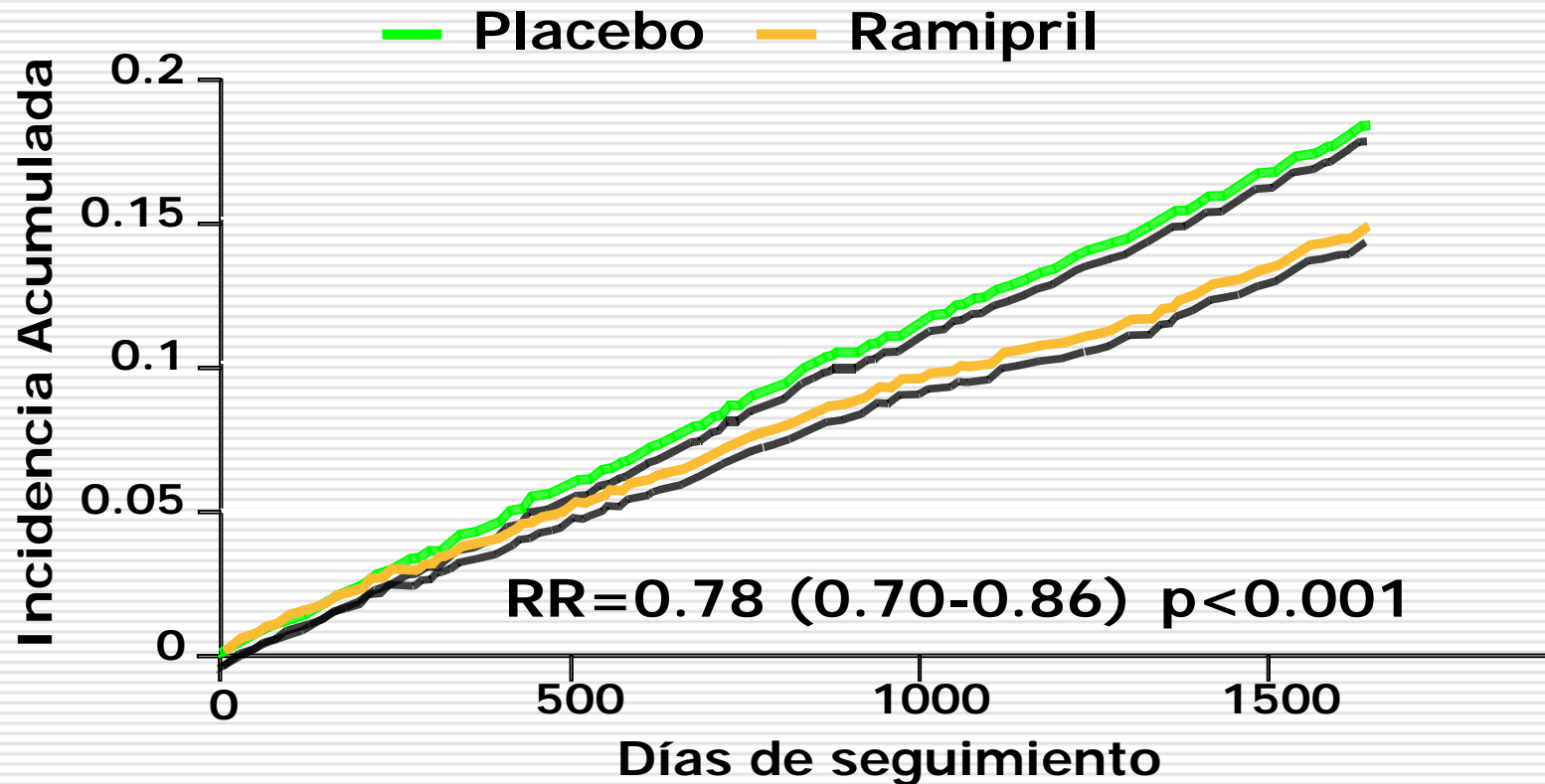


**Congreso Nacional de la SEMI
Sitges, 22 de Noviembre, 2007**

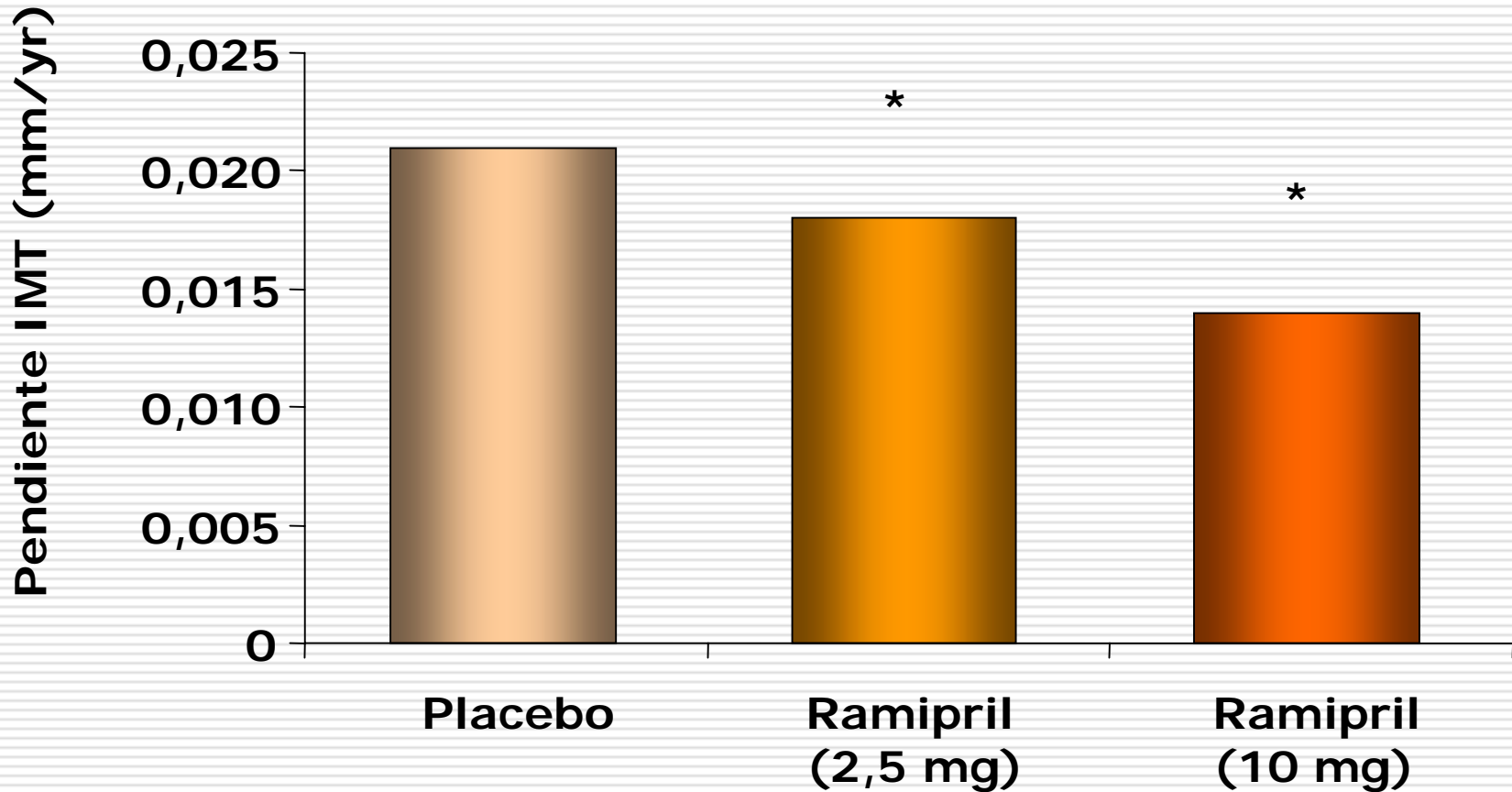
**Bloqueo Dual del SRA
ONTARGET**

**Josep Redon
Unidad de Hipertensión, Hospital Clinico.
Universidad de Valencia**

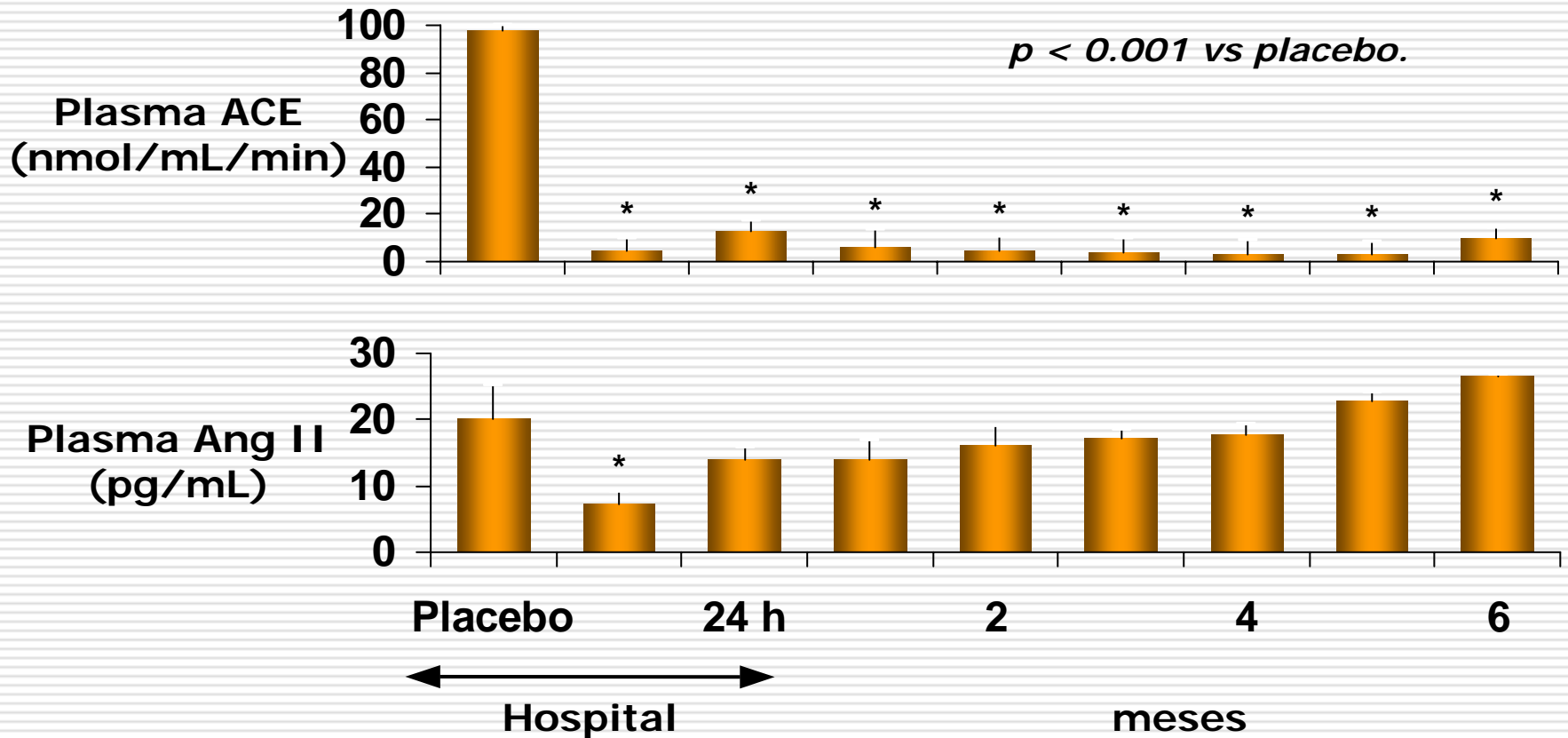
