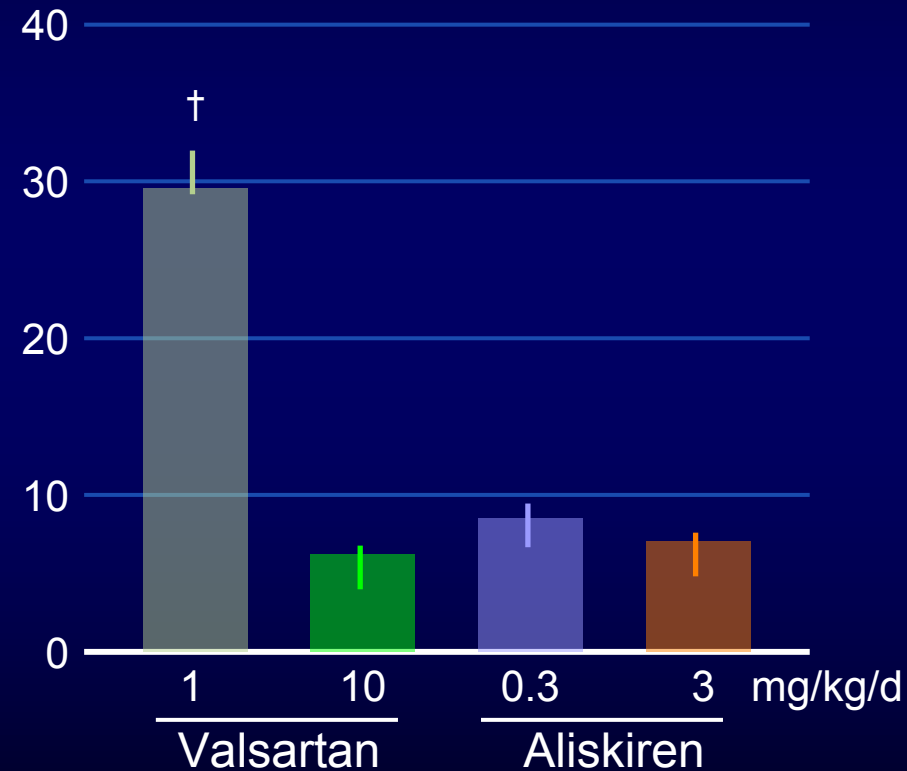
- Aliskiren has a high specificity for human renin and is thus challenging to study in animal models
- Animal model developed to test human renin inhibitors: *double TransGenic Rat (dTGR)*
 - expresses genes for human renin and human angiotensinogen
 - animals develop severe hypertension and end-organ damage

Aliskiren prevents albuminuria and inhibits renal macrophage infiltration in dTGR

Albuminuria in dTGR (mg/day)



