



HTA:

¿Qué ha habido de nuevo en el 2009?

A Roca-Cusachs
Unitat d'HTA i risc vascular
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona

Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document

Giuseppe Mancia^a, Stéphane Laurent^b, Enrico Agabiti-Rosei^c, Ettore Ambrosioni^d, Michel Burnier^e, Mark J. Caulfield^f, Renata Cifkova^g, Denis Clément^h, Antonio Cocaⁱ, Anna Dominiczak^j, Serap Erdine^k, Robert Fagard^l, Csaba Farsang^m, Guido Grassiⁿ, Hermann Haller^o, Anthony Heagerty^p, Sverre E. Kjeldsen^q, Wolfgang Kiowski^r, Jean Michel Mallion^s, Athanasios Manolis^t, Krzysztof Narkiewicz^u, Peter Nilsson^v, Michael H. Olsen^w, Karl Heinz Rahn^x, Josep Redon^y, José Rodicio^z, Luis Ruilope^{a1}, Roland E. Schmieder^{a2}, Harry A.J. Struijker-Boudier^{a3}, Pieter A. van Zwieten^{a4}, Margus Viigimaa^{a5} and Alberto Zanchetti^{a6}

Valoración del daño orgánico subclínico

Valoración del daño orgánico subclínico (1)

- En HTA la valoración del riesgo CV global es importante para optimizar el tratamiento
- Esta valoración debe incluir la investigación del daño orgánico subclínico
- Pueden considerarse diversos procedimientos para medir este daño:

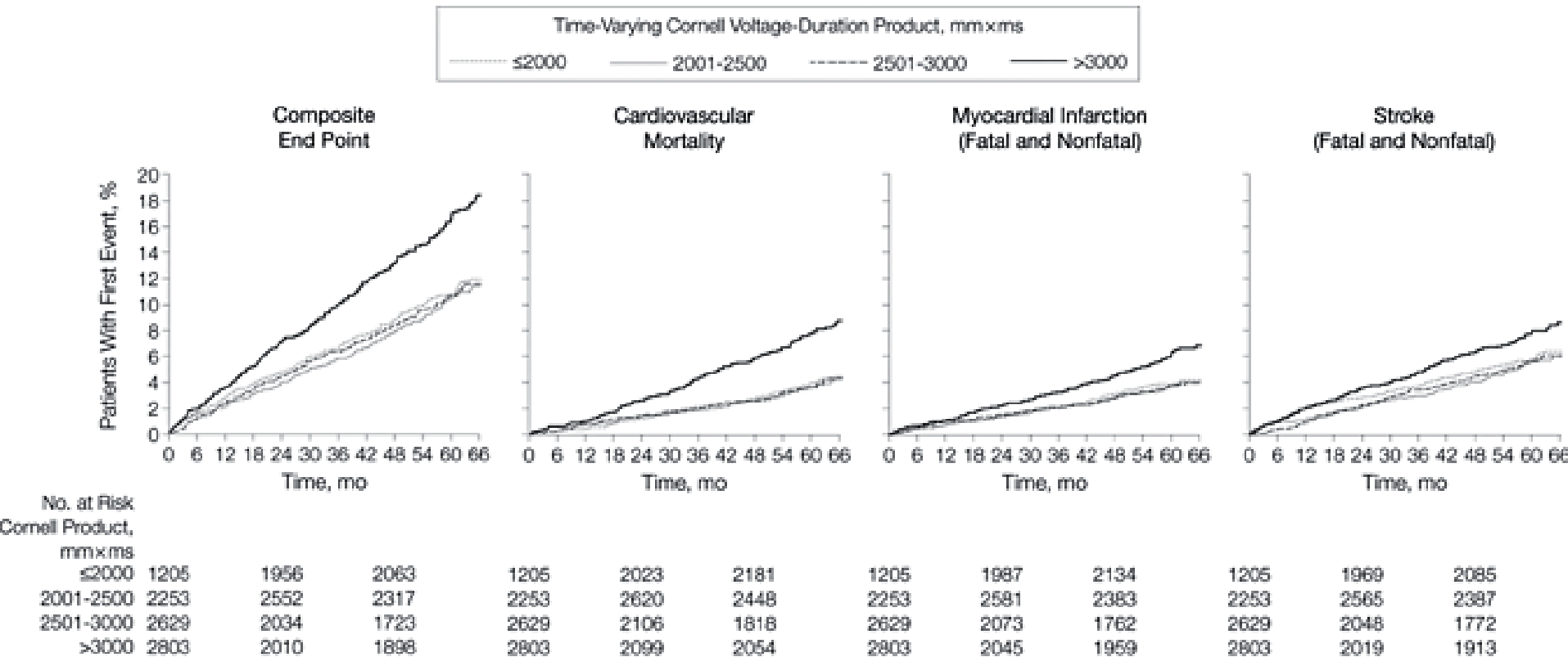
Accesibilidad y valor predictivo de algunos marcadores de daño orgánico

Markers	CV predictive value	Availability	Cost
Electrocardiography	++	++++	+
Echocardiography	+++	+++	++
Carotid Intima-Media Thickness	+++	+++	++
Arterial stiffness (Pulse wave velocity)	+++	+	++
Ankle-Brachial index	++	++	+
Coronary calcium content	+	+	++++
Cardiac/Vascular tissue composition	?	+	++
Circulatory collagen markers	?	+	++
Endothelial dysfunction	++	+	+++
Cerebral lacunae/White matter lesions	?	++	++++
Est. Glomerular Filtration Rate or Creatinine Clearance	+++	++++	+
Microalbuminuria	+++	++++	+

Valoración del daño orgánico subclínico (2)

- Debido a su simplicidad, disponibilidad y costes limitados, las determinaciones de excreción urinaria de albúmina (incluyendo la microalbuminuria), el cálculo del filtrado glomerular y el ECG están indicados para ser usados rutinariamente
- Esta valoración del daño subclínico debe efectuarse tanto al principio como durante el seguimiento

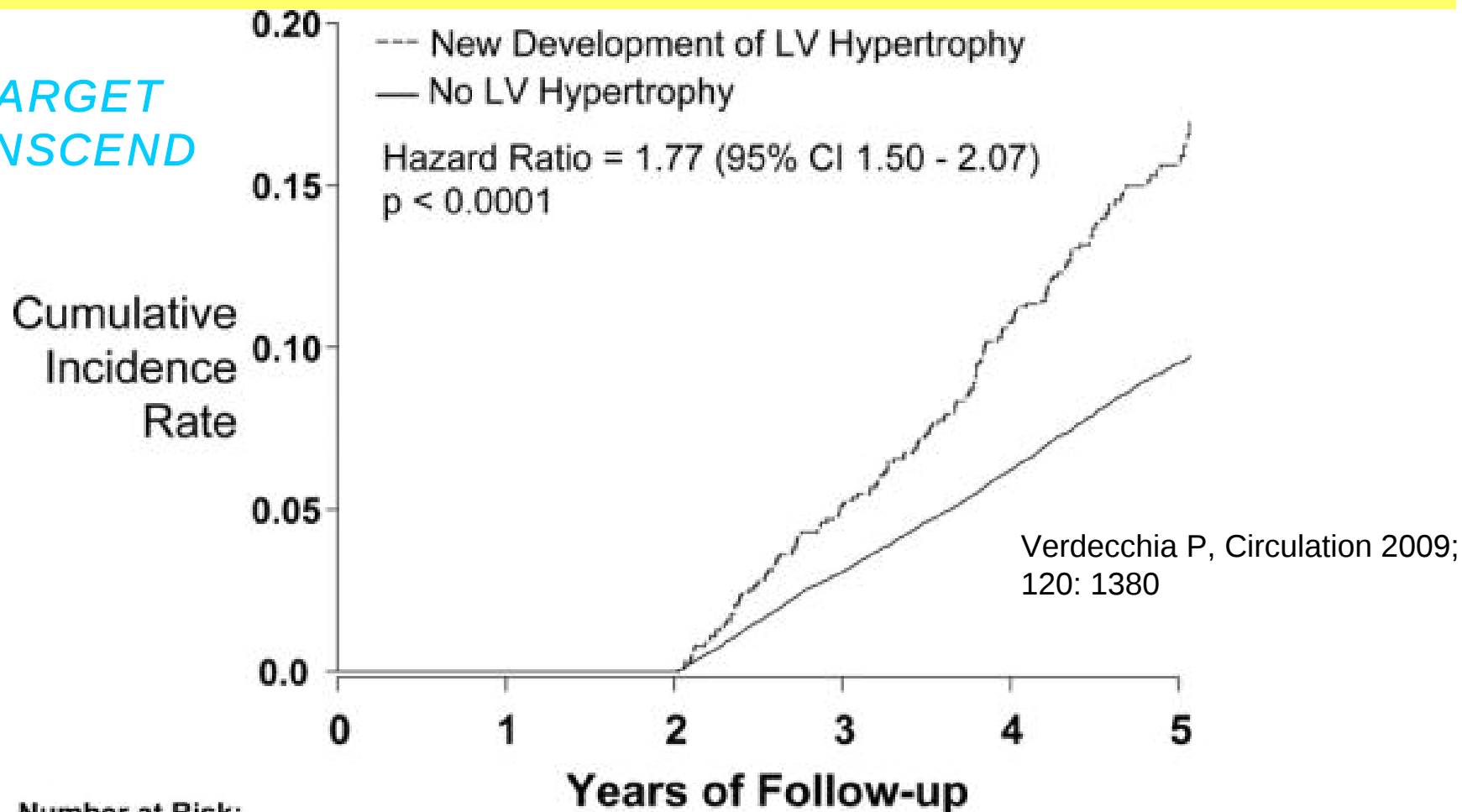
Estudio LIFE: Tasa de eventos CV finales compuestos en función de los cambios en el tiempo del producto de Cornell



Okin, P. M. et al. JAMA 2004;292:2343-2349.

Probabilidad acumulada de presentar un primer evento en pacientes con o sin nueva aparición de HVI

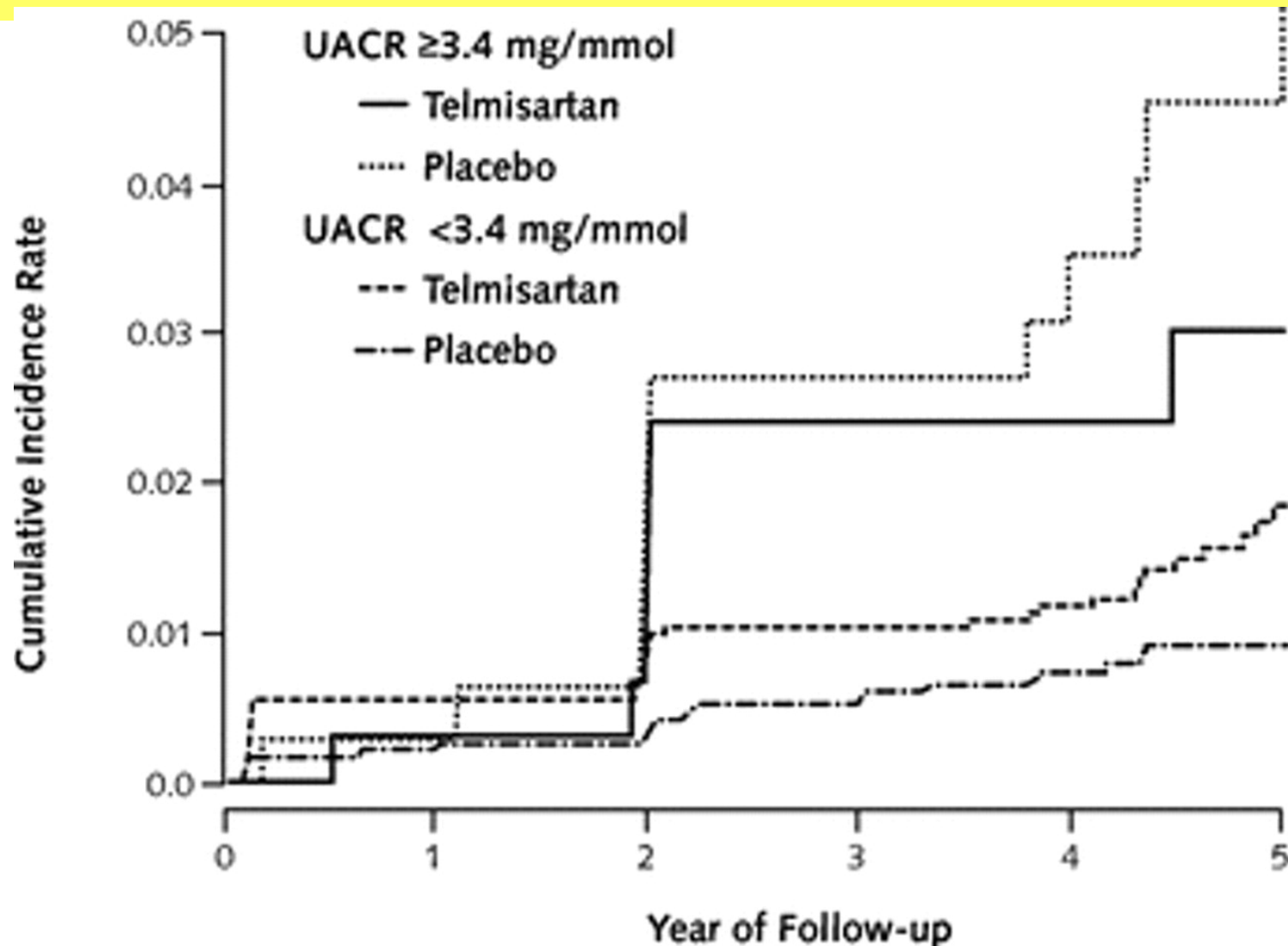
ONTARGET
TRANSCEND



Number at Risk:

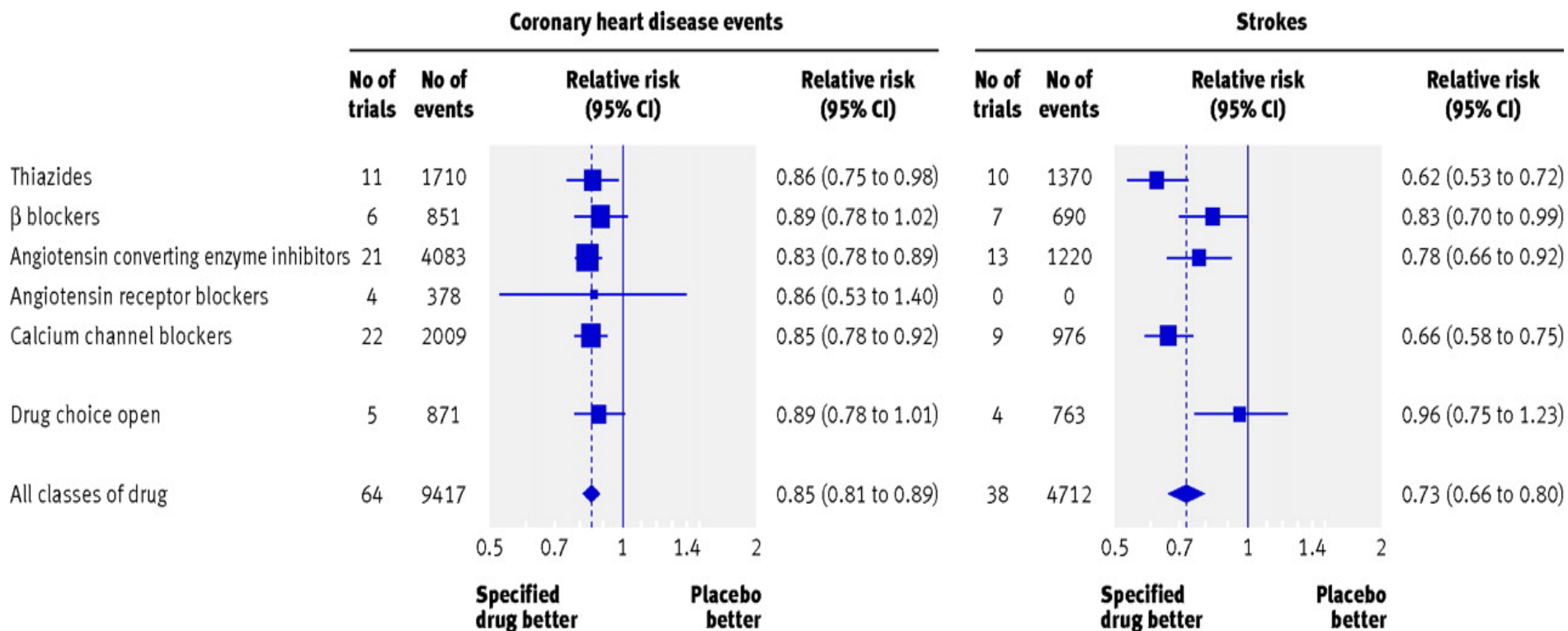
No LV hypertrophy	22365	22365	22365	21501	20223	5462
New development of LV hypertrophy	1030	1030	1030	966	913	330

Estudio Trascend: Curvas acumulativas del objetivo renal compuesto según la tasa basal de microalbuminuria

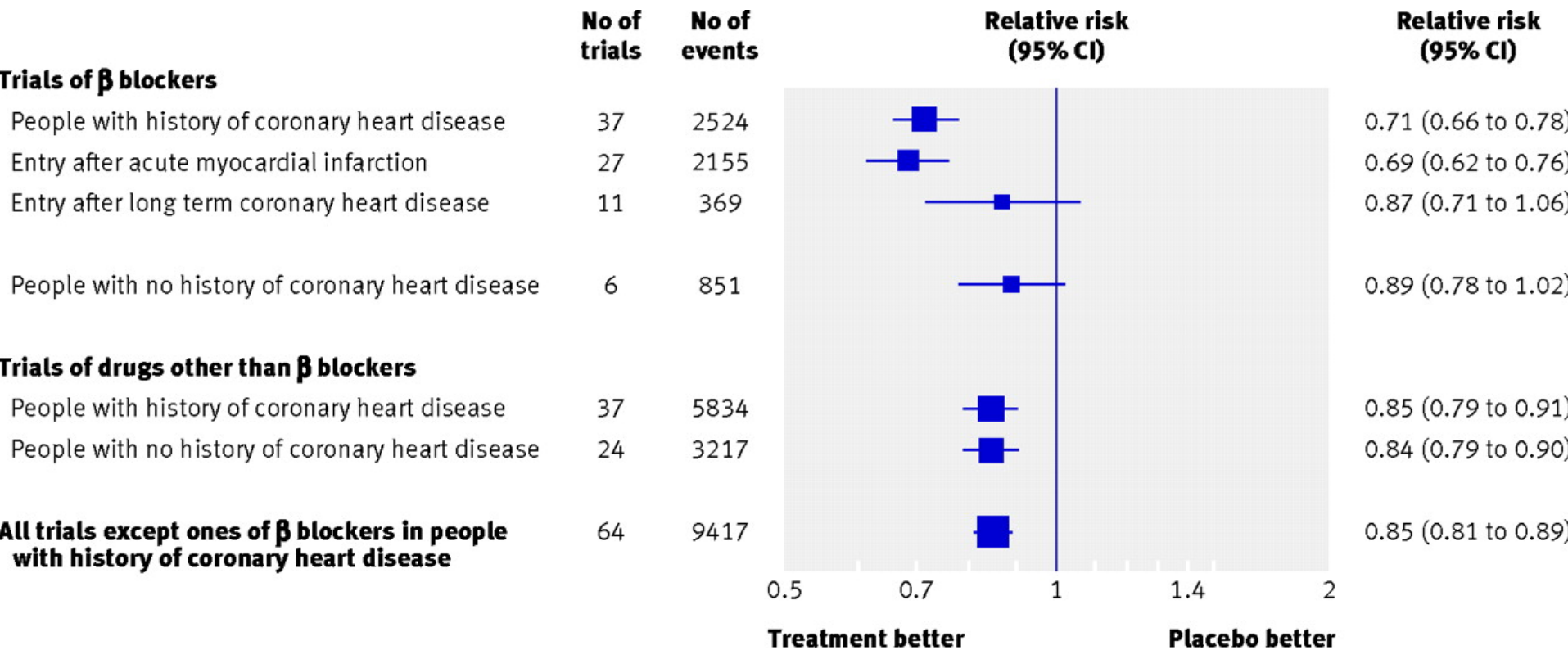


¿Hay diferencias entre fármacos
en protección orgánica?