Estudio HOPE: Evolución de la variable principal (Muerte CV/IM/AVC)



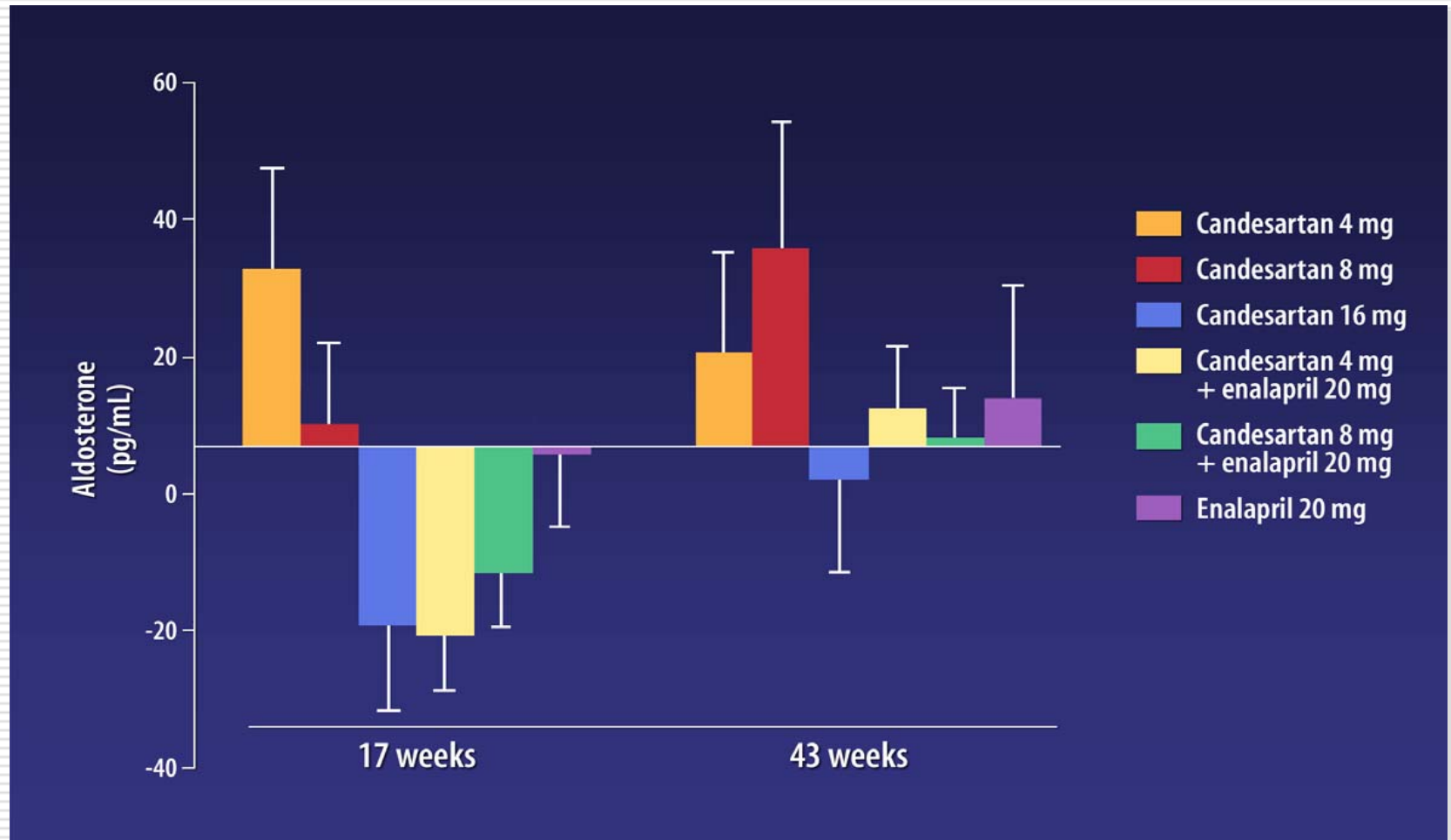
SECURE: Efecto de Ramipril en el grosor de la intima-media carotidea



Efecto a largo plazo de enalapril (20 mg) en niveles plasmáticos de ACE y AGT II



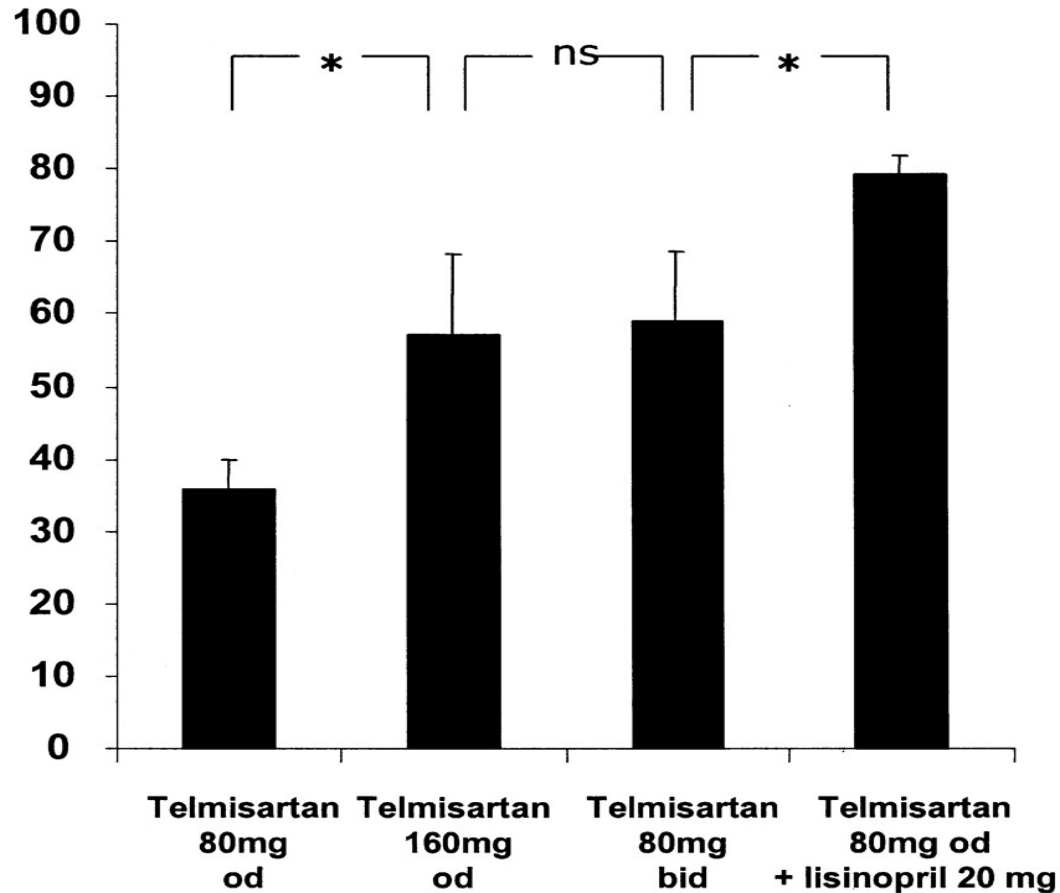
Aldosterone scape during long-term treatment with ACEi/ARBs



