



A Coruña
2008

XXIX

Congreso Nacional
de la Sociedad Española
de Medicina Interna

XXV Reunión de la Sociedad Gallega
de Medicina Interna

A Coruña 19-22 de Noviembre de 2008
PALEXCO. Palacio de Exposiciones y Congresos

Reconocido de Interés
Sanitario por el Ministerio
de Sanidad y Consumo



Cronobiología y Cronoterapia en la Enfermedad Vascular

Carlos Calvo

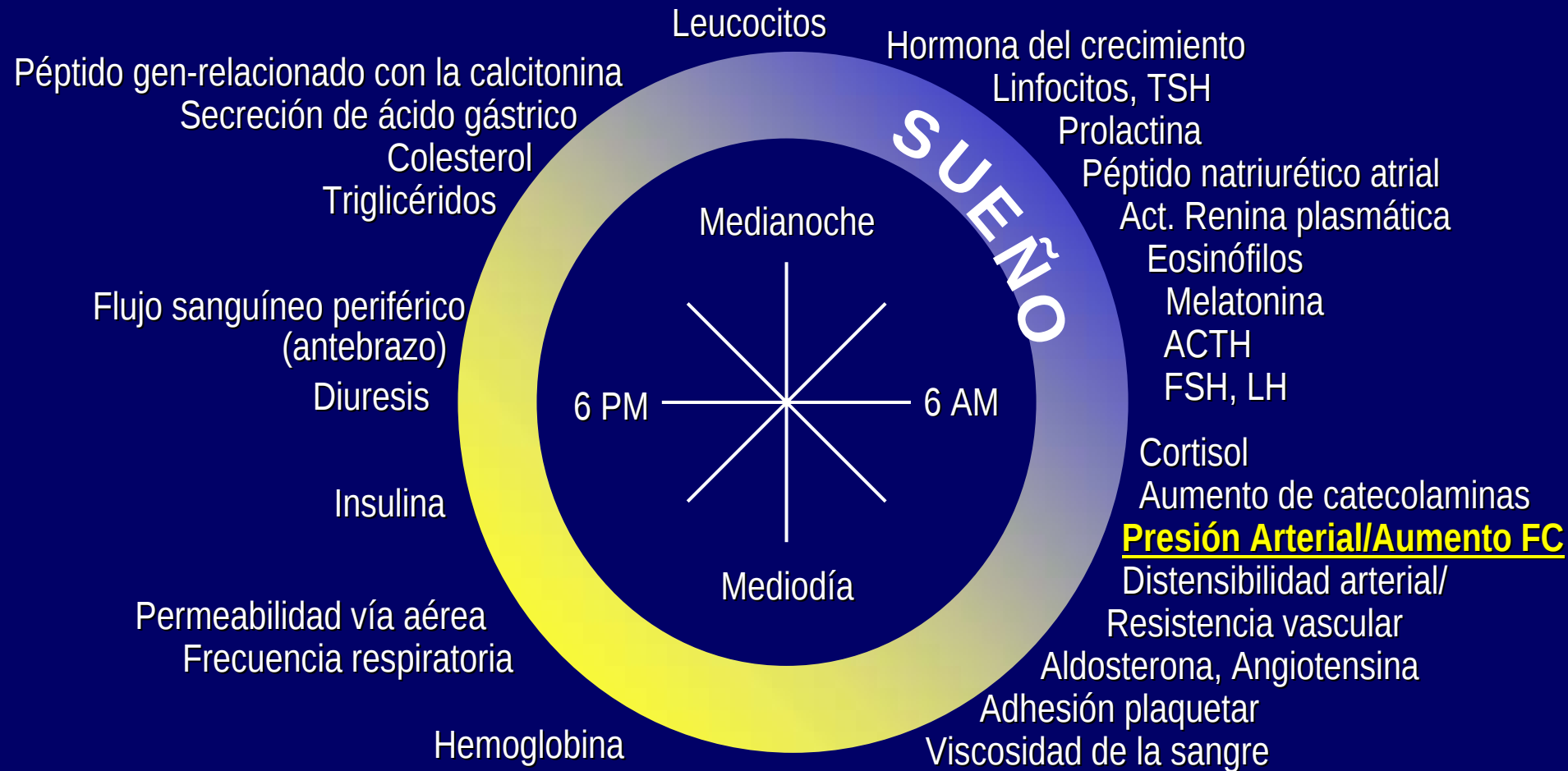
**Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela**

igamevas.calvo@usc.es



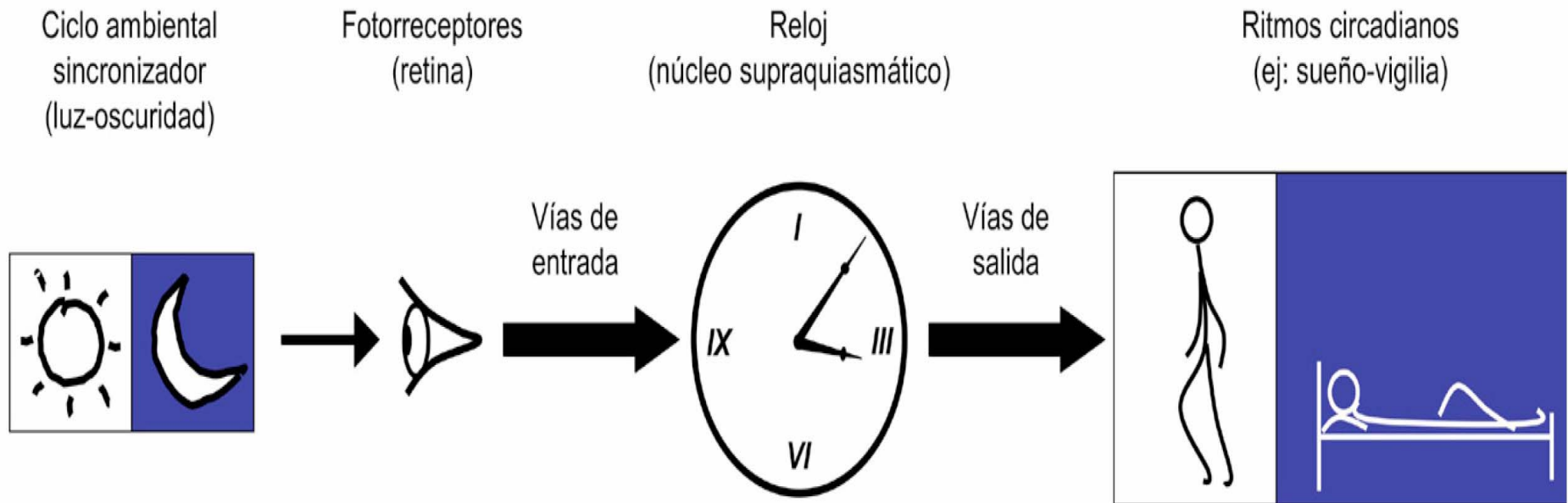
Estructura Temporal Circadiana en el Hombre

Horas punta del día

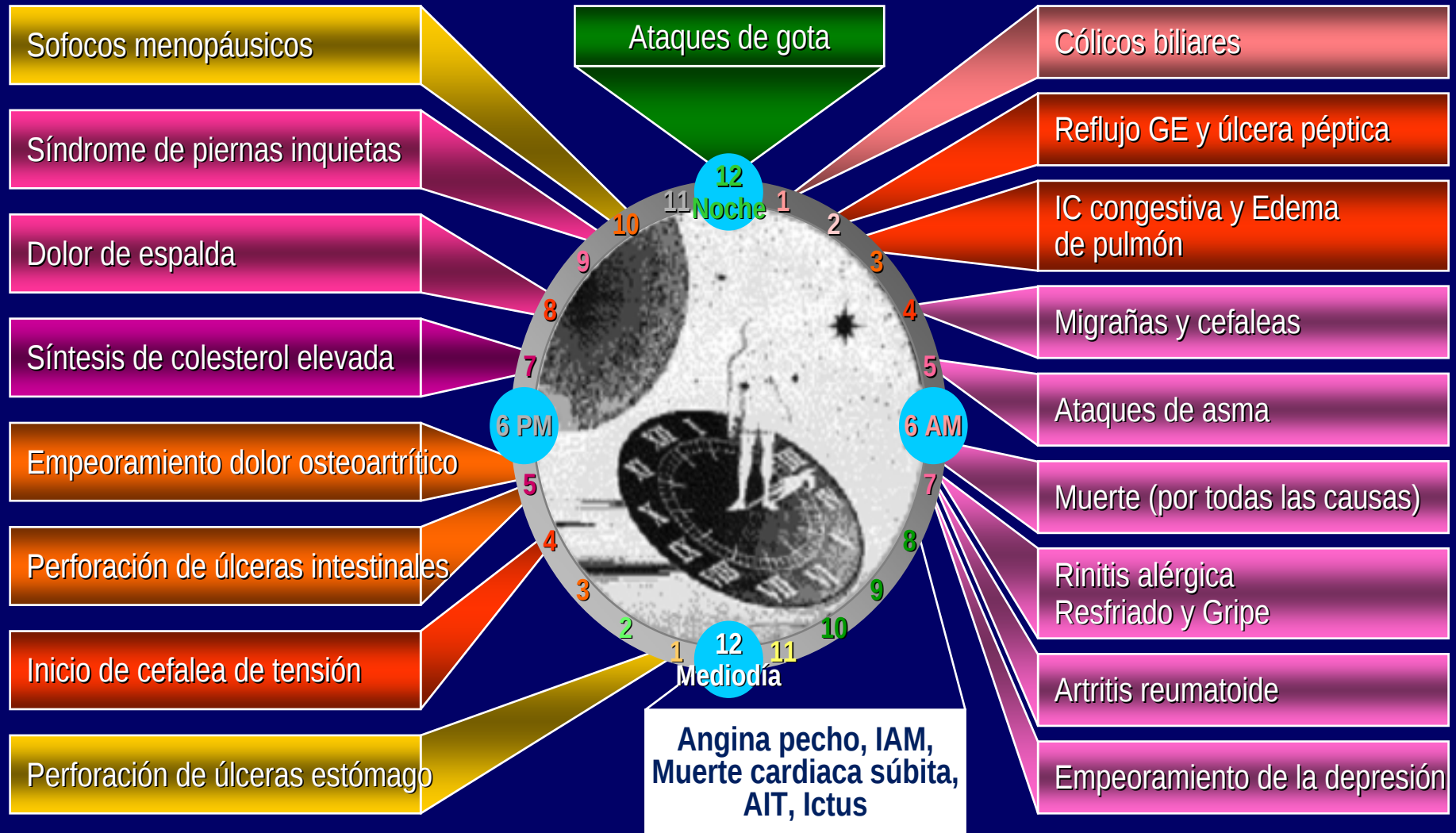


Componentes básicos del sistema circadiano

La organización del sistema circadiano en vías de entrada, el reloj o marcapasos circadiano, y las vías de salida que permiten la expresión de los ritmos es común en todos los organismos. Esta organización es fundamental para el estudio de sistemas circadianos en todos los niveles de organización, incluyendo el molecular celular. El ciclo de luz-oscuridad es el sincronizador principal en la mayoría de los organismos.