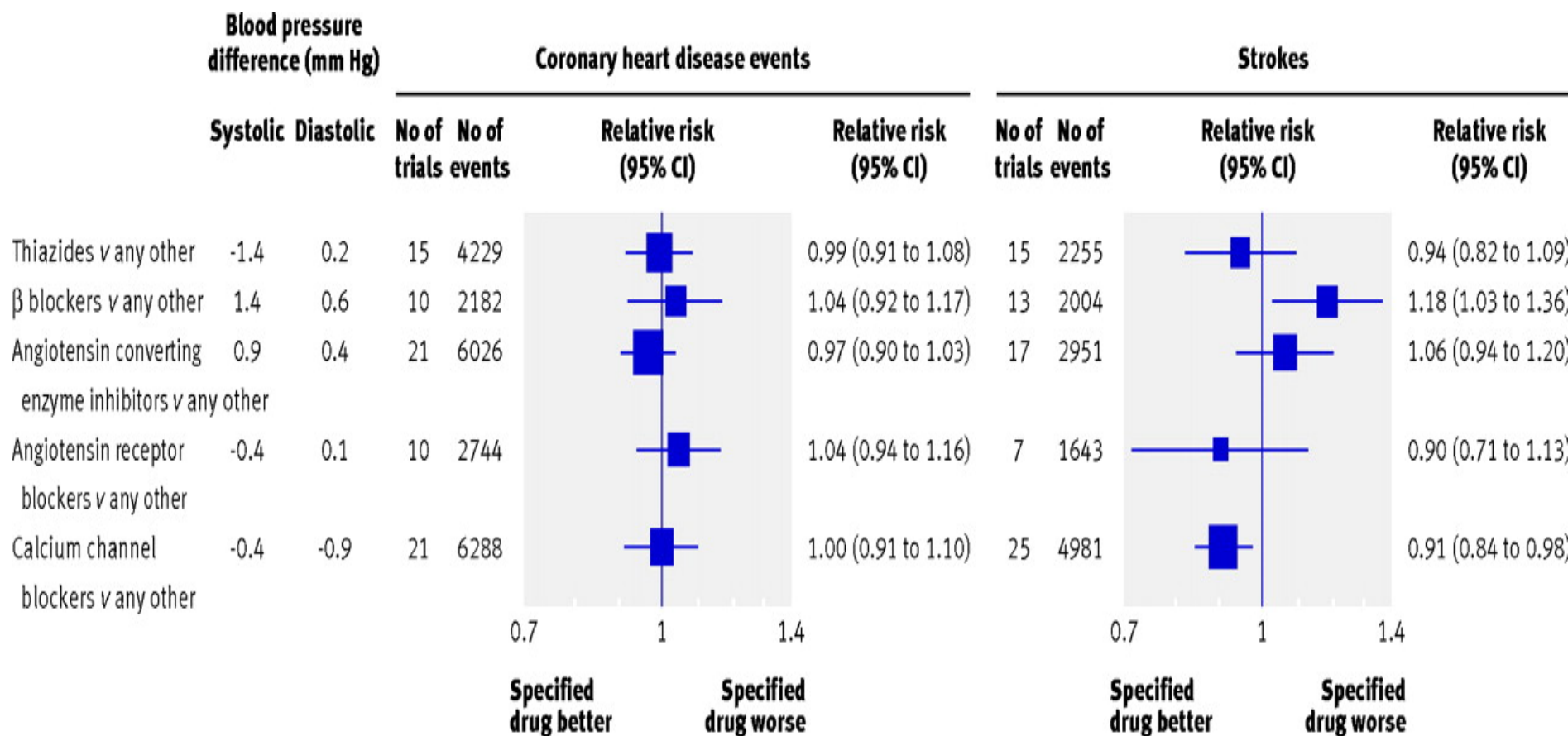
Riesgo relativo de enfermedad coronaria y AVC en estudios con monoterapia y en función del tipo de fármaco utilizado (excluyendo enfermedad coronaria en pacientes tratados con BB y con historia de enfermedad coronaria previa)



Riesgo relativo de enfermedad coronaria en estudios con monoterapia y en función del tipo de fármaco utilizado (BB y otros), existencia de enfermedad coronaria, y presencia de IAM al ingreso



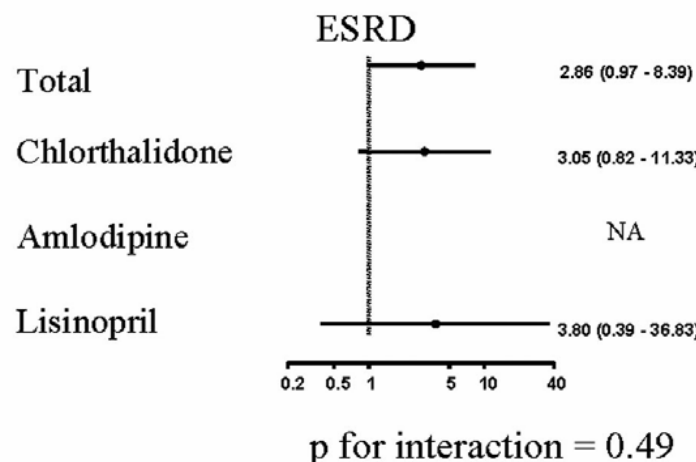
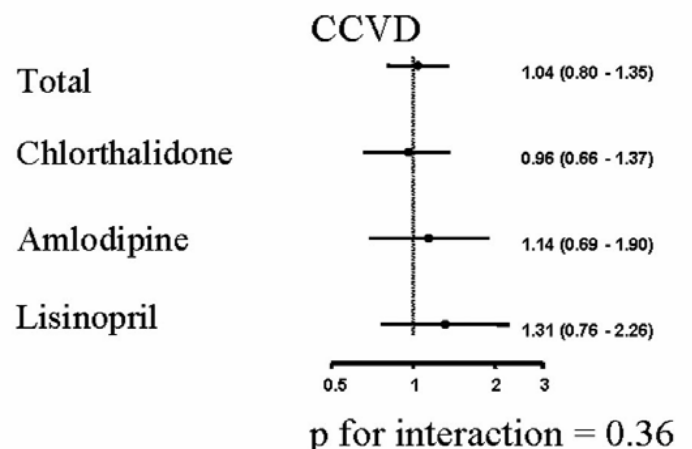
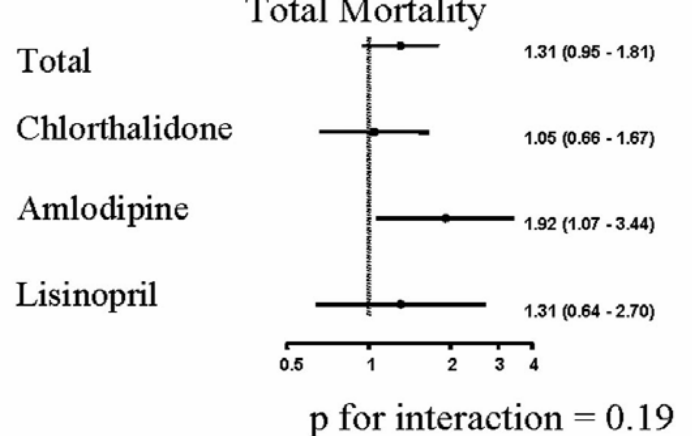
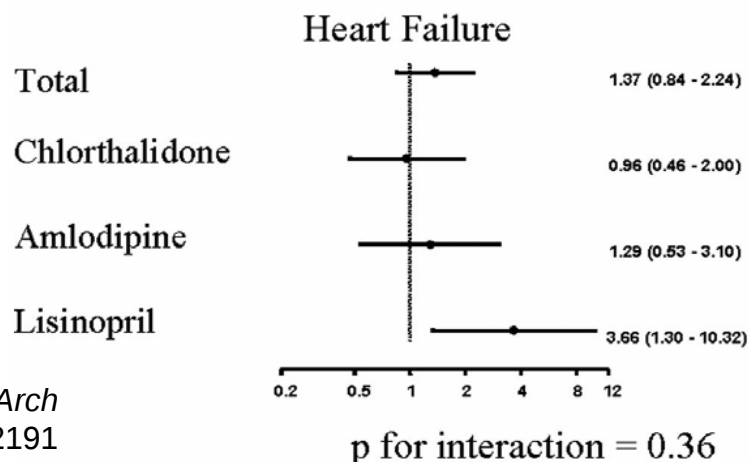
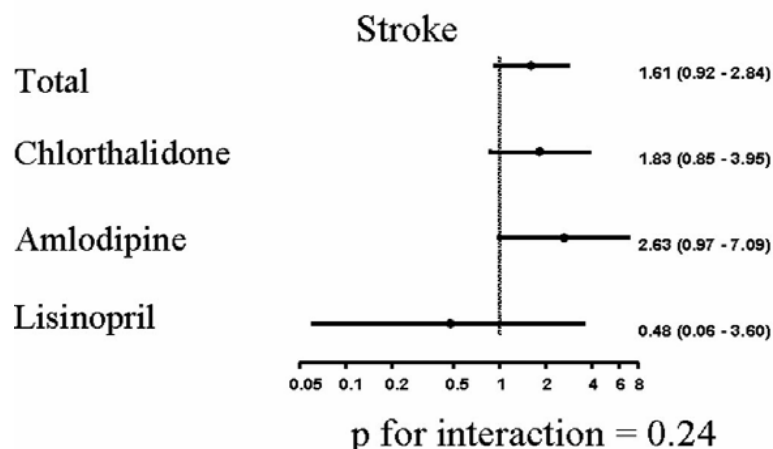
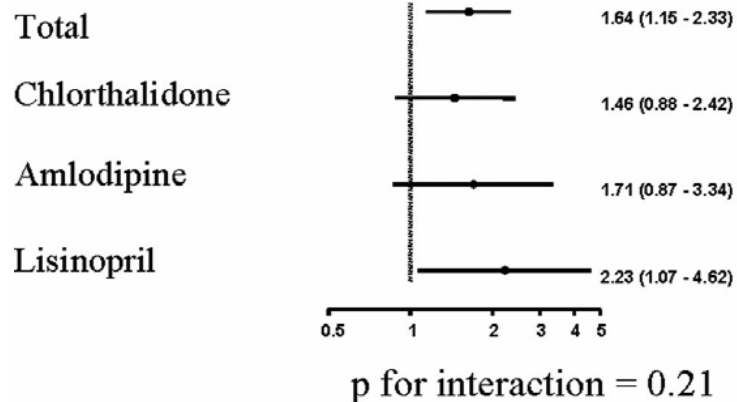
Riesgo relativo de enfermedad coronaria y AVC en 46 estudios clínicos entre fármacos comparando cada uno de las cinco clases de antihipertensivos con cualquier otro grupo terapéutico (excluyendo la enf. Coronaria en ensayos con BB e historia previa de enfermedad coronaria).



¿Hay diferencias entre fármacos en protección orgánica?

- No hay evidencia de que las principales familias de antihipertensivos (D, BB, CA, IECA, ARAII) difieran en protección orgánica, con la excepción del beneficio superior de los BB en el post-infarto a medio plazo
- No hay duda de que los BB y D tienen efectos metabólicos negativos, pero la importancia de este efecto es controvertido
- El % de pacientes respondedores a monoterapia es limitado

Riesgo de eventos a los 2 años en pacientes que desarrollan DM y que estaban libres de DM al inicio

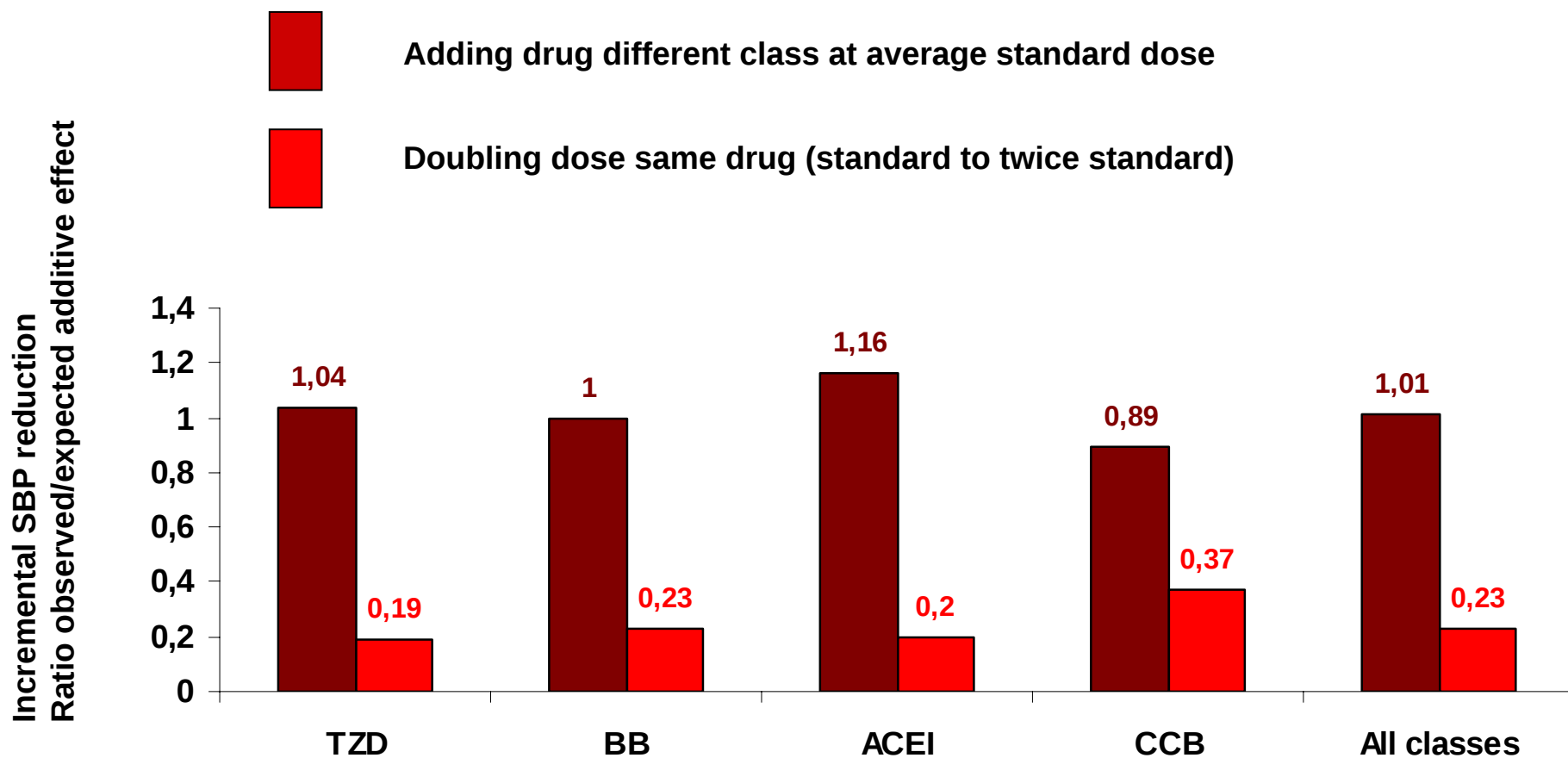


Tratamiento en combinación

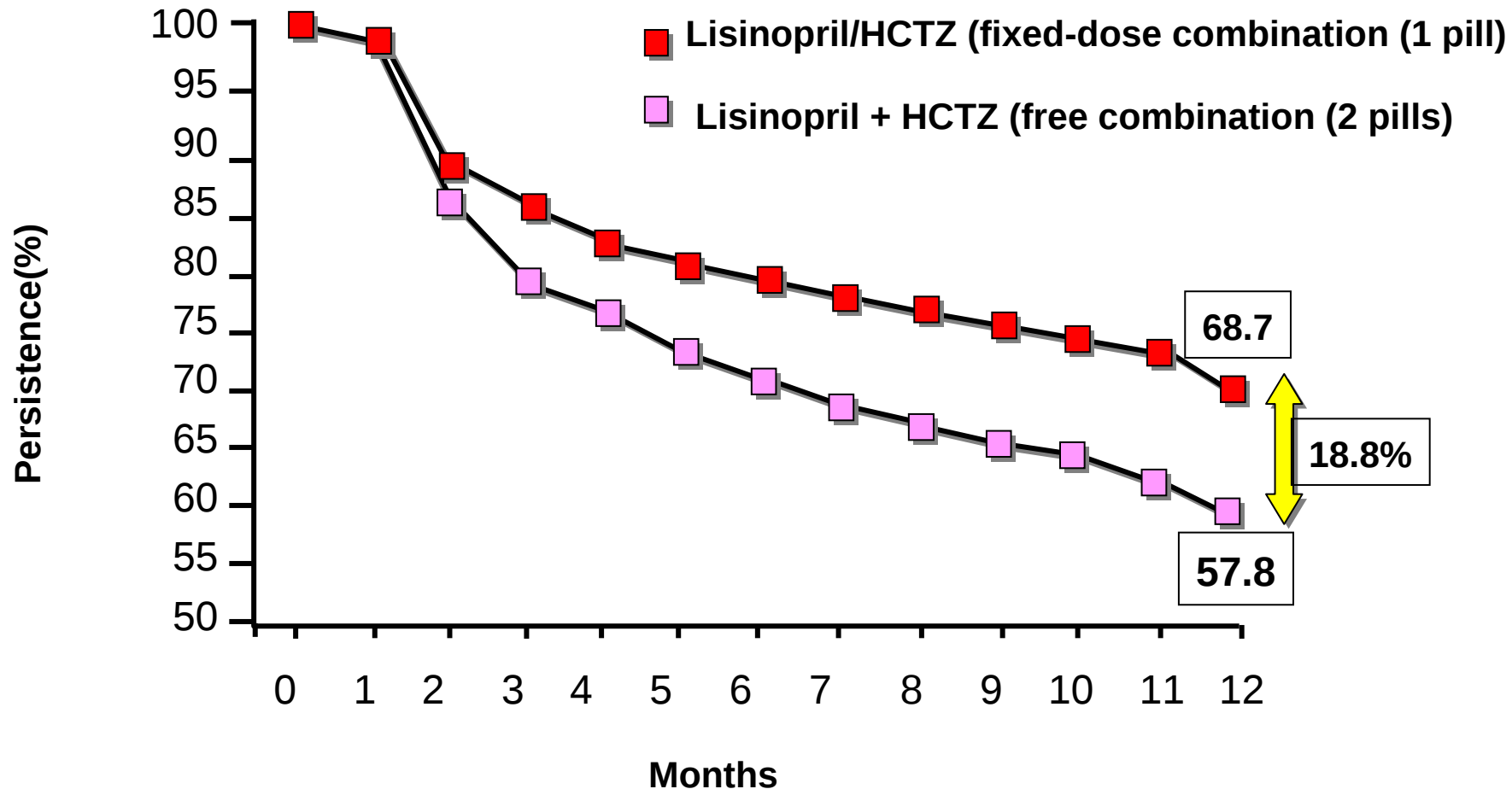
Tratamiento en combinación

- La inmensa mayoría de hipertensos requieren la combinación de al menos 2 fármacos
- La estrategia combinatoria parece la más recomendable
- En caso de usarse, las combinaciones fijas son recomendables
- Diversas combinaciones son posibles
- La combinación de D con BB debería evitarse en pacientes con riesgo de enfermedad metabólica

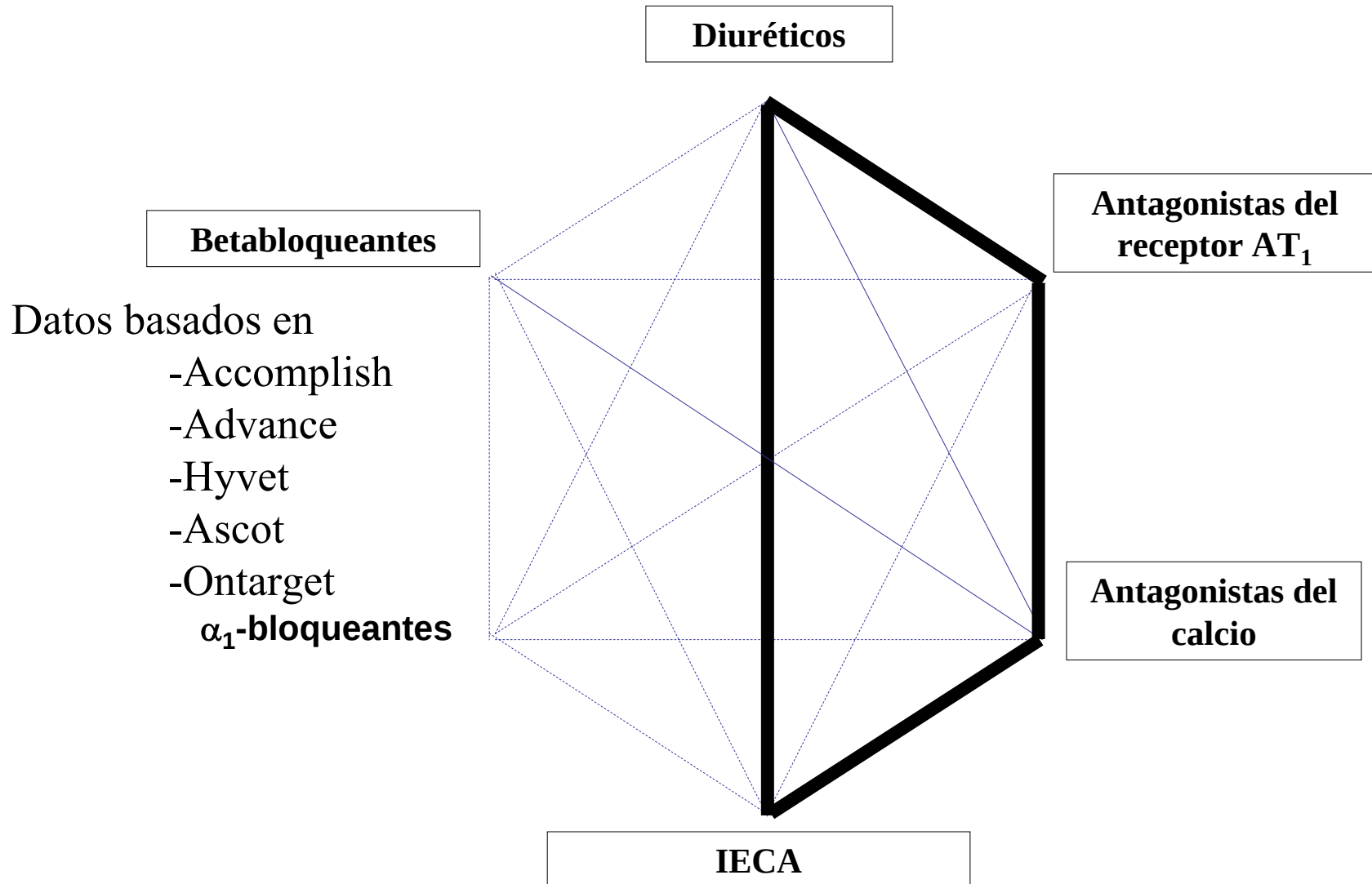
Estrategia combinatoria versus estrategia por incremento de dosis



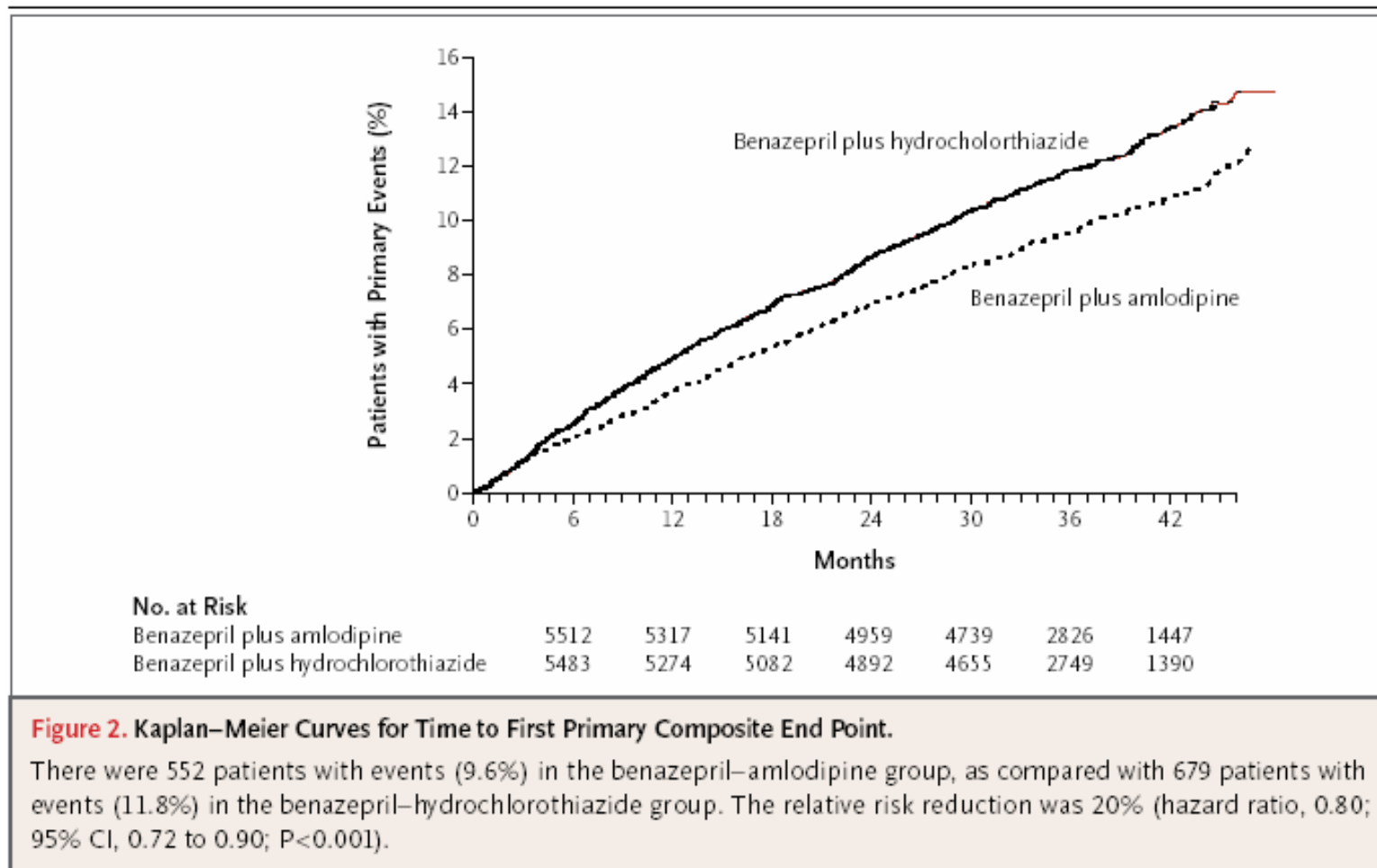
Combinaciones fijas favorecen el cumplimiento