ONTARGET

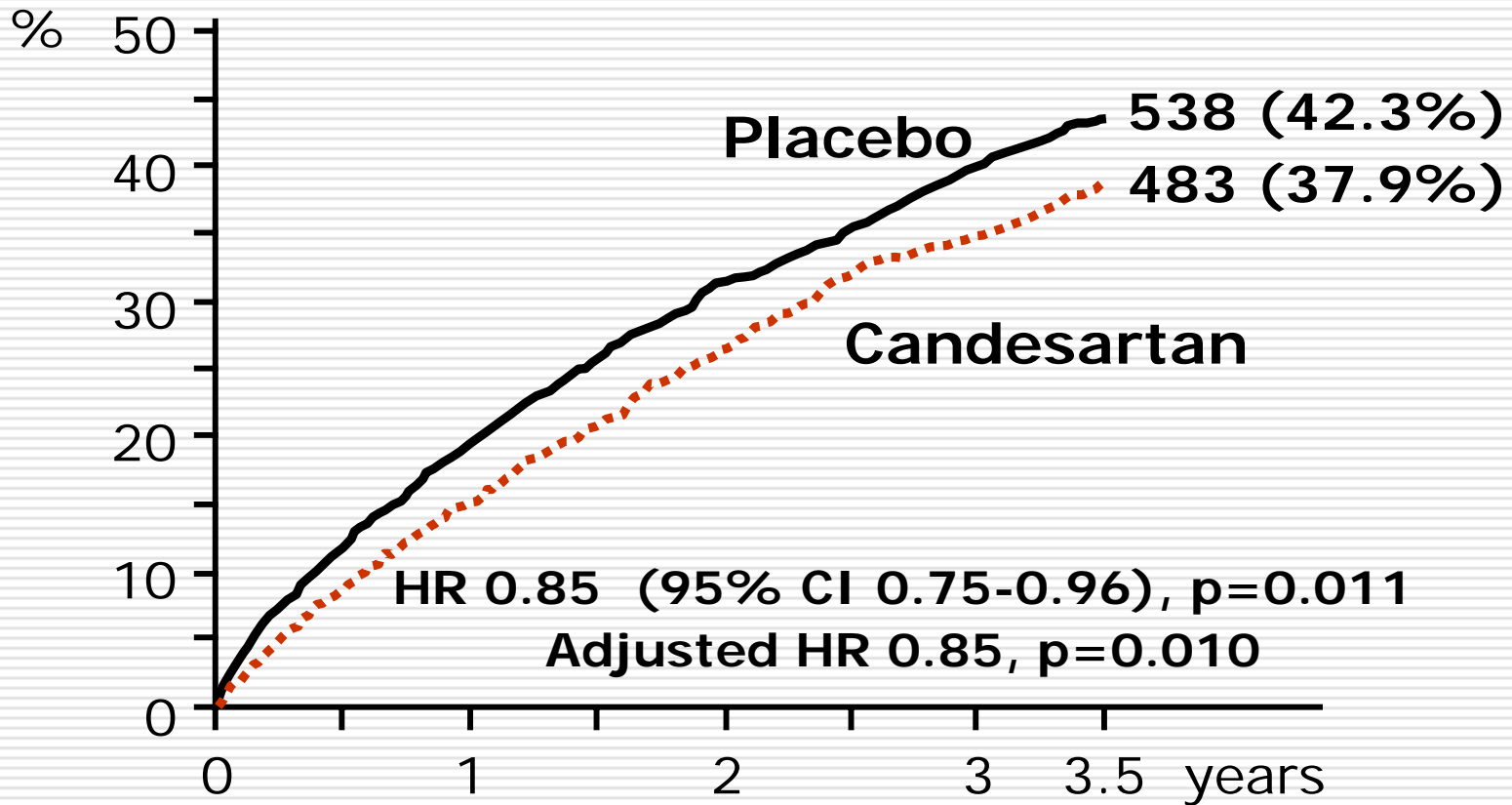
Bloqueo dual del SRA al estímulo con angiotensina II en normotensos

Inhibición de la respuesta de TA (%)