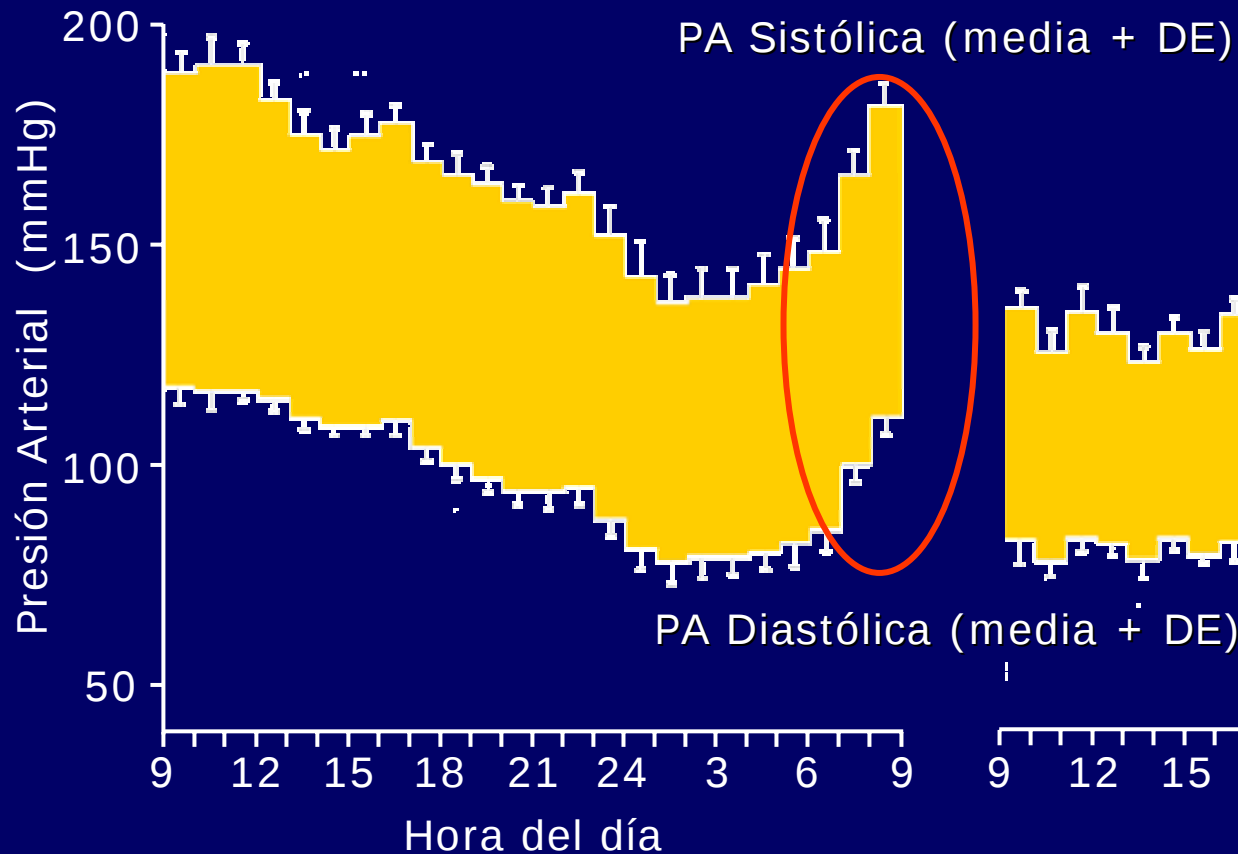


El peor momento del día

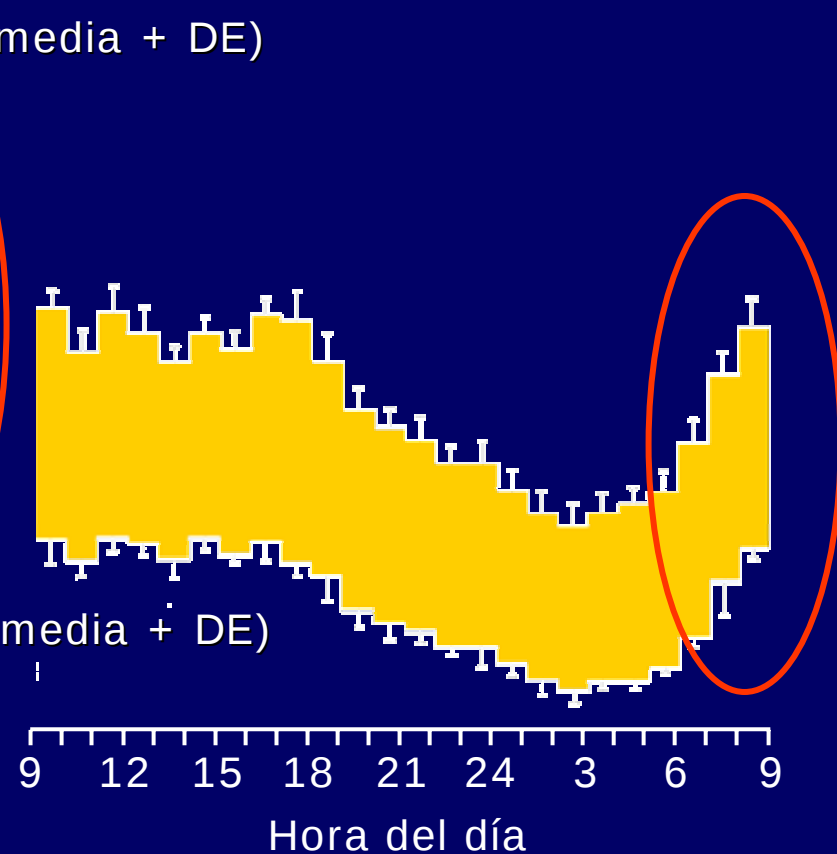


Elevación matutina de la Presión Arterial

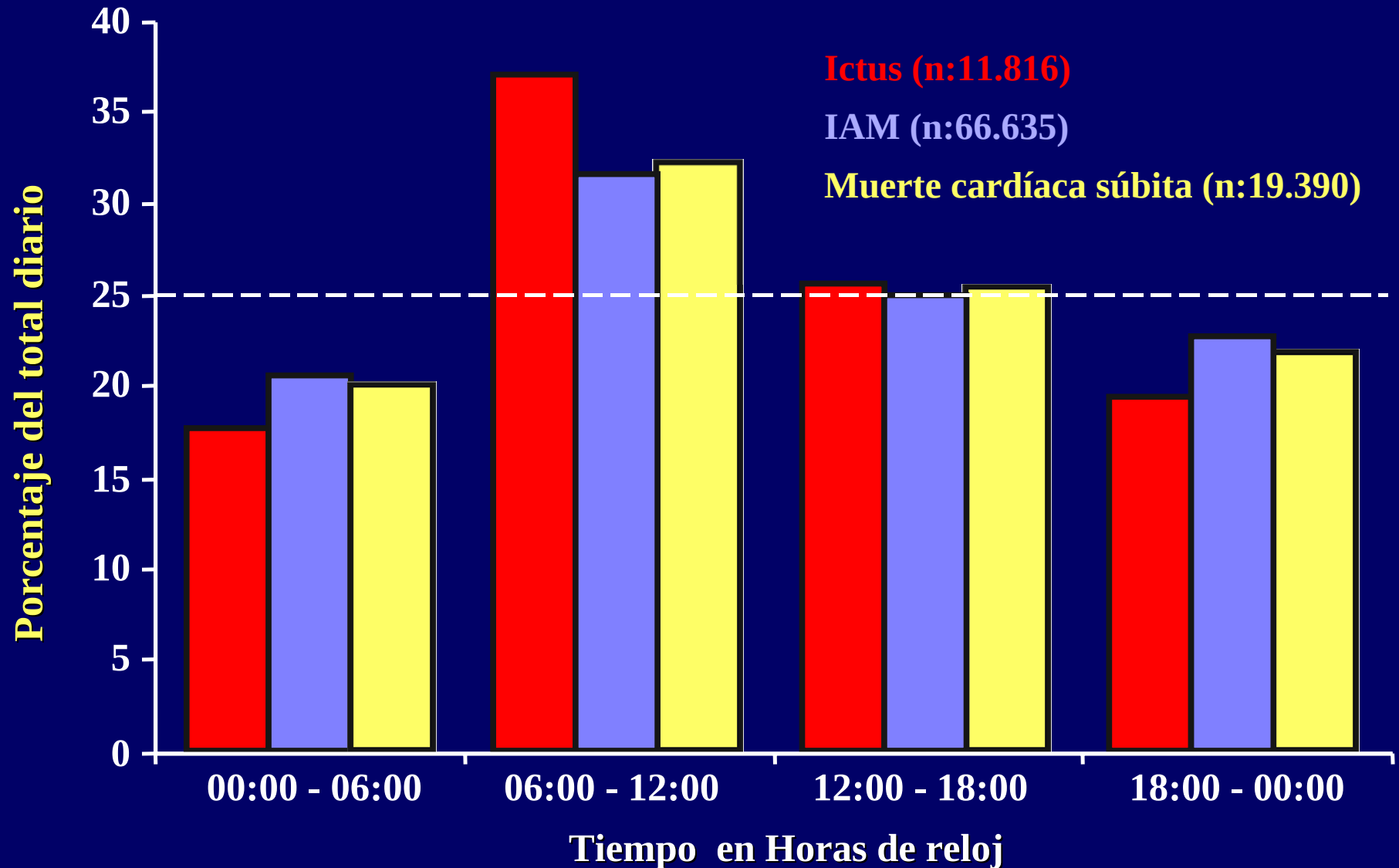
Hipertensos no tratados



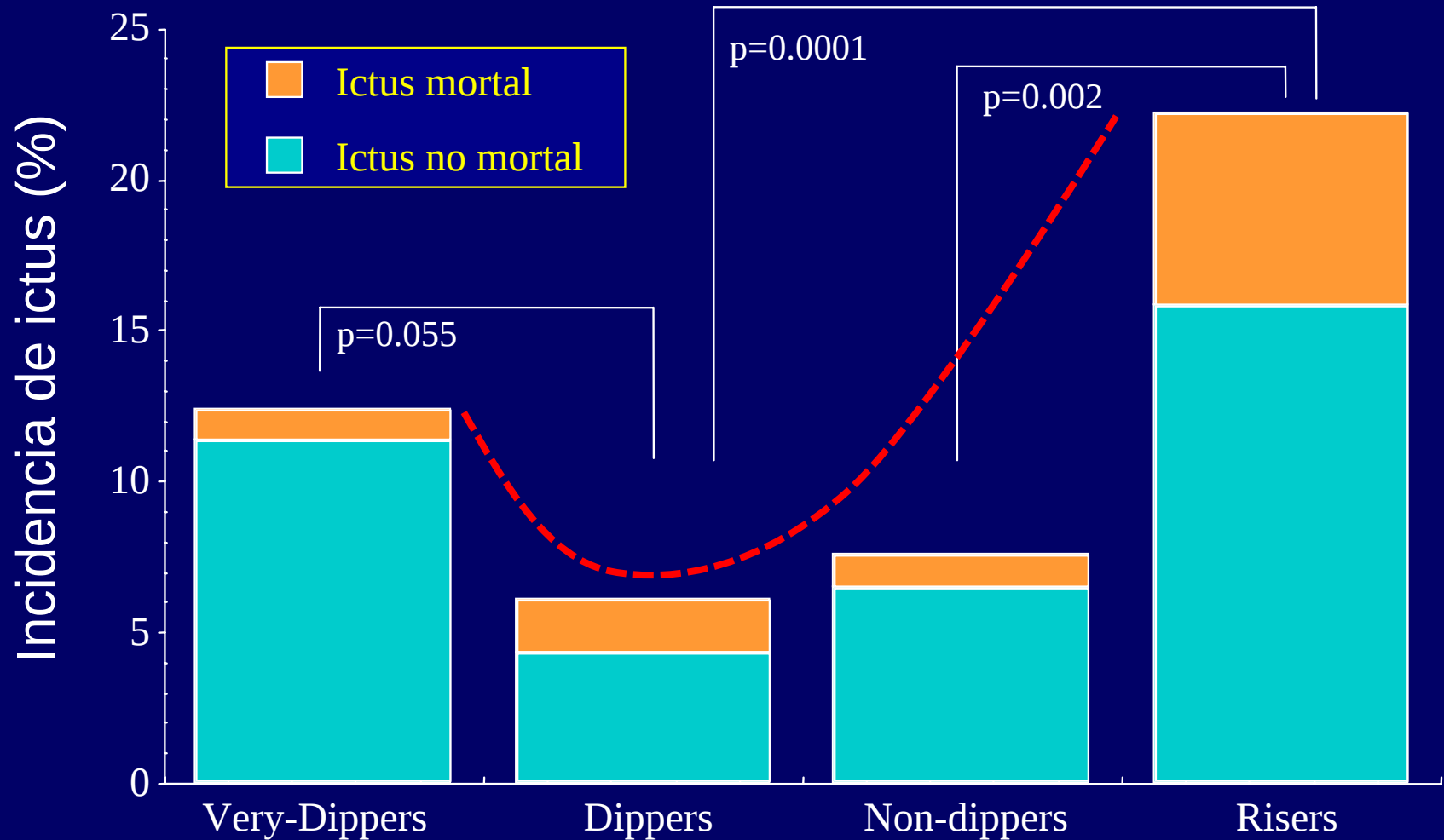
Normotensos



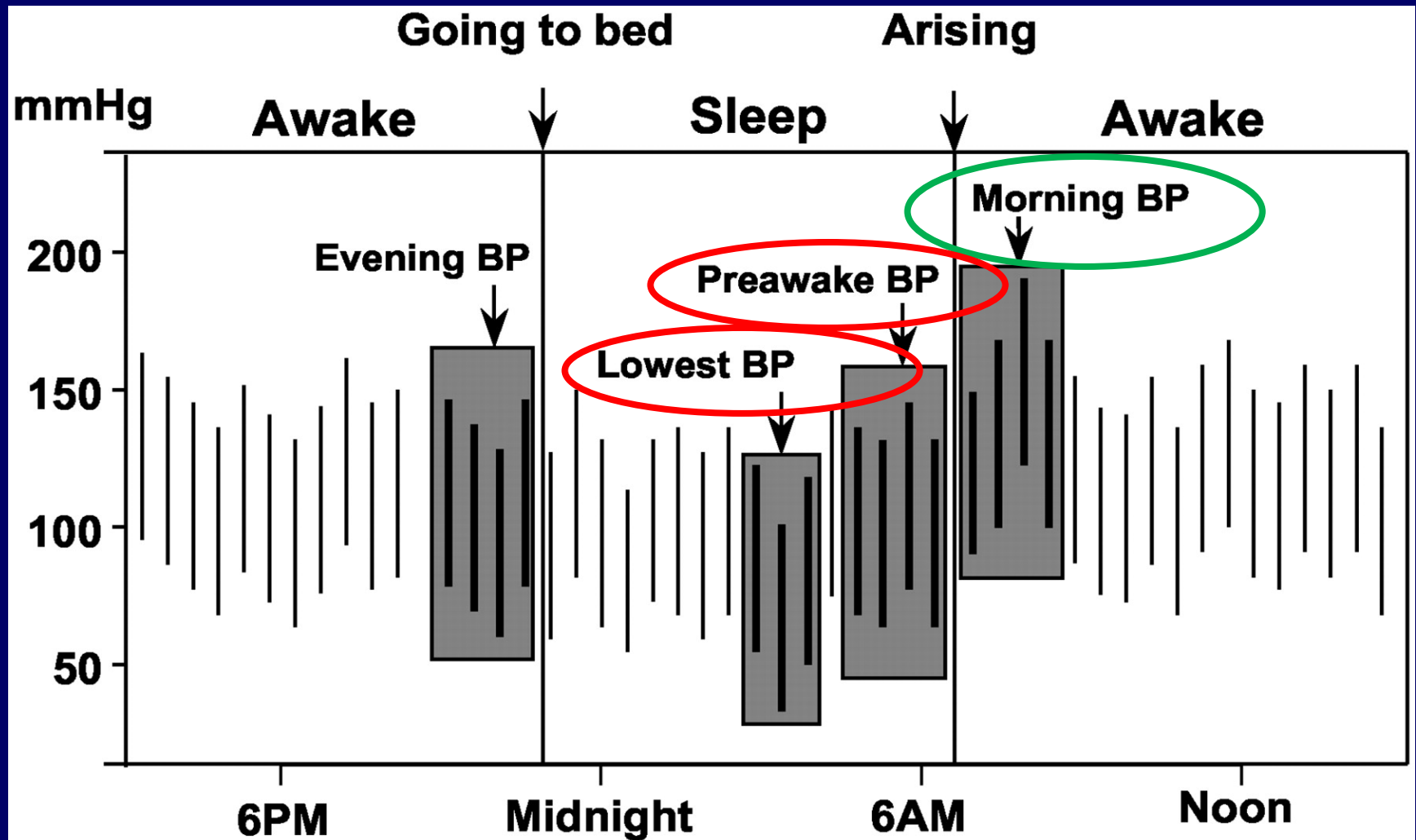
Variación circadiana de Eventos Cardio-cerebrovasculares



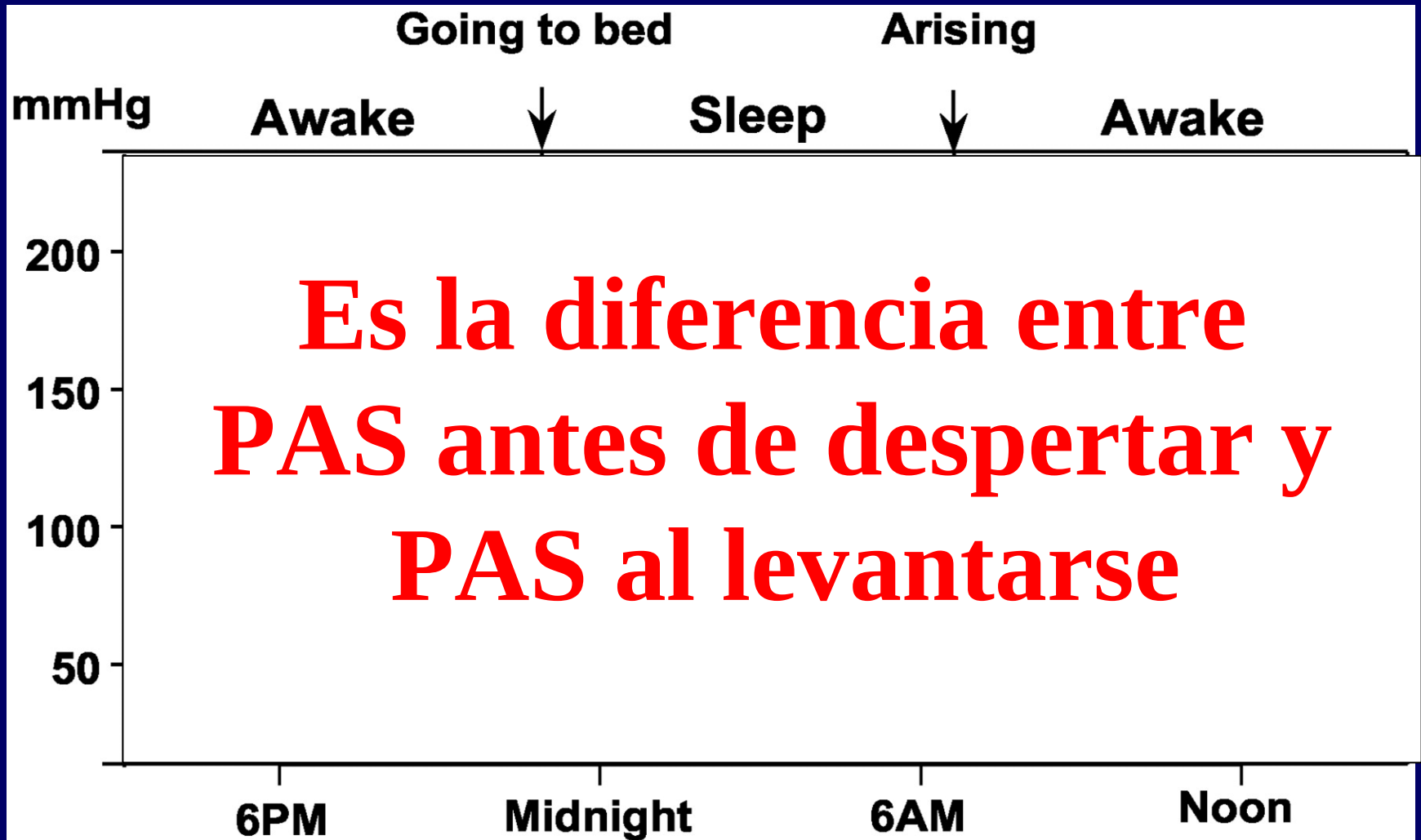
Incidencia de Ictus y Perfil Circadiano



Definición de “Elevación Matutina de la Presión Arterial”



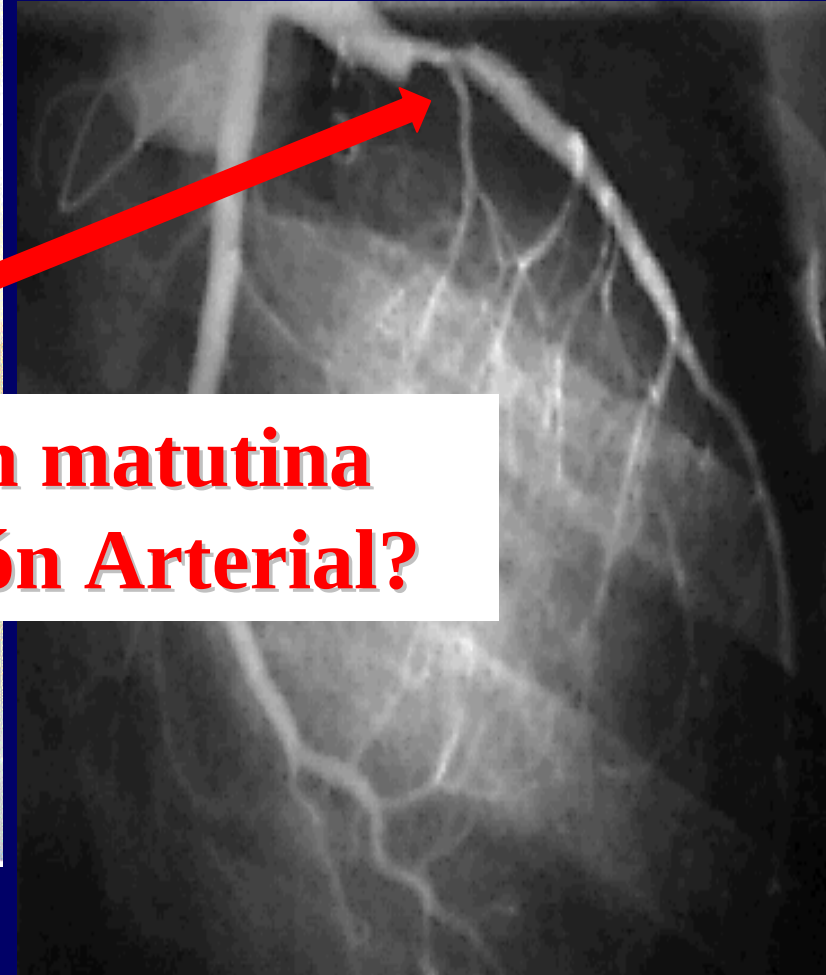
Definición de “Elevación Matutina de la Presión Arterial”



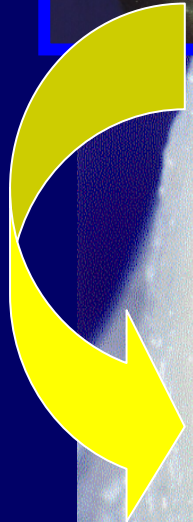
**¿Realmente, el riesgo cardiovascular
está asociado a la Elevación
Matutina de la Presión Arterial?**



La Placa Vulnerable

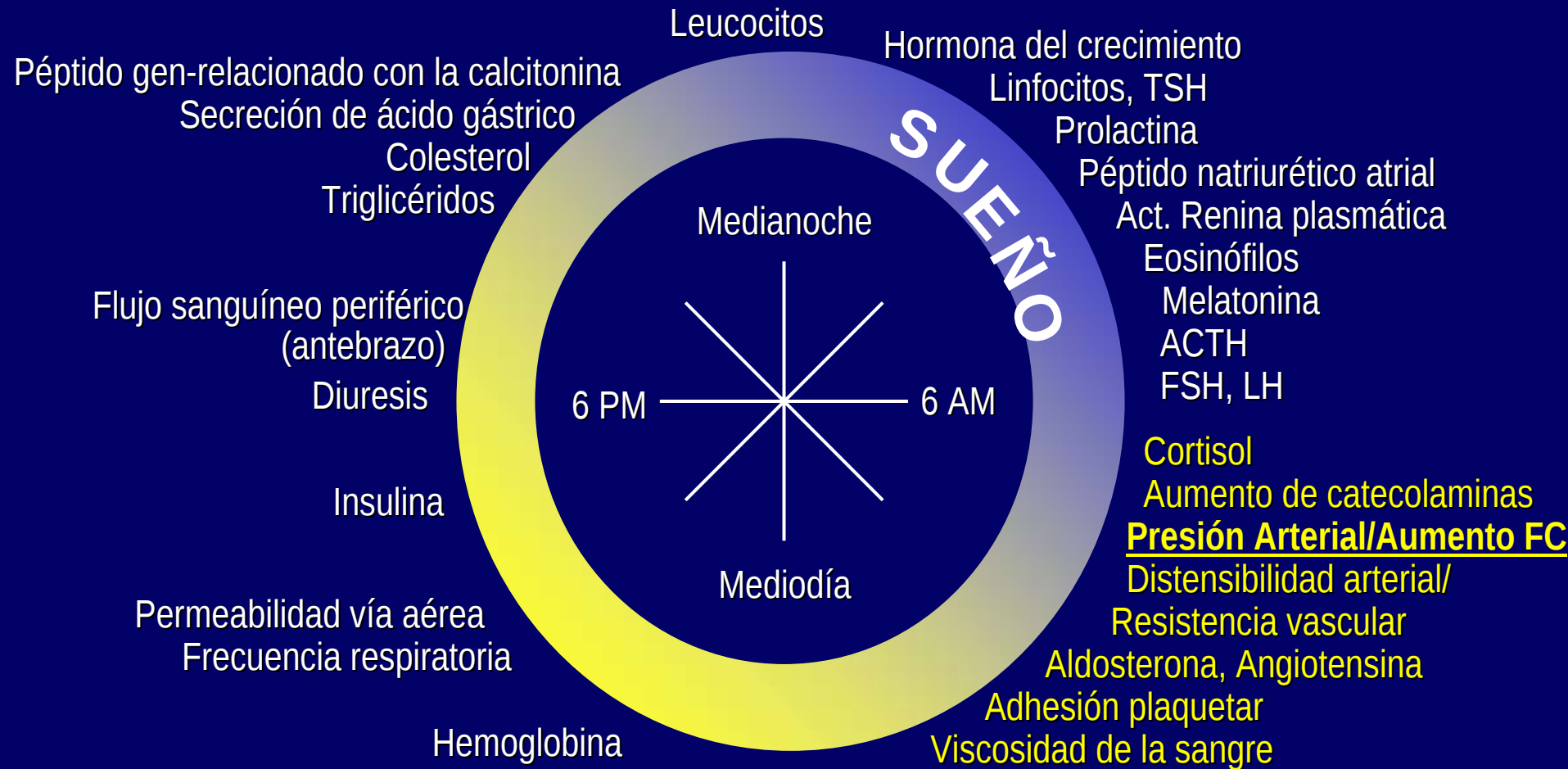


**¿Elevación matutina
de la Presión Arterial?**



Estructura Temporal Circadiana en el Hombre

Horas punta del día



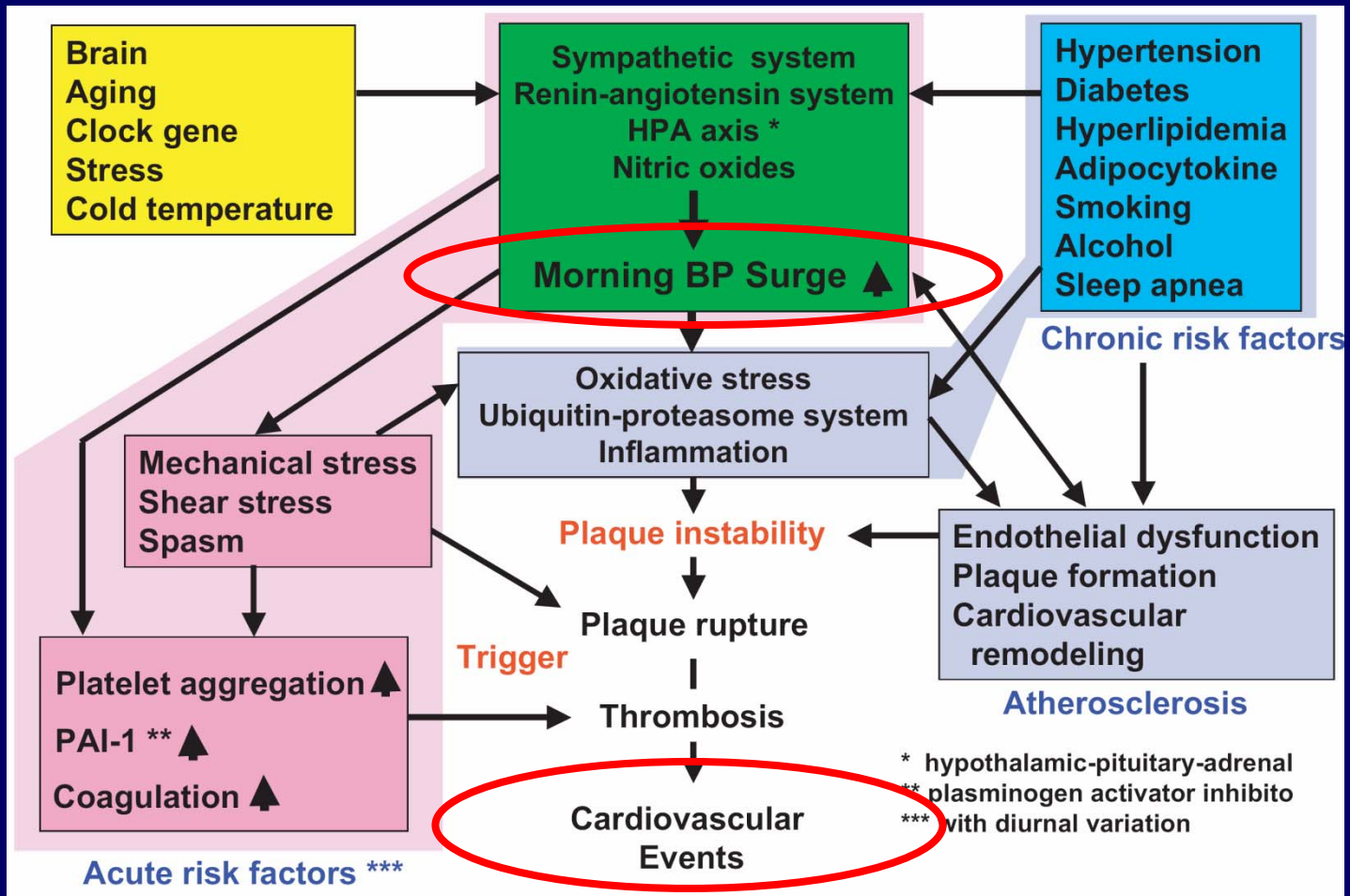
Cortesía de Smolensky MH.