Renal macrophage infiltration in dTGR



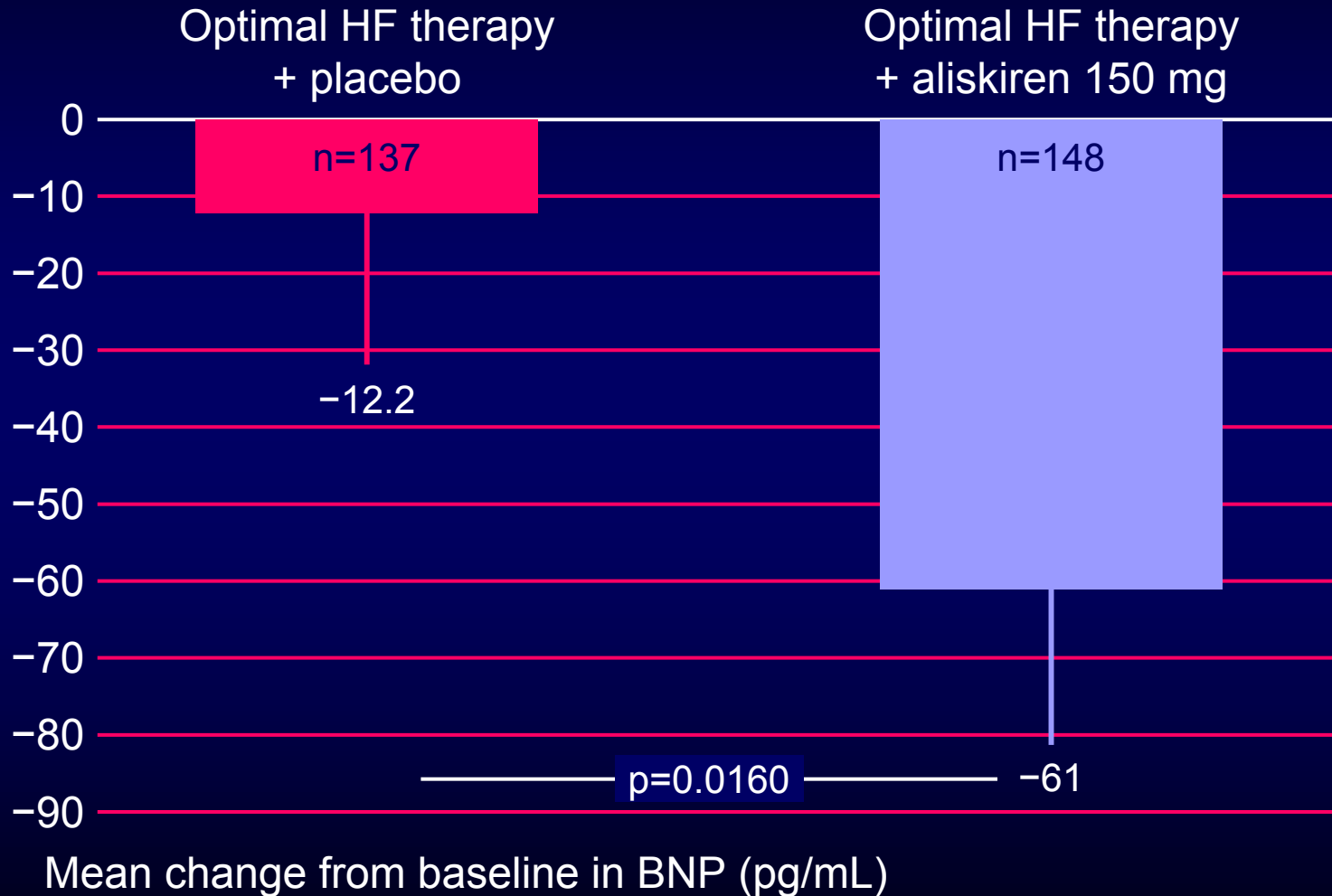
*p<0.05 vs other groups; †p<0.05 vs other groups
 Untreated rats died by Week 8