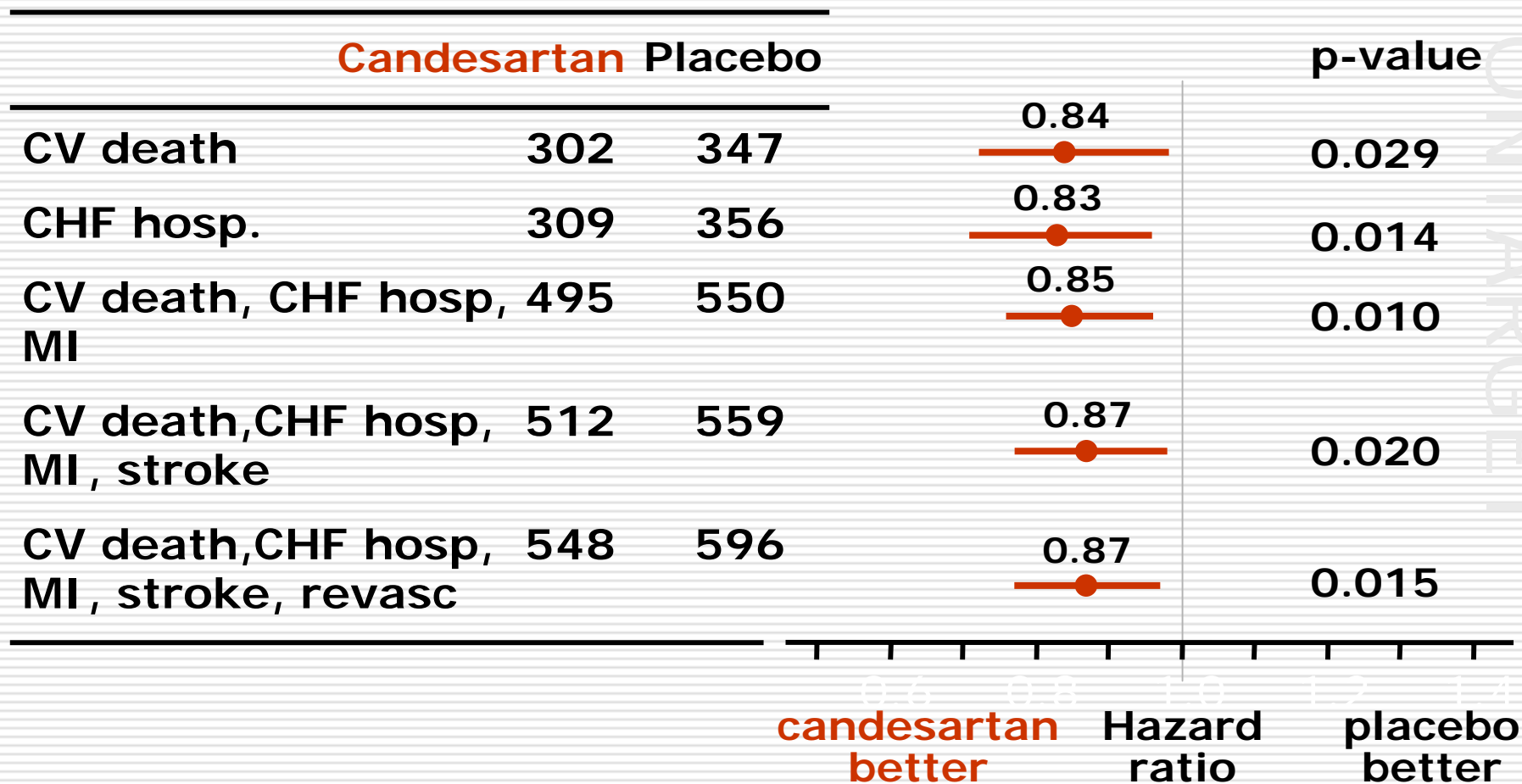


ONTARGET

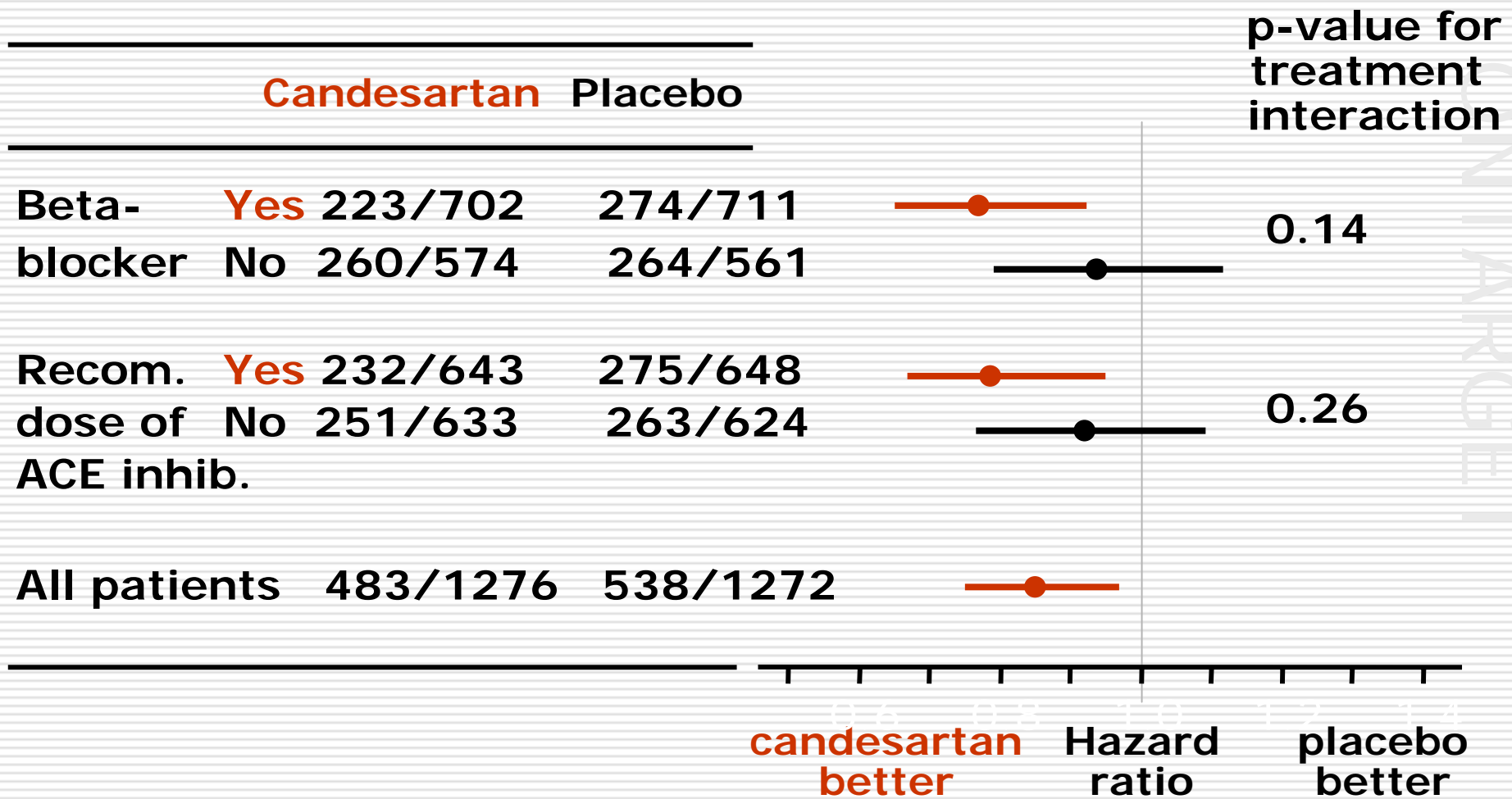
CHARM-Added: Primary outcome CV death or CHF hospitalisation



CHARM-Added: Secondary outcomes



CHARM-Added: Primary outcome in Subgroups: CV death or CHF hospitalisation

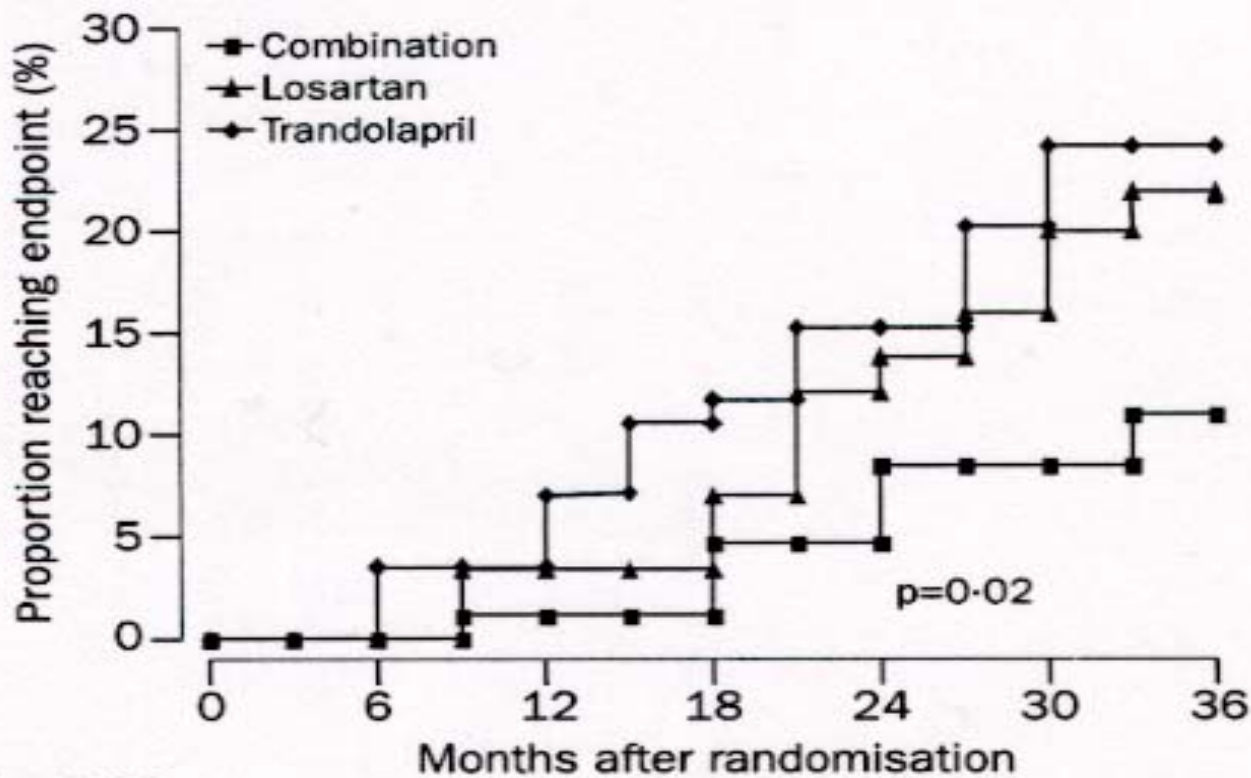


Reducción de PA y proteinuria en estrategias de combinación iECA+ARAII

Estudio	Tratamientos	Reducción PA (mmHg)	Reducción EUA (%)
Nefropatía diabética			
CALM	Lisinopril + Candesartan	9.5/5.7	25
Rossing	iECA* + Candesartan	3.0/2.0	28
Nefropatía no-diabética			
Kincaid	iECA + Candesartan	6.0/2.0	21
Luño	Lisinopril + Candesartan	0.0/-4.0	20
COOPERATE	Trandolapril + Losartan	0.0/0.0	31

* Dosis completa de iECA

Proporción de pacientes que alcanzan el evento (IRT + doblar creatinina) en pacientes con nefropatía no-diabética (COOPERATE study)