Vascular Damage in Exaggerated Morning Surge in Blood Pressure

Kazuomi Kario

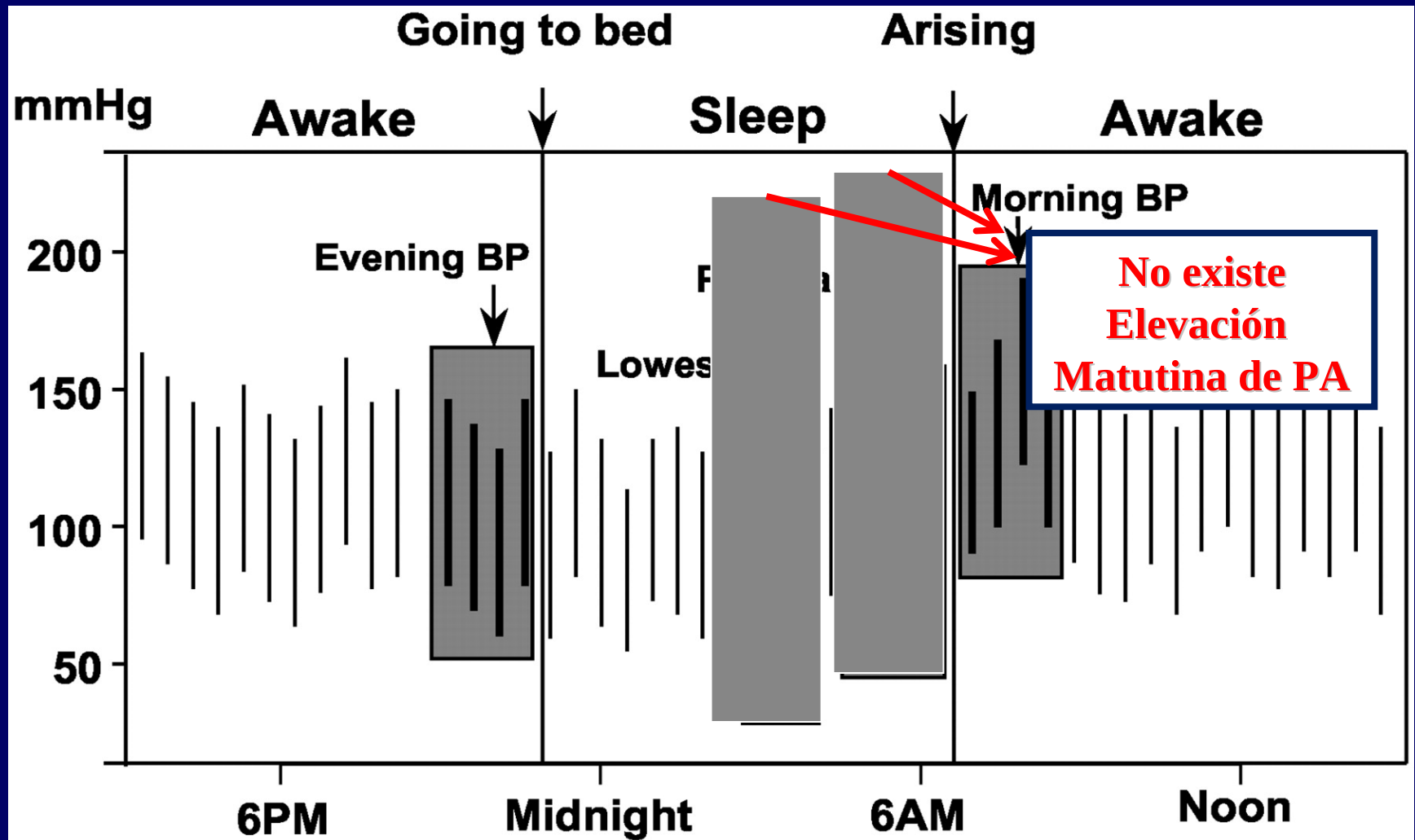
Hypertension 2007;49;771-772; originally published online Feb 26, 2007;



¿Descenso matutino de la Presión Arterial?



Definición de “Elevación Matutina de la Presión Arterial”



Kario, K. et al. Circulation 2003;107:1401-1406



Presión Arterial y Perfil Circadiano

El Perfil Circadiano de la Presión Arterial se define como: Porcentaje de descenso nocturno con respecto a la media diurna de la PA o **PROFUNDIDAD**

- **>10%: Dipper**

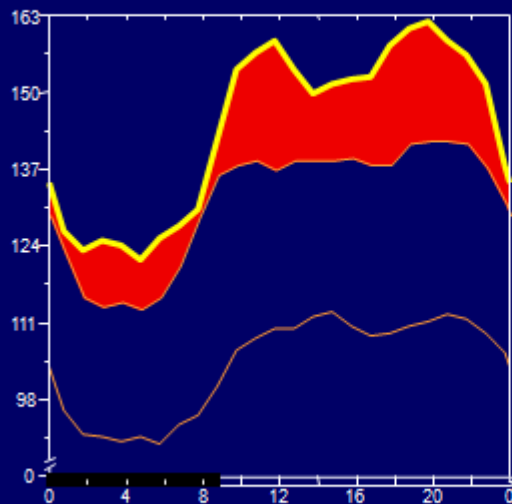
- >10%: Dipper
- >20%: Dipper extremo o Very-dipper

- **<10%: No-dipper**

- <10%: No-dipper
- <0%: Riser (elevación nocturna)



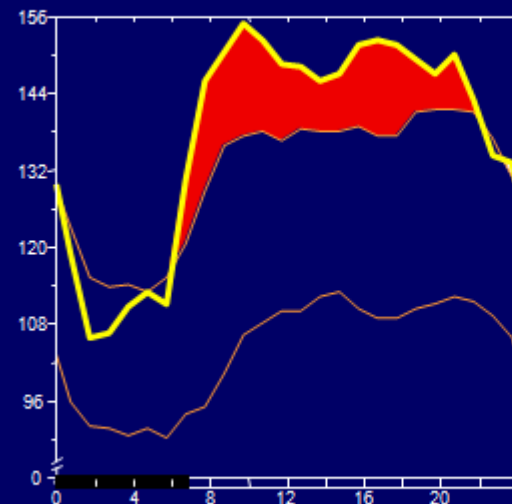
Paciente hipertenso "dipper"



Media diurna
155.0
Media nocturna
126.3
Profundidad
18.5%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

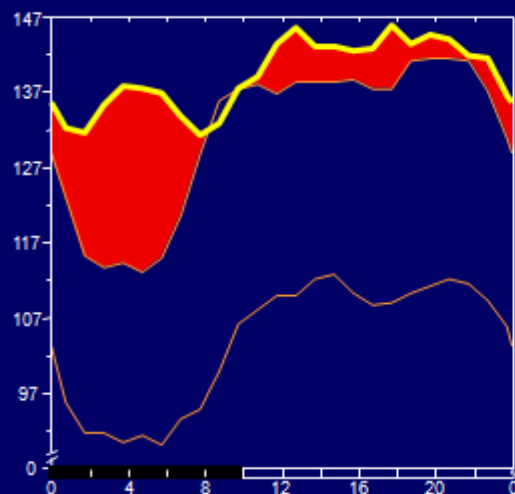
Paciente hipertenso "dipper extremo"



Media diurna
147.5
Media nocturna
112.4
Profundidad
23.8%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

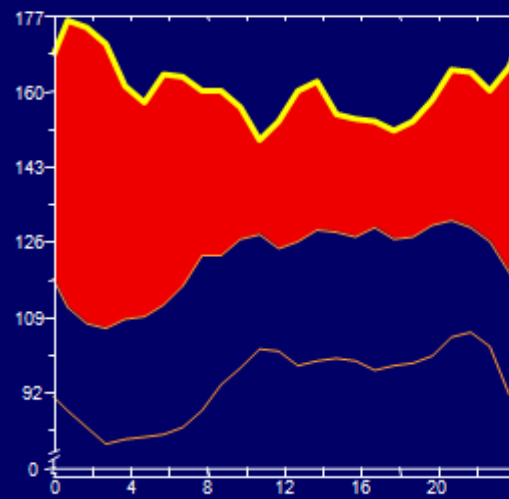
Paciente hipertenso "no-dipper"



Media diurna
142.7
Media nocturna
134.0
Profundidad
6.1%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

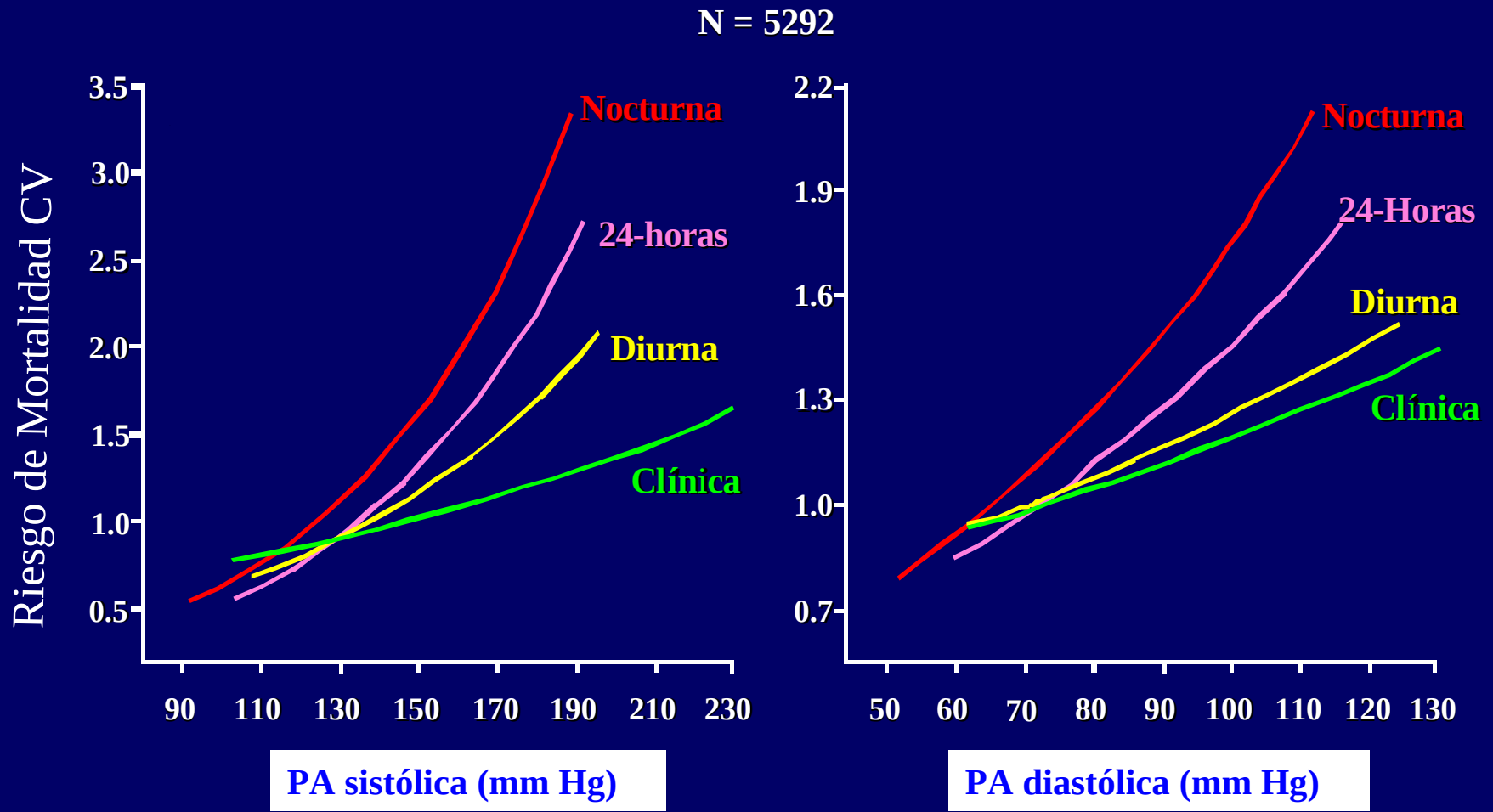
Paciente hipertenso "riser"



Media diurna
157.0
Media nocturna
164.3
Profundidad
- 4.65%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

Mortalidad Cardiovascular : PA clínica vs PA ambulatoria

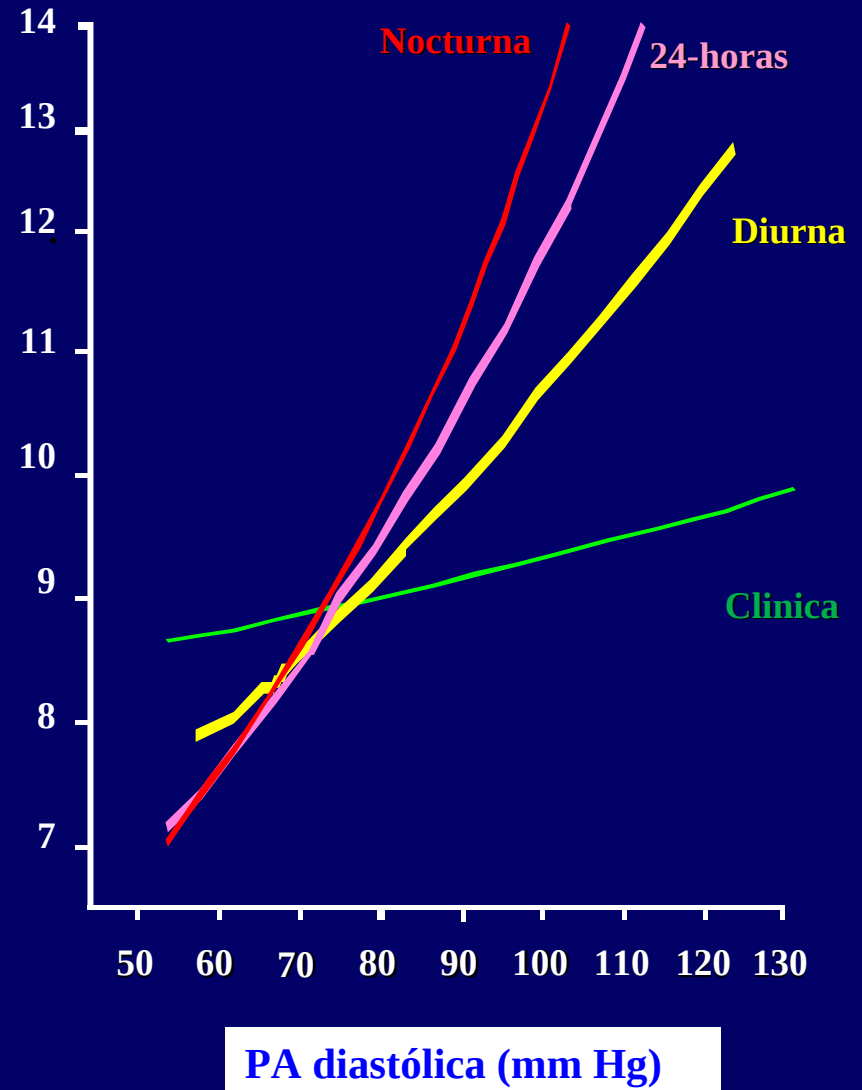
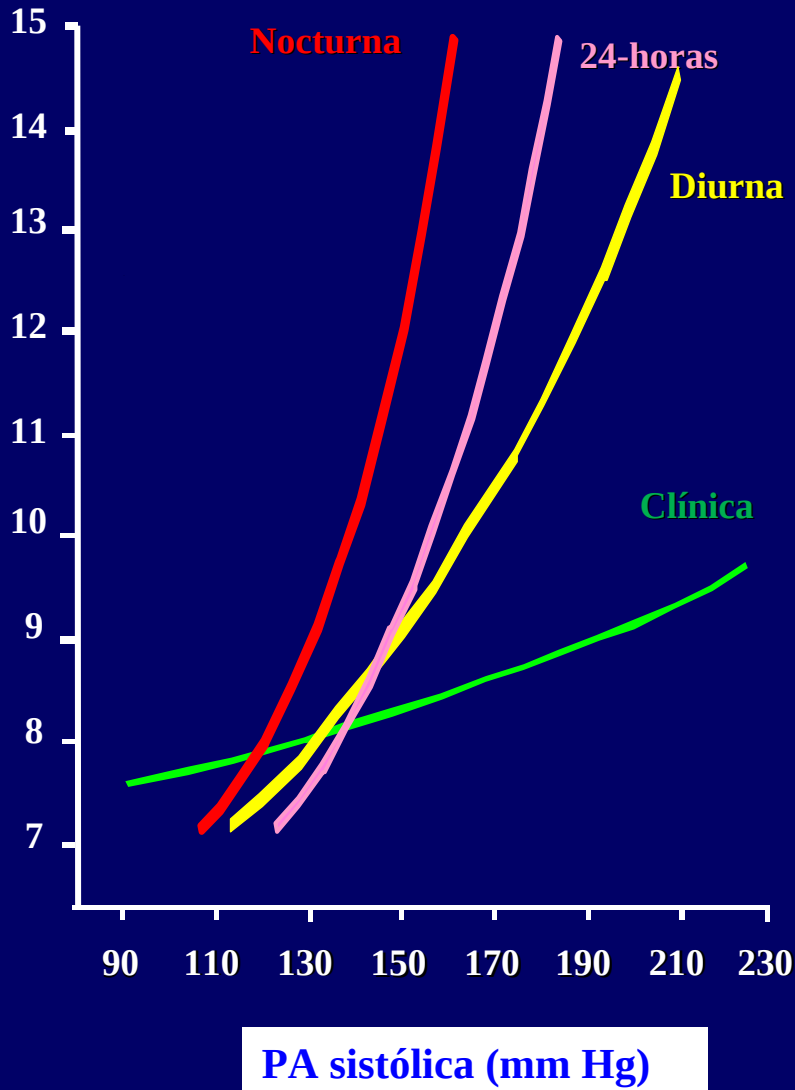


Dolan et al. Hypertension. 2005;46:156-161



Mortalidad Cardiovascular en cohorte de ancianos: PA clínica vs PA ambulatoria

Riesgo de Mortalidad CV a 5 años



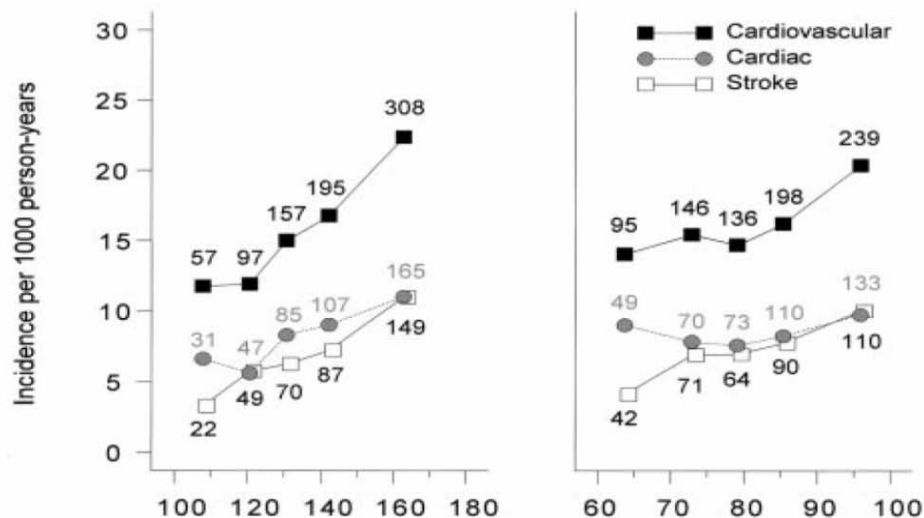
n=1.114 pacientes

Burr, ML. et al. Age Ageing 2008; 37:201-206

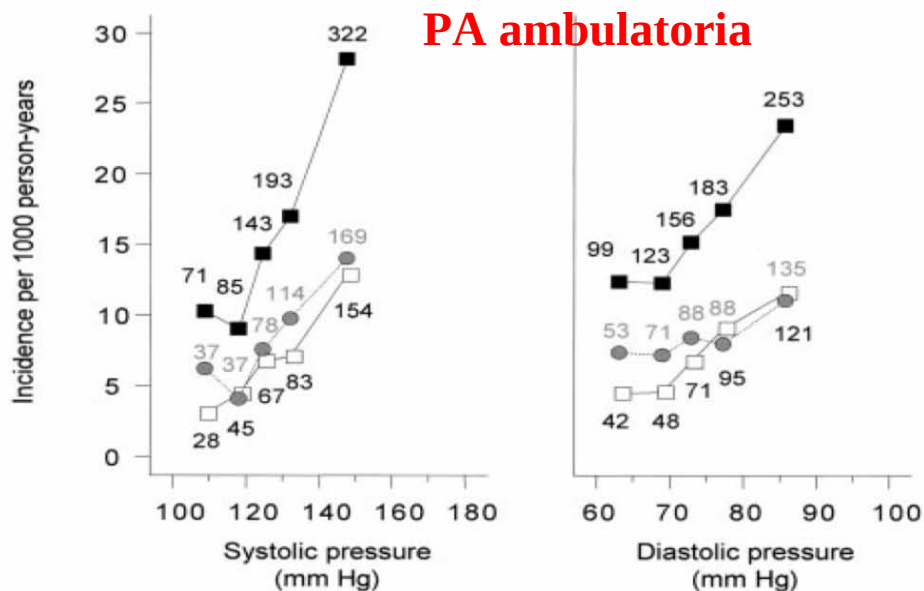


PA clínica

A



B



PA ambulatoria

IDACO: 5.682 participantes,
(edad 59.0 años; 43.3% mujeres)
incluidos en estudios
prospectivos poblacionales con
MAPA en Copenhague
(Dinamarca); Noorderkempen
(Bélgica); Ohasama (Japón) y
Uppsala (Suecia).