Desarrollo clínico

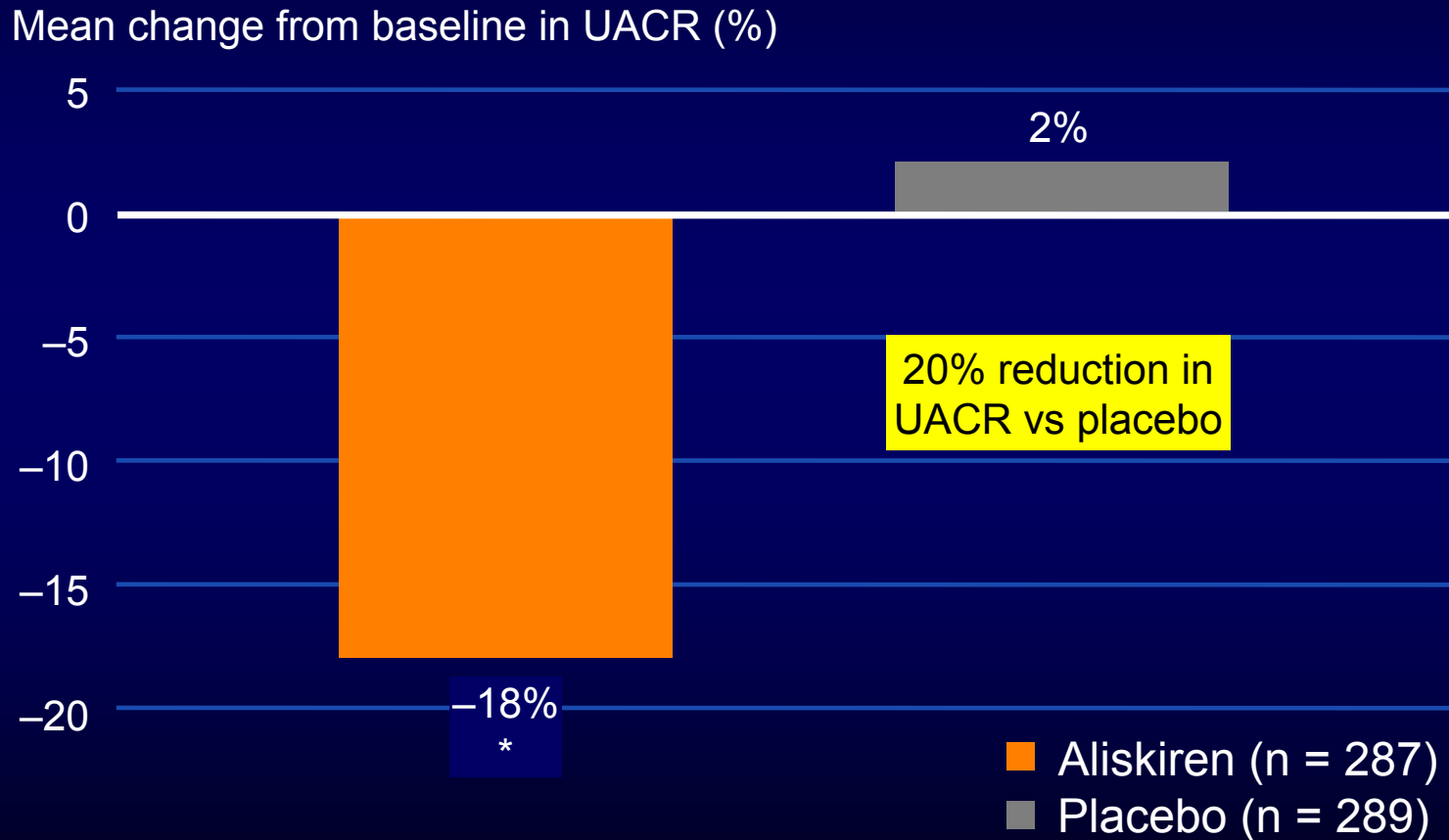
Resumen de eficacia y seguridad

- Reducción de la PA independientemente de la edad y el sexo. Reducciones similares en grupos en función de la presencia de Obesidad, SM y/o Diabetes
- Reducción similar a otras clases terapéuticas (algo superior en las comparaciones con ramipril e HCTZ)
- Efectos aditivos en estudios de combinación con otras clases
- Efecto durante 24 h con una sola dosis diaria
- Tolerabilidad similar a placebo hasta 300 mg (aumento de la frecuencia de diarrea a partir de dicha dosis)

Aliskiren provides significant reductions in BNP compared with placebo



Aliskiren significantly reduced UACR from baseline to week 24 endpoint compared with placebo