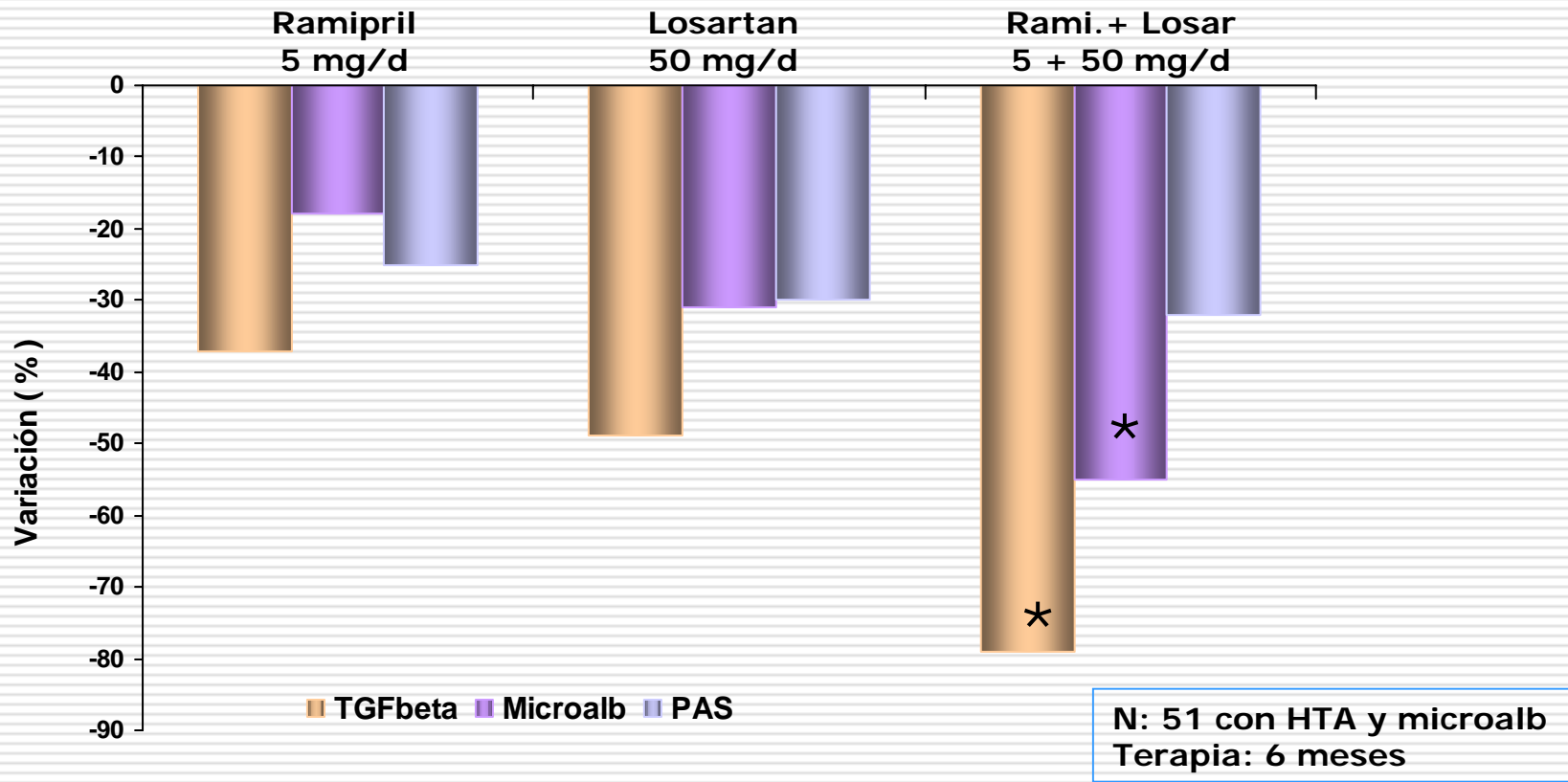


Number at risk

Losartan	89	88	84	79	65	59	47
Trandolapril	86	85	83	75	72	63	58
Combination	88	87	86	83	76	73	67

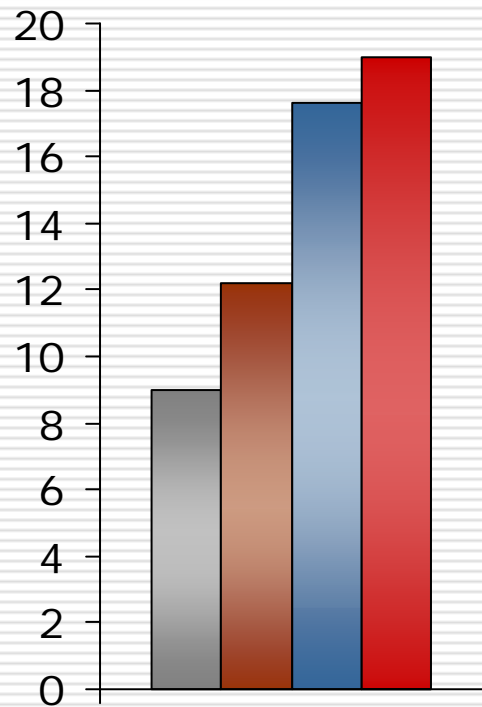
Impacto del bloqueo dual en los niveles de TGFβ y EUA en hipertensos con microalbuminuria

ONTARGET

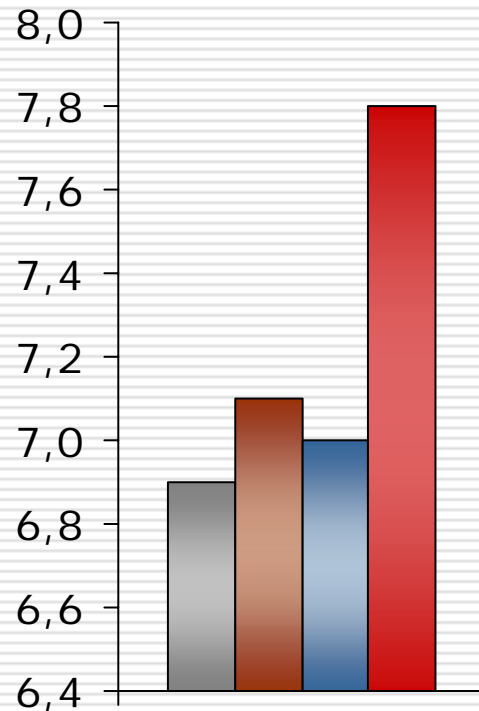


Impacto del bloqueo dual con Telmisartan y Ramipril en función endotelial

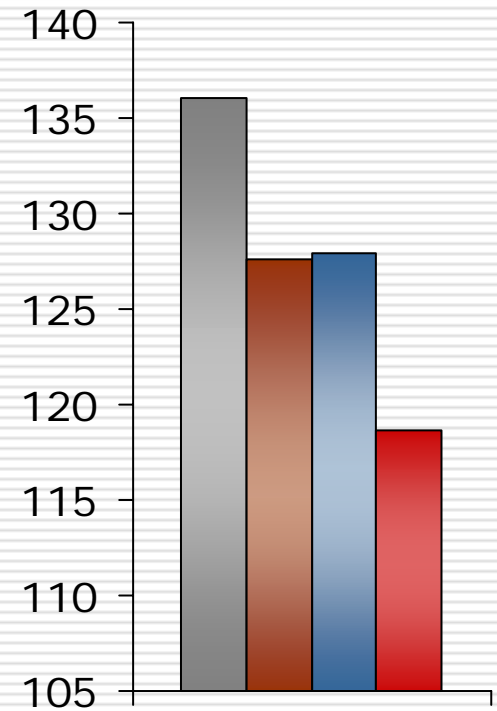
Dilatación mediada por flujo (%)