Combinaciones posibles entre clases de medicamentos antihipertensivos

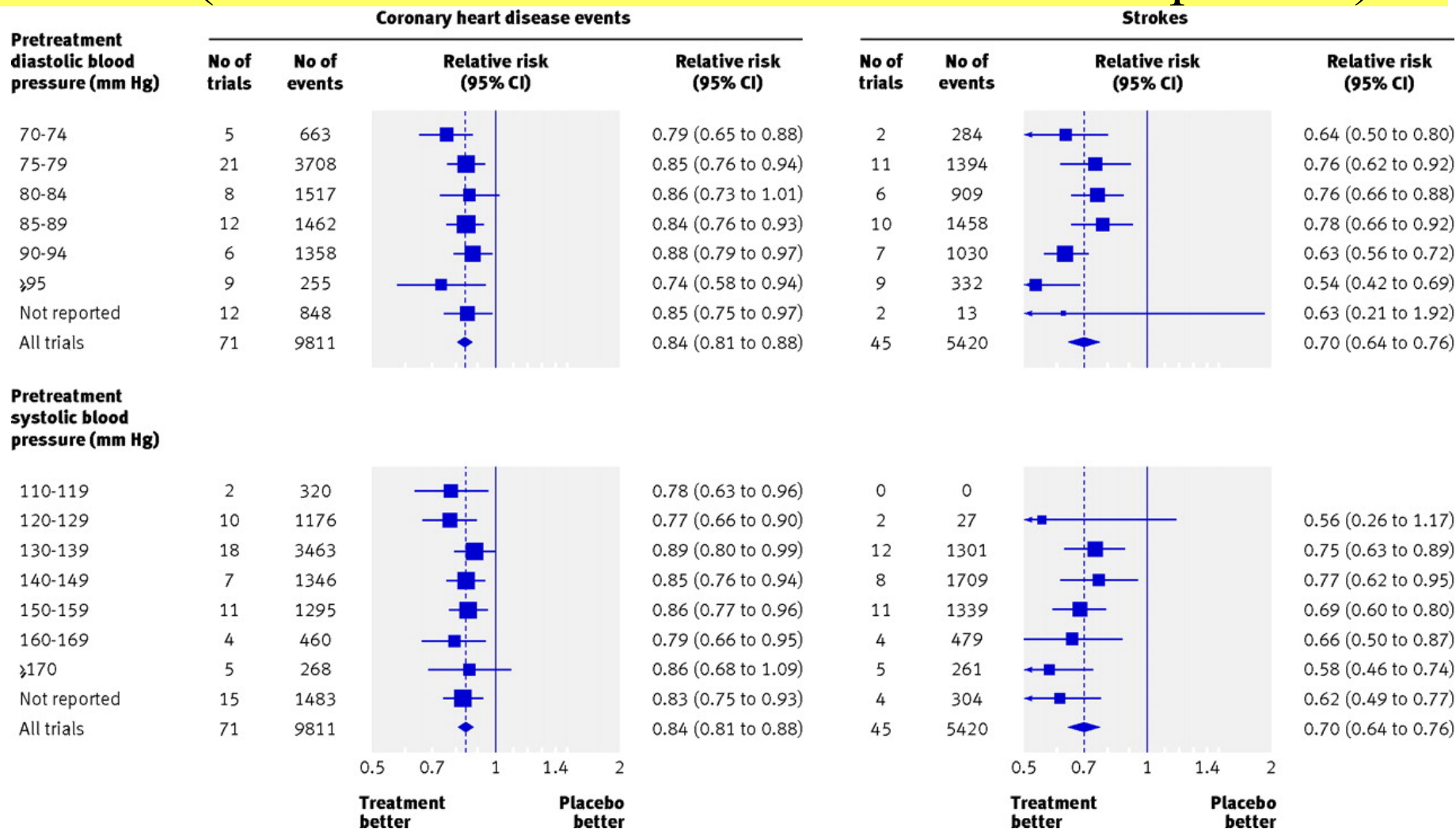


Combinación fija de amlodipino con un inhibidor del SRA: eficacia en la prevención del riesgo CV



¿Existen diferencias en función de la PA inicial?

Riesgo relativo de enfermedad coronaria y AVC en estudios clínicos de acuerdo a los valores pre-tratamiento de PAS y PAD (considerados como las cifras de PA con placebo)



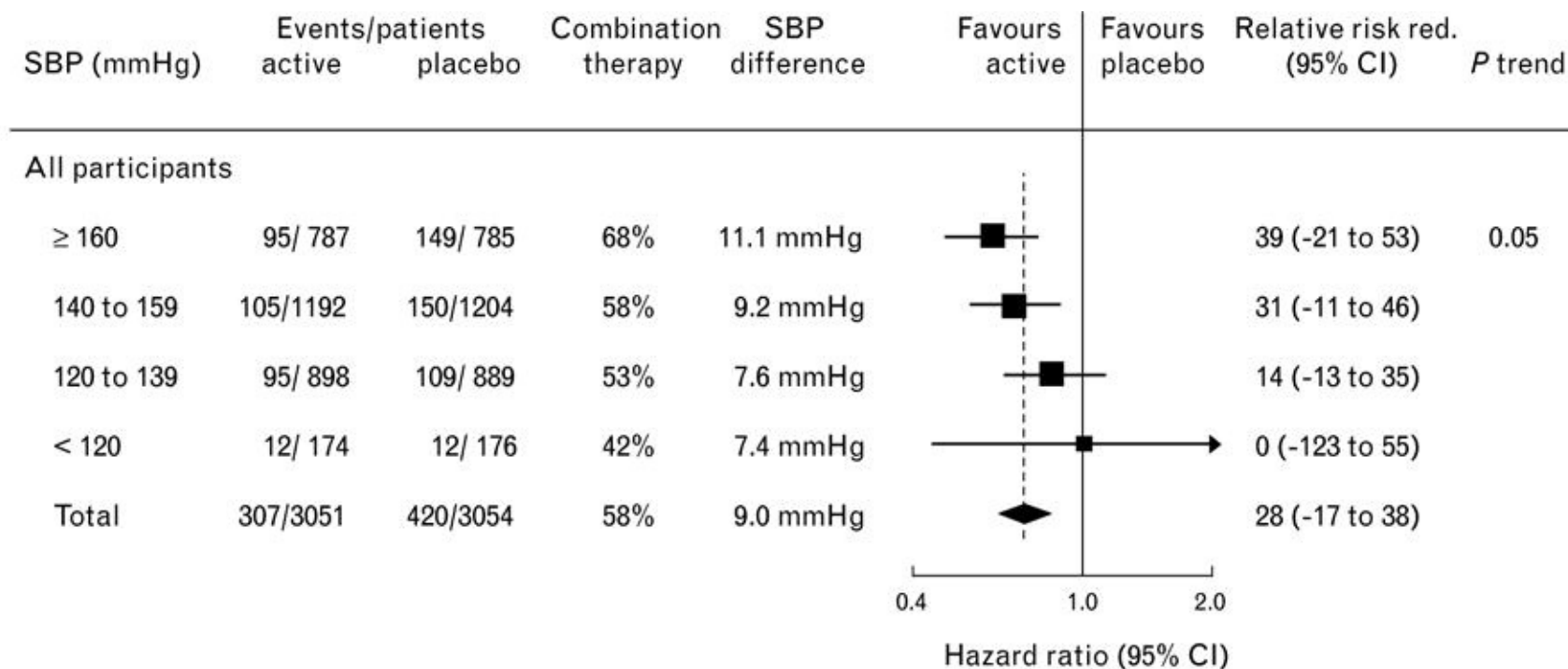
Conclusiones según Law et al.

- Los beneficios que tienen los fármacos hipotensores sobre el riesgo de enfermedad se basan en gran parte (o enteramente) en la propia reducción de PA, con alguna excepción puntual como el efecto especial de los β -bloqueantes en sujetos que han padecido un IAM reciente.
- La reducción proporcional en eventos coronarios y cerebrovasculares observada con la disminución de PA (aproximadamente una reducción a la mitad de eventos por cada 10 mm Hg de descenso de PAD), es la misma en sujetos con historia de enfermedad vascular y en aquellos sin ella, y tanto en sujetos con HTA como en normotensos:
- Existe beneficio de reducir la PA en cualquier sujeto con un riesgo CV “suficiente”, cualquiera que sea su PA

...La PA, cuanto más baja,
mejor!!....

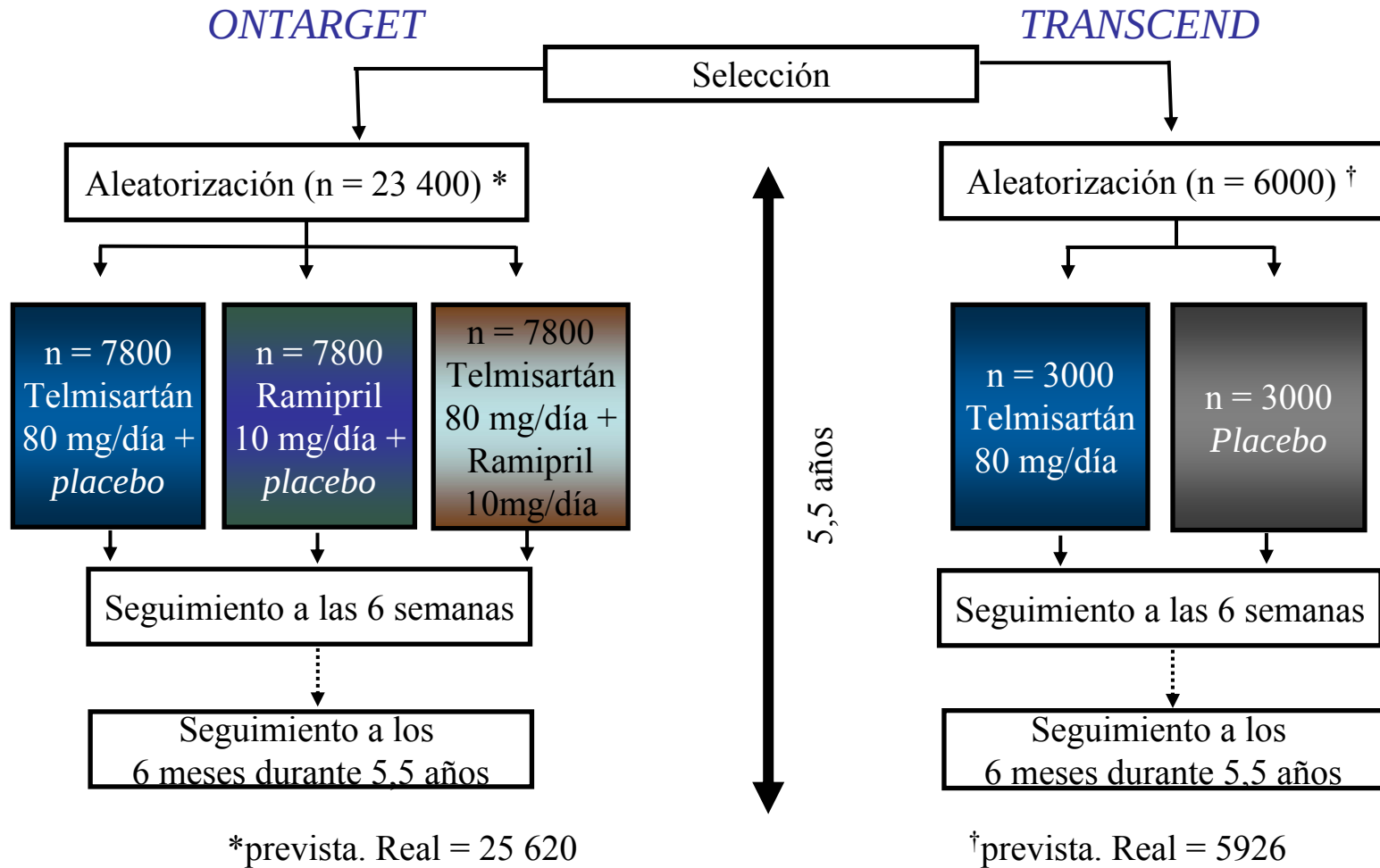
¿...es ello cierto...?

Efecto del tratamiento antihipertensivo comparado con placebo en el estudio PROGRESS (prevención 2ª de ictus) estratificando por PAS basal

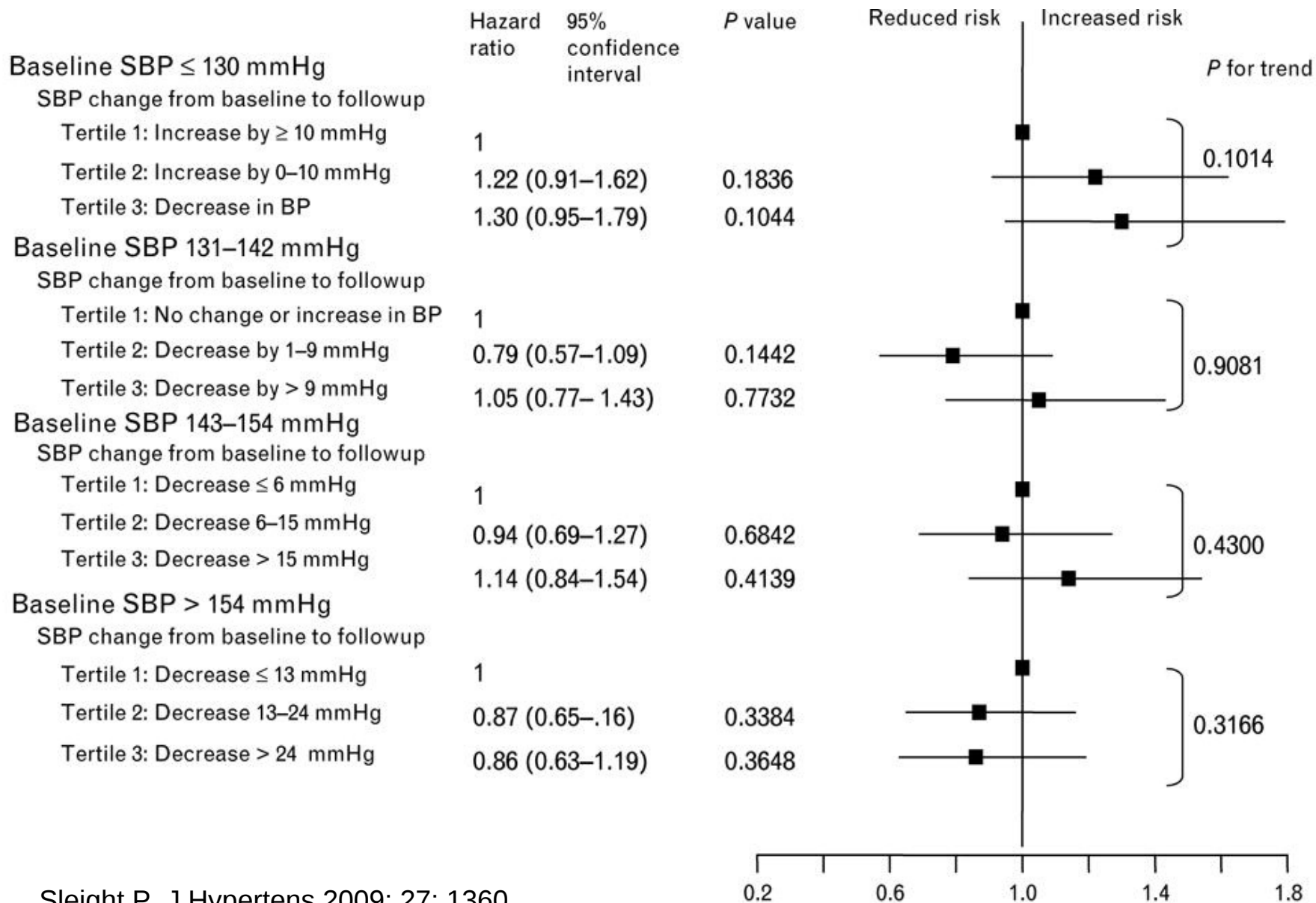


Effects of active antihypertensive treatment as compared to placebo treatment on recurrent stroke in the patients of the PROGRESS trial, stratified on the basis of SBP measured at baseline (irrespective of treatment). Adapted from [45] by courtesy of *Journal of Hypertension*. CI, confidence interval; PROGRESS, Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study; SBP, systolic blood pressure.

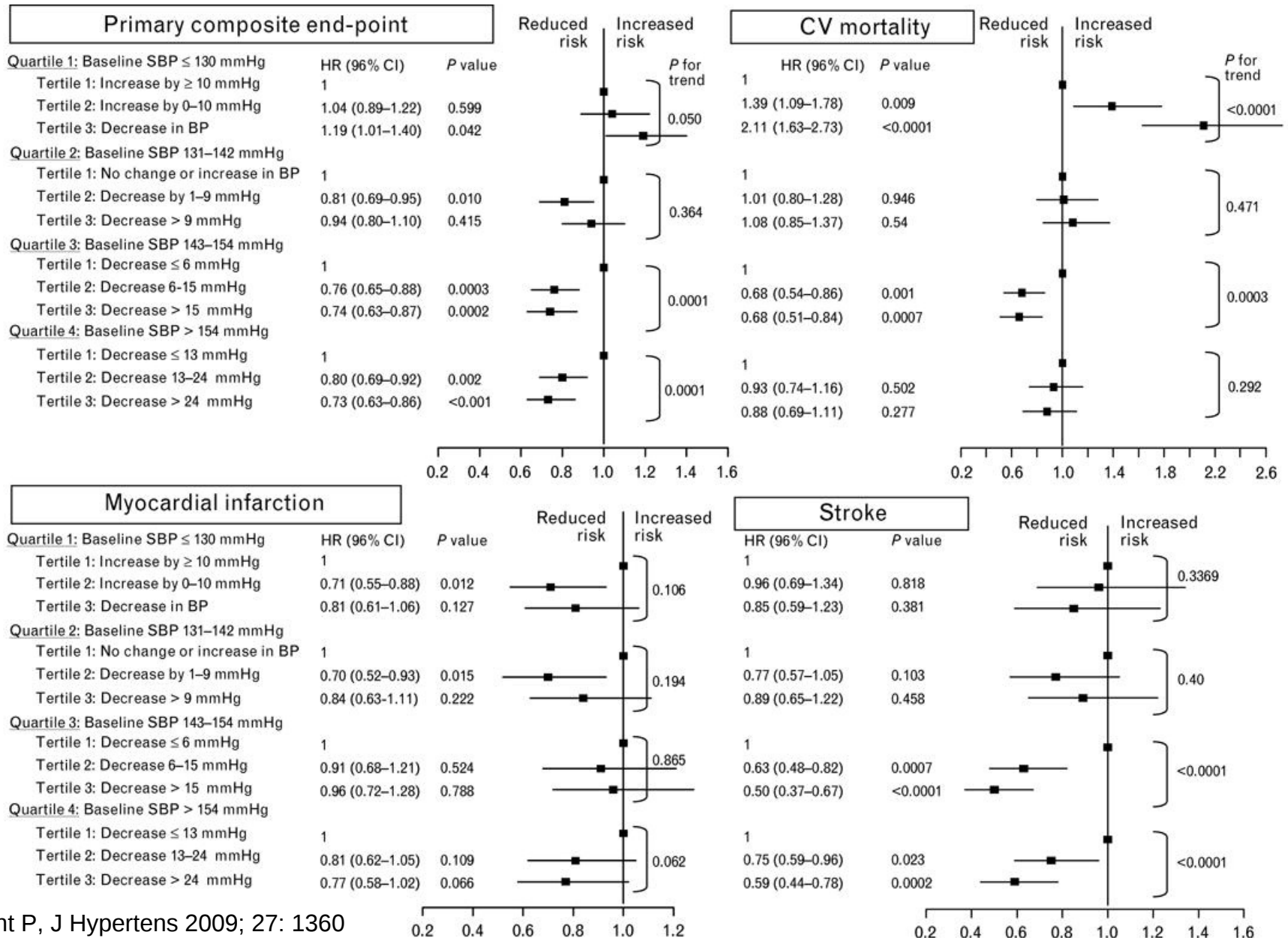
ONTARGET/TRASCEND: Diseño del estudio



ESTUDIO ONTARGET: Relaciones ajustadas entre PAS basal (distribuida en cuartiles) y reducción de PAS (por terciles)