Kikuya M.

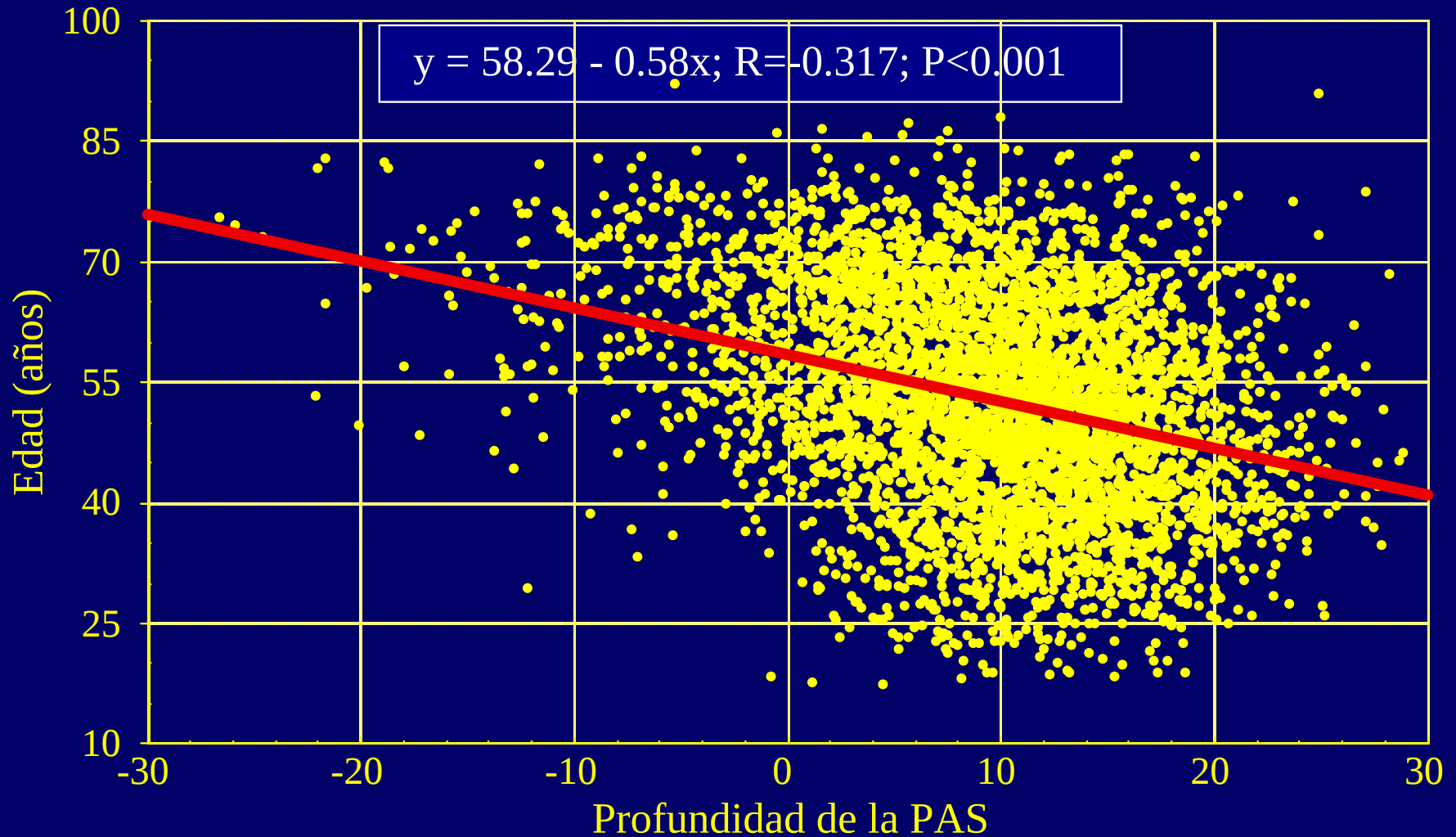
Circulation 2007;115:2145-2152

Incidence of cardiovascular events, stroke, and cardiac end points by fifths of the distributions of conventional office blood pressure (A) or 24-hour ambulatory blood pressure (B). Incidence rates were standardized by the direct method for cohort, sex, and age (<40, 40 to 60, and ≥60 years). The number of events contributing to the incidence rates is presented.

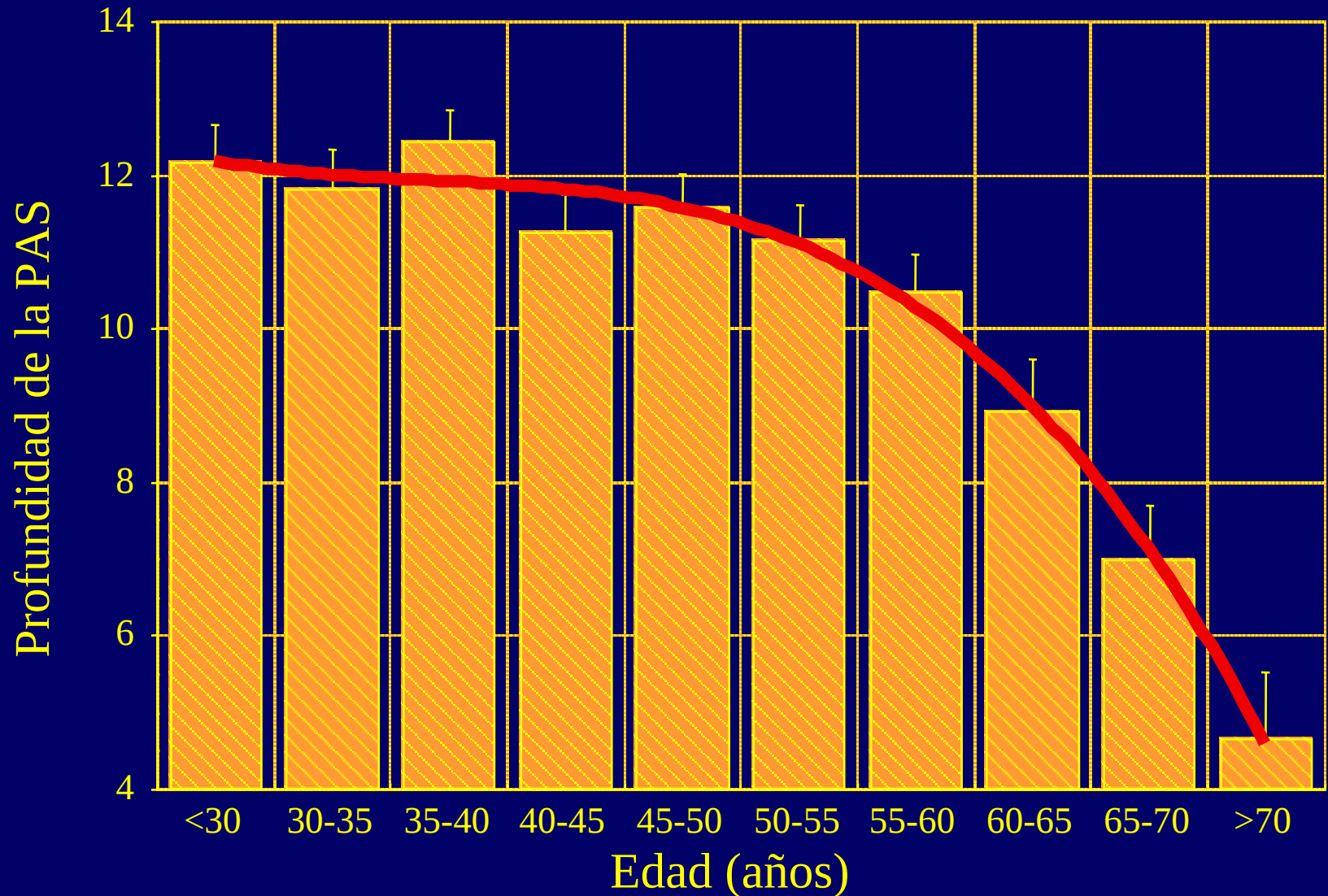
**¿Qué factores influyen en la
regulación circadiana de la
Presión Arterial?**



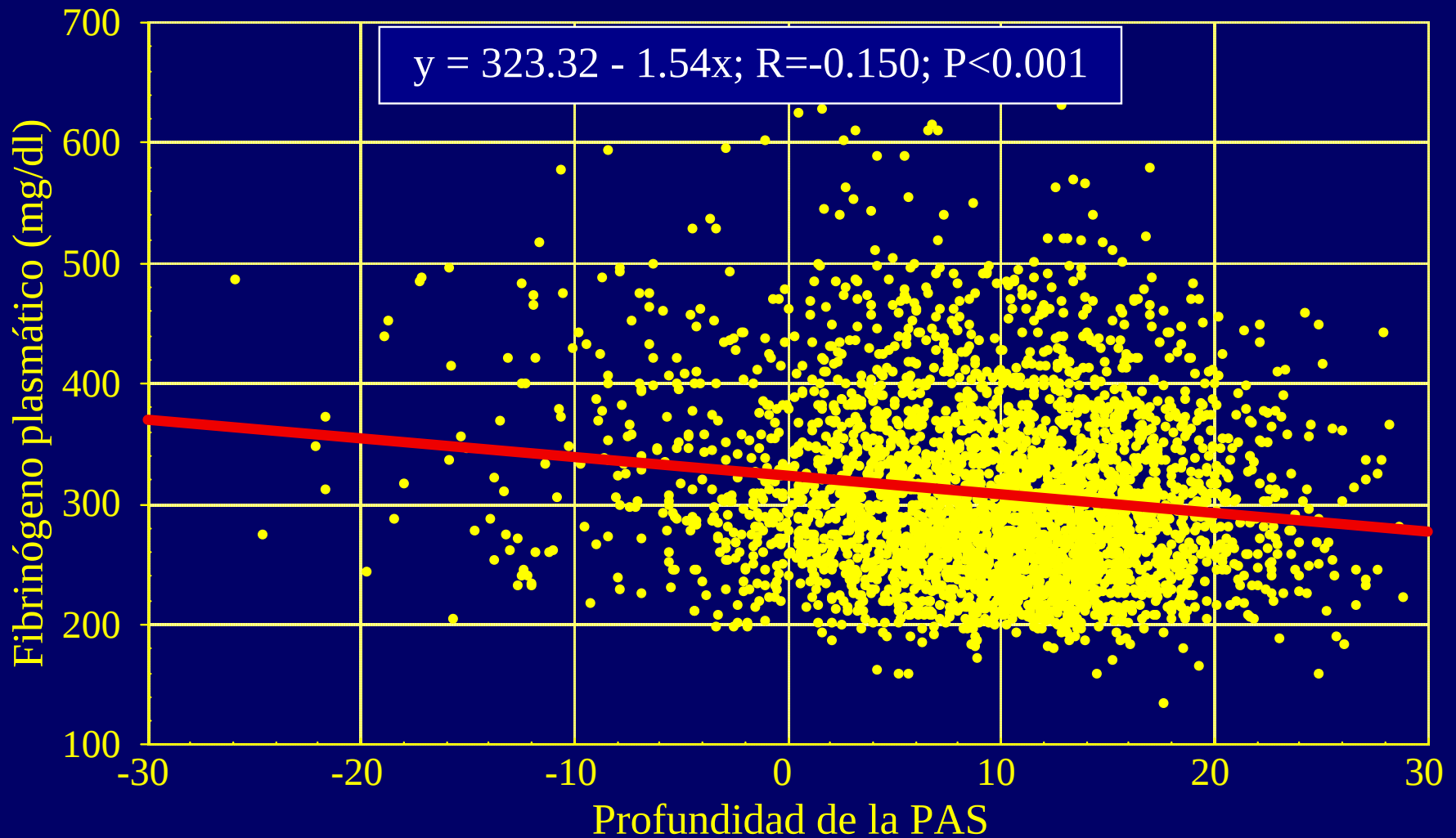
Profundidad de la PAS y edad en pacientes hipertensos



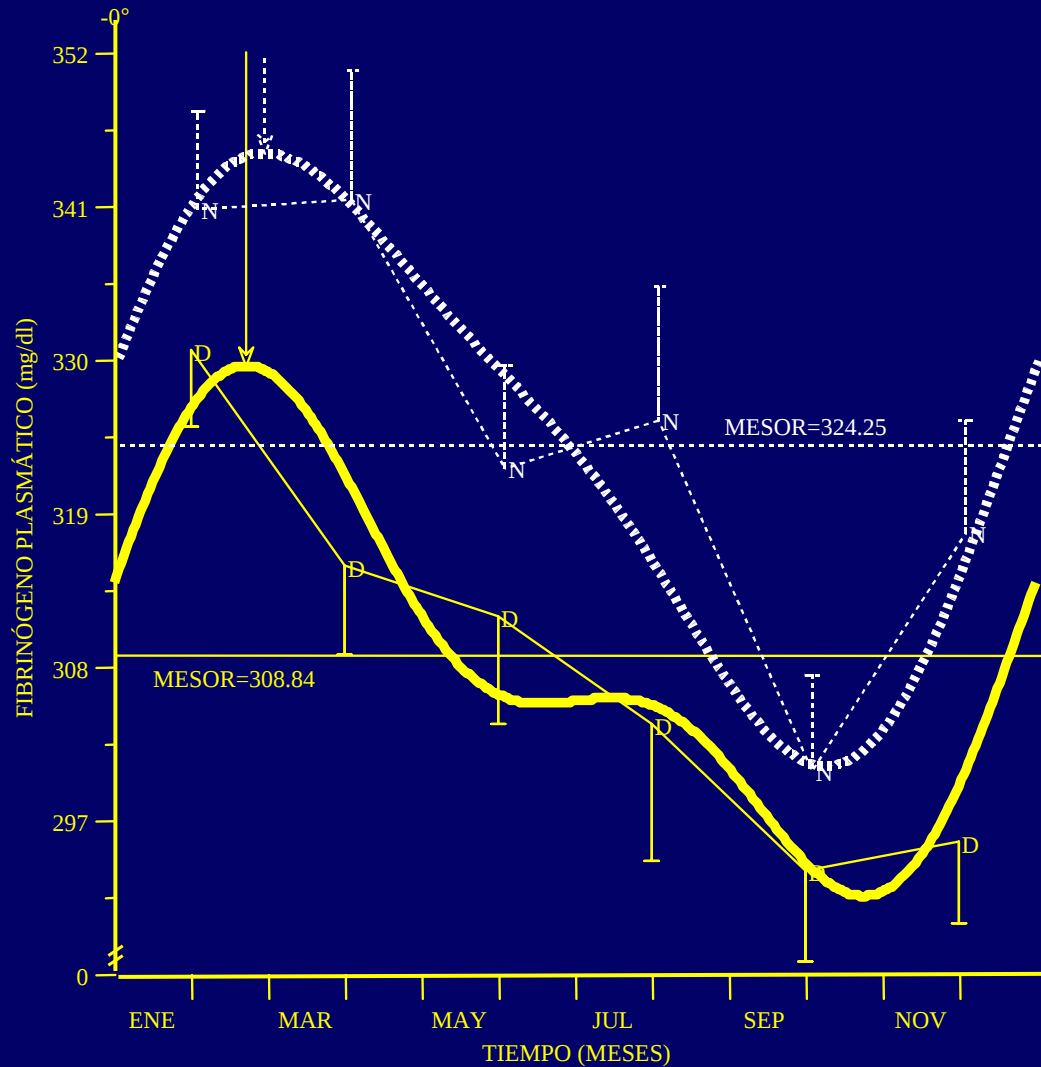
Cambios en Profundidad de la PA con la edad en pacientes hipertensos no tratados