Activador tisular de plasminógeno

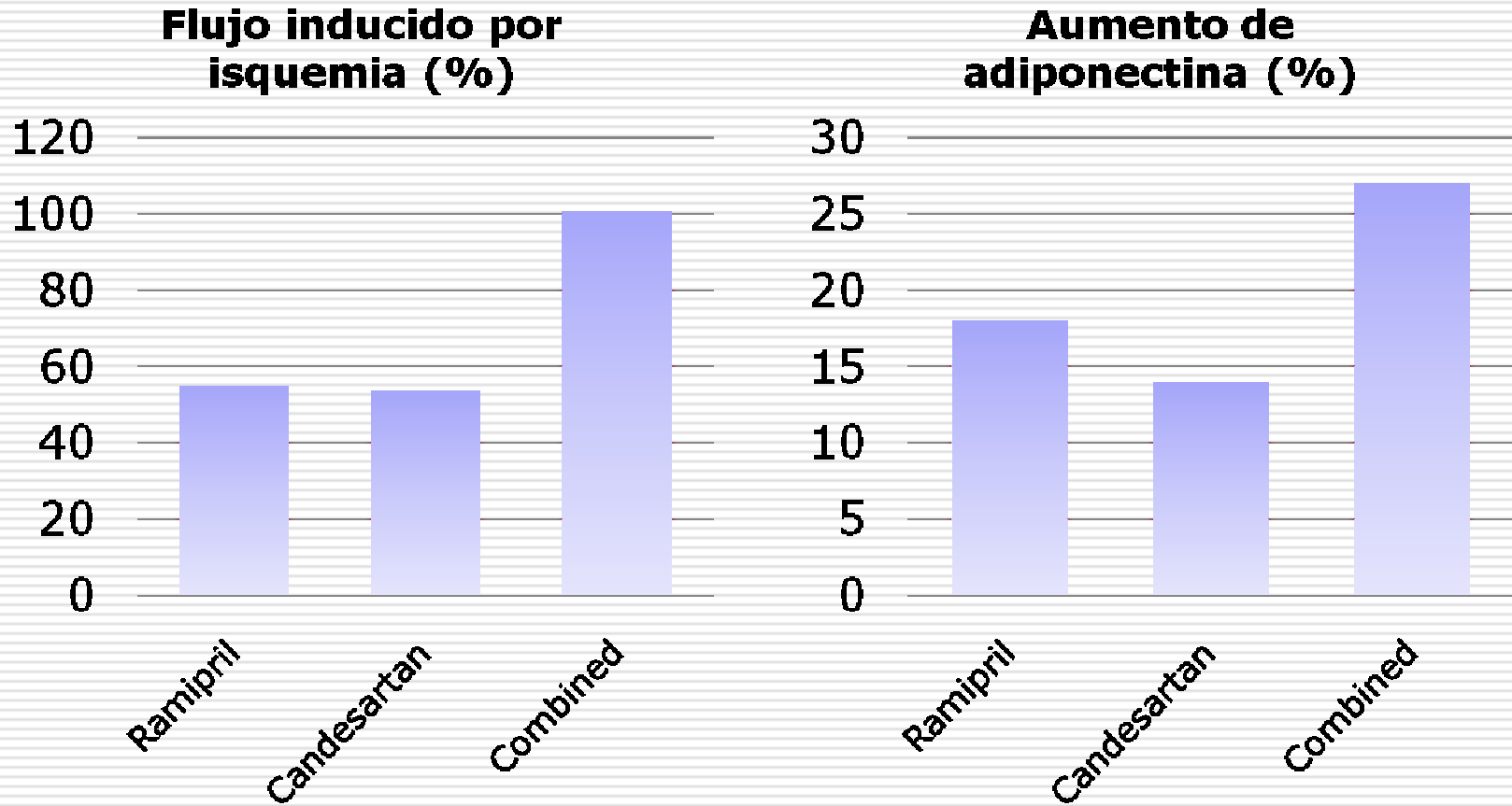


Factor von Willebrand (%)

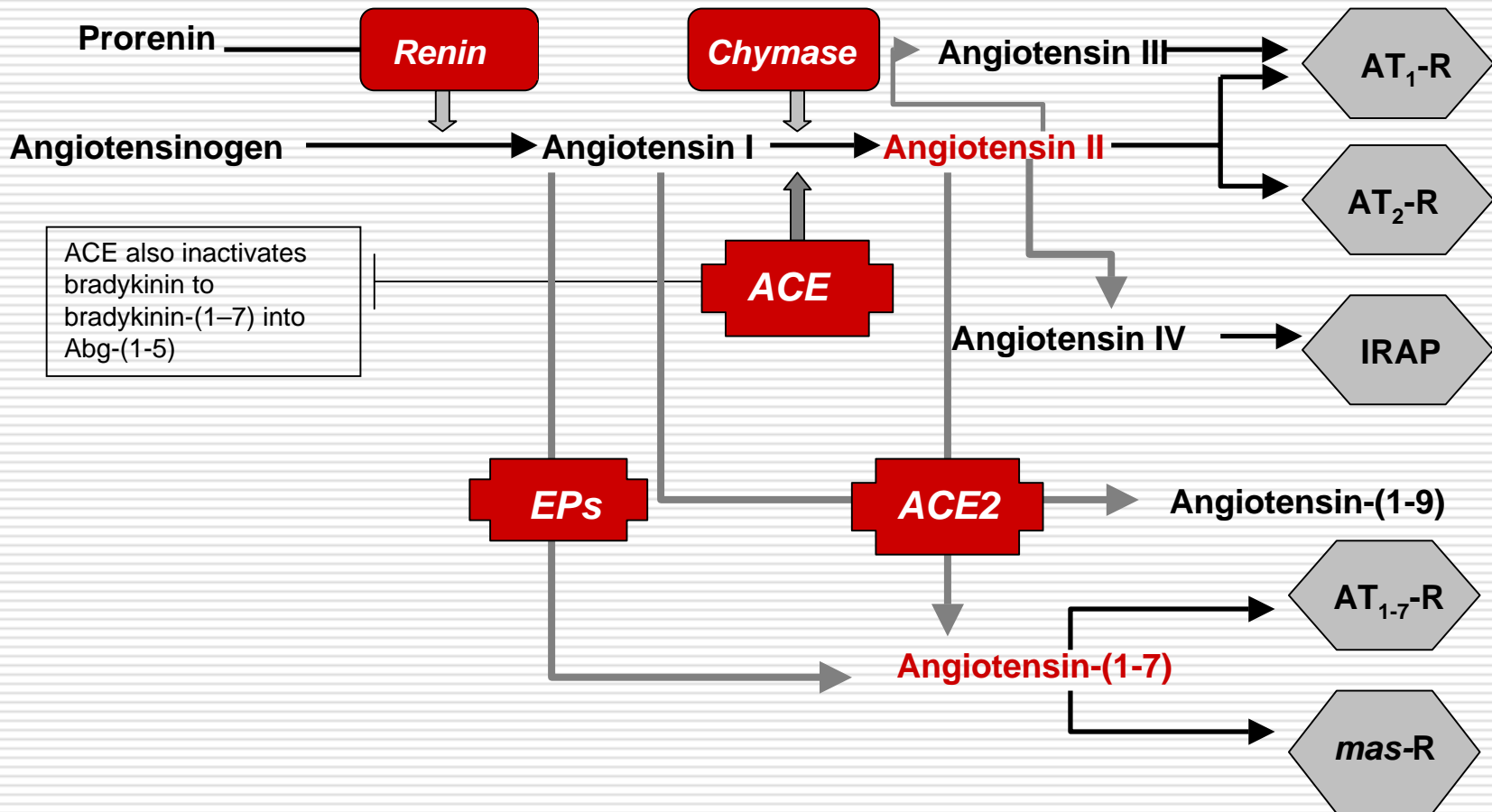


■ Basal ■ Ramipril ■ Telmisartán ■ Combinación

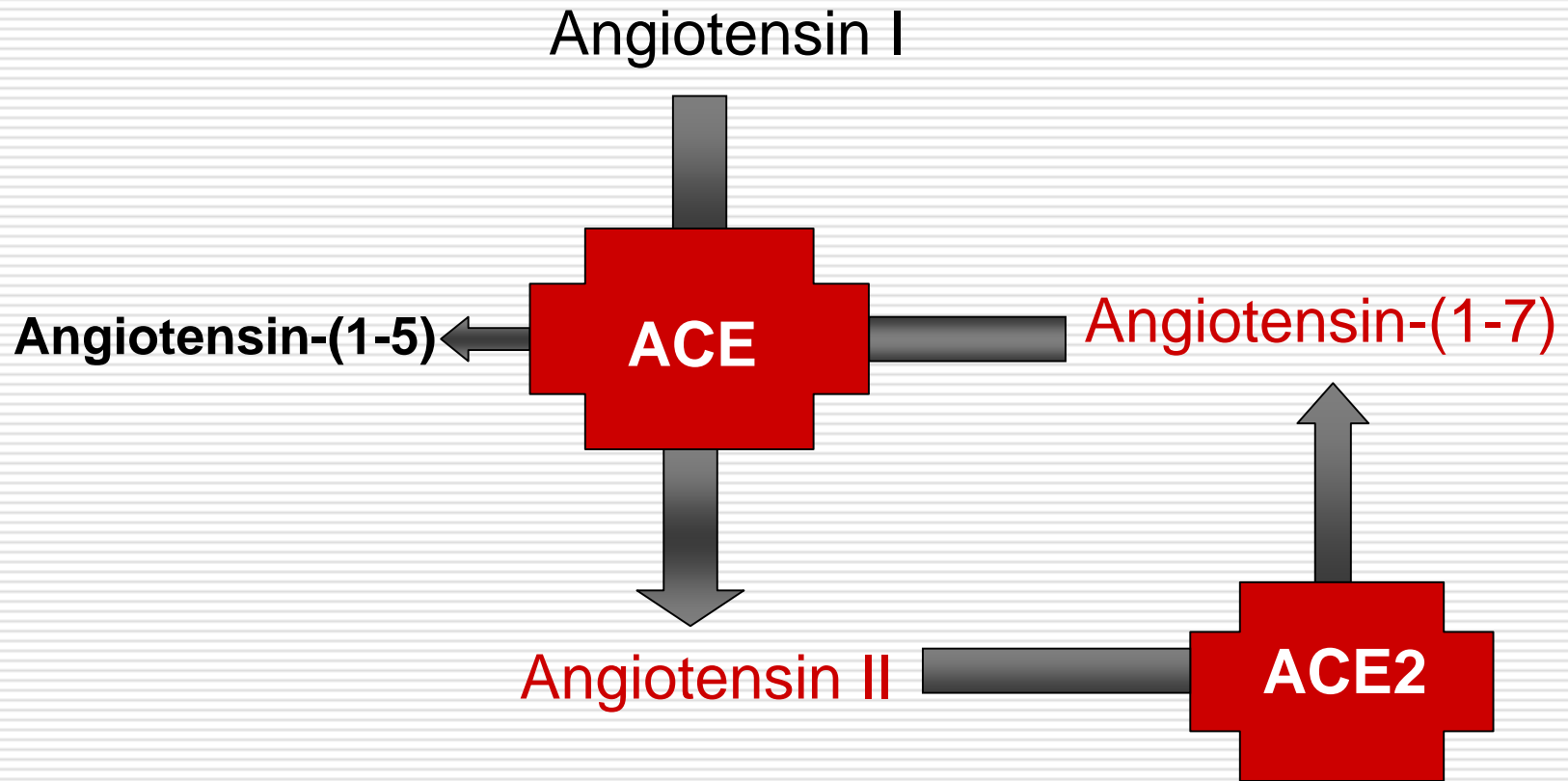
Impacto del bloqueo dual con Candesartan y Ramipril en HTA esencial