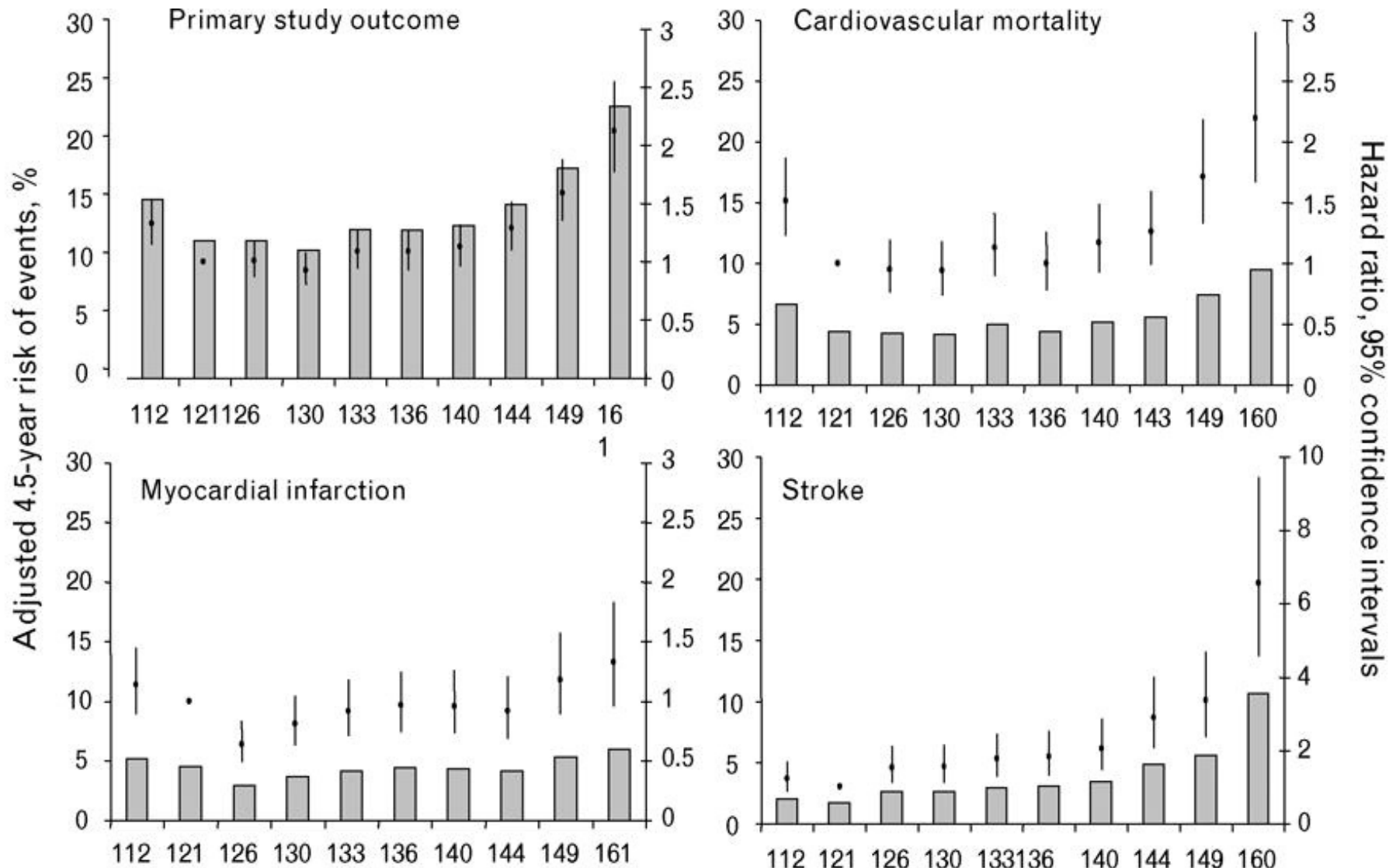


ESTUDIO ONTARGET: Relaciones ajustadas entre PAS basal (distribuida en cuartiles) y reducción de PAS por terciles

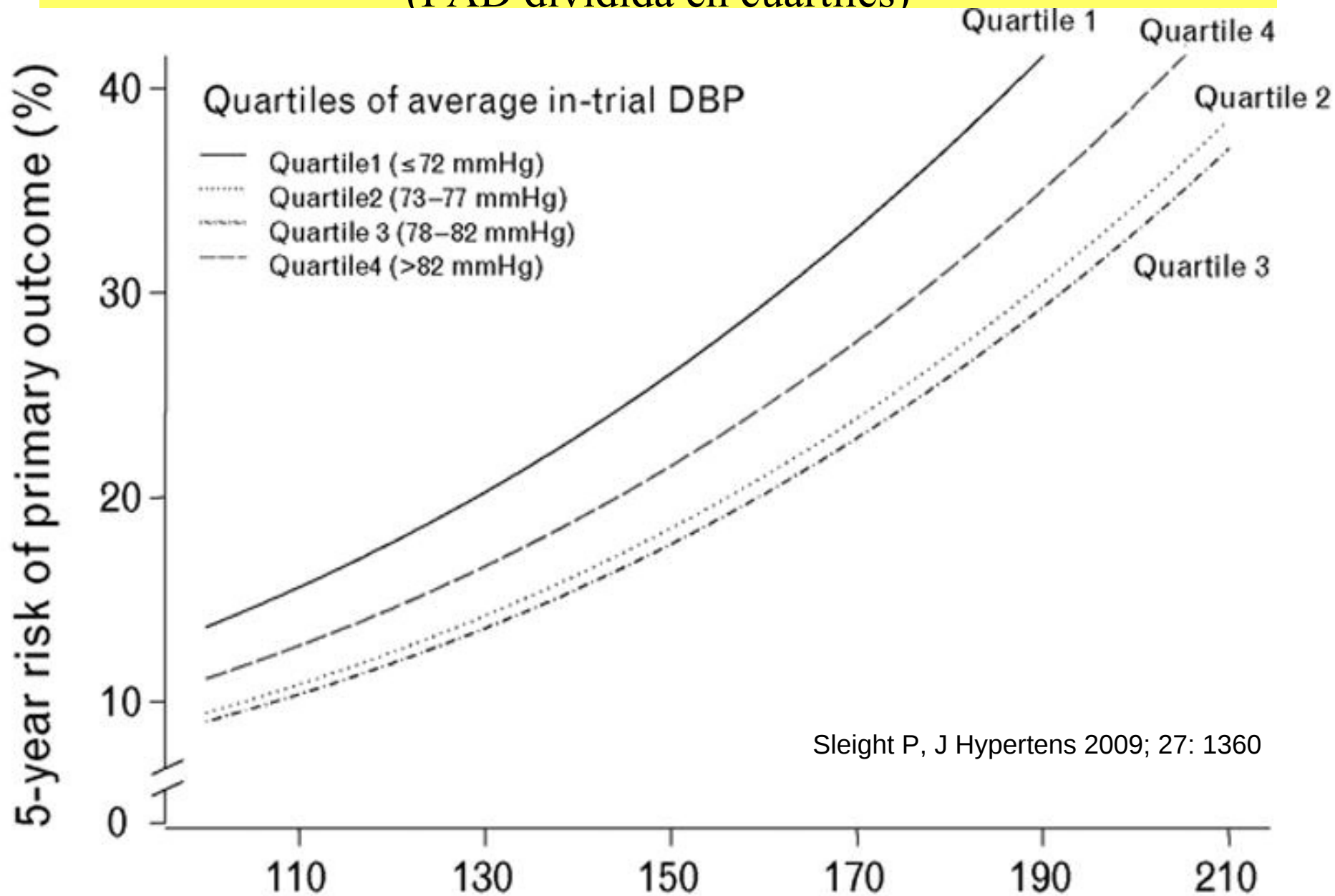


ESTUDIO ONTARGET: Riesgo ajustado de eventos en función de PAS alcanzada (dividida en deciles)

Sleight P, J Hypertens 2009; 27: 1360



Riesgo de eventos a los 5 años en función de la PAD alcanzada (PAD dividida en cuartiles)



Objetivos de Presión Arterial a Alcanzar y Mantener: ¿si?

Objetivo General del Tratamiento Antihipertensivo

PA < 140/90 mmHg

Pacientes < de 55 años (intentar alcanzar la PA óptima)

PA < 120/80 mmHg

Pacientes de alto riesgo, con Diabetes o Enfermedad Clínica

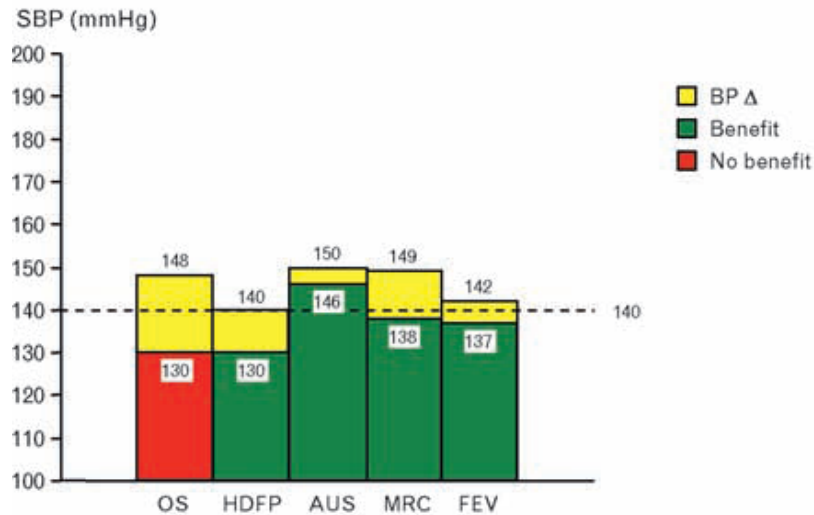
PA < 130/80 mmHg

En pacientes con IR y proteinuria > 1g/24h

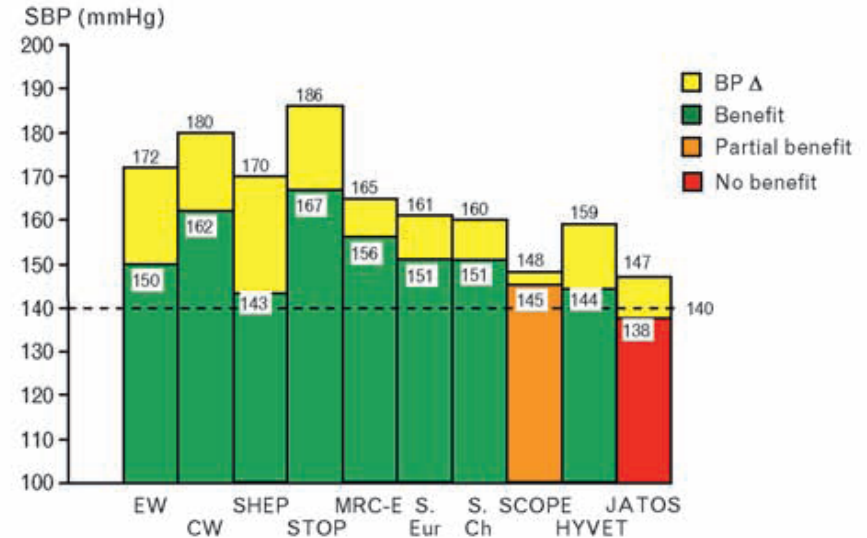
PA < 125/75 mmHg

Beneficios según PA alcanzada por subgrupos de patología

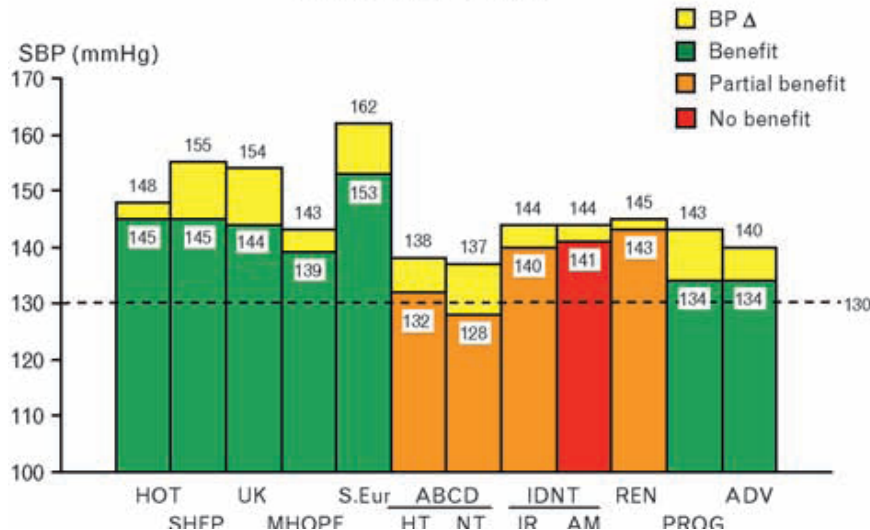
'Uncomplicated' Hypertension



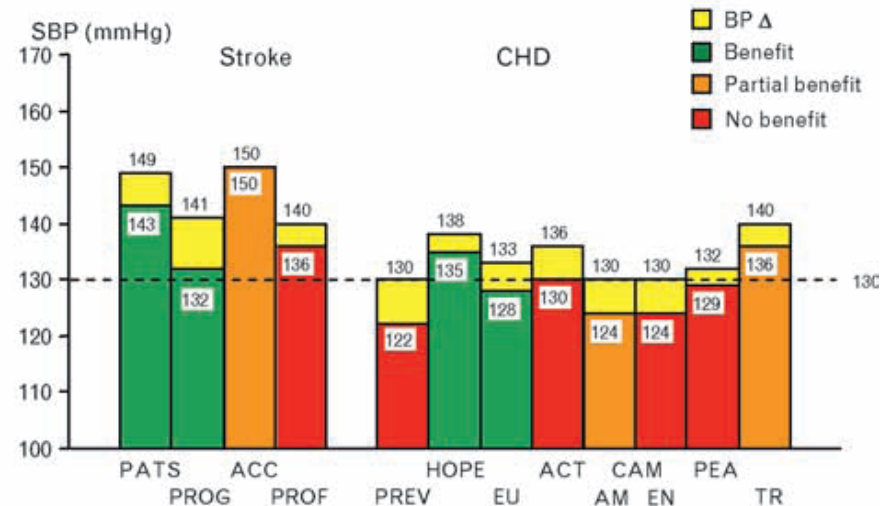
Elderly



Diabetes mellitus

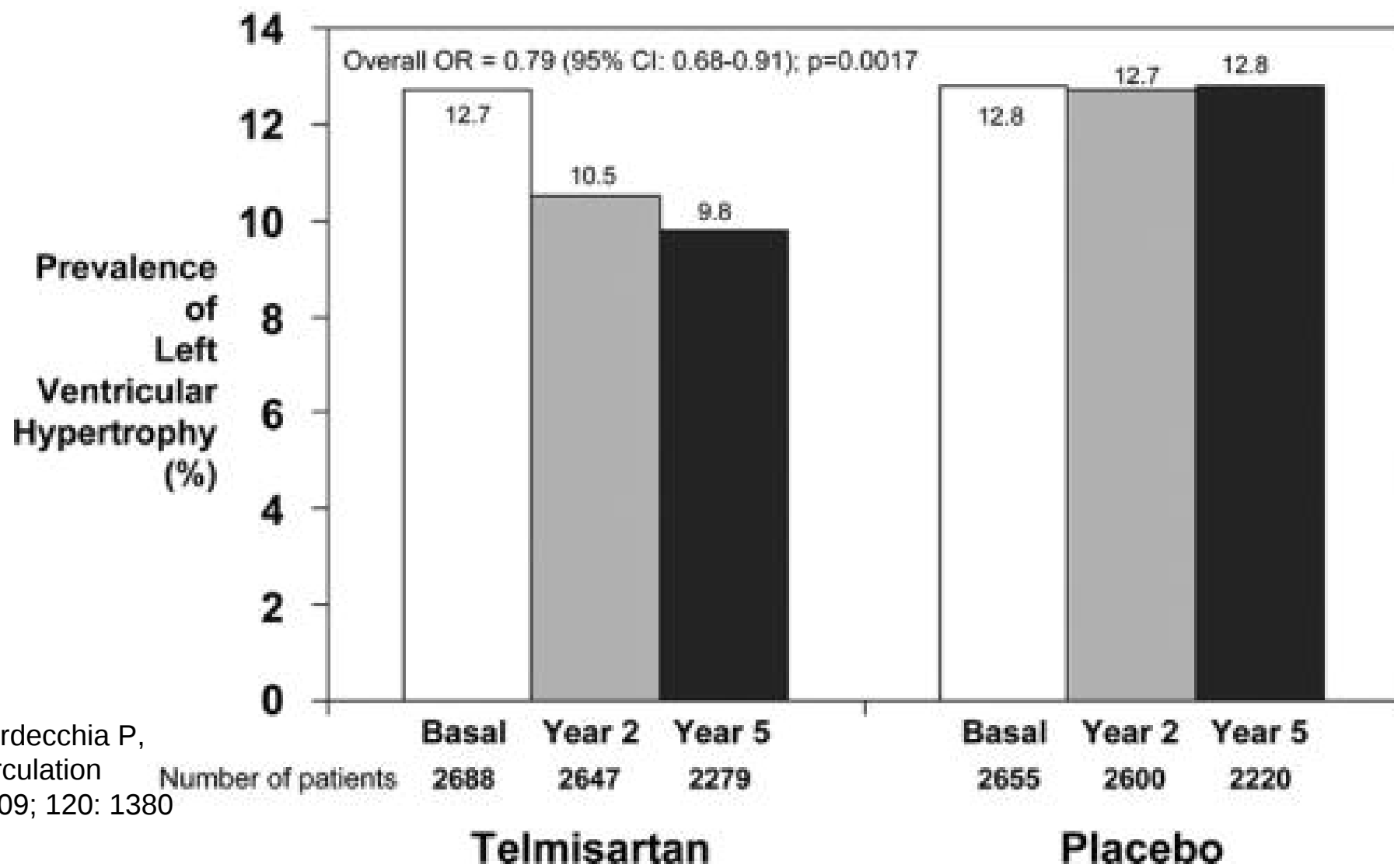


Previous cardiovascular disease

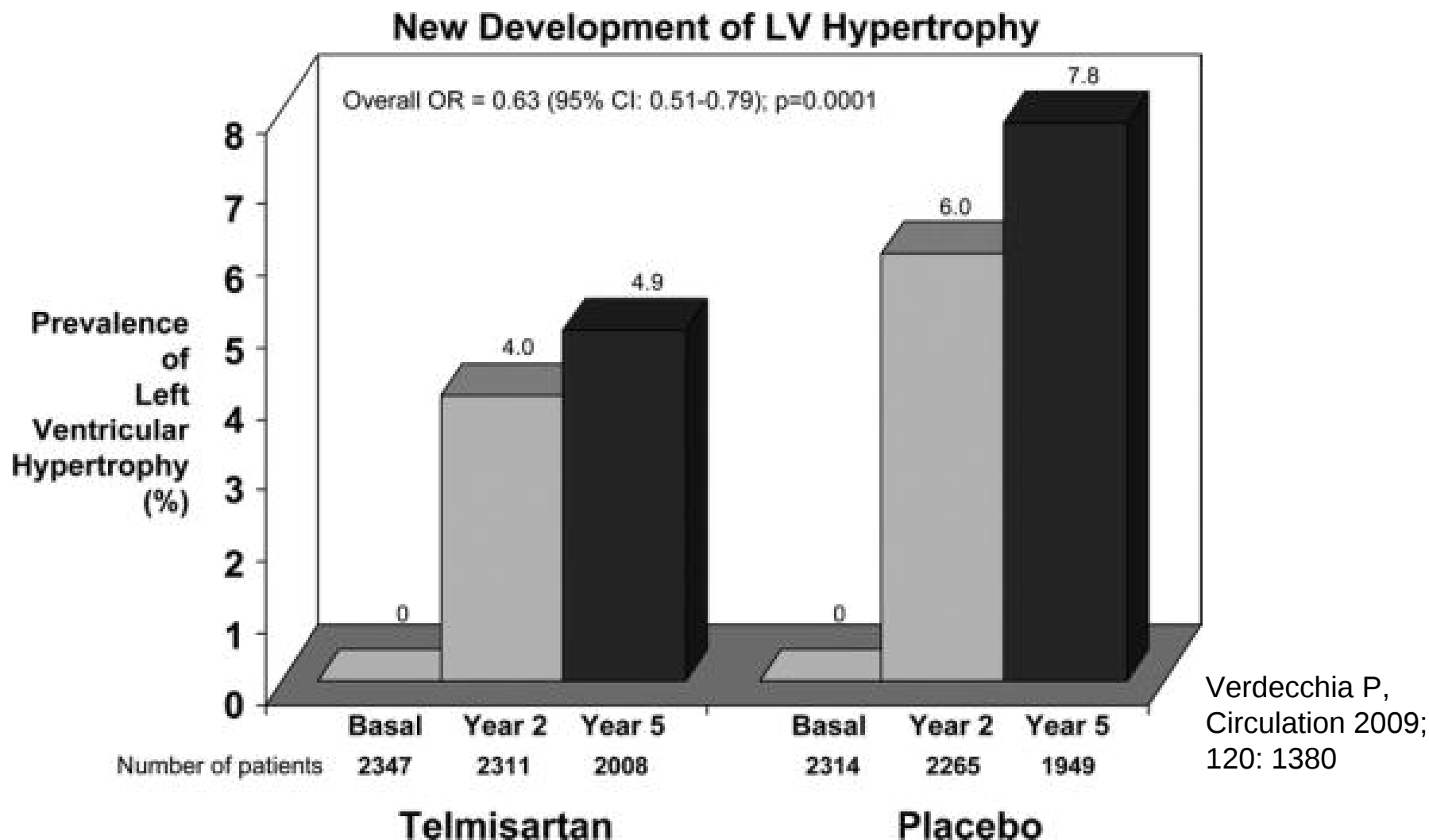


Y ahora qué hacemos:
¿nos olvidamos de las
recomendaciones de las guías?