Profundidad de la PAS y fibrinógeno en pacientes hipertensos



Fibrinógeno: Perfil circadiano y Variación estacional

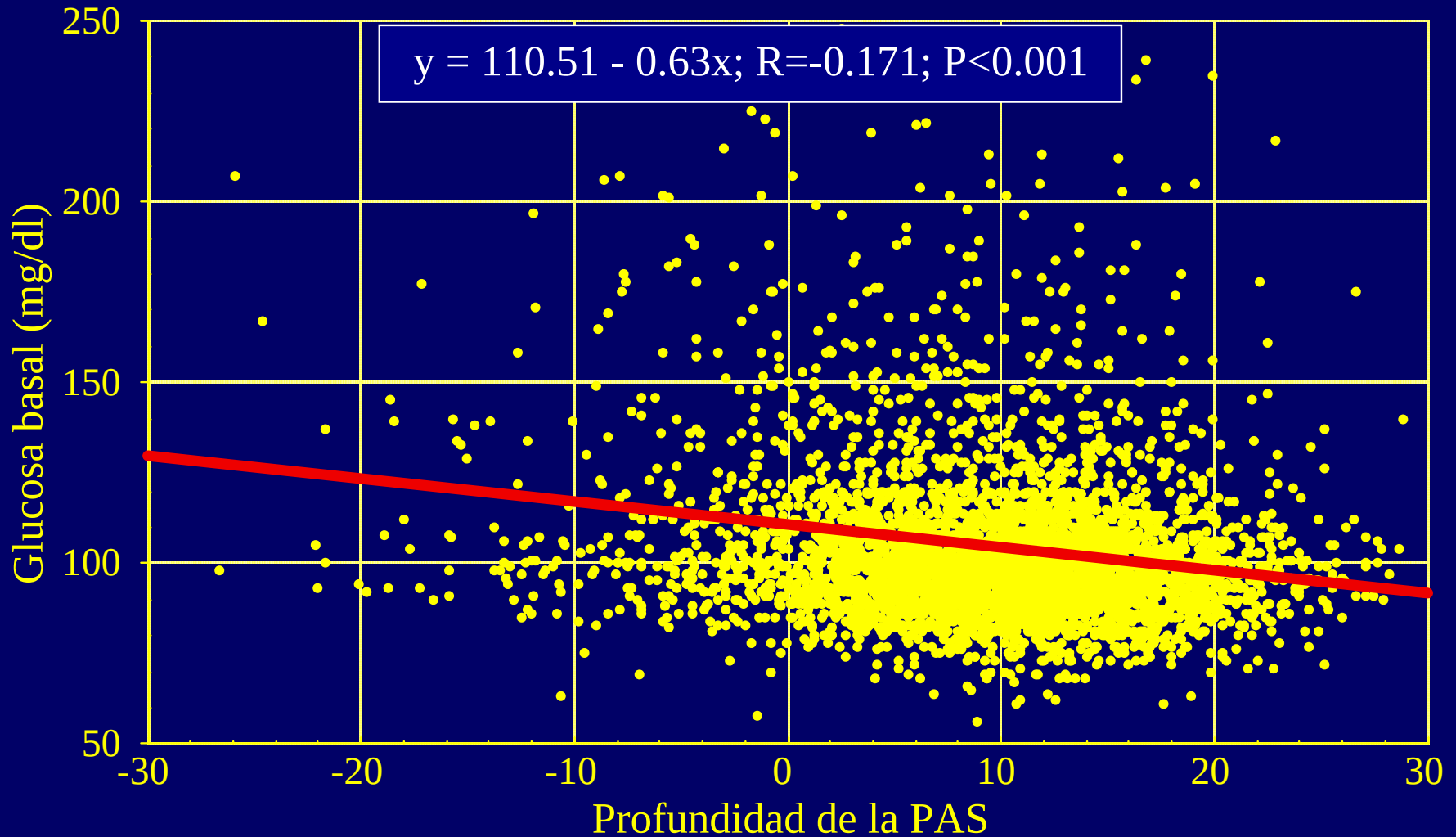


D — D DIPPERS
N - - N NO-DIPPERS

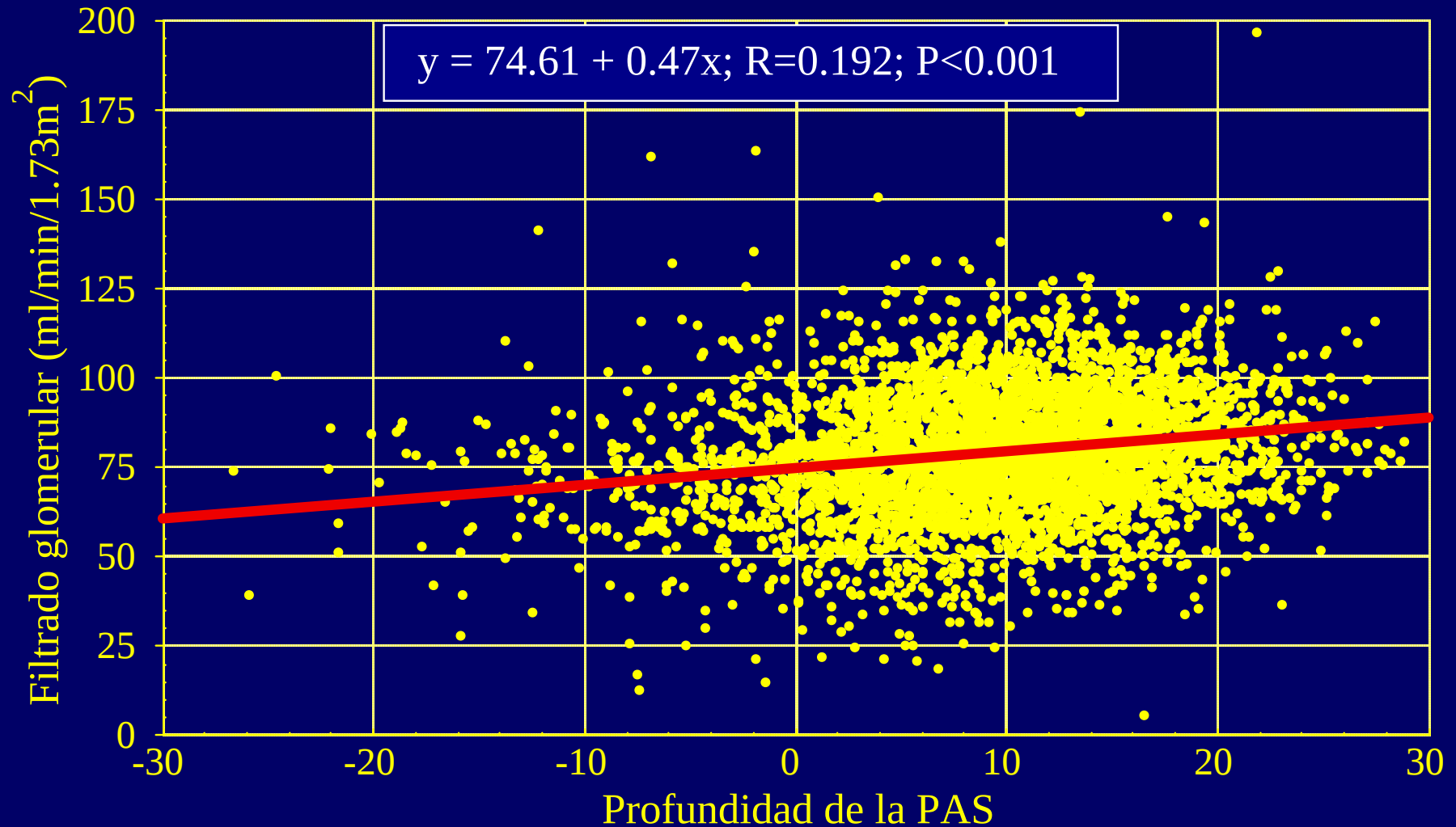
p-valor para comparación de:
MESOR <0.001
Amplitud 0.516
Ortofase 0.870



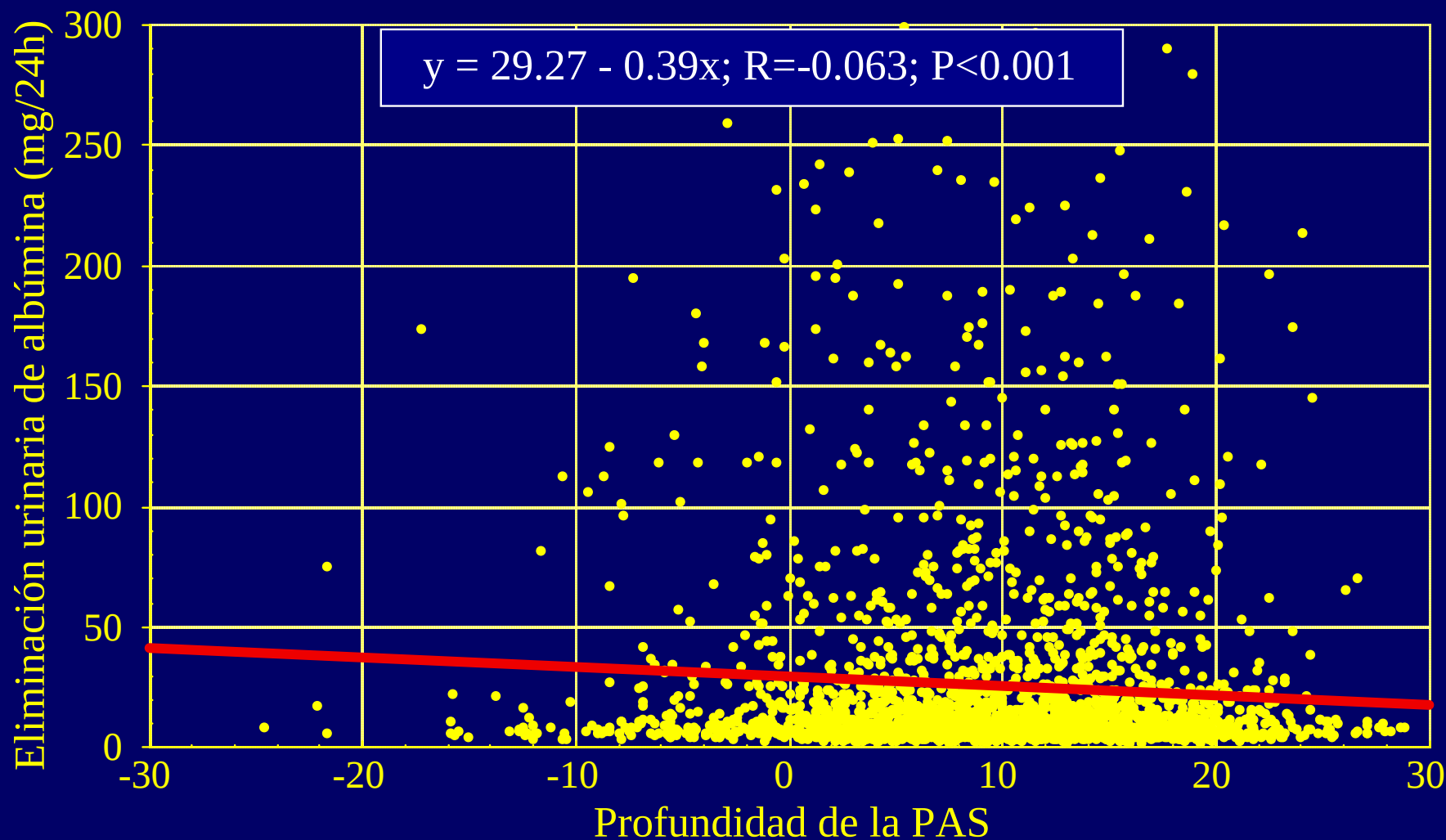
Profundidad de la PAS y glucosa en pacientes hipertensos



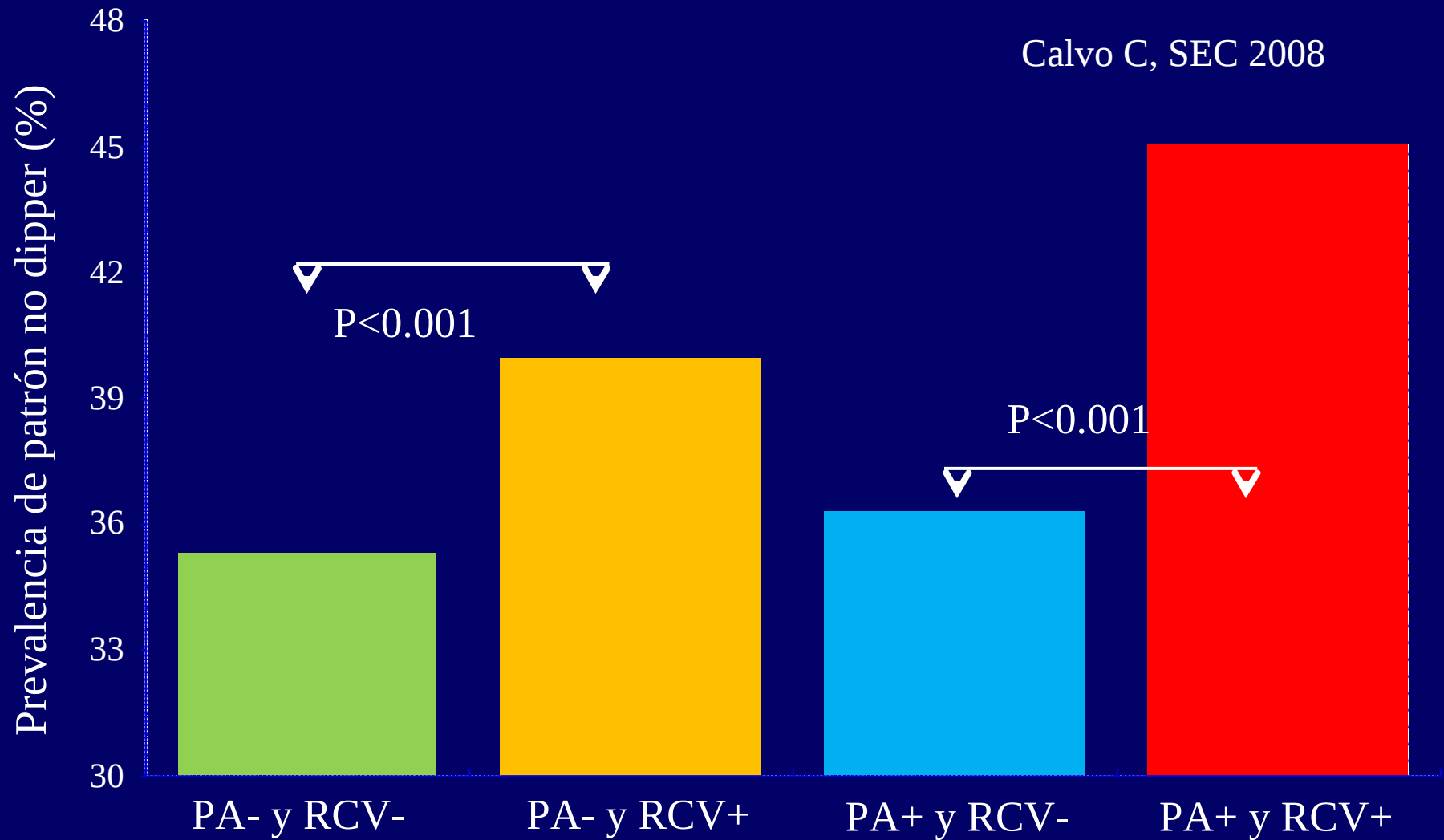
Profundidad de la PAS y filtrado glomerular en pacientes hipertensos



Profundidad de la PAS y EUA en pacientes hipertensos



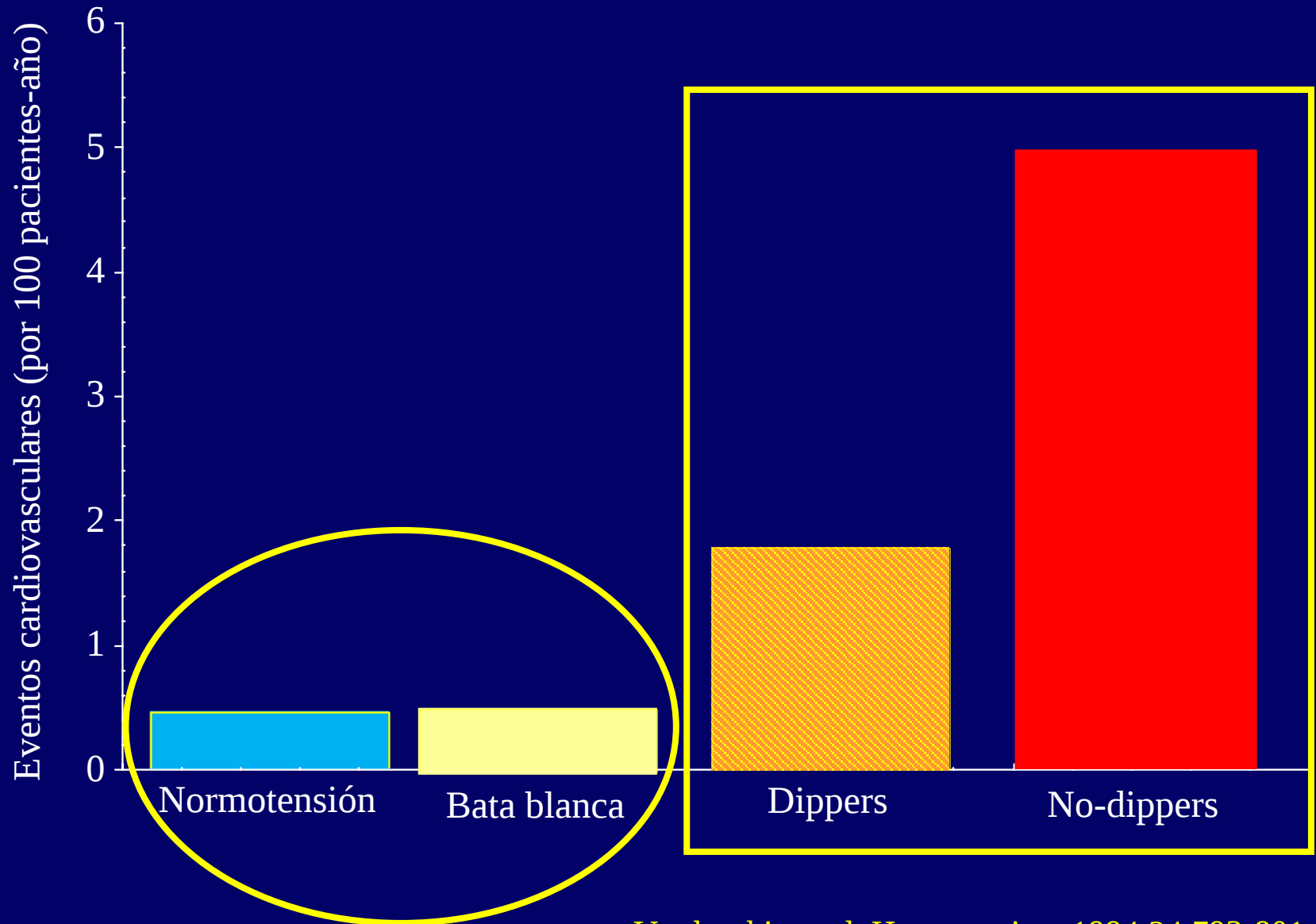
Prevalencia de Patrón no-dipper, Presión Arterial y RCV



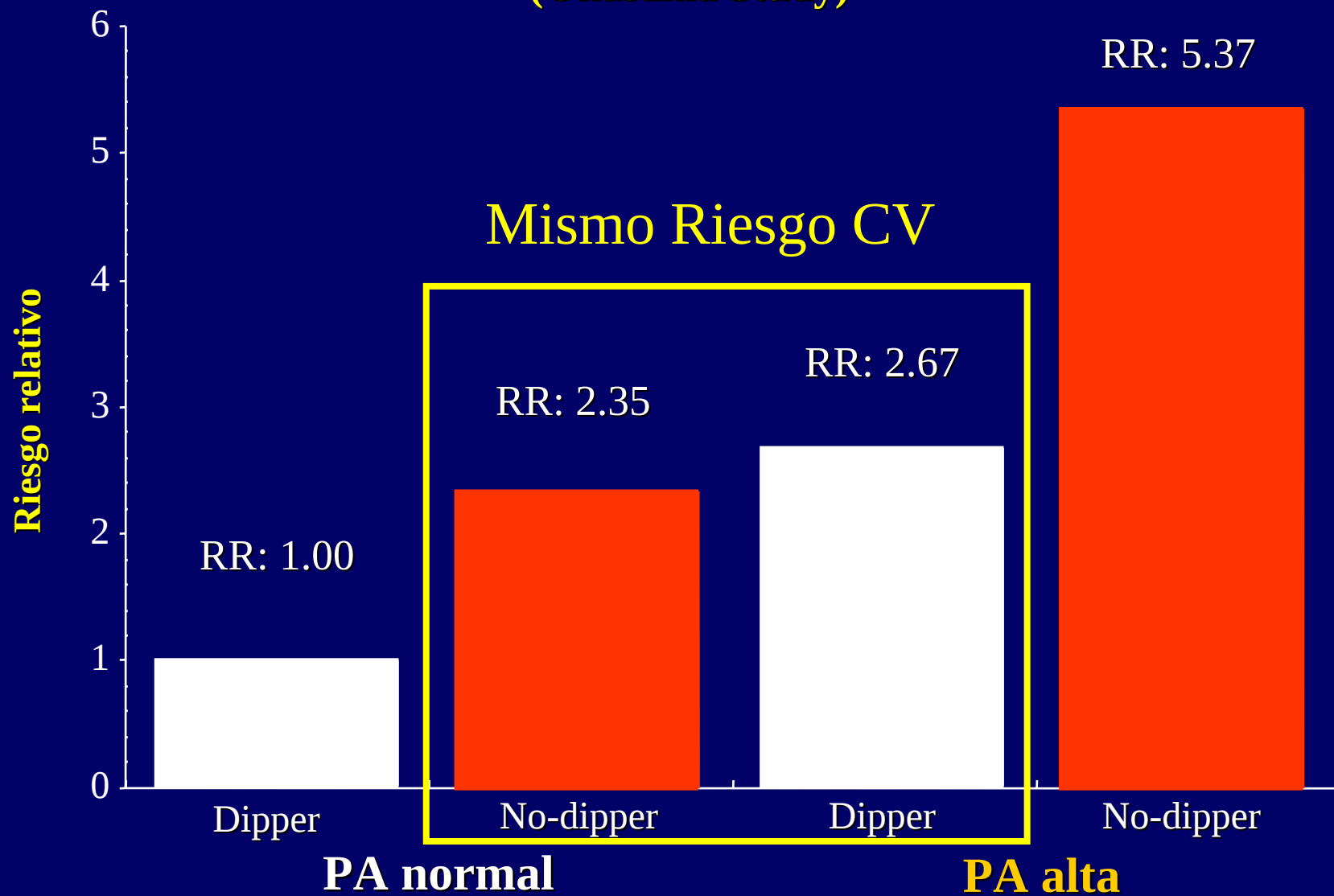
Importancia Fisiopatológica de la Presión Arterial Nocturna



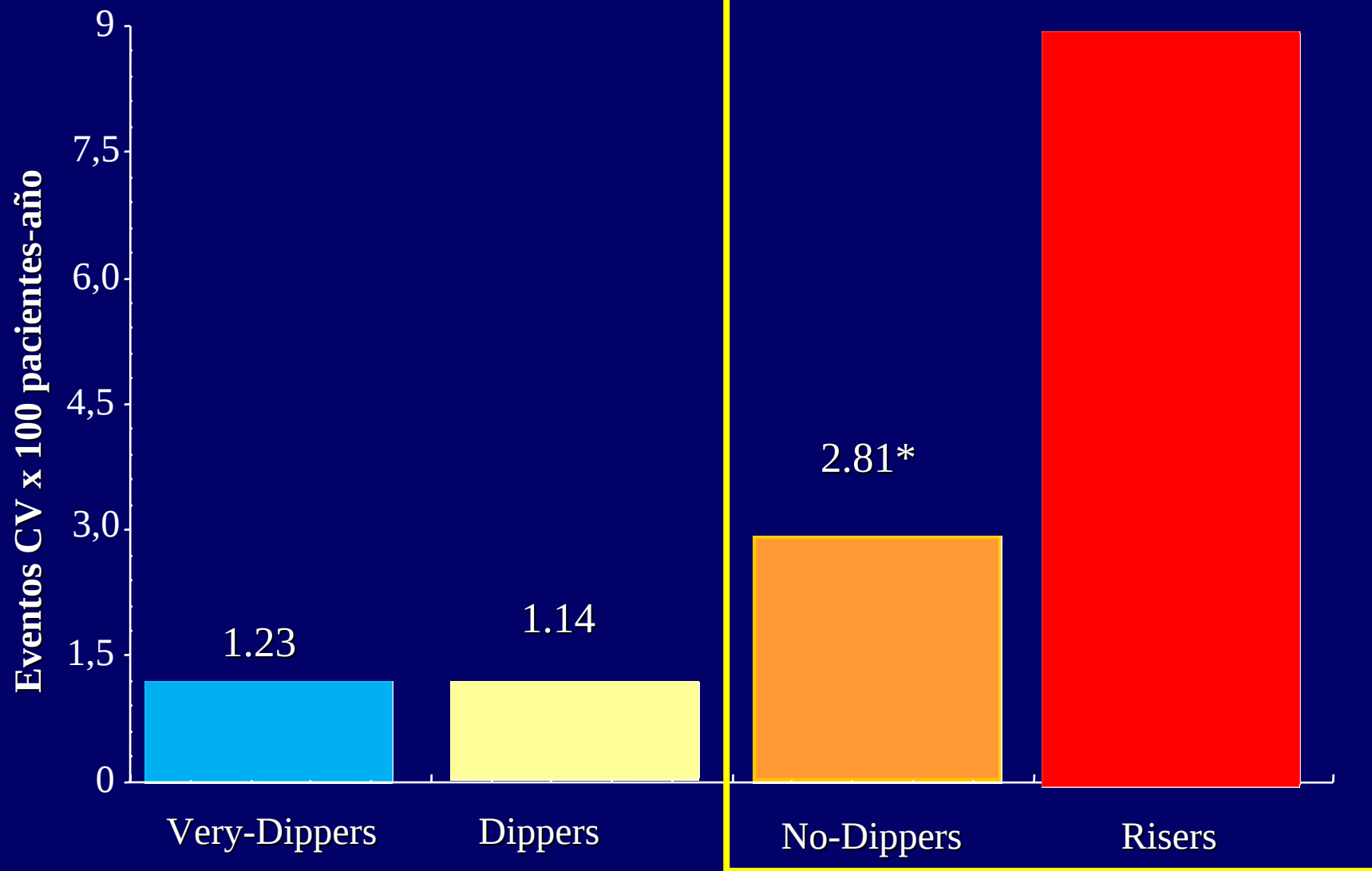
Eventos cardiovasculares (PIUMA)