* $p = 0.0009$

Data are shown as percentage change in geometric mean

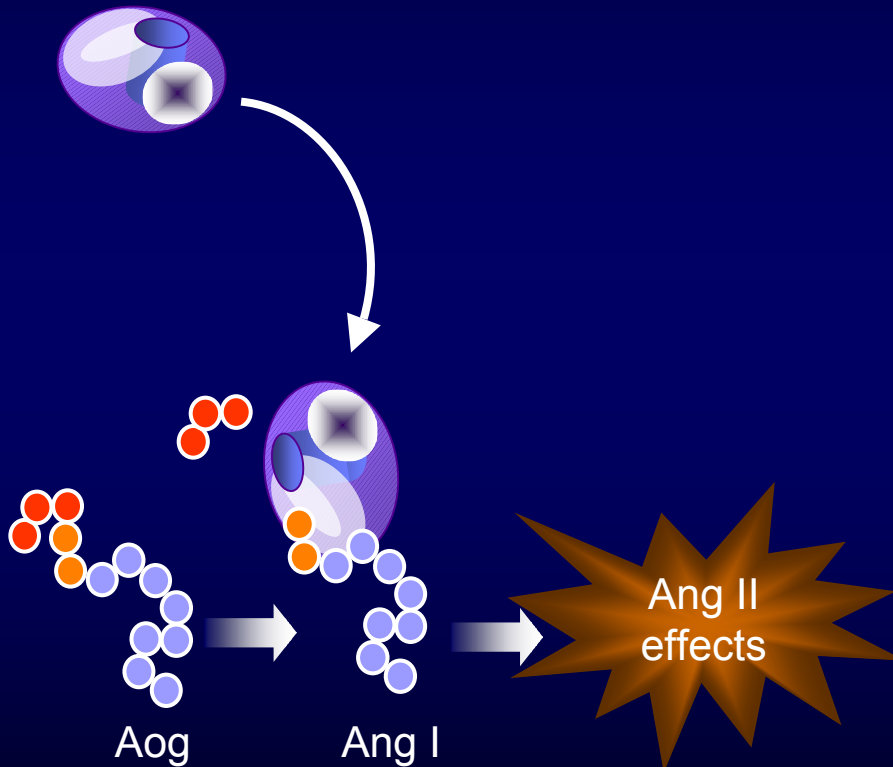
Baseline was week -2 value

UACR, urinary albumin:creatinine ratio

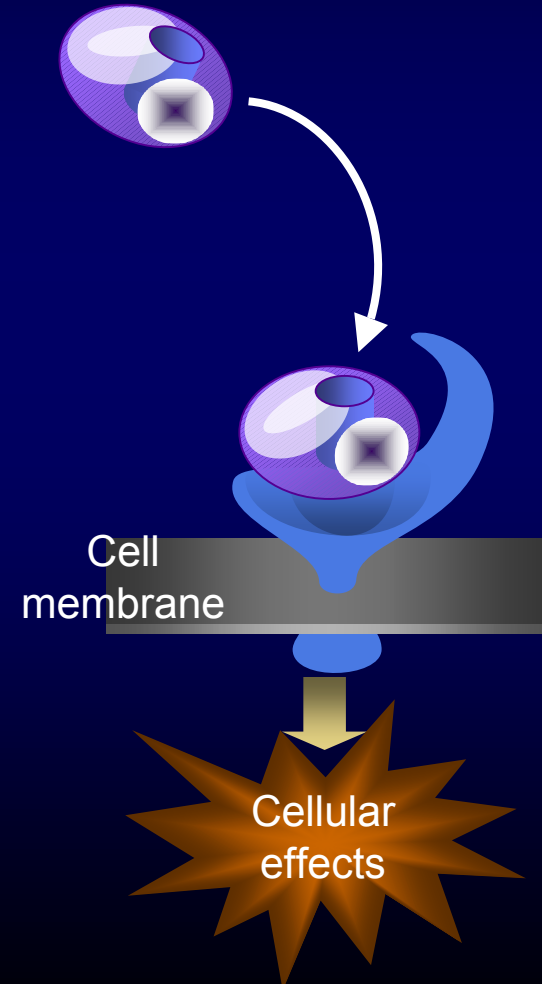
Parving HH, et al 2007. Presented at ASN