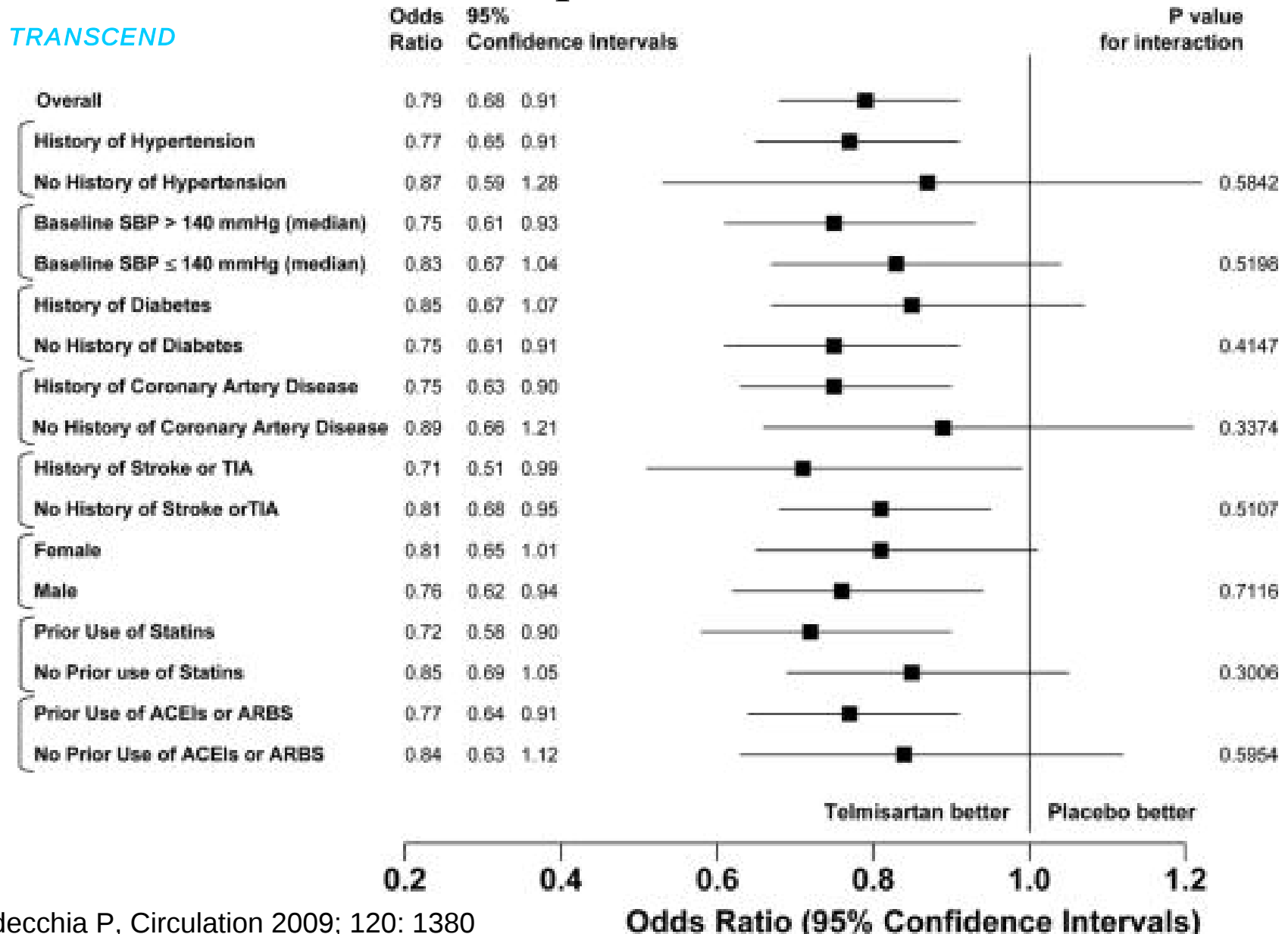
Prevalencia de HVI por grupos de tratamiento y según tiempo de seguimiento



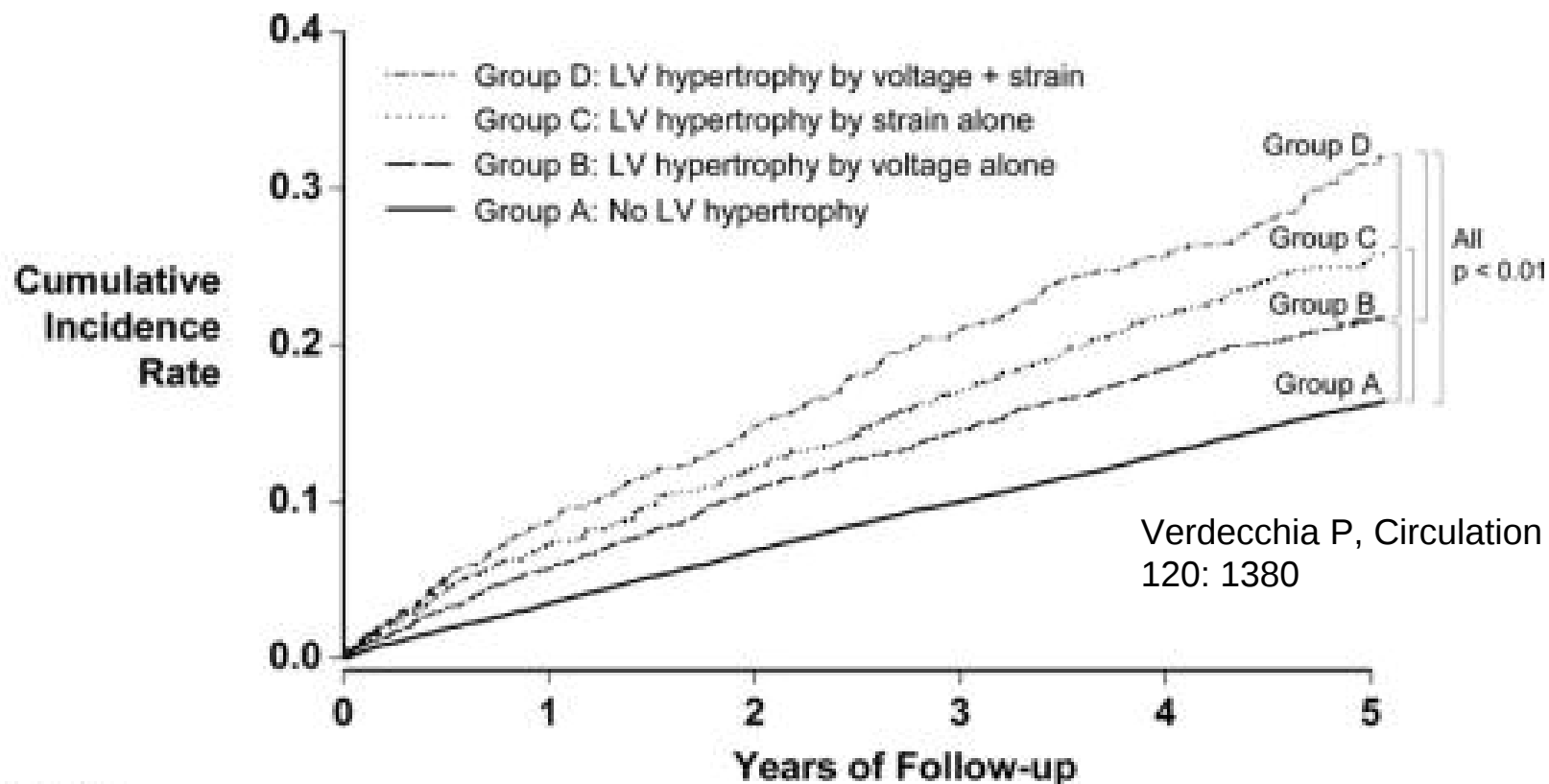
Aparición de HVI a los 2 y 5 años en pacientes aleatorizados a telmisartan o placebo



Probabilidad de HVI en función de subgrupos pre-especificados



Probabilidad de aparición del primer evento en función de presencia o no de HVI

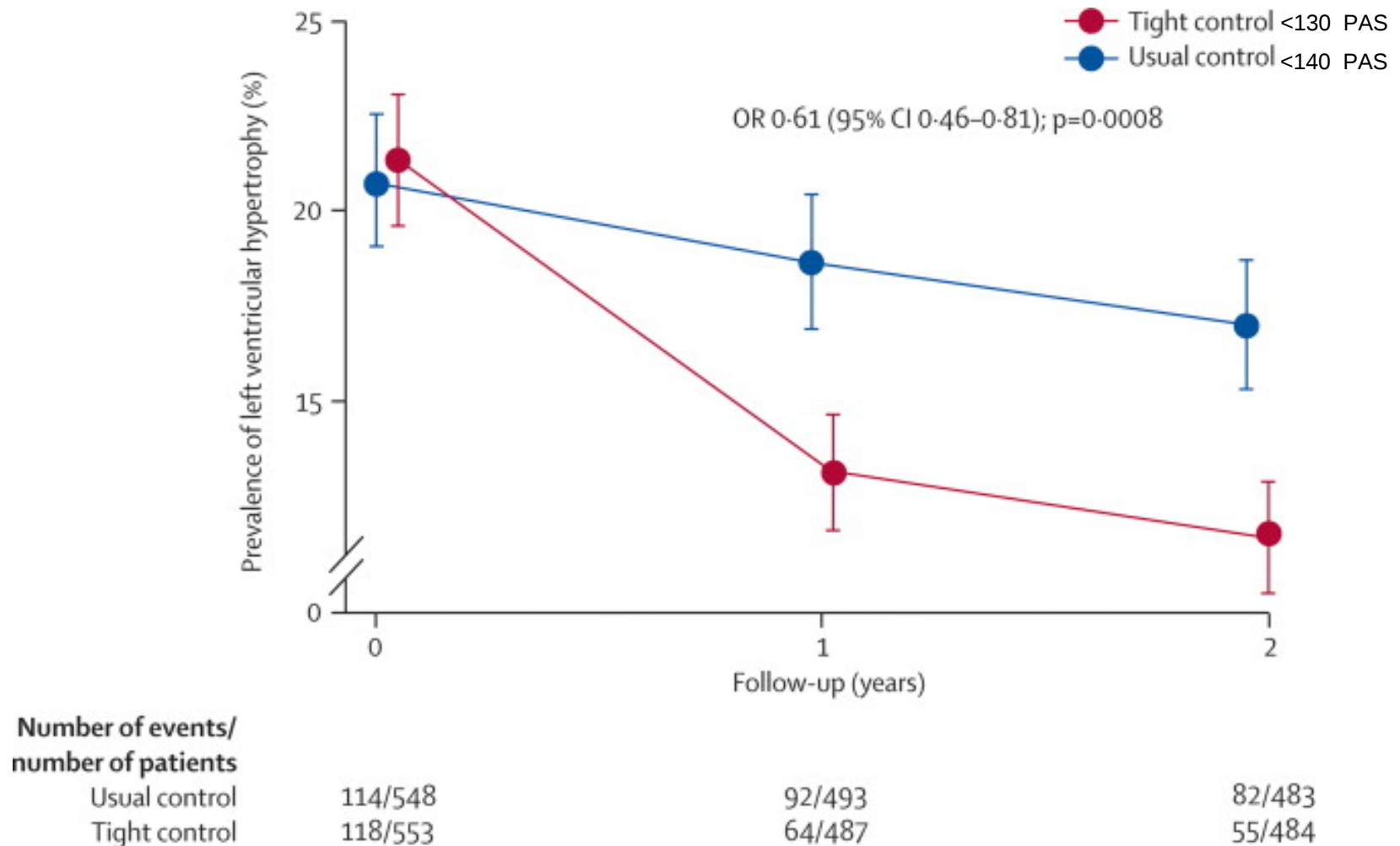


Verdecchia P, Circulation 2009; 120: 1380

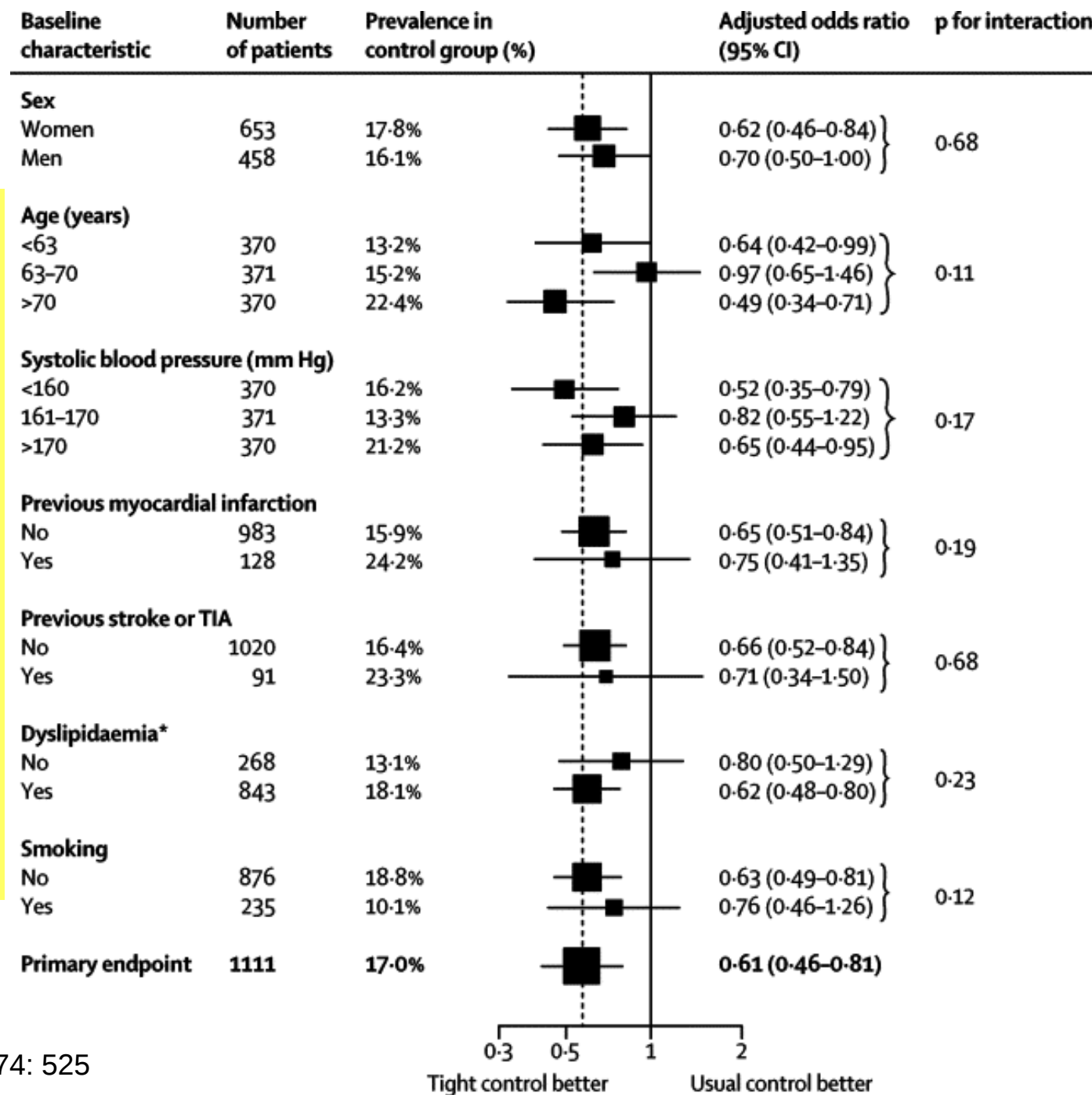
Number at Risk:

No LV hypertrophy	27414	26336	25183	24080	22807	6363
LV hypertrophy by voltage alone	2025	1901	1784	1676	1557	463
LV hypertrophy by strain alone	1031	952	890	830	765	234
LV hypertrophy by both	893	811	746	683	621	164

Estudio Cardio-Sis: tasas basales y durante el seguimiento de HVI según grupos de aleatorización

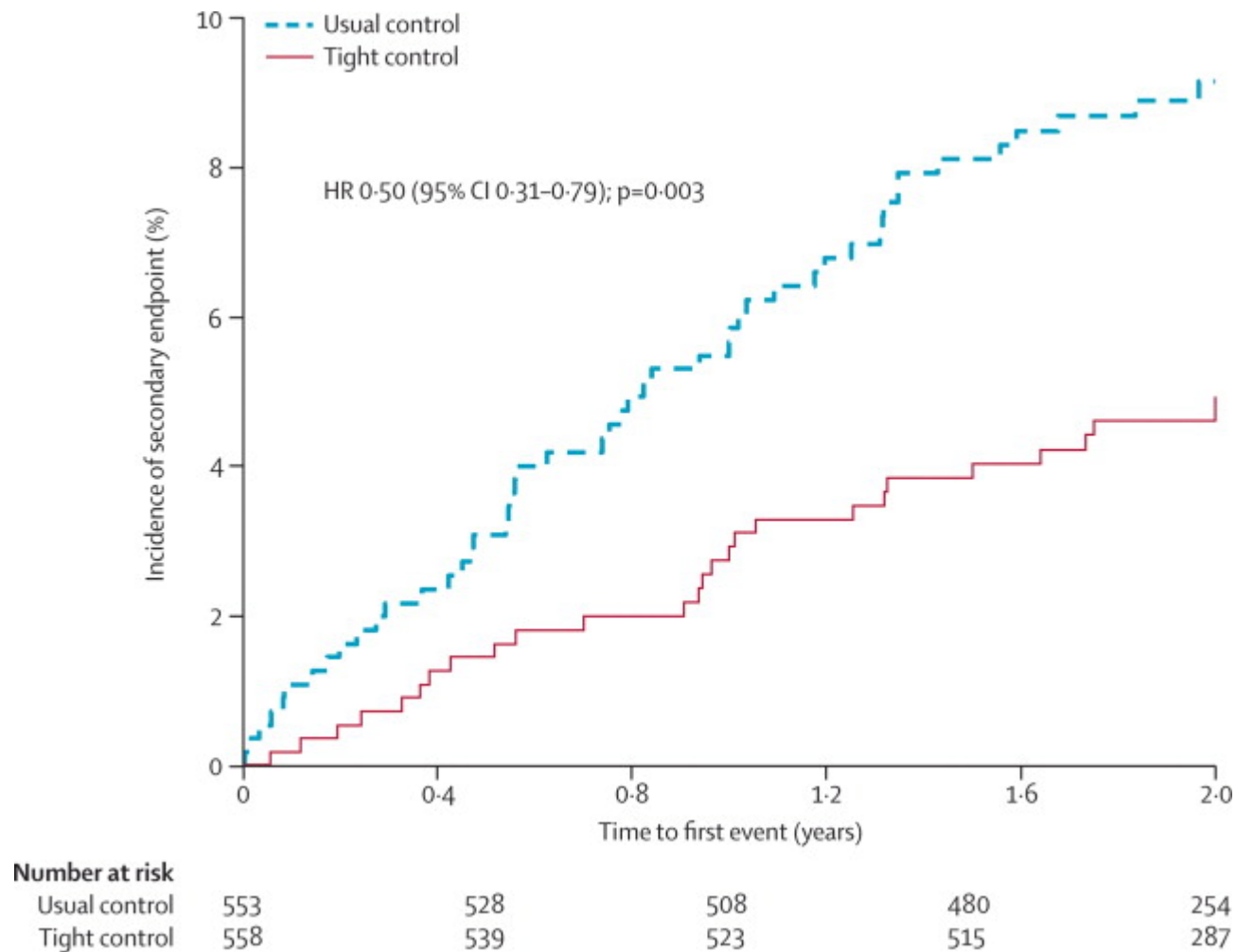


Estudio
Cardio-Sis:
Objetivo
primario (tasa
de HVI en
ECG) según
subgrupos pre-
especificados

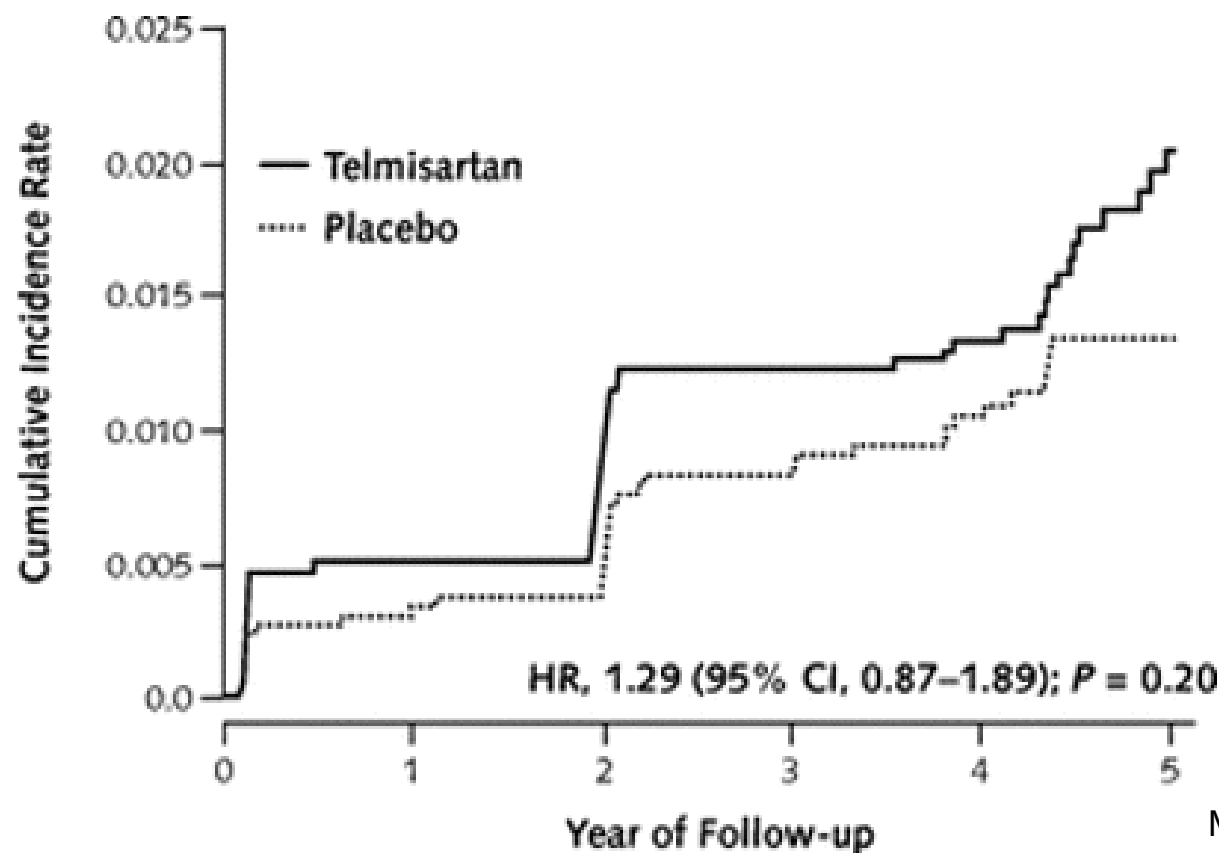


Estudio Cardio-Sis:

Resultados en cuanto al objetivo secundario (morbimortalidad CV)



Estudio Trascend: Curvas acumulativas del objetivo renal compuesto (diálisis o doblar la creatinina sérica)