Riesgo relativo de Mortalidad Cardiovascular (Ohasama Study)



Estudio MAPEC



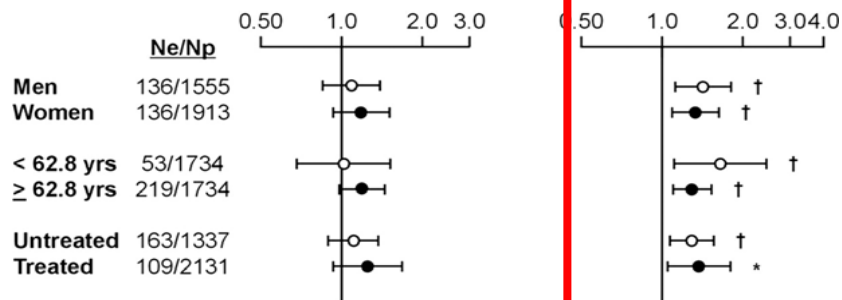
Mediana seguimiento: 3,2 años
170 Eventos CV

MAPA: PAS diurna vs PAS nocturna y Morbimortalidad

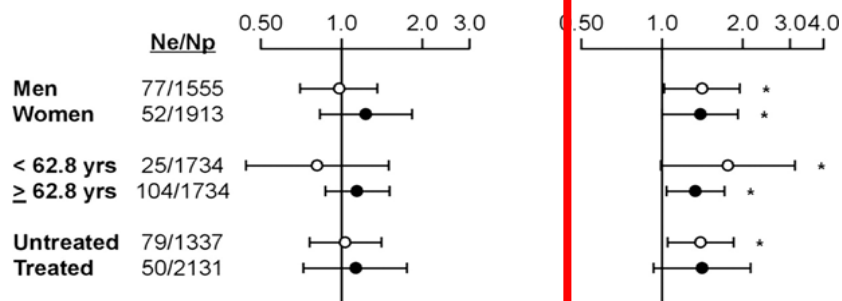
DAYTIME SBP

NIGHT-TIME SBP

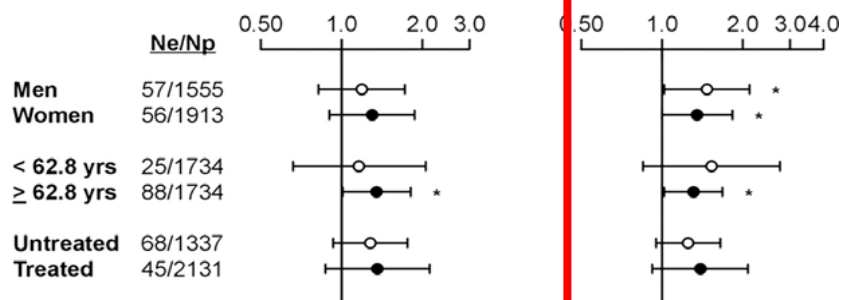
Cardiovascular Disease



Coronary Heart Disease



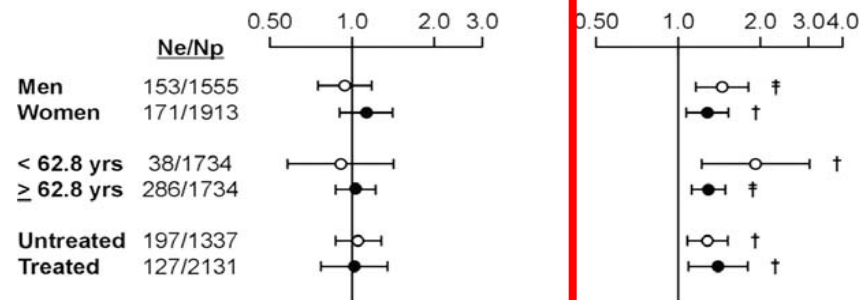
Stroke



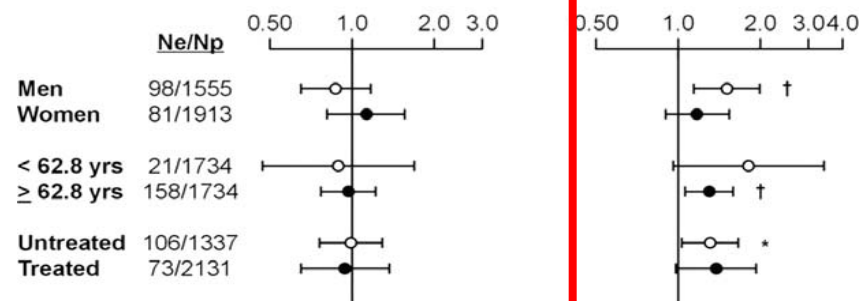
DAYTIME SBP

NIGHT-TIME SBP

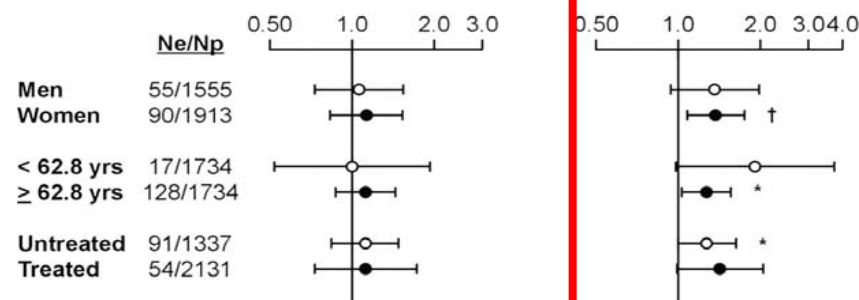
All-cause Mortality



Noncardiovascular Mortality



Cardiovascular Mortality



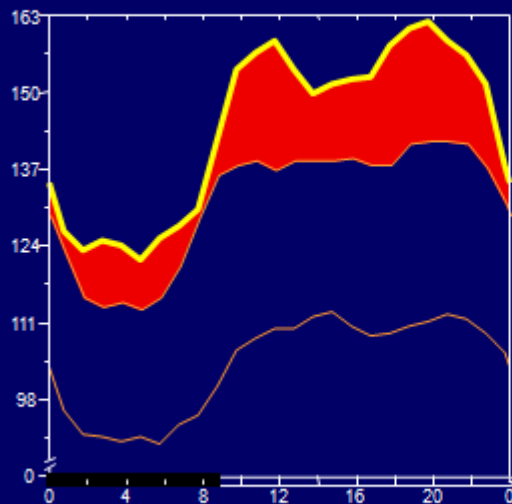
* p < 0.01

¥ p < 0.001

¿Debemos tratar a todos los pacientes hipertensos con el mismo esquema terapéutico?



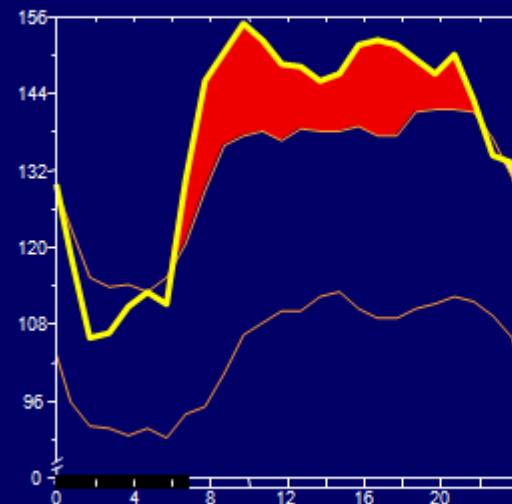
Paciente hipertenso "dipper"



Media diurna
155.0
Media nocturna
126.3
Profundidad
18.5%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

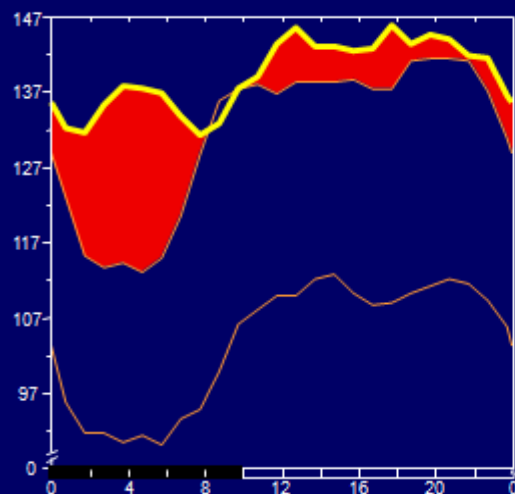
Paciente hipertenso "dipper extremo"



Media diurna
147.5
Media nocturna
112.4
Profundidad
23.8%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

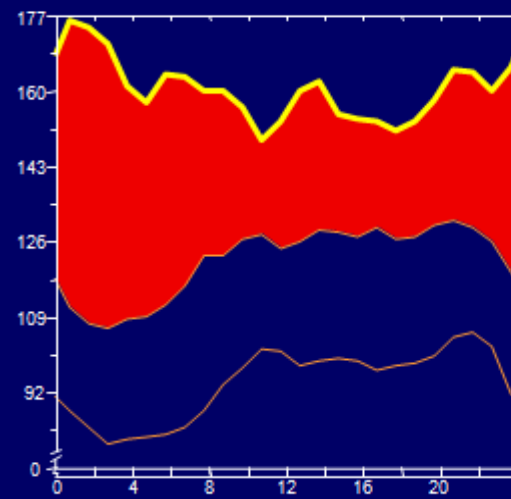
Paciente hipertenso "no-dipper"



Media diurna
142.7
Media nocturna
134.0
Profundidad
6.1%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

Paciente hipertenso "riser"



Media diurna
157.0
Media nocturna
164.3
Profundidad
- 4.65%

TIEMPO (HORAS DESDE EL MOMENTO DE ACOSTARSE)

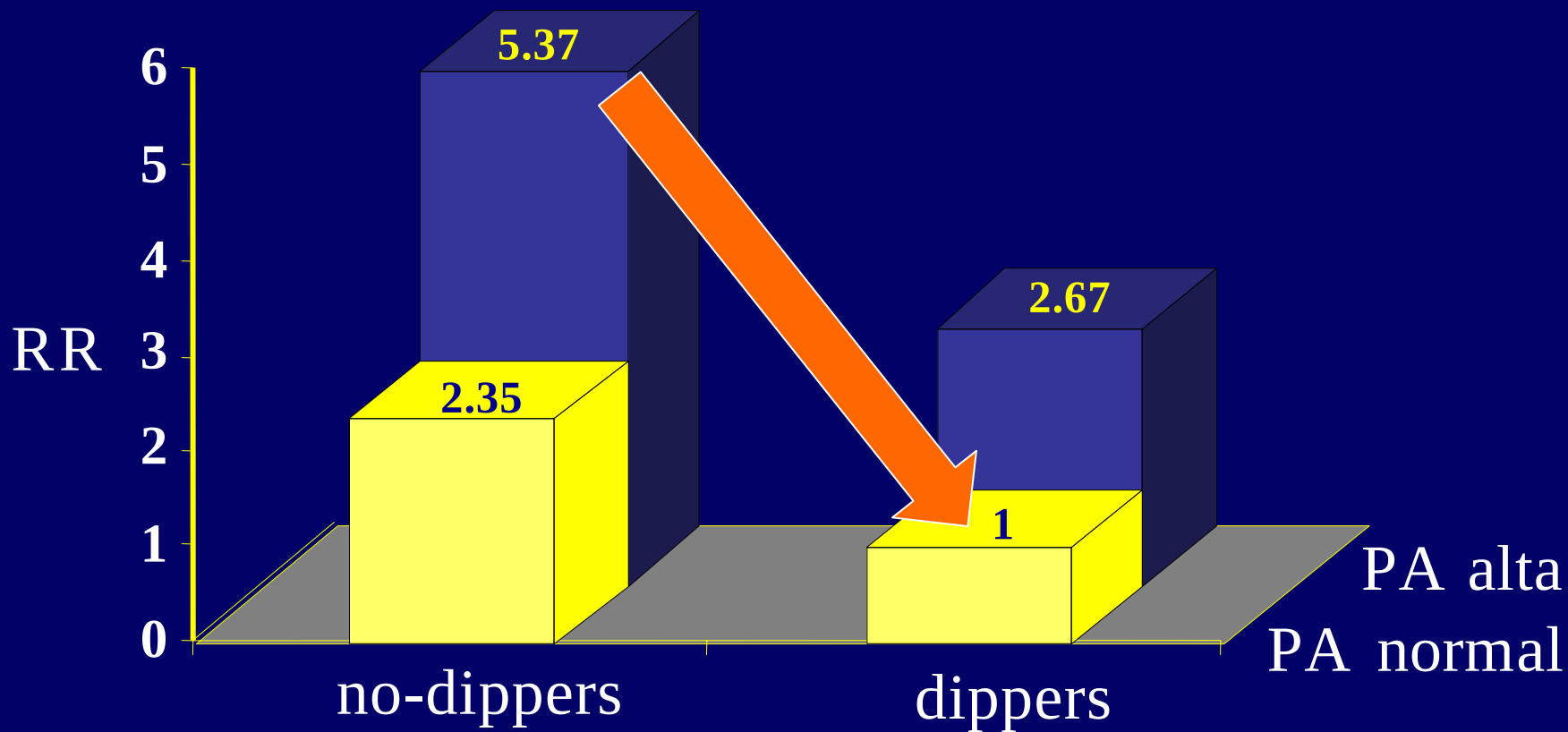
Objetivos del tratamiento antihipertensivo

- **Reducir la presión arterial**
- **Modular el perfil circadiano de la PA:**
 - ✓ Mantener el patrón dipper
 - ✓ Revertir el patrón no-dipper

**Para alcanzar estos objetivos, se necesita utilizar
la Cronoterapia Antihipertensiva**



“Estrategia” para reducir la mortalidad cardiovascular



Ohkubo et al. J Hypertens. 2002;20:2183-2189.



CRONOTERAPIA

Administración temporalizada de los fármacos: “Cada fármaco en su momento del día...cuando sean más efectivos...”

OBJETIVOS

1. Minimizar los Efectos secundarios
2. Mejorar la Eficacia del fármaco



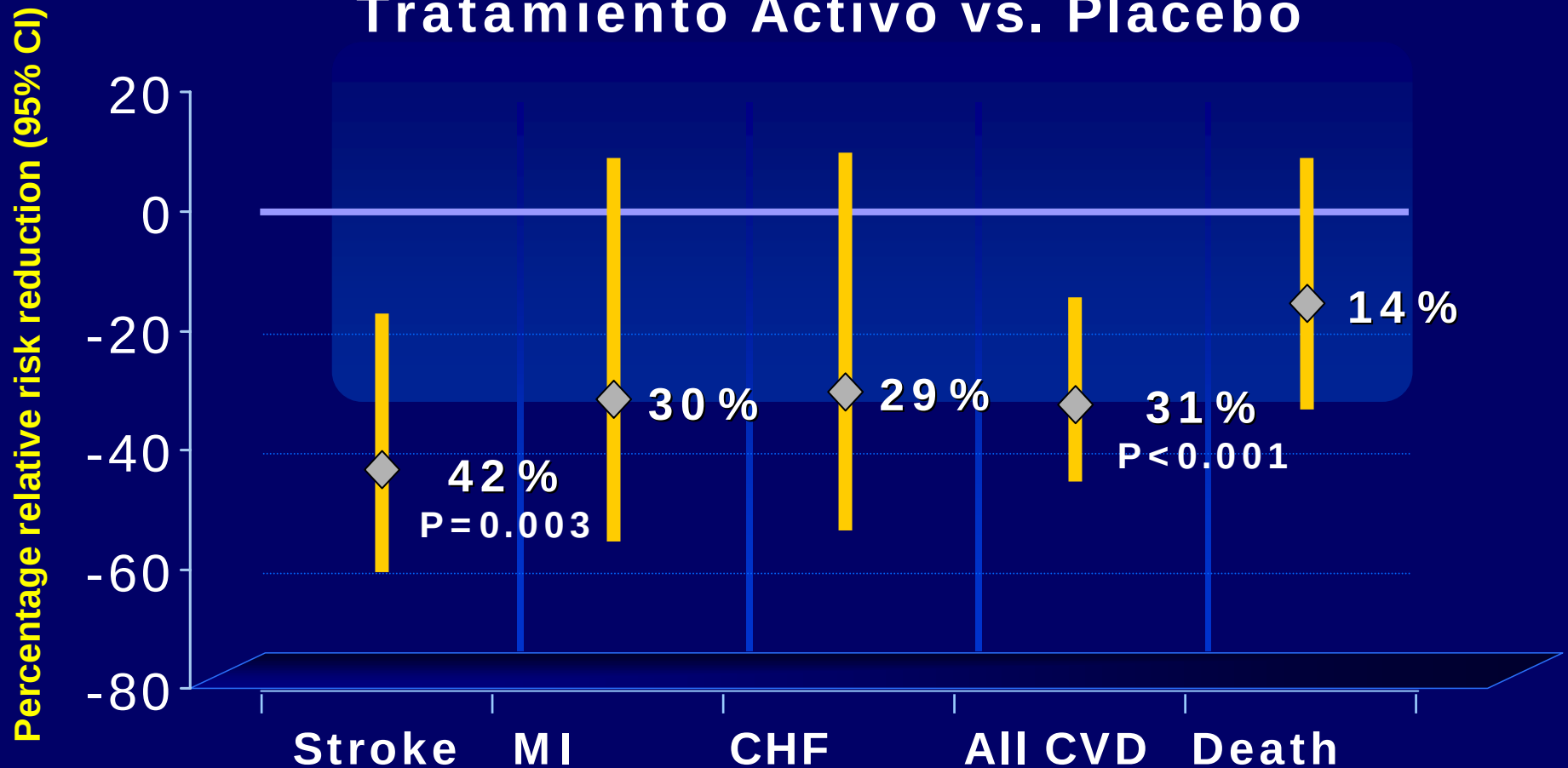
The Systolic Hypertension in Europe

Cohort	4.695; 67% women
Age	≥ 60 yrs old
Eligibility	Systolic BP 160–219 mmHg and diastolic BP <95 mmHg
Design	Double blind; placebo control
Therapy	Administración tarde-noche
Duration	Median 2 yrs (1-97 months)
BP difference	-10/5 mmHg



Syst-Eur: Resultados

Tratamiento Activo vs. Placebo



MI = myocardial infarction; CHF = congestive heart failure; CVD = cardiovascular disease

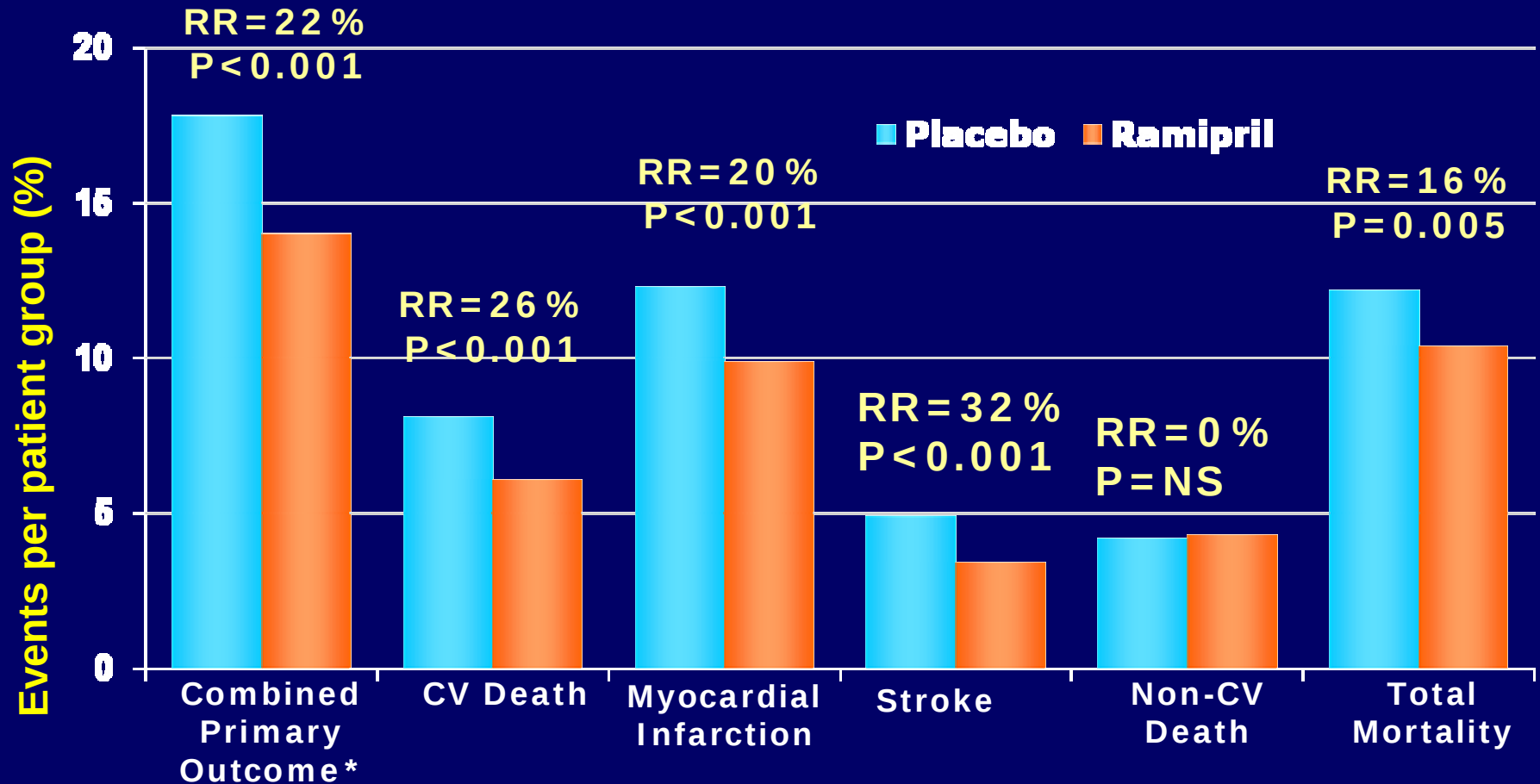


HOPE Study

- The **H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation (HOPE) Study was a multicenter, randomized trial enrolling 9,297 patients ≥ 55 years old with a history of cardiovascular disease, or diabetes plus at least one other cardiovascular risk factor.
- Patients were treated with vitamin E or placebo for an average of 4.5 years. **Administración tarde-noche**
- Combined primary endpoint was the development of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death
- Secondary endpoints were total mortality, admission to hospital for congestive heart failure or unstable angina, complications related to diabetes, and cardiovascular revascularization



HOPE Study: Resultados



*The occurrence of myocardial infarction, stroke or cardiovascular death



RR=Relative risk reduction

Yusuf S, et al. N Engl J Med. 2000;342:145-153.