Renin has separate enzymatic and receptor-mediated effects

Enzymatic effects

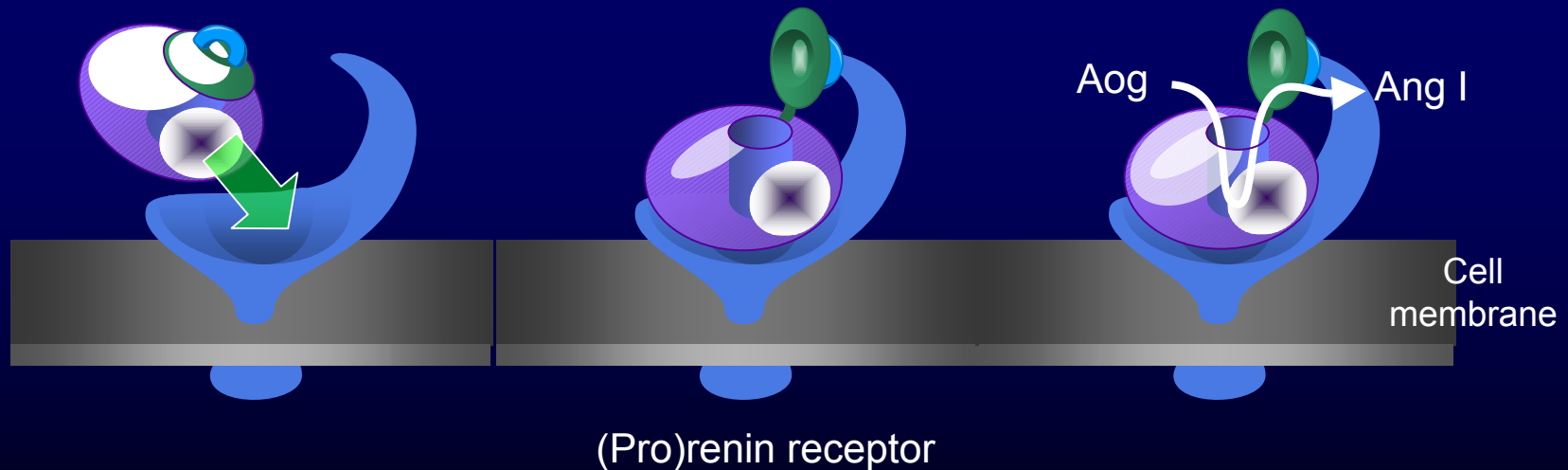


Receptor-mediated effects

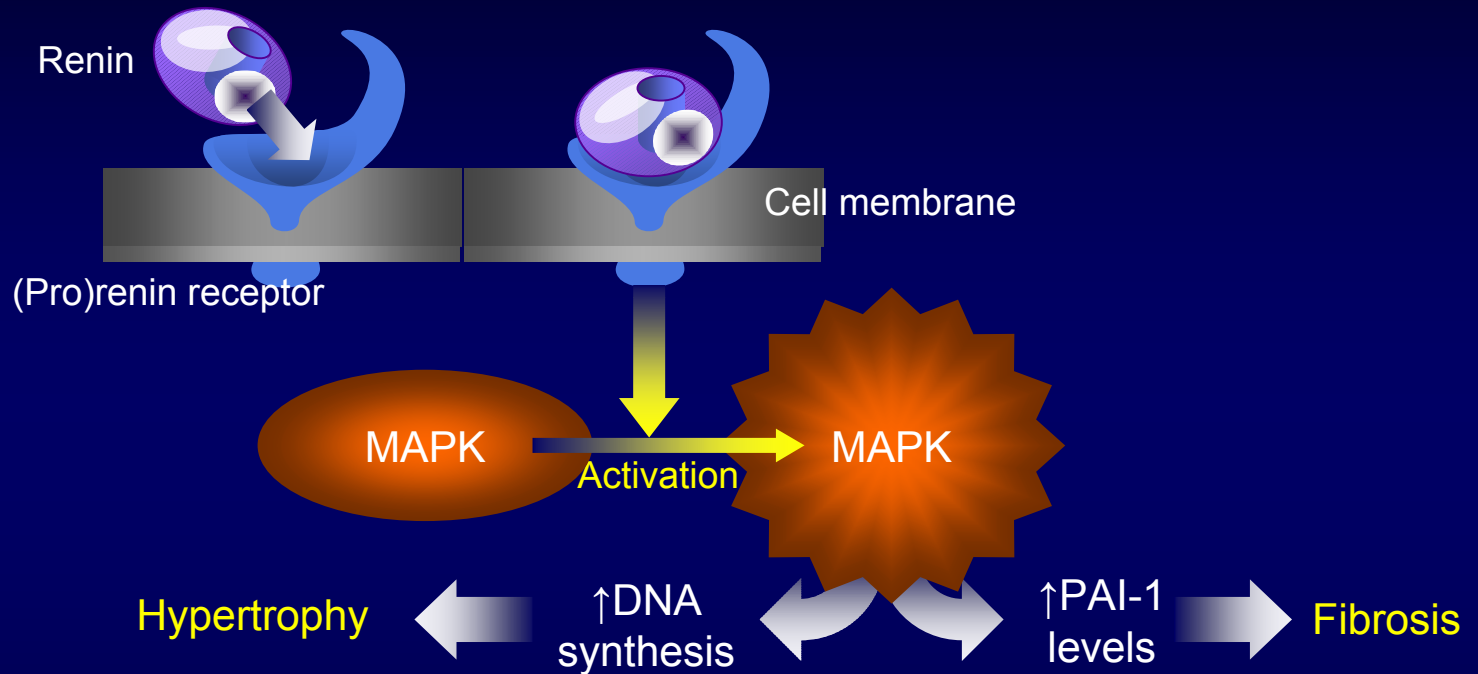


Prorenin also possesses Ang I-generating activity

- Prorenin prosegment has a 'gate and handle' structure
 - Prorenin receptor binds to the handle region of prorenin, causing the gate to open, exposing the active site ¹
- Receptor-bound prorenin displays Ang I generating activity comparable to that of renin in solution ²
 - Activation of receptor-bound prorenin has also been observed in vivo ³



Activation MAPK cell signalling pathways by renin may lead to tissue fibrosis and cellular hypertrophy



- Binding of renin to the (pro)renin receptor activates cell signalling pathways and may lead to increased tissue fibrosis and cellular hypertrophy ¹⁻³

¿Vacuna para la HTA?

A vaccine for hypertension based on virus-like particles: preclinical efficacy and phase I safety and immunogenicity

Patrice M. Ambühl^{a,*}, Alain C. Tissot^{b,*}, Alma Fulurija^{b,*}, Patrik Maurer^b, Juerg Nussberger^c, Robert Sabat^d, Vera Nief^a, Charlotte Schellekens^b, Katja Sladko^b, Kirsten Roubicek^b, Thomas Pfister^b, Manfred Rettenbacher^b, Hans-Dieter Volk^e, Frank Wagner^f, Philipp Müller^b, Gary T. Jennings^b and Martin F. Bachmann^b