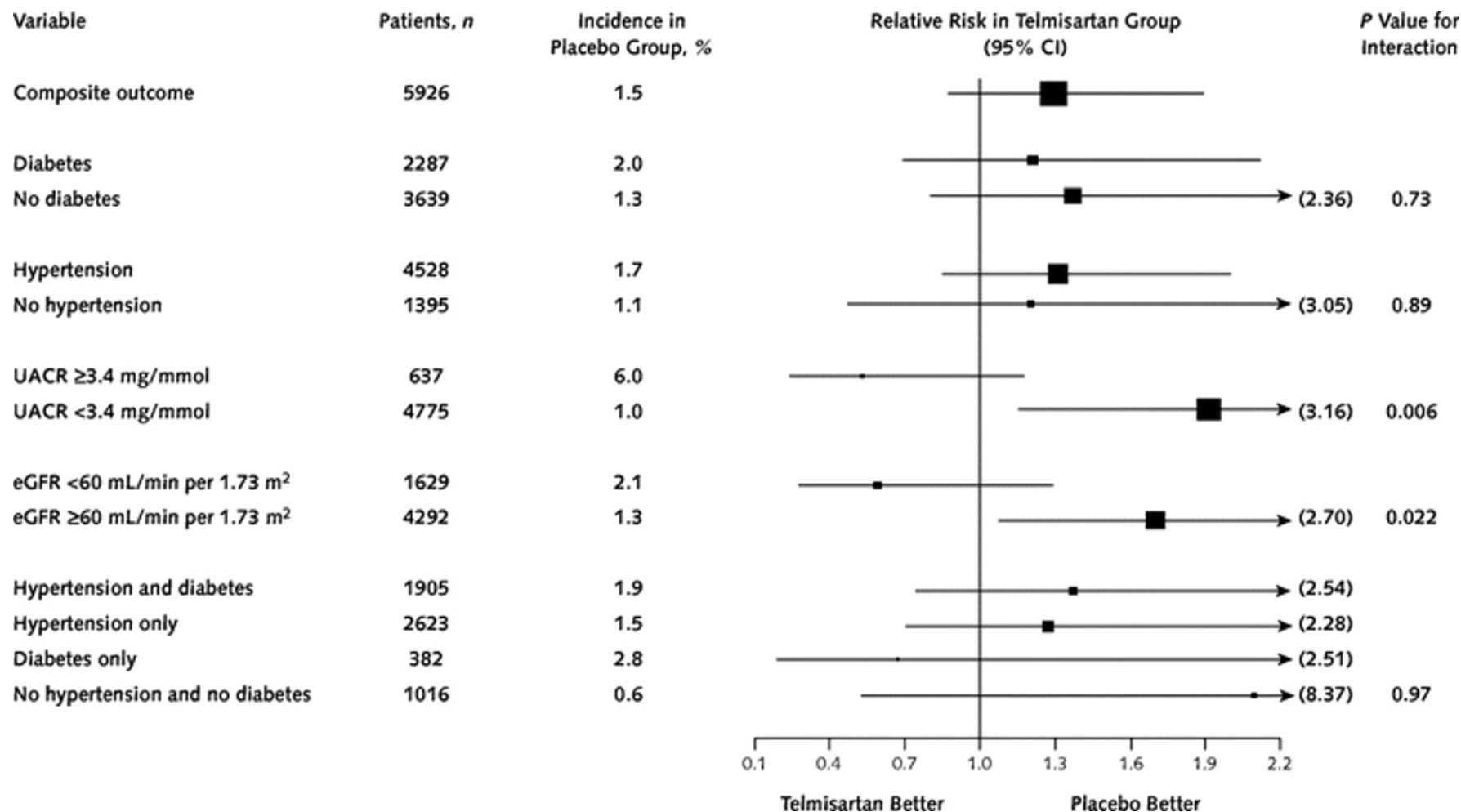


Patients at risk, *n*

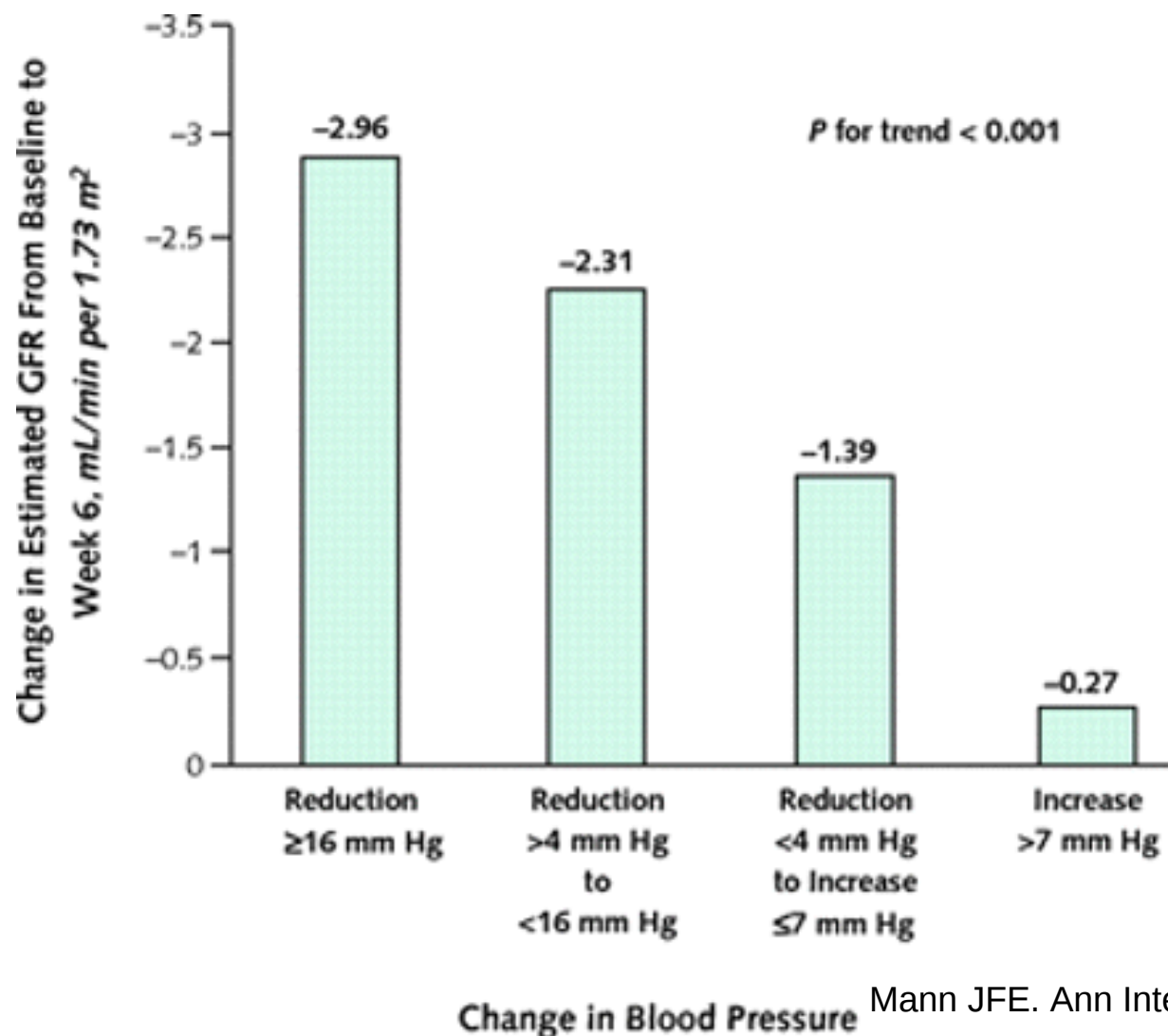
Telmisartan	2954	2882	2807	2711	2433	1745
Placebo	2972	2908	2842	2746	2456	1763

Mann JFE. Ann Intern Med 2009; 151: 1-10

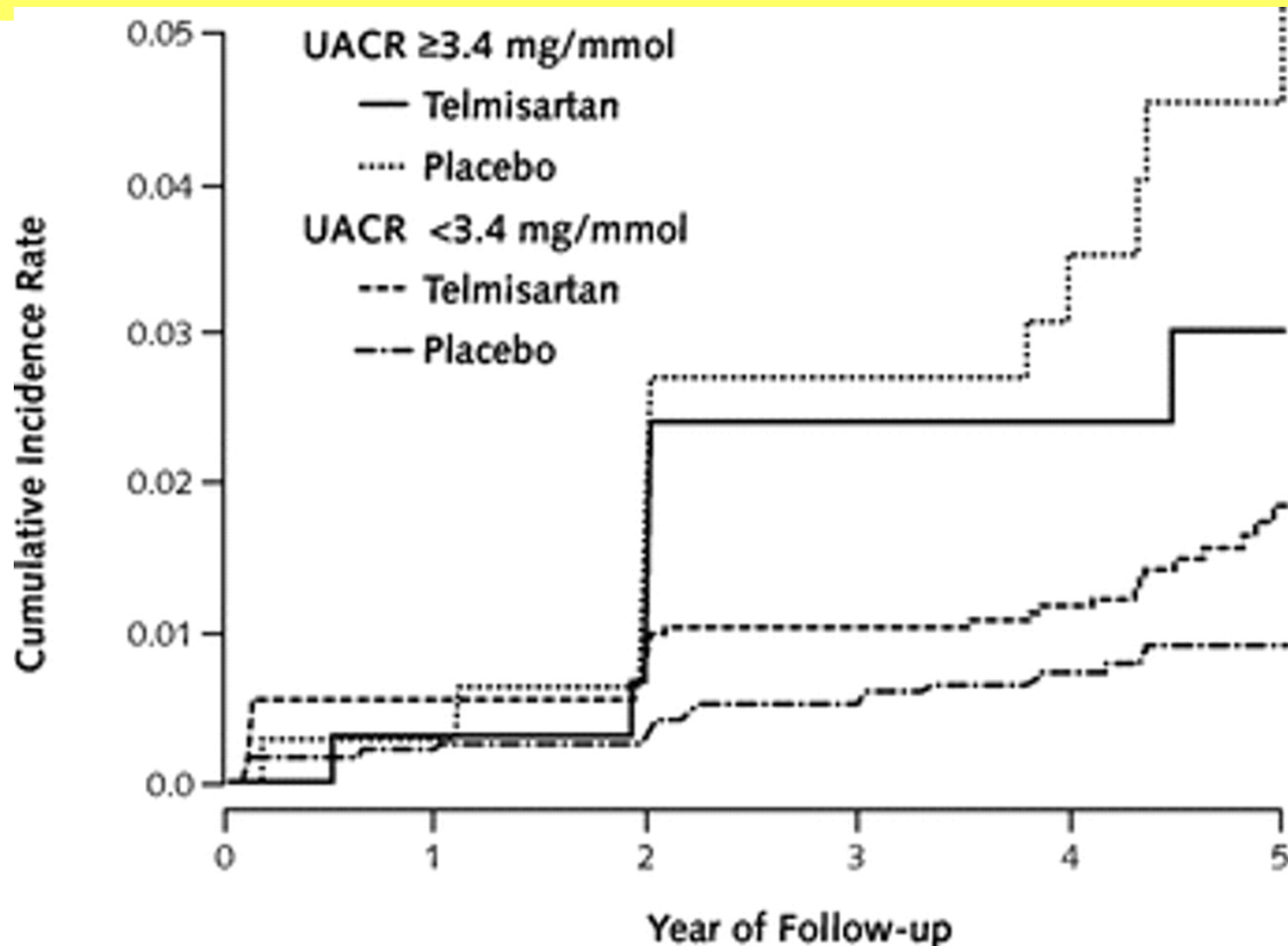
Estudio Trascend: Riesgo relativo de alcanzar el objetivo renal compuesto por subgrupos



Estudio Trascend: Cambios en Tasa de Filtrado Glomerular entre la basal y la semana 6



Estudio Trascend: Curvas acumulativas del objetivo renal compuesto según la tasa basal de microalbuminuria



Estudio Trascend: Cambios en la excreción urinaria de albúmina

*Table 3. Changes in Log-Transformed UACR**

Variable	Telmisartan Group		Placebo Group		P Value (Telmisartan vs. Placebo)
	Geometric Mean UACR (95% CI), mg/mmol	Patients, <i>n</i>	Geometric Mean UACR (95% CI), mg/mmol	Patients, <i>n</i>	
Baseline UACR	0.68 (0.65–0.72)	2691	0.66 (0.63–0.70)	2721	–
Ratio of 2-year vs. baseline UACR	1.17 (1.11–1.24)	2172	1.45 (1.37–1.53)	2163	<0.001
Ratio of final vs. baseline UACR	1.32 (1.23–1.41)	1565	1.63 (1.52–1.76)	1557	<0.001

UACR = urinary albumin–creatinine ratio.

* All UACRs were log-transformed before analyses; geometric mean values are back-transformed. Differences were calculated by using an analysis of variance model adjusted for baseline values. Only participants with baseline and follow-up values could be included in the analysis. Mean follow-up time for the final UACR was 50 months. Absolute values of UACR at 2 years and final values also significantly differed between groups, as did absolute values of changes from baseline between groups ($P < 0.001$ for all comparisons; data not shown).

¡¡Qué podemos concluir de todo esto!!

Conclusiones: objetivos del tratamiento (1)

- (1) Existe suficiente evidencia para recomendar que la PAS se reduzca por debajo de 140 mmHg (y la PAD por debajo de 90 mmHg) en todos los pacientes hipertensos, tanto los de riesgo bajo como los de riesgo elevado.
- (2) No hay evidencias en cuanto a este objetivo en pacientes seniles en los que el beneficio de reducir la PA por debajo de 140 mmHg nunca ha sido estudiado en estudios aleatorizados.
- (3) La recomendación de las guías previas de reducir la PAS por debajo de 130 mm Hg en pacientes diabéticos y en pacientes de riesgo muy elevado (con eventos CV previos) puede ser una sabia decisión pero no está basada en evidencias consistentes procedentes de ensayos clínicos. En ningún ensayo clínico efectuado en pacientes diabéticos se ha alcanzado una reducción de PA por debajo de 130 mmHg y en pacientes con eventos CV previos los resultados han sido controvertidos.

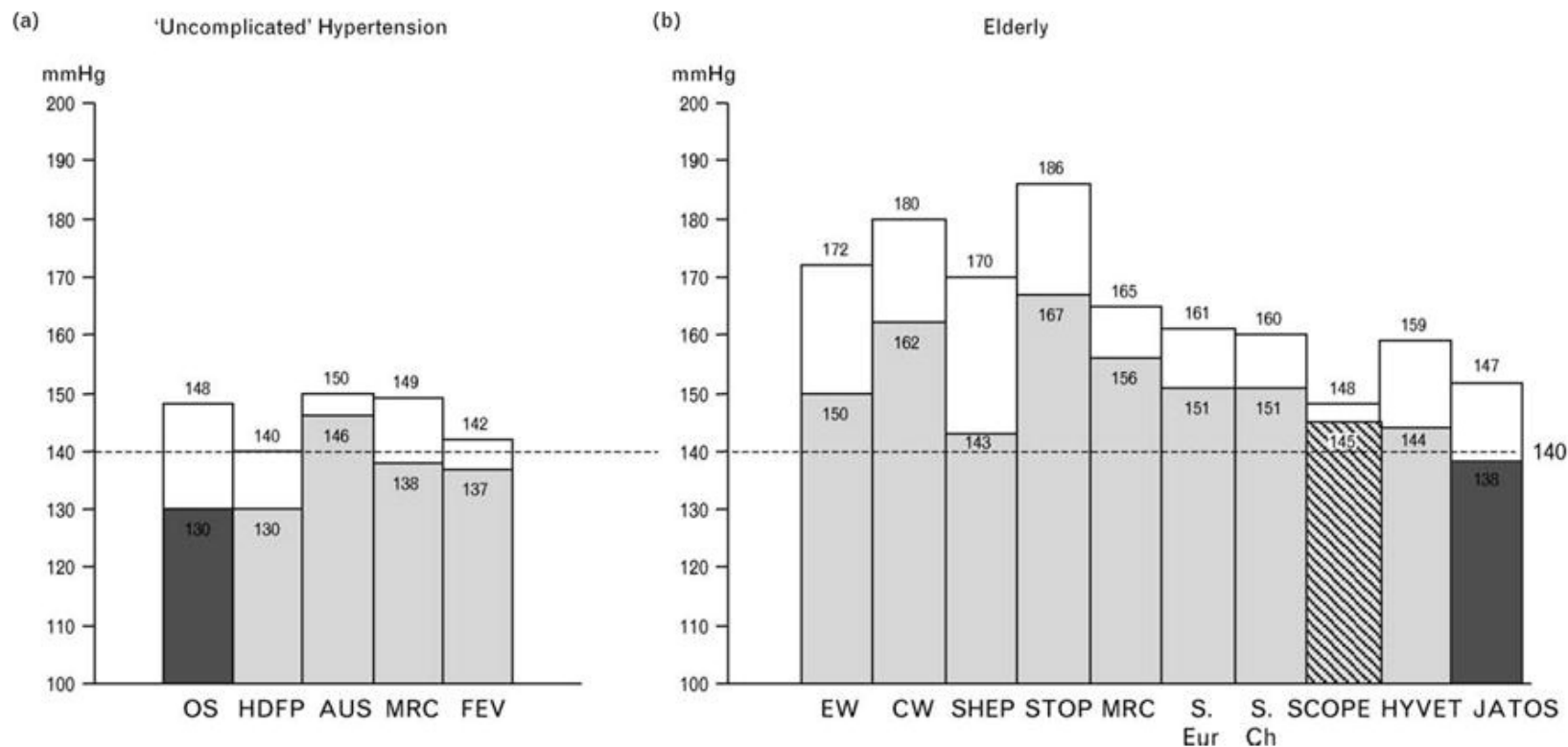
Conclusiones: objetivos del tratamiento (2)

- (4) A pesar de sus obvias limitaciones y de la menor fuerza de evidencia, el análisis post hoc de los ensayos clínicos indican una progresiva reducción de los eventos CV con la progresiva reducción de la PAS hasta valores de alrededor de 120 mmHg y de valores de alrededor de 75 mmHg de PAD, aunque los beneficios adicionales de reducir la PA a valores más bajos es más bien escaso. En estos valores más bajos de PA se han observado ocasionalmente beneficios en daño orgánico.
- (5) El fenómeno de curva J es improbable que ocurra hasta que no se llegue a niveles aún más bajos de de PA, excepto quizás en pacientes con enfermedad arterial arterioesclerótica avanzada.
- (6) En base a los datos disponibles hoy en día, puede ser prudente recomendar a todos los pacientes hipertensos reducir la PAS/PAD a valores entre 130–139/80–85 mmHg, y posiblemente cerca de los valores más bajos de este rango.

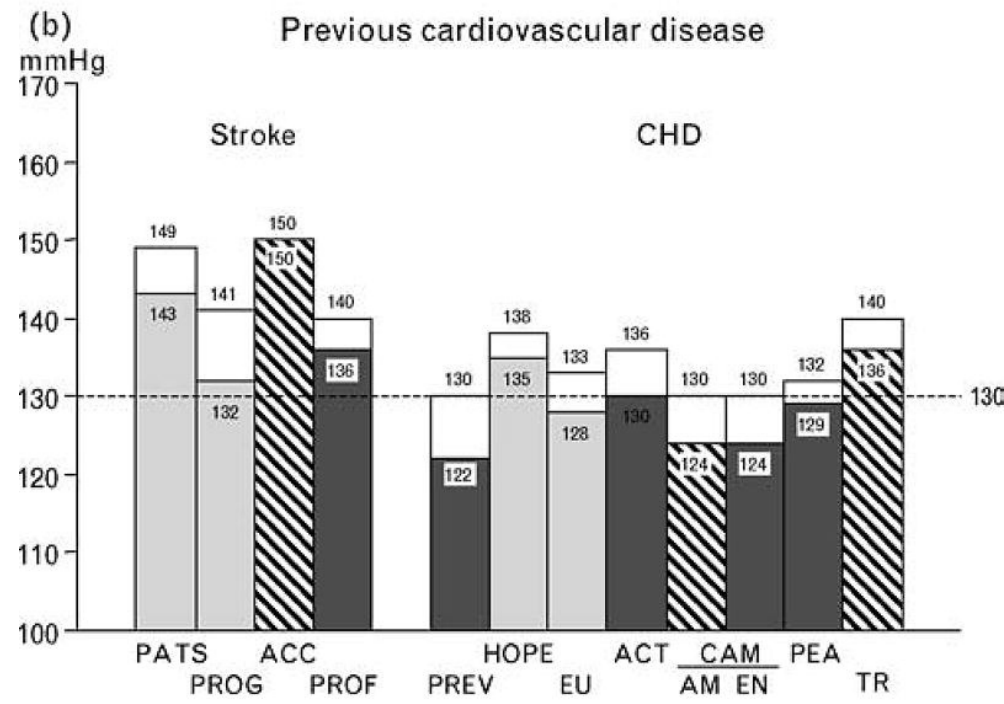
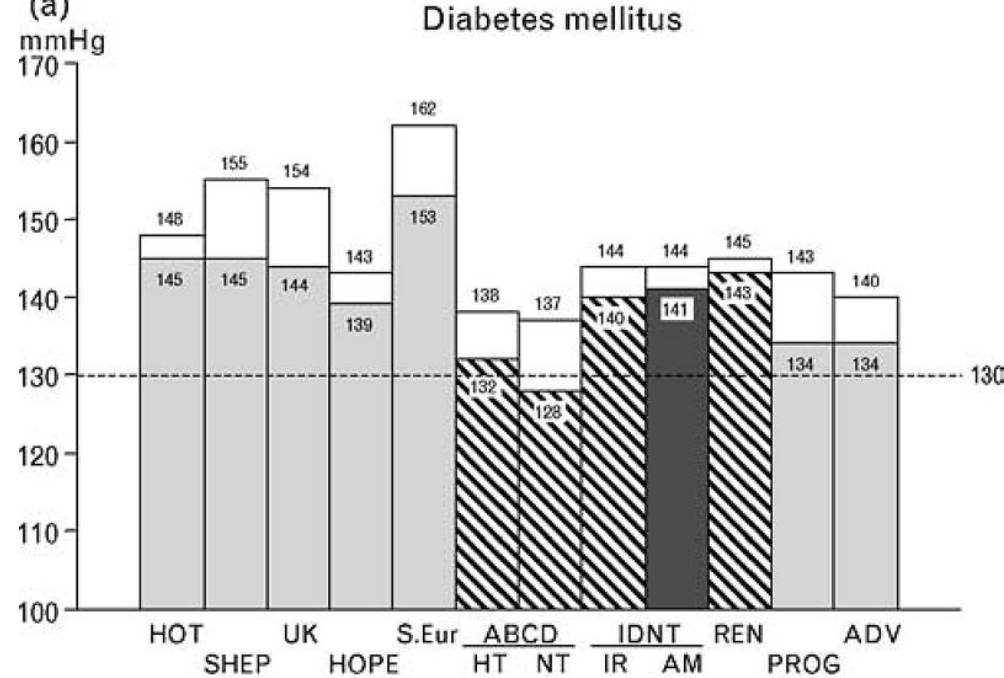
Conclusiones: objetivos del tratamiento (3)

- (7) Sería deseable tener evidencias más contundentes procedentes de ensayos clínicos controlados.
- (8) De todas maneras: la intervención precoz en pacientes que no han desarrollado enfermedad clínica establecida es la que se acompaña de beneficio más evidente.