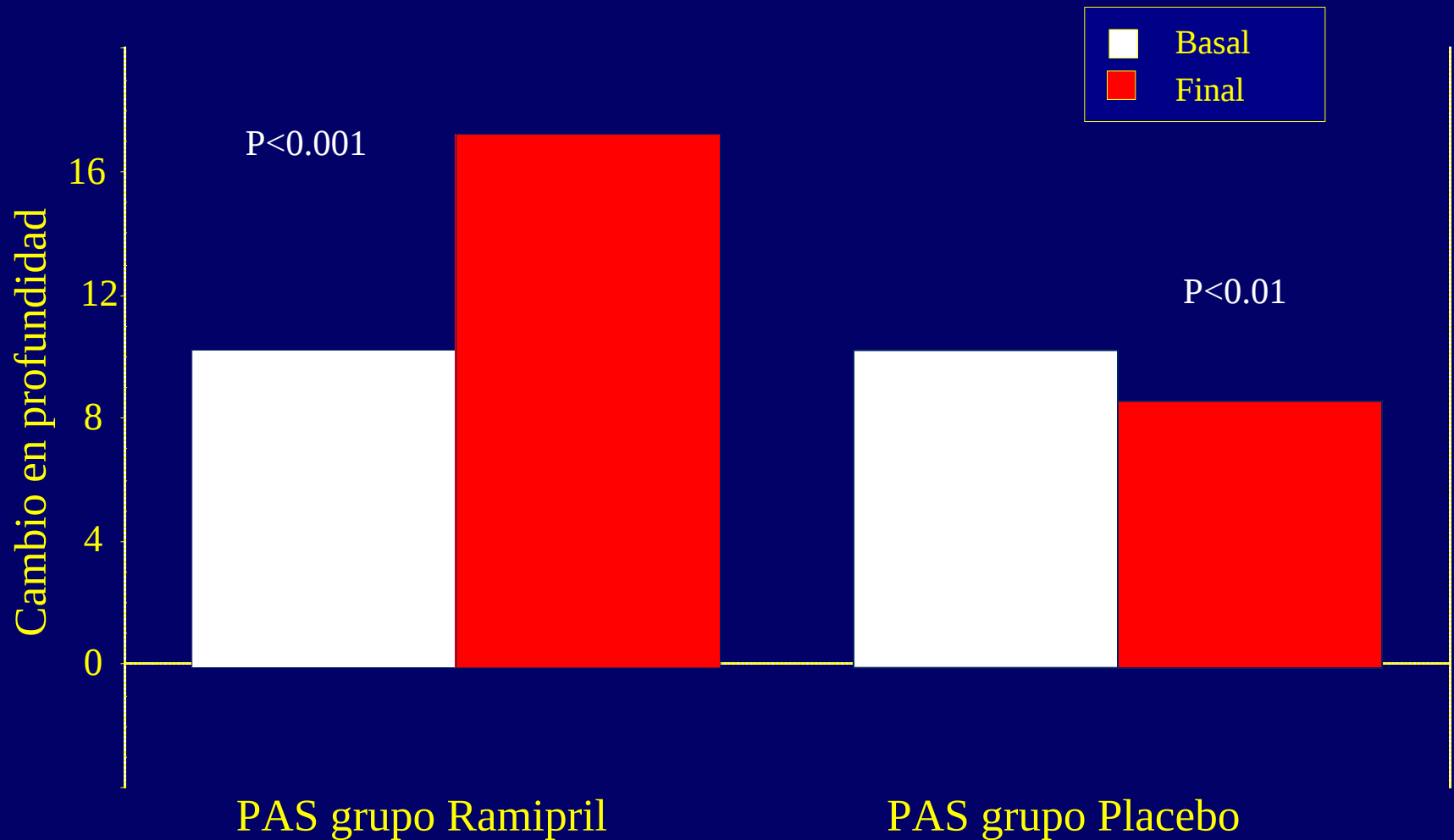
Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressure (HOPE Substudy)

Blood Pressures	Baseline			BP Reduction at Year One		
	Ramipril (n=20)	Placebo (n=18)	<i>P</i>	Ramipril (n=20)	Placebo (n=18)	<i>P</i>
Systolic OBP, mm Hg	152±21	149±19	NS	12±24	4±27	NS
Diastolic OBP, mm Hg	83±7	79±12	NS	5±10	3±12	NS
24-hour SBP (mm Hg)	148±19	153±18	NS	12±15	2±10	0.03
24-hour DBP (mm Hg)	78±9	80±8	NS	5±7	1±6	0.03
<u>Day SBP (mm Hg)</u>	153±20	159±19	NS	10±15	4±12	NS
<u>Day DBP (mm Hg)</u>	83±9	84±9	NS	4±7	2±7	NS
<u>Night SBP (mm Hg)</u>	136±20	142±19	NS	16±16	−1±11	<0.001
<u>Night DBP (mm Hg)</u>	69±9	71±9	NS	7±7	−1±6	<0.001

Values are mean±SD. SBP indicates systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure.
P values denote differences between patients randomized to ramipril and placebo respectively.



Estudio HOPE: Cambios en la Profundidad



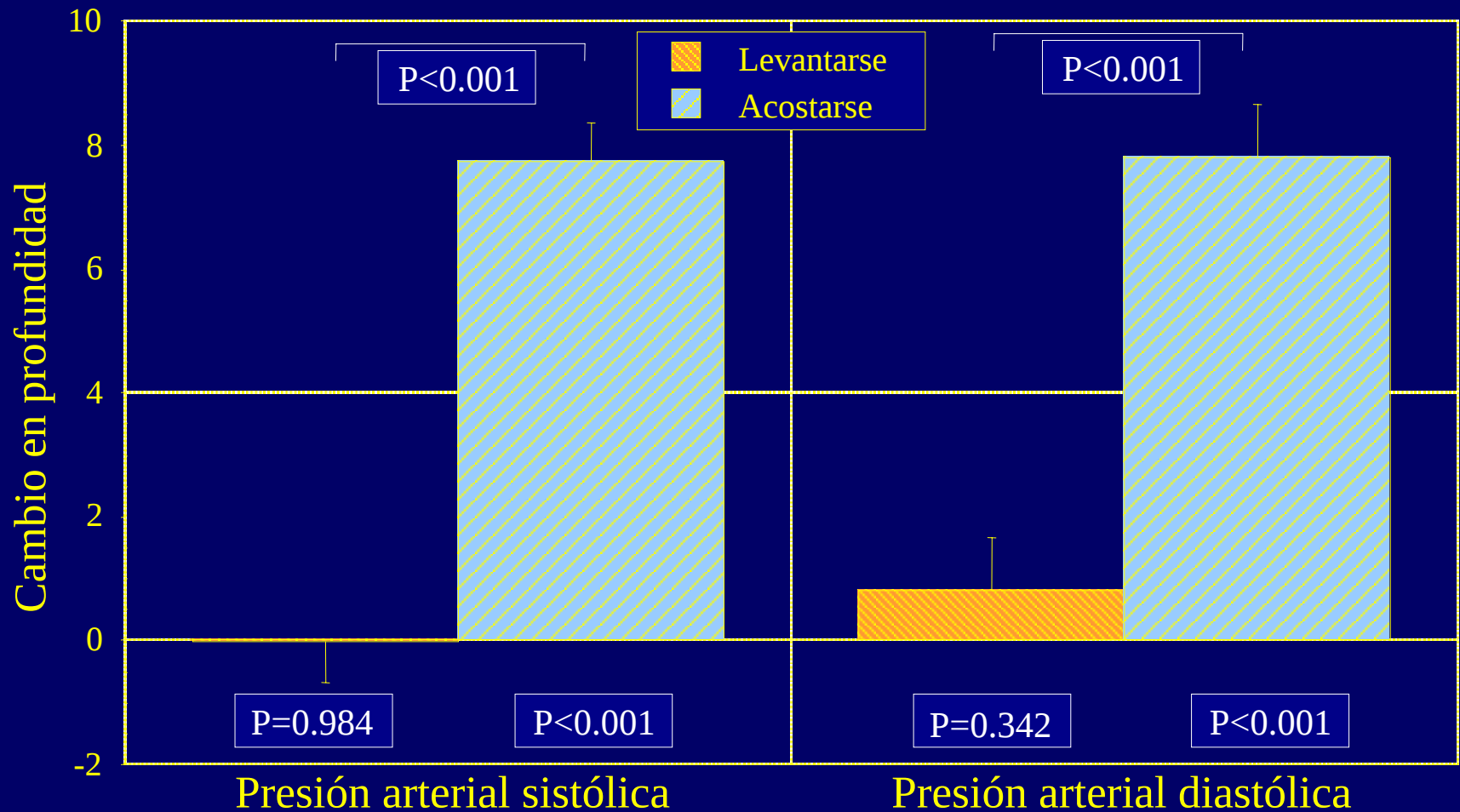
Foro de Discusión...

¿Existen otras razones o mecanismos para explicar los resultados, sobre la incidencia de Morbimortalidad Cardiovascular, de los últimos estudios realizados en los que se han utilizado ARA-II?

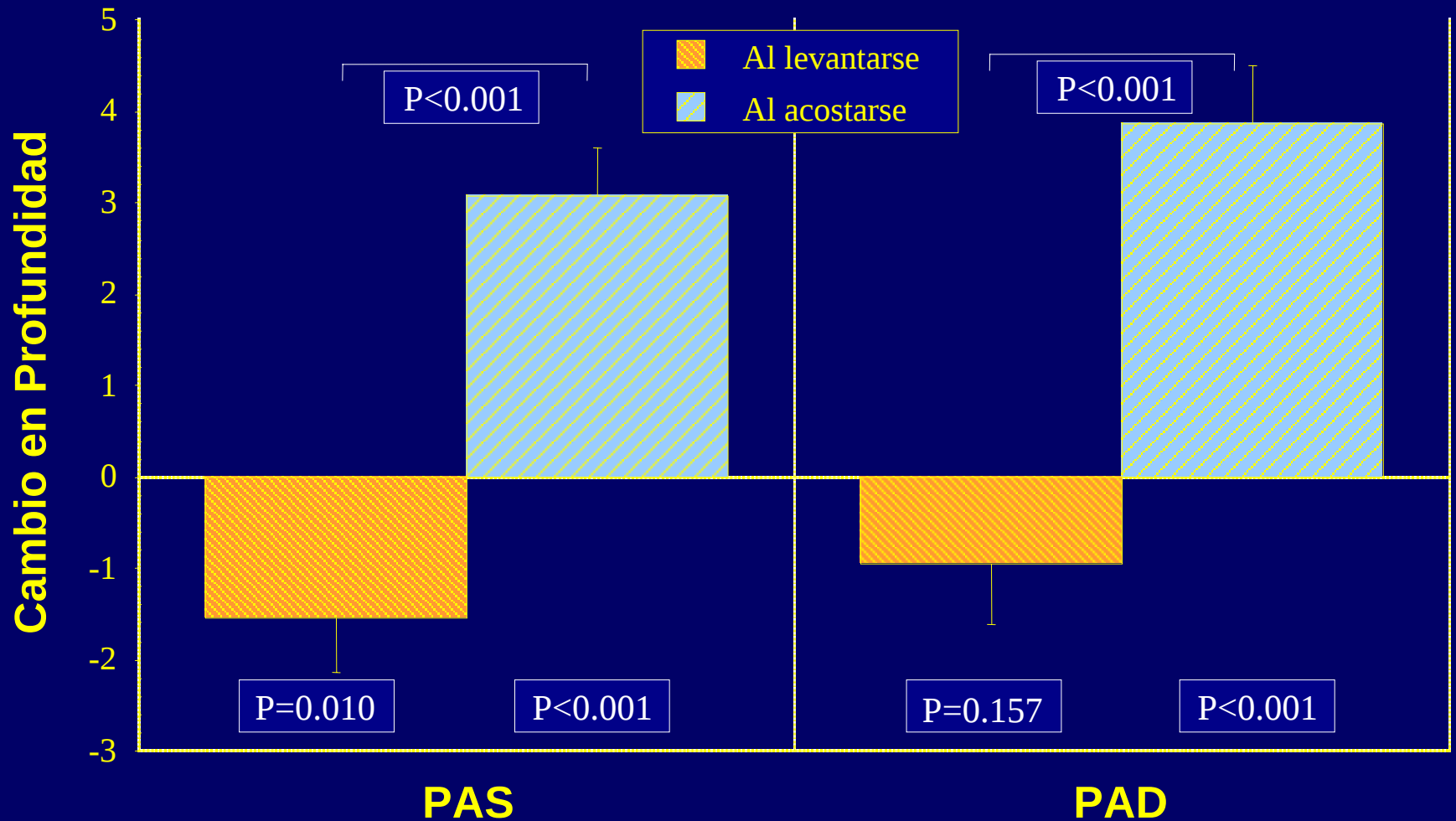
La modificación de la Profundidad de la Presión Arterial, ¿Puede modificar la Morbimortalidad Cardiovascular?



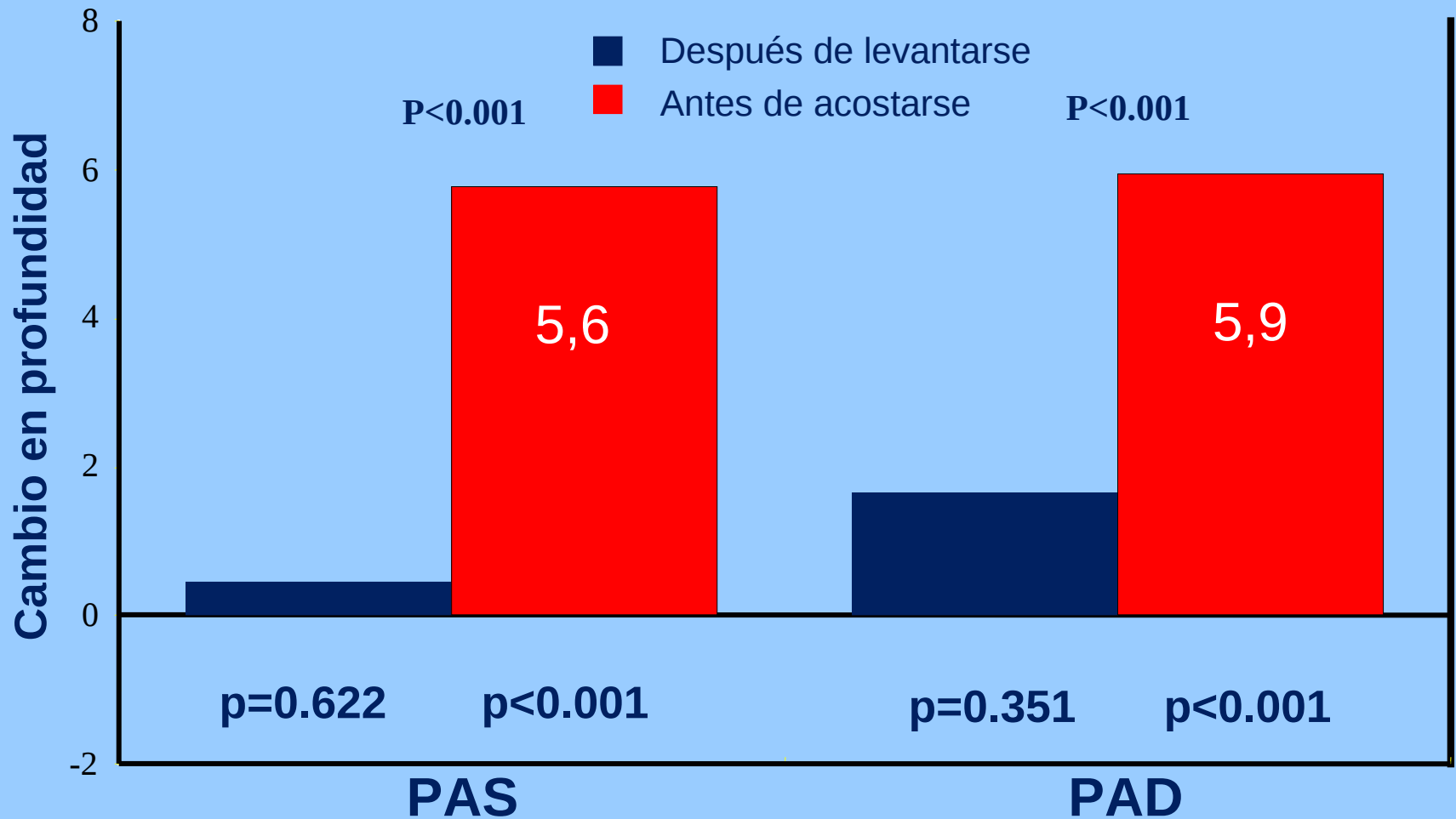
Profundidad con Valsartan en pacientes “no dipper”