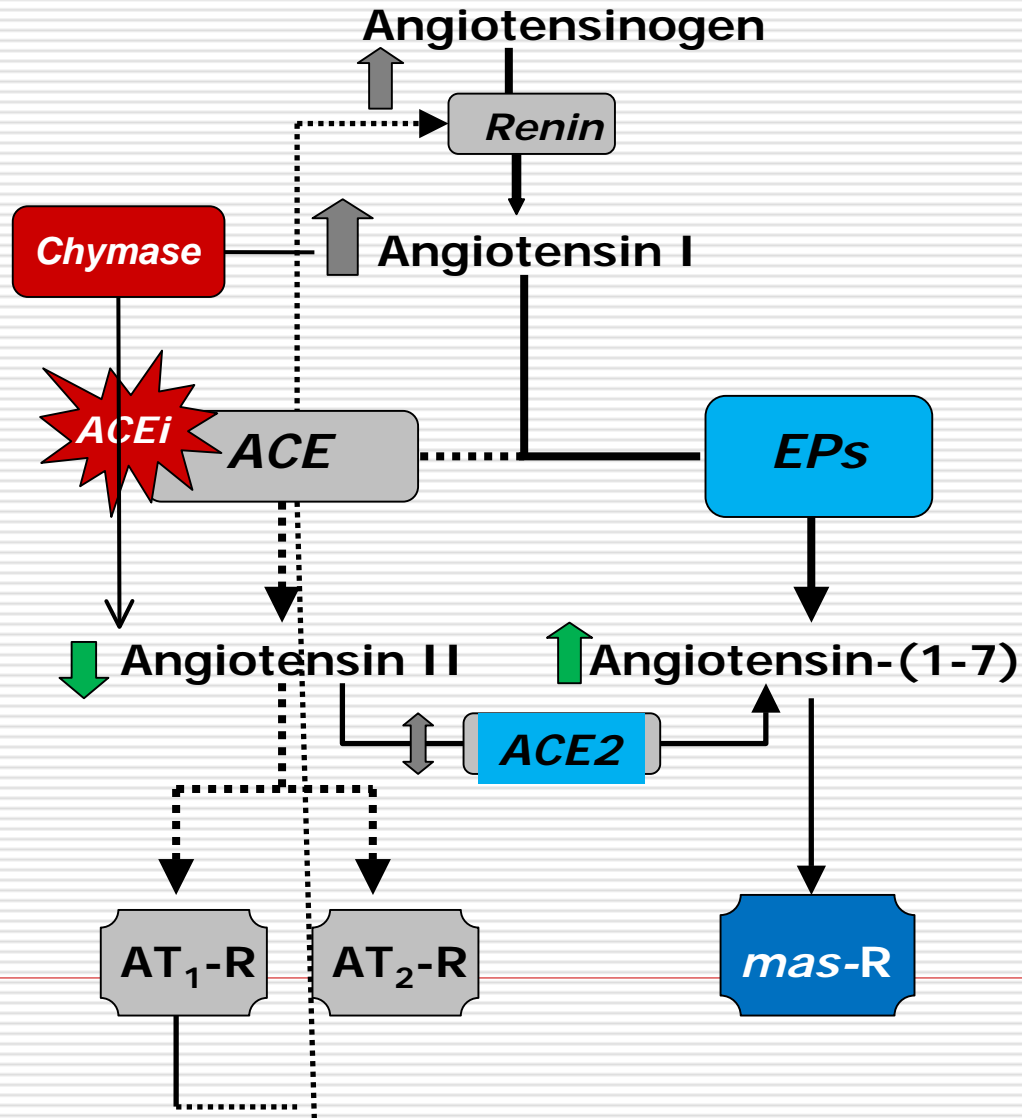
Hierarquic organization of the RAS System: Control nodes



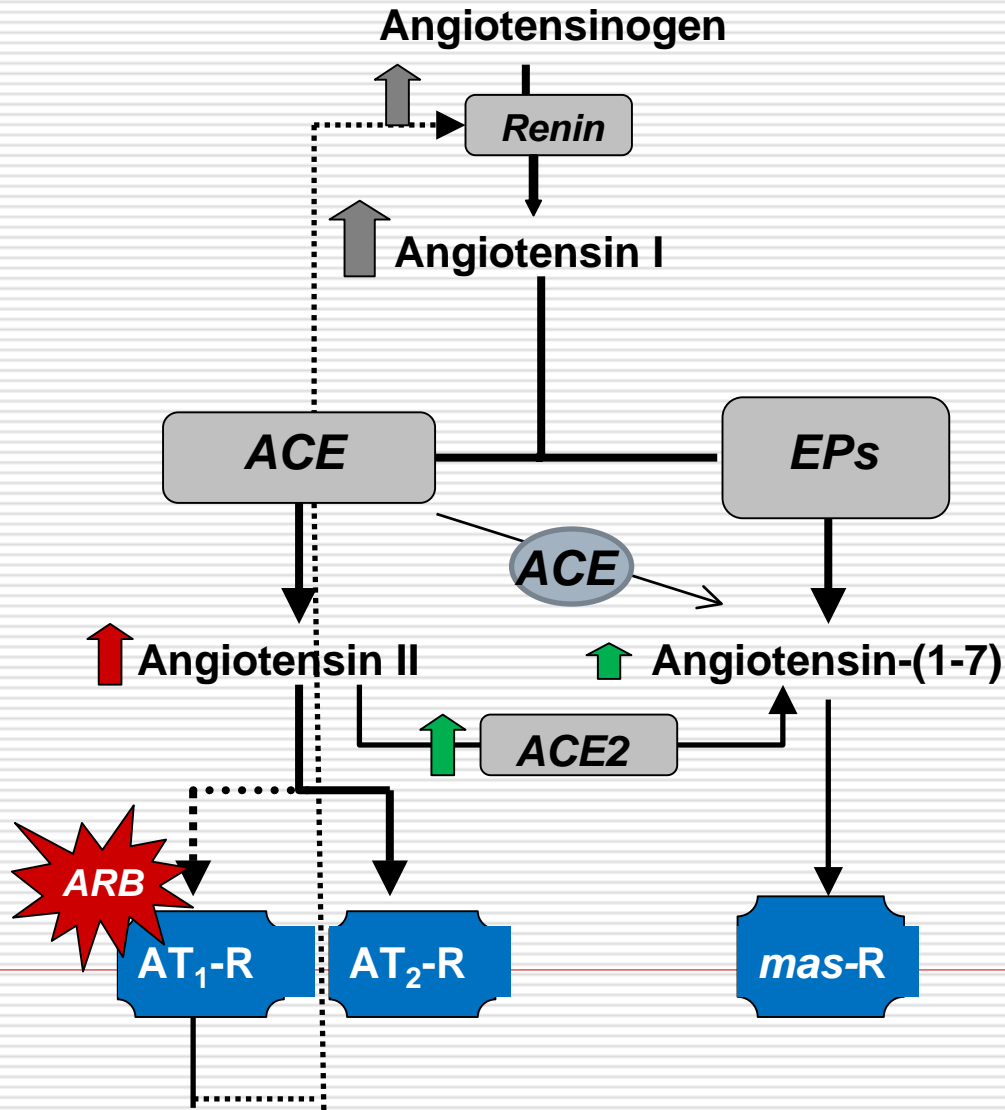
Hierarquic organization of the RAS System: Feedforward node