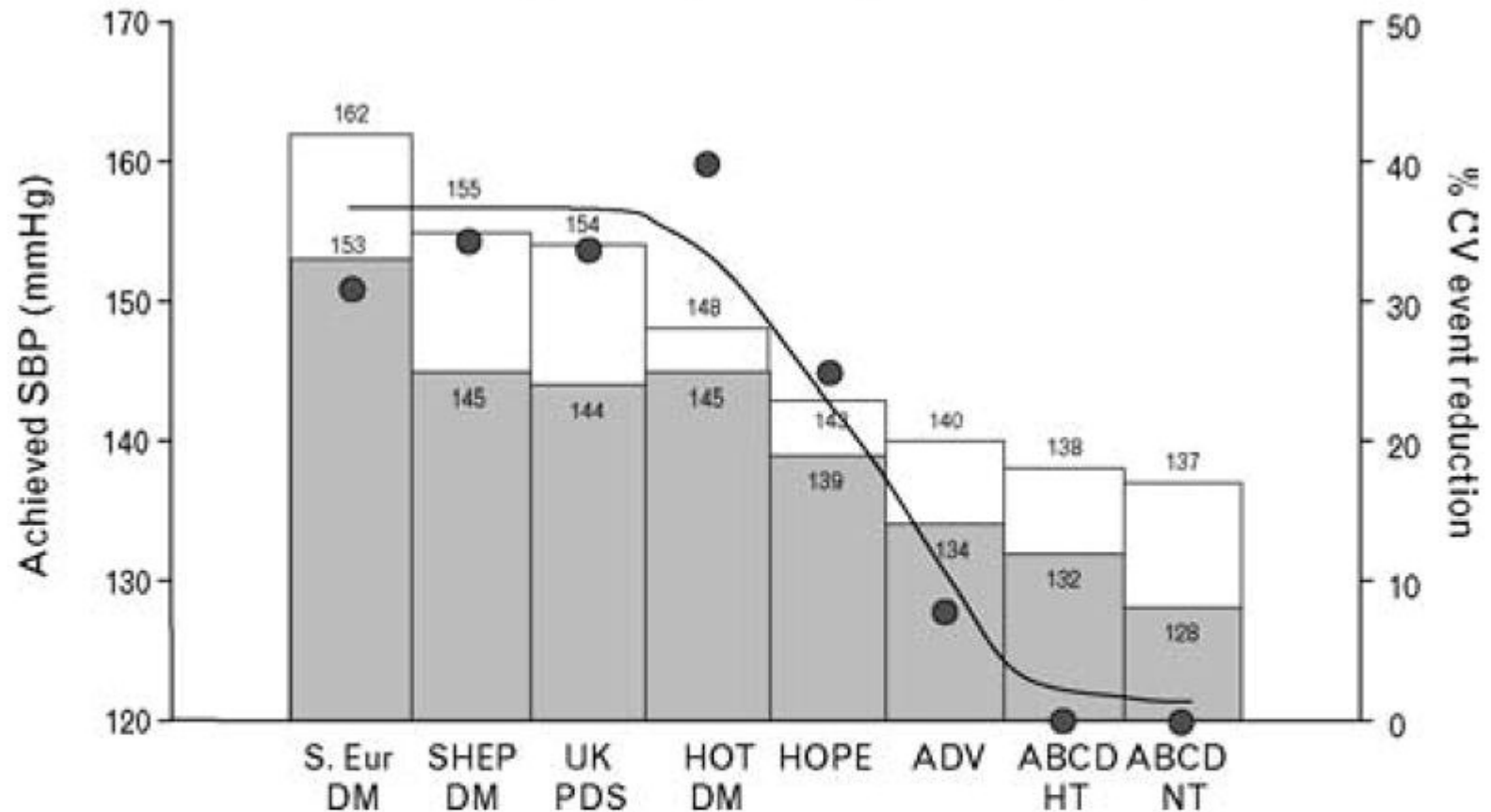




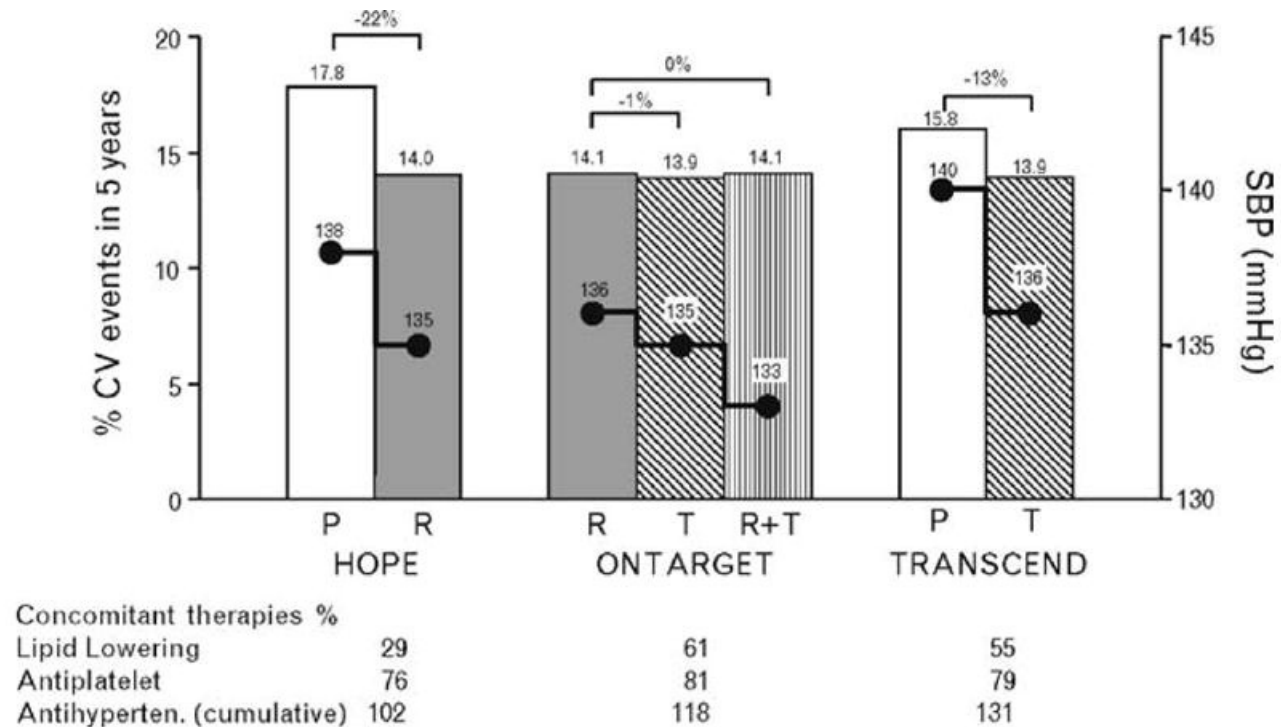
Achieved systolic blood pressure (SBP) in patients randomized to more active (filled rectangles) or less active (open rectangles) treatment in trials on (a) uncomplicated hypertension, and (b) elderly hypertensive patients. Light grey rectangles indicate trials with significant benefits of more active treatment; deep grey rectangles trials without significant benefits; striped rectangles indicate trials with significant benefits of more active treatment limited to some secondary outcomes. Abbreviations at the bottom indicate trials, as follows: (a) OS: OSLO study [11]; HDPF: HDPF-stratum I [9,12,13]; AUS: Australian-mild hypertension [10]; MRC: MRC-mild hypertension [15]; FEV: FEVER [44]. (b) EW: EWPHE [14]; CW: Coope and Warrander [16]; SHEP [17]; STOP [18]; MRC: MRC-elderly [19]; S.Eur: Syst-Eur [22]; S.Ch: Syst-China [25]; SCOPE [36]; HYVET [47]; JATOS [50].



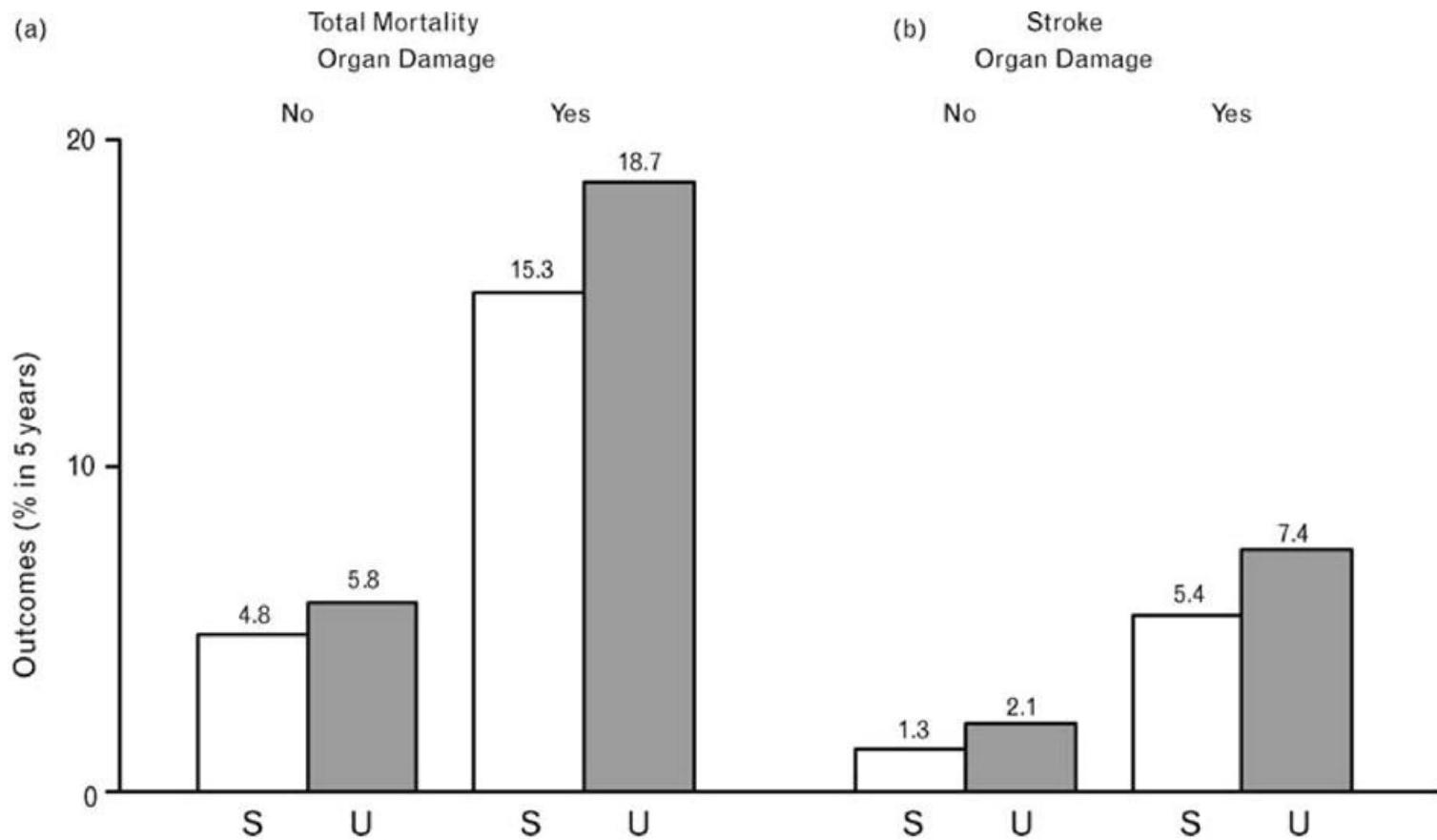
Trials on antihypertensive treatment in diabetes



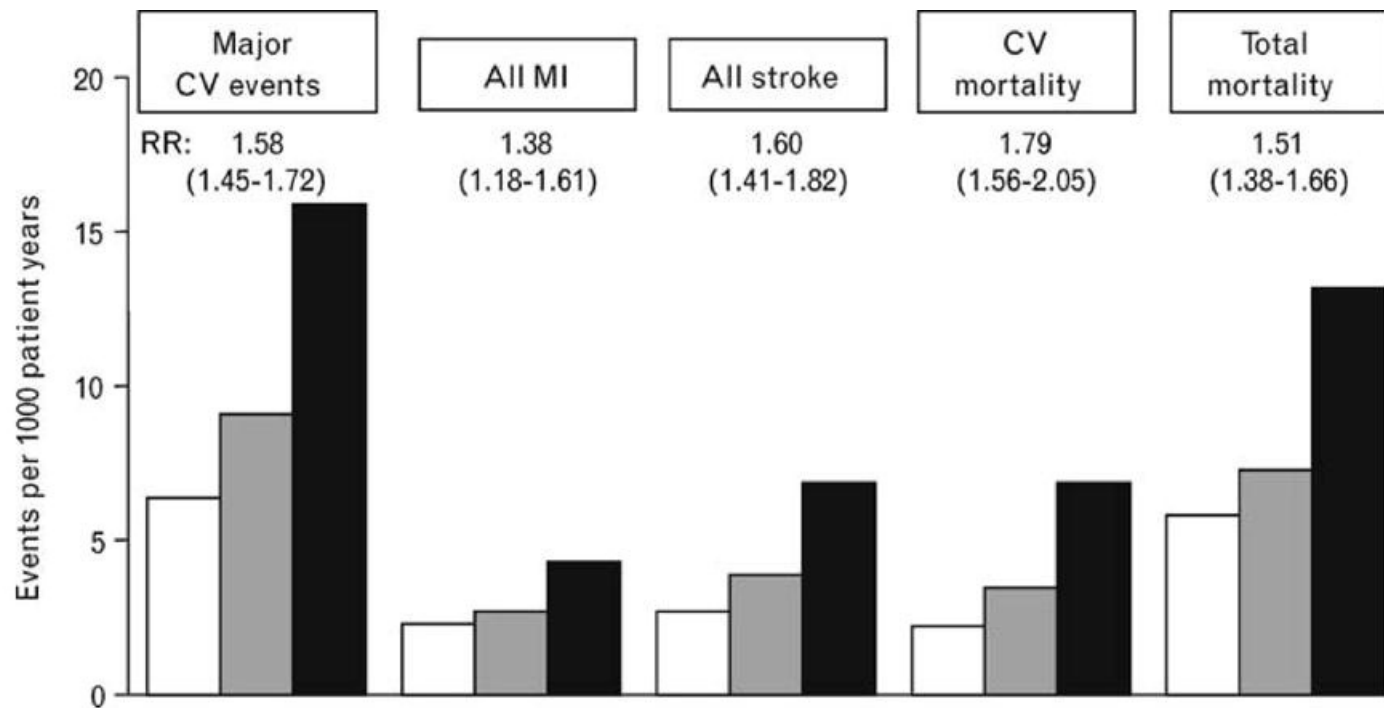
Achieved systolic blood pressure (SBP) in diabetic patients included in trials comparing placebo (or less intense) with more intense antihypertensive treatment (ordinates at left), and reductions in major cardiovascular (CV) events (ordinates at right). Abbreviations as in Fig. 4.



Comparison of incidence of major cardiovascular (CV) events (scale on the left) and achieved systolic blood pressure (SBP, scale on the right) in HOPE, ONTARGET and TRANSCEND. Antihypertensive therapies continued from baseline throughout the trials are indicated as the sum of all classes of agents used (cumulative). P, placebo; R, ramipril; T, telmisartan; R + T, ramipril–telmisartan combination. Extensive titles of trials reported in Table 1.

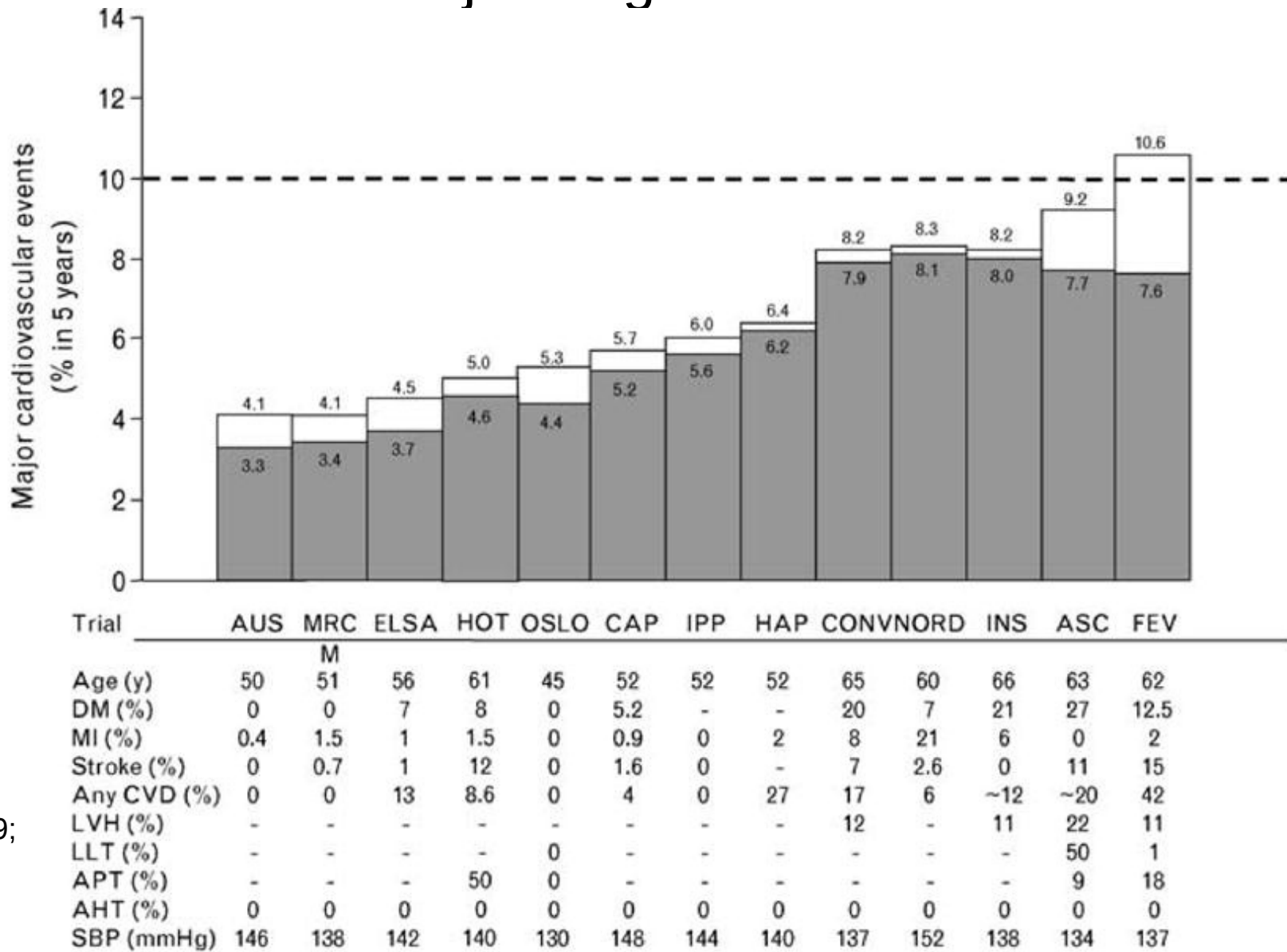


Outcome incidence in patients of the Hypertension Detection and Follow-up Program with (Yes) and without (No) organ damage. (a) Outcome: total mortality. (b) Outcome: stroke. S, stepped care group; U, usual care group.

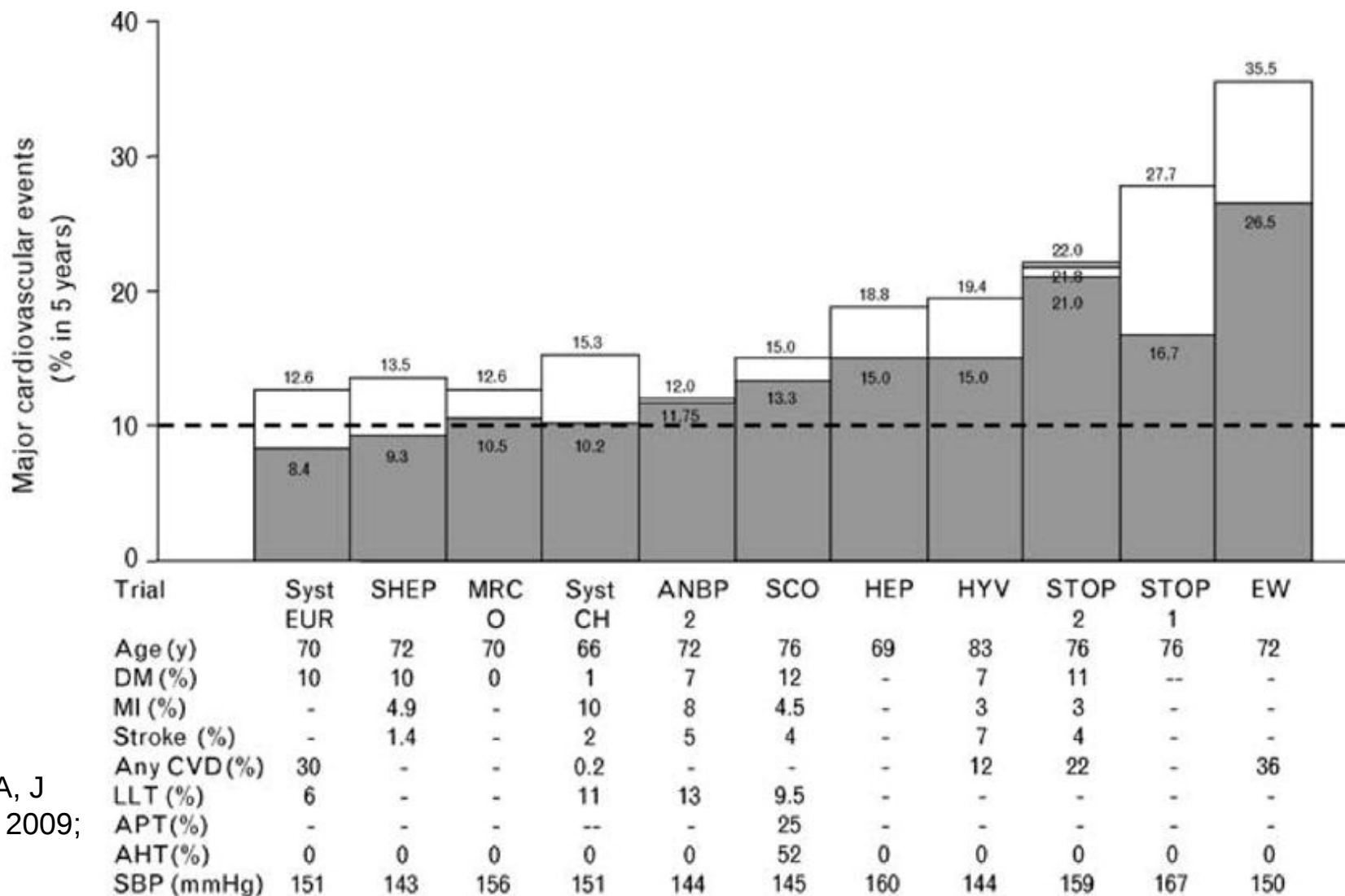


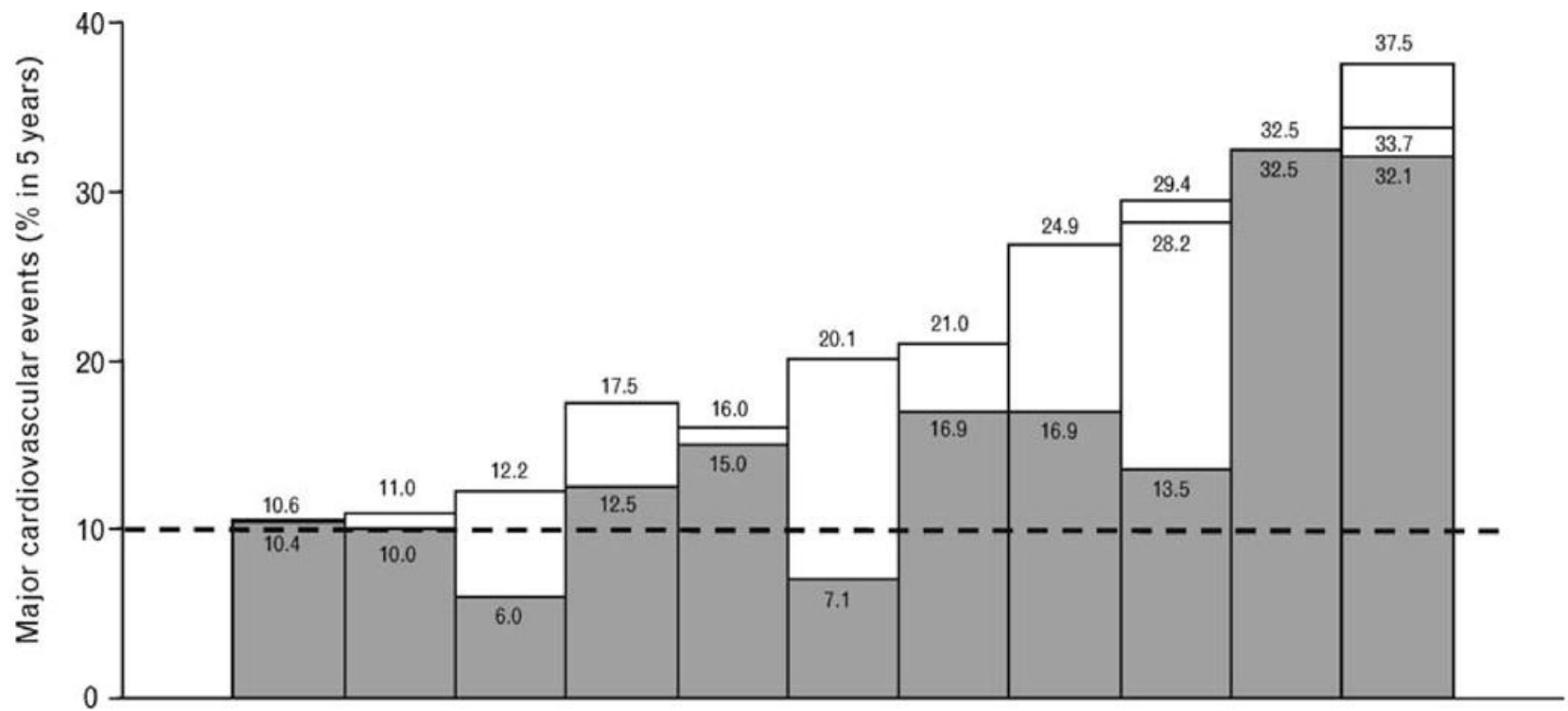
Events incidences in patients of the HOT study classified as at medium (open columns), high (grey columns) and very high risk (black columns) according to the criteria of the 1999 WHO/ISH hypertension guidelines (*J Hypertens* 1999; 17:151–183). The types of events are listed in the upper part of the figure (CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction). Relative risks (RRs) indicate the trends to increase from one risk category to the following one [From Zanchetti *et al.* [17], by courtesy of the *Journal of Hypertension*].