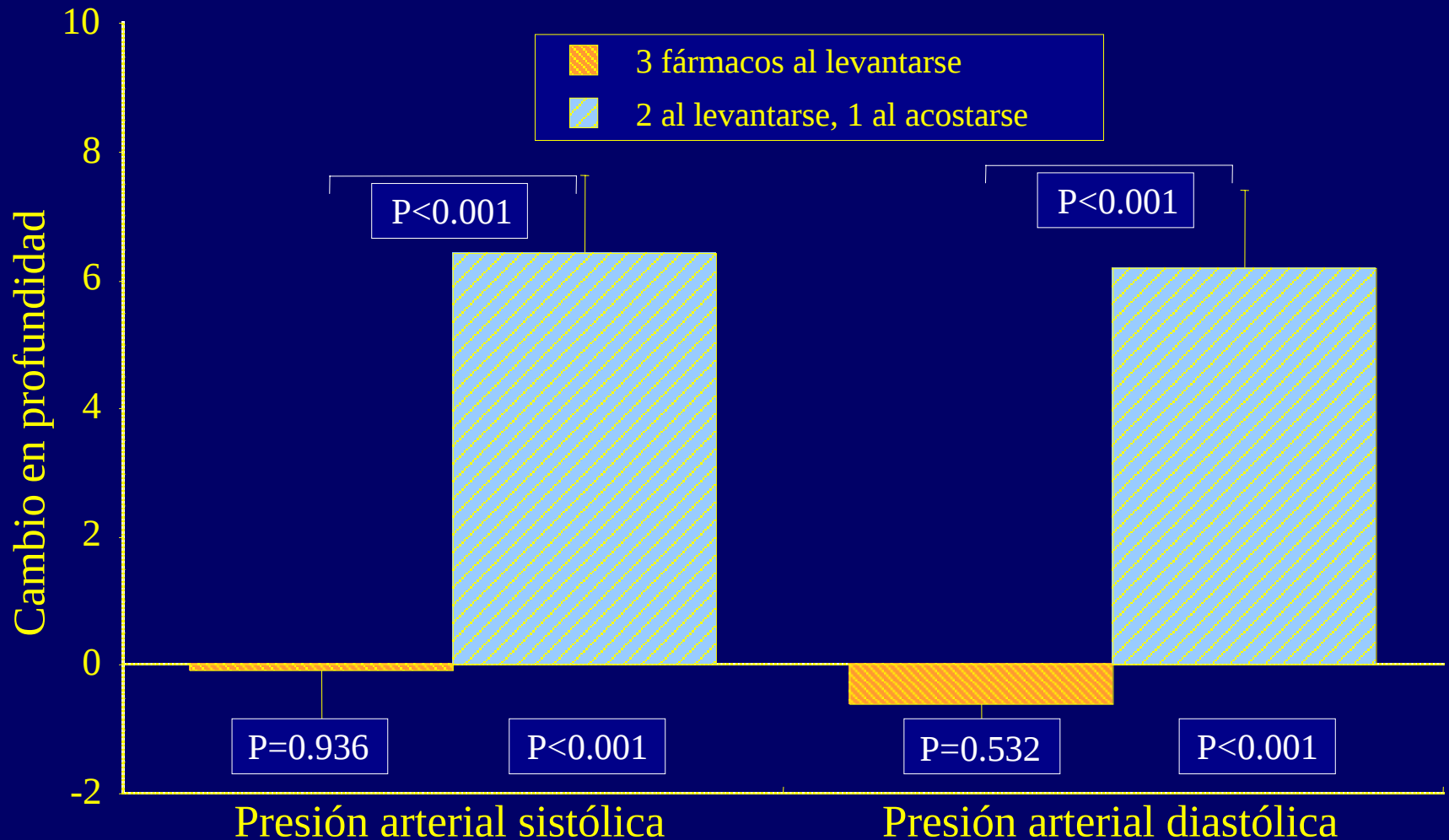
Cambios en Profundidad tras Telmisartán 80 mg



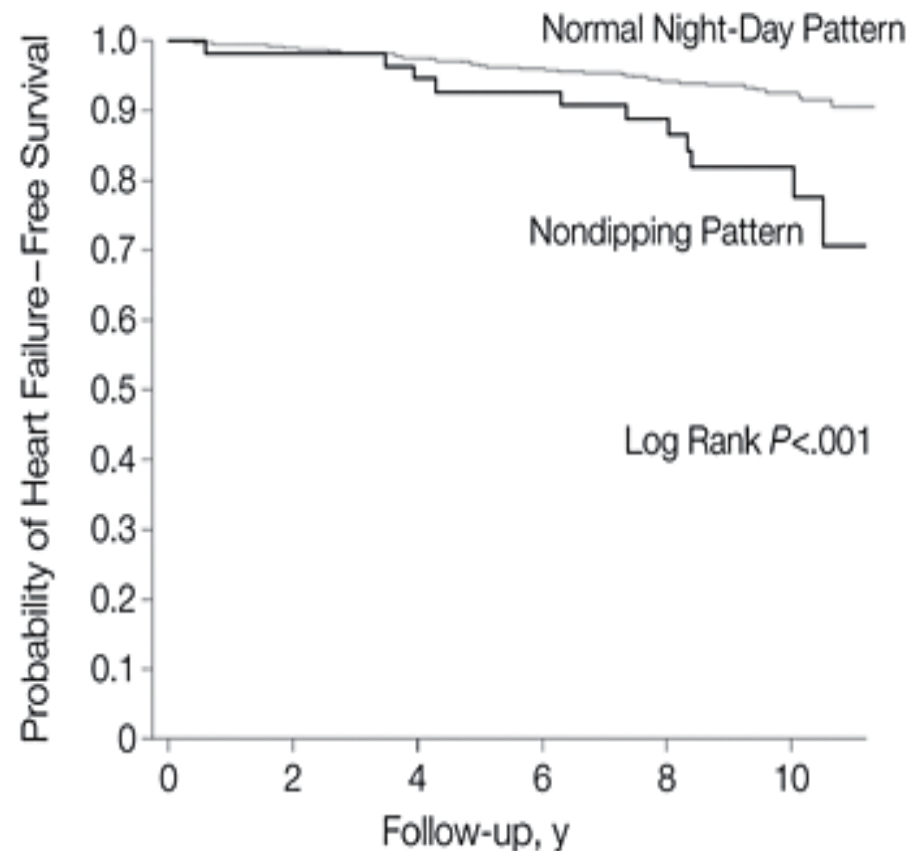
Cambio en Profundidad tras OLMESARTAN 40 mg



Cambios en la profundidad después de Cronoterapia en HTA resistente



Insuficiencia Cardíaca y Perfil Circadiano de PA

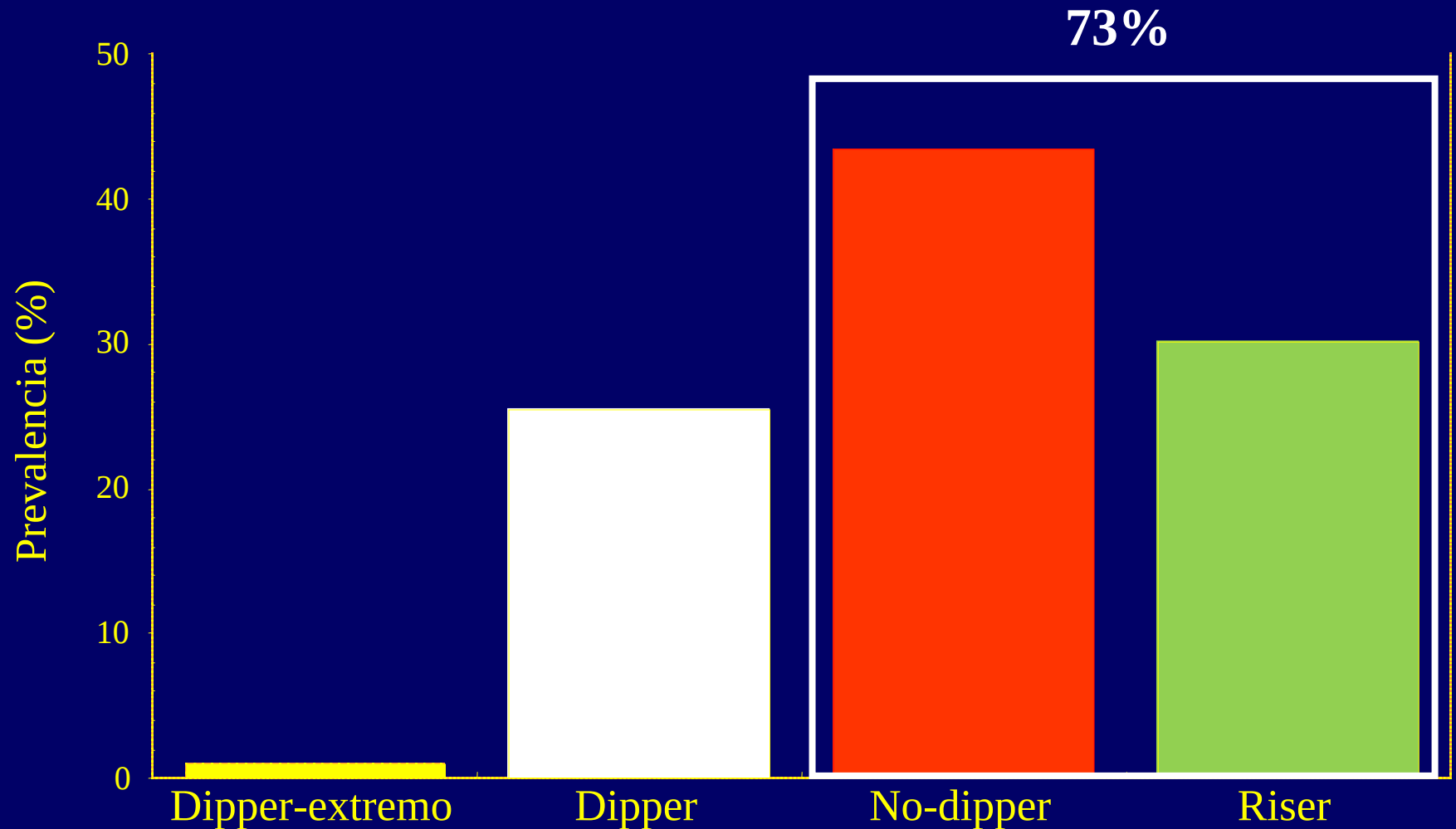


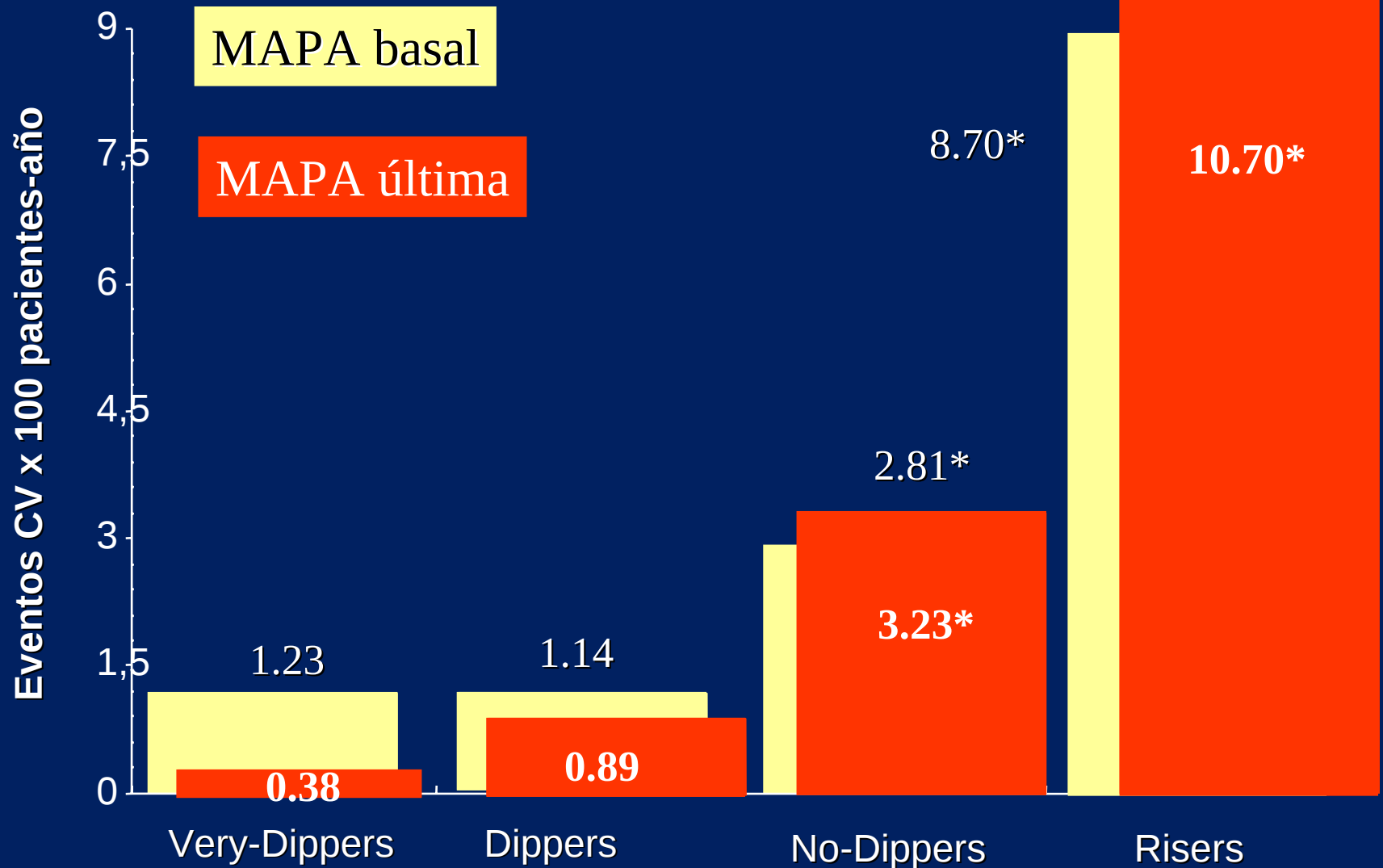
No. at Risk

Normal Night-Day Pattern	895	872	838	792	690	335
Nondipping Pattern	56	55	52	50	40	18



Patrón circadiano en Insuficiencia Cardíaca



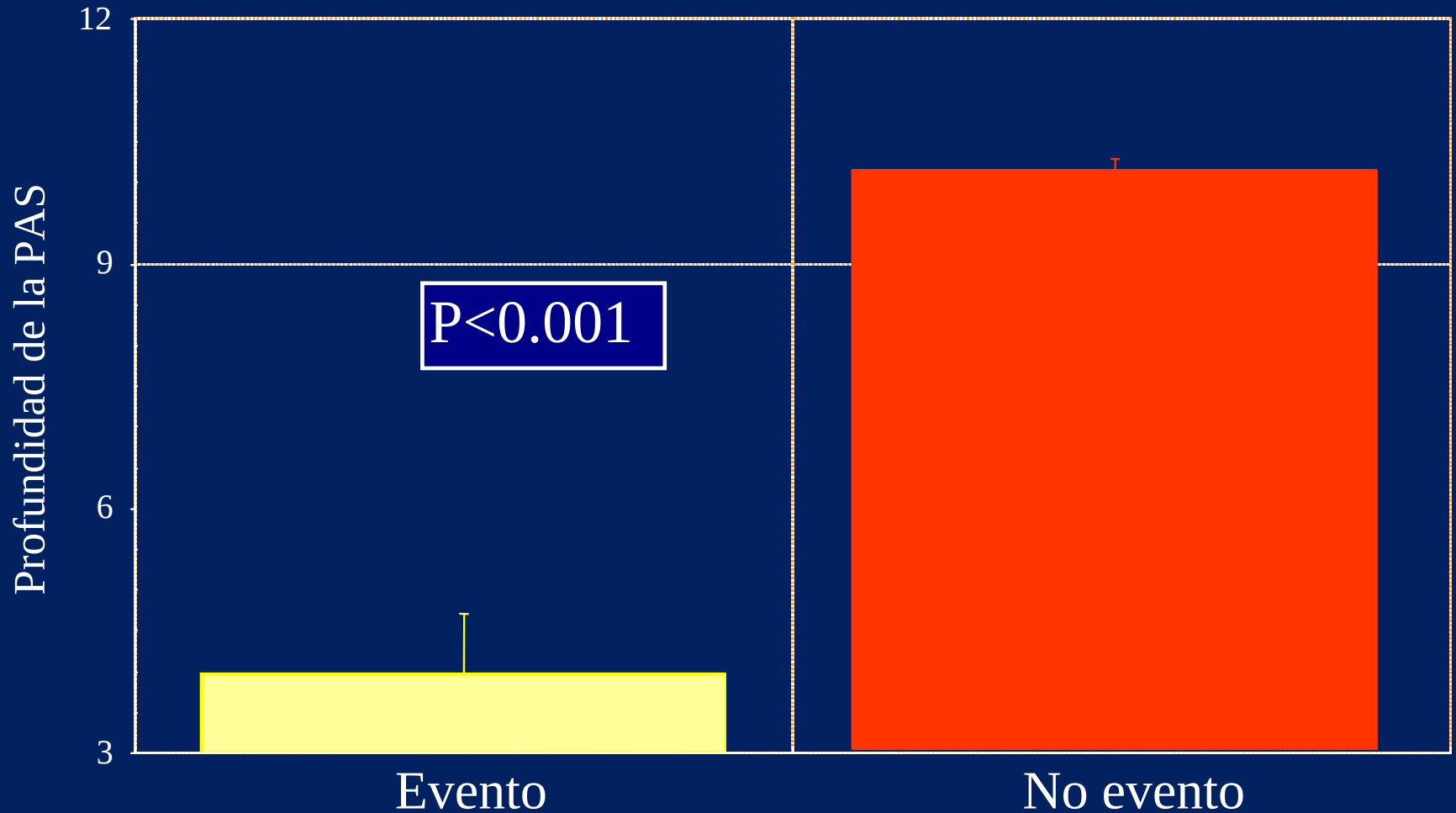


Mediana seguimiento: 3,2 años
170 Eventos CV

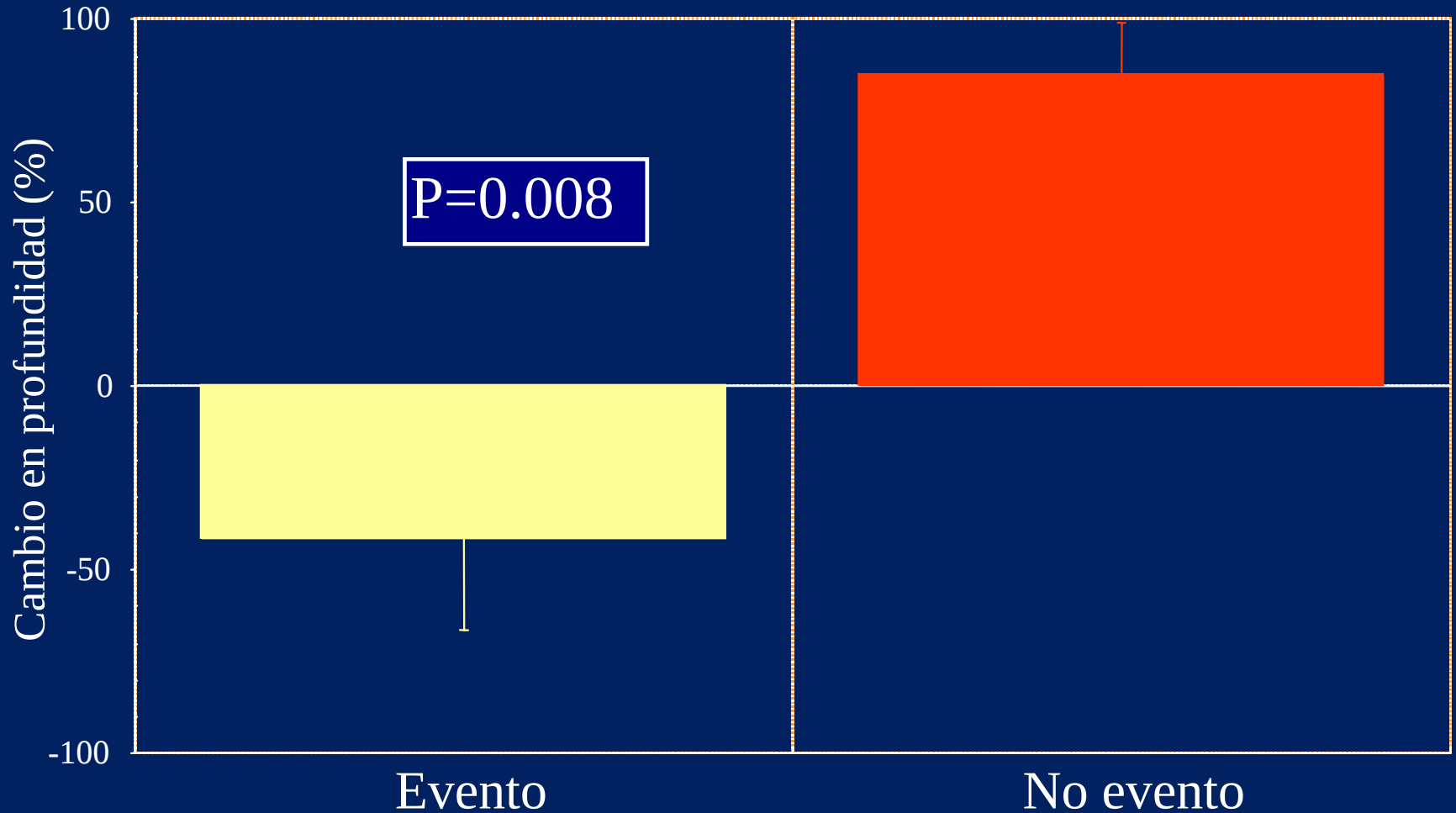
R. Hermida, C. Calvo. ASH 2006



Profundidad de la PAS en la primera MAPA



Profundidad de la PAS: Primera y última MAPA



Ventajas de la Cronoterapia

- La Cronoterapia proporciona soluciones para el **tratamiento individualizado del hipertenso**, en función del perfil circadiano de presión arterial de cada paciente.
- La Cronoterapia se plantea como una **alternativa para mejorar el control** del paciente hipertenso.
- La Cronoterapia **puede ofrecer protección** a los pacientes que no tienen un adecuado descenso de la PA nocturna (no dipper), que son pacientes de mayor riesgo cardiovascular.