Incidencia de eventos CV mayores en hipertensos de bajo riesgo



Incidencia de eventos CV mayores en hipertensos seniles

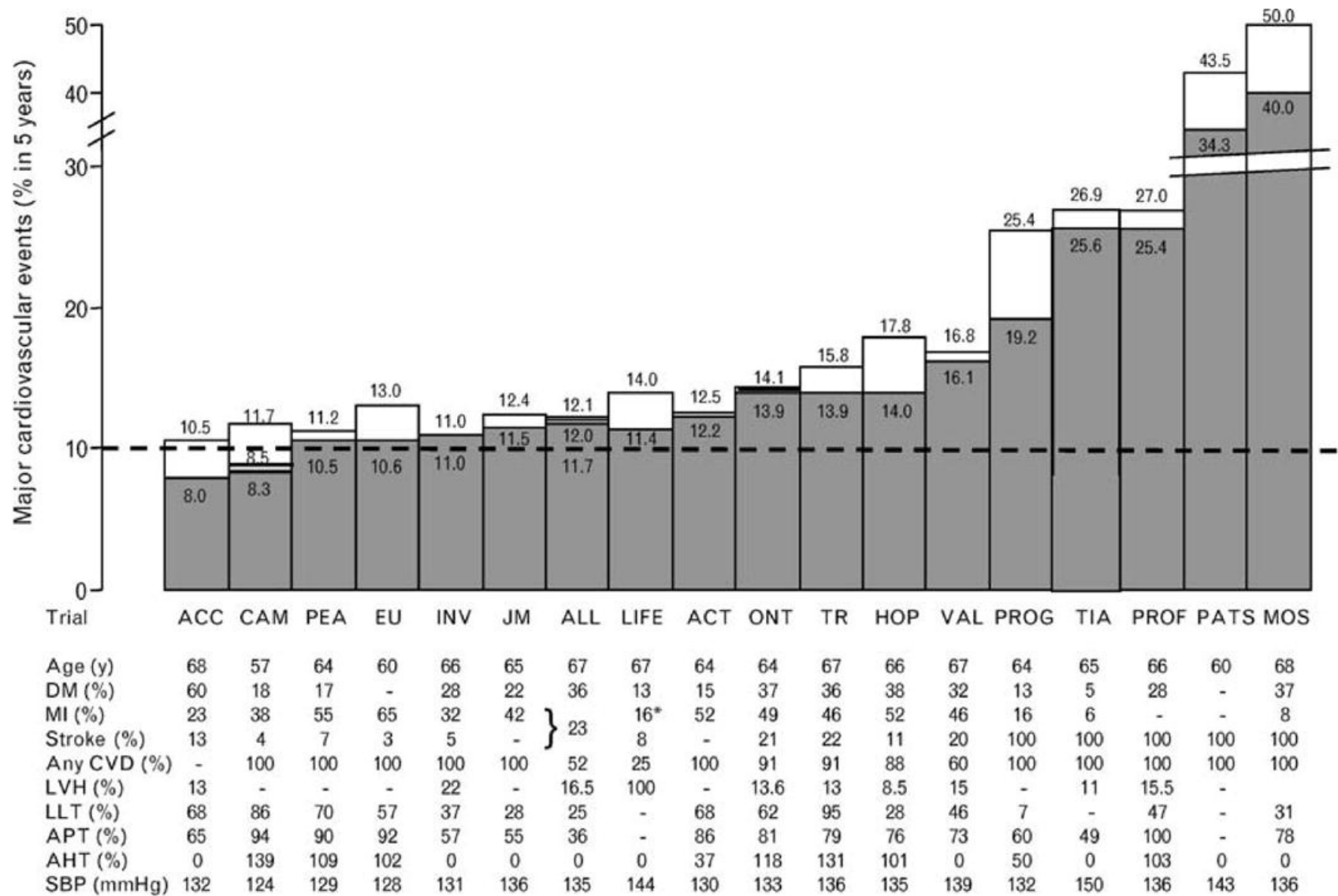




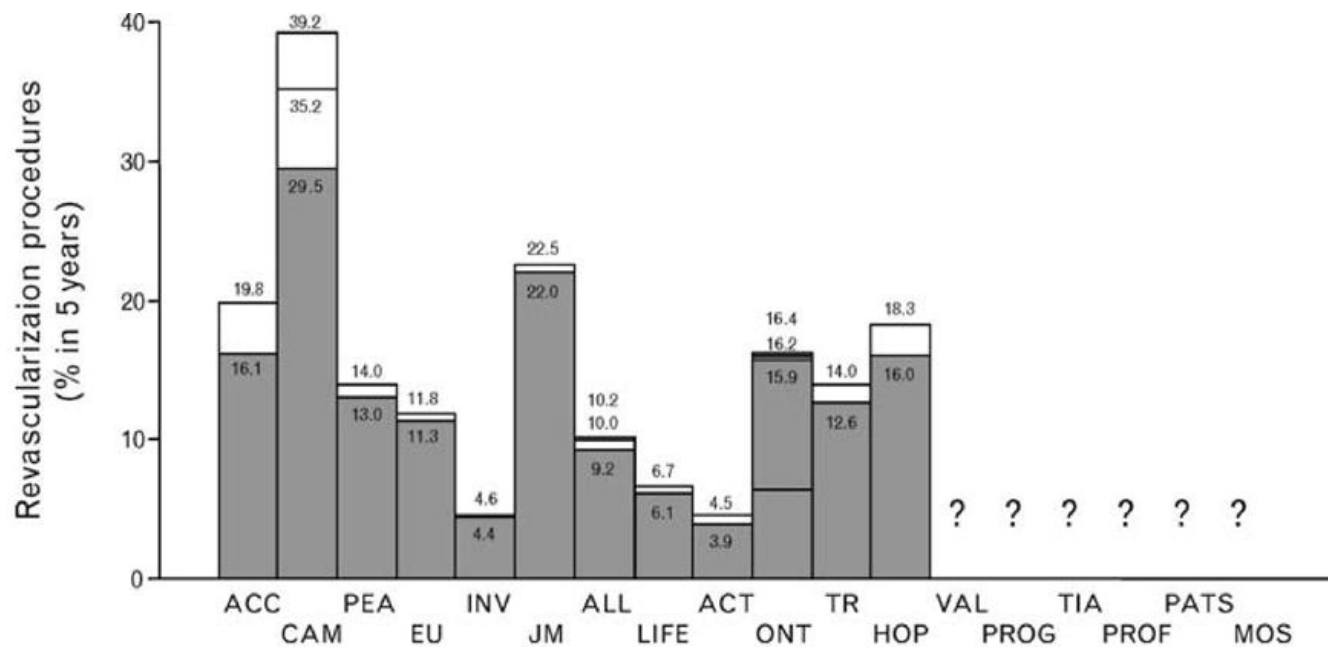
Trial	INS DM	ADV	HOT DM	UK	INV DM	SystEUR DM	HOP DM	SH DM	IDNT	PROG DM	ST2 DM
Age (y)	66	66	63	56	66	70	65	70	59	64	76
MI (%)	6	12	2.5	-	34	-	60	5	-	27	4
Stroke (%)	0	9	2.5	-	9	-	7	2	-	100	5
Any CVD (%)	18	32	15	-	100	35	70	-	29	100	23
LLT (%)	-	52	9	-	42	5	23	-	-	9	-
APT (%)	-	61	50	-	60	-	55	-	-	59	-
AHT (%)	0	105	0	0	0	0	93	0	310	57	-
SBP (mmHg)	144	134	144	144	135	153	139	145	140	134	162

Zanchetti
A, J
Hypertens
2009; 27:
1509

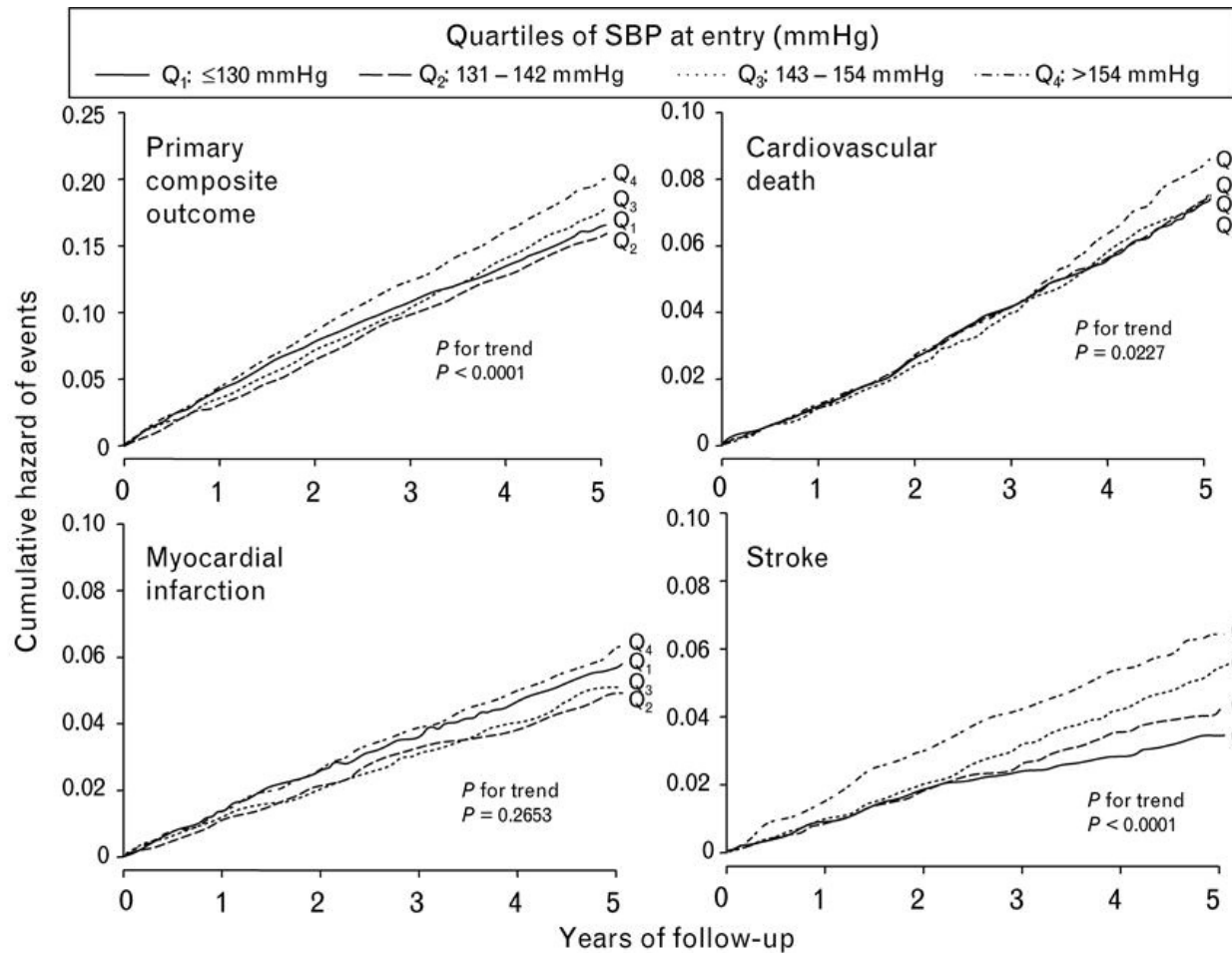
Incidence of major cardiovascular events in trials on diabetic patients. Trials listed in Table 1.3 are here indicated by the following abbreviations: INS-DM, INSIGHT diabetic subgroup; ADV, ADVANCE; HOT-DM, HOT, diabetic subgroup; UK, UKPDS; INV-DM, INVEST diabetic subgroup; SystEUR-DM, SystEur diabetic subgroup; HOP-DM, HOPE diabetic subgroup (MicroHOPE); SH-DM, SHEP diabetic subgroup; IDNT; PROG-DM, PROGRESS diabetic subgroup; ST2-DM, STOP-2 diabetic subgroup. All other abbreviations and explanations as in Fig. 4.



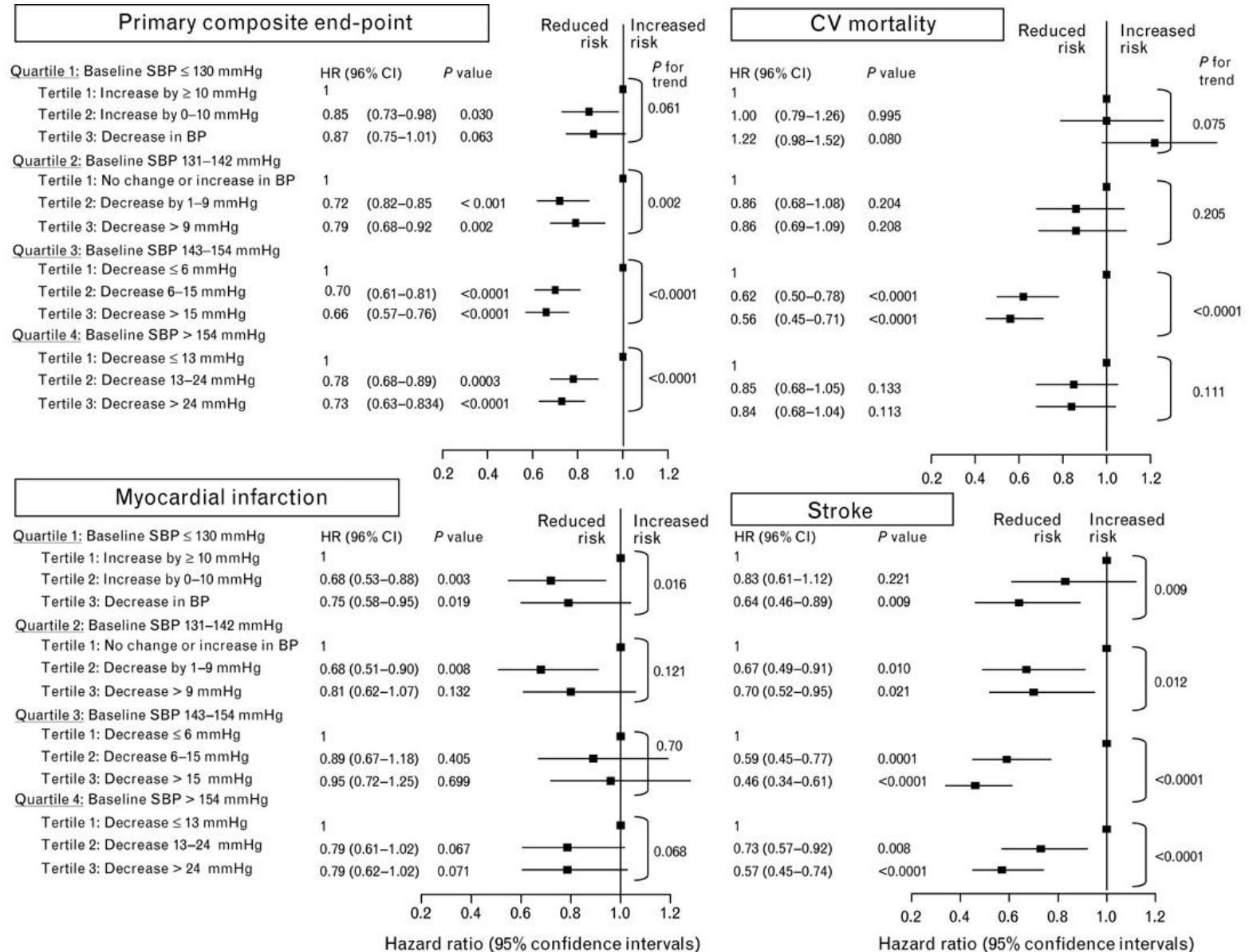
Incidence of major cardiovascular events in trials on high cardiovascular risk patients. Trials listed in Table 1.4 are here indicated by the following abbreviations: ACC, ACCOMPLISH; CAM, CAMELOT; PEA, PEACE; EU, EUROPA; INV, INVEST; JM, JMIC-B; ALL, ALLHAT; LIFE, ACT, ACTION; ONT, ONTARGET; TR, TRANSCEND; HOP, HOPE; VAL, VALUE; PROG, PROGRESS; TIA, Dutch TIA; PROF, PROFESS; PATS, MOS, MOSES. All other abbreviations and explanations as in Fig. 4.



Incidence of revascularization procedures in the trials on patients at high cardiovascular risk in Fig. 7. For explanations of the columns see Fig. 4; for abbreviations of the trials see Fig. 7. The question marks (?) indicate that revascularizations have not been reported as endpoints in the original publications.



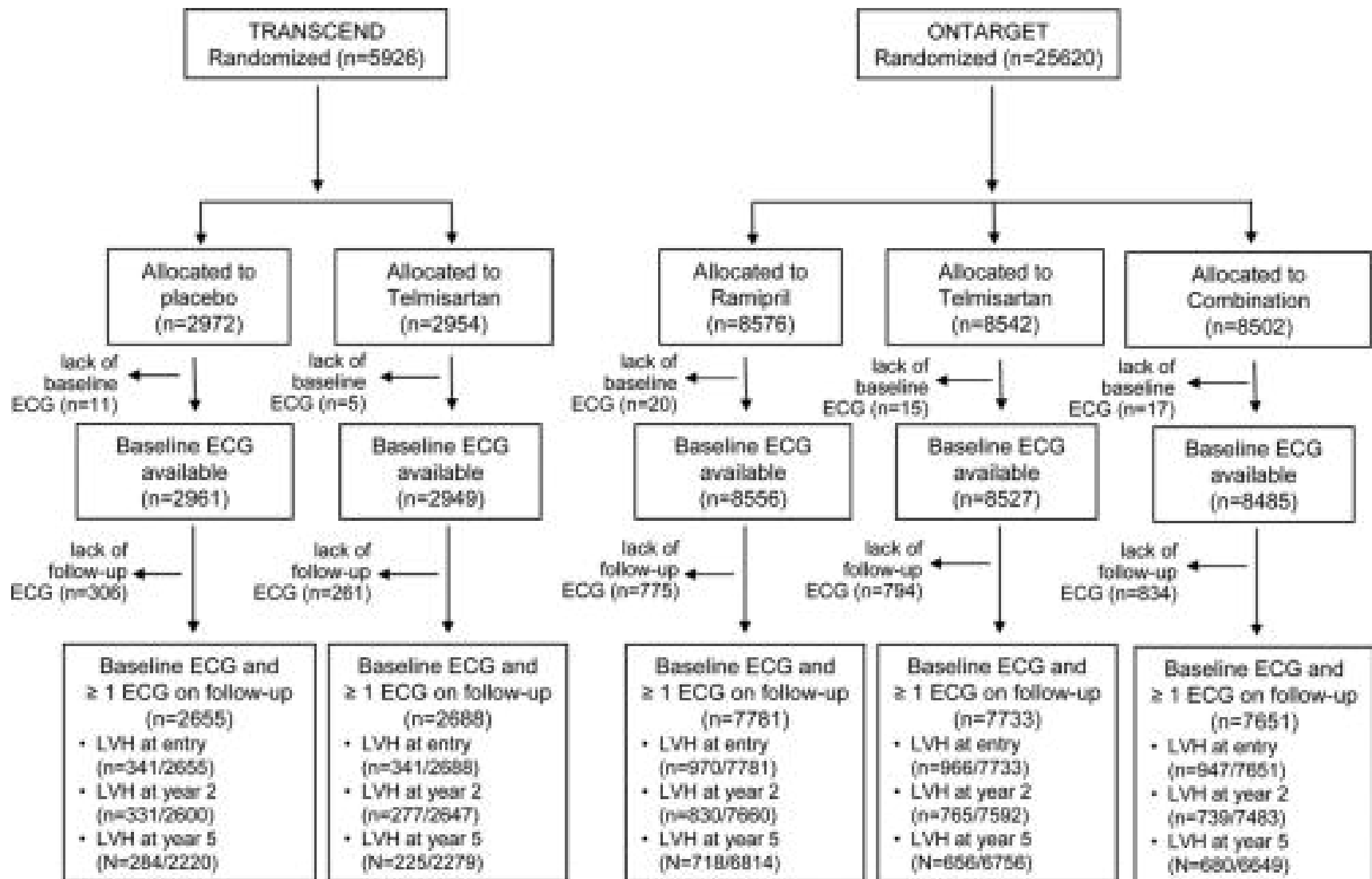
Kaplan–Meier curves relating baseline SBP, divided into quartiles, to the unadjusted cumulative hazard of primary outcome, cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke.



Unadjusted relationship between changes in SBP, from baseline to follow up (divided into tertiles) within each quartile of baseline SBP, and outcome events. CI, confidence interval; CV, cardiovascular; HR, hazard ratio.

ONTARGET/TRASCEND: Patient flow diagram

Verdecchia P, Circulation 2009; 120: 1380



Prevalence of LVH at baseline (randomization) and after 2 and 5 years in the groups randomized to telmisartan, ramipril, or their combination.