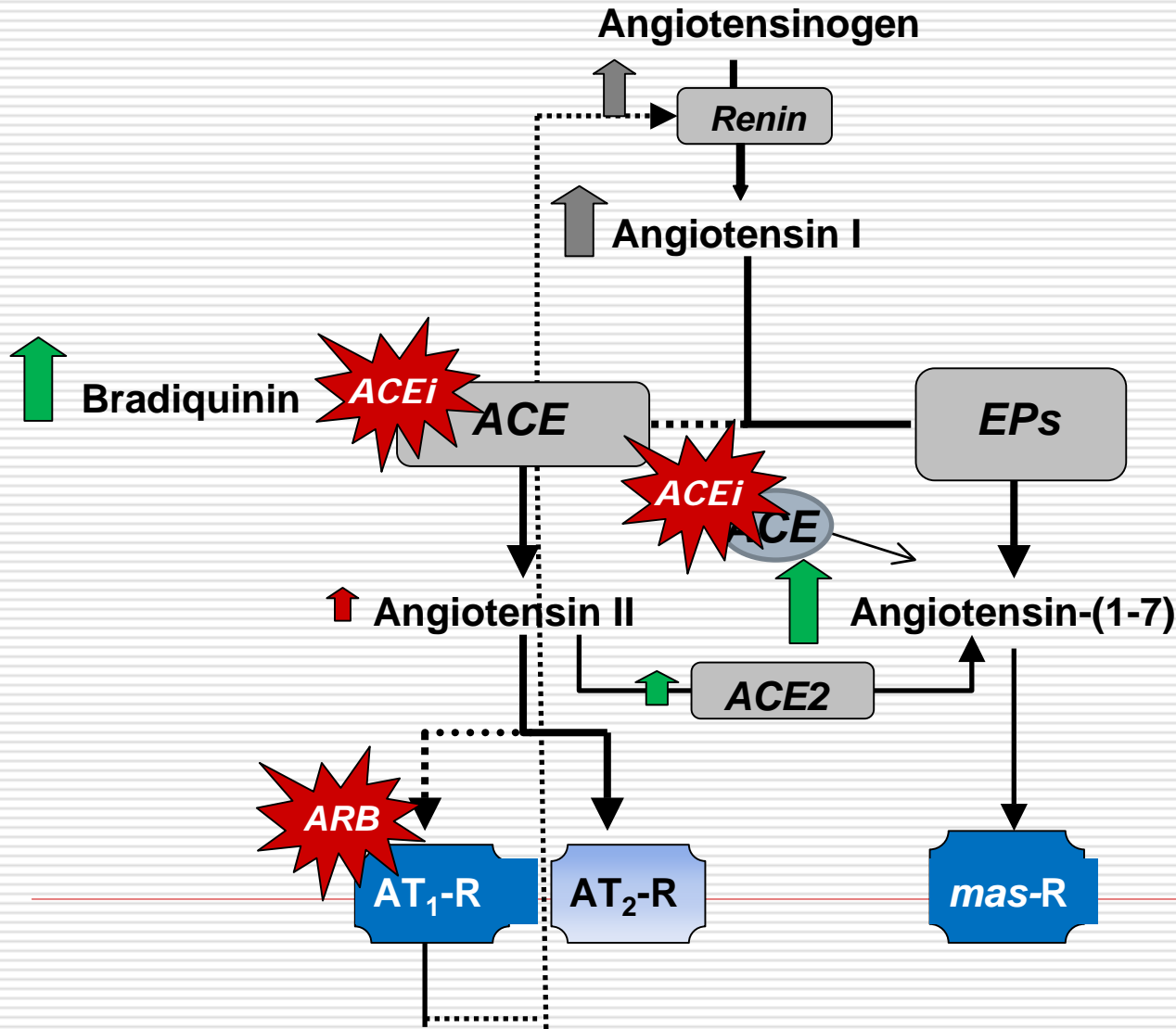
Hierarquic organization of the RAS System: Impact of ACEi



Hierarquic organization of the RAS System: Impact of ARB



Hierarquic organization of the RAS System: Impact of ARBs + ACEi

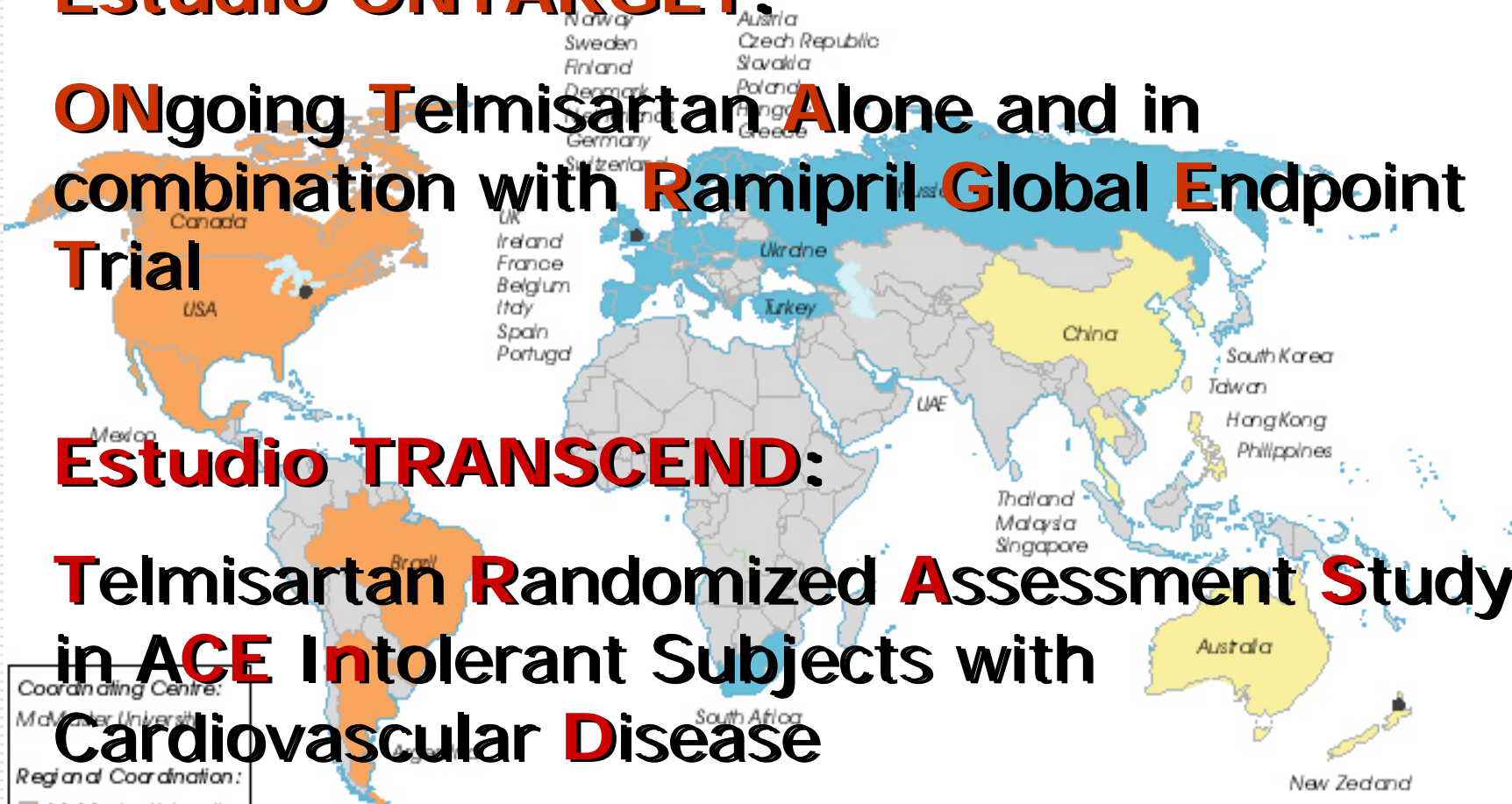


Estudio ONTARGET:

ONgoing **T**elmisartan **A**lone and in combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial

Estudio TRANSCEND:

Telmisartan **R**andomized **A**ssessment **S**tudy in **ACE** Intolerant Subjects with **C**ardiovascular **D**isease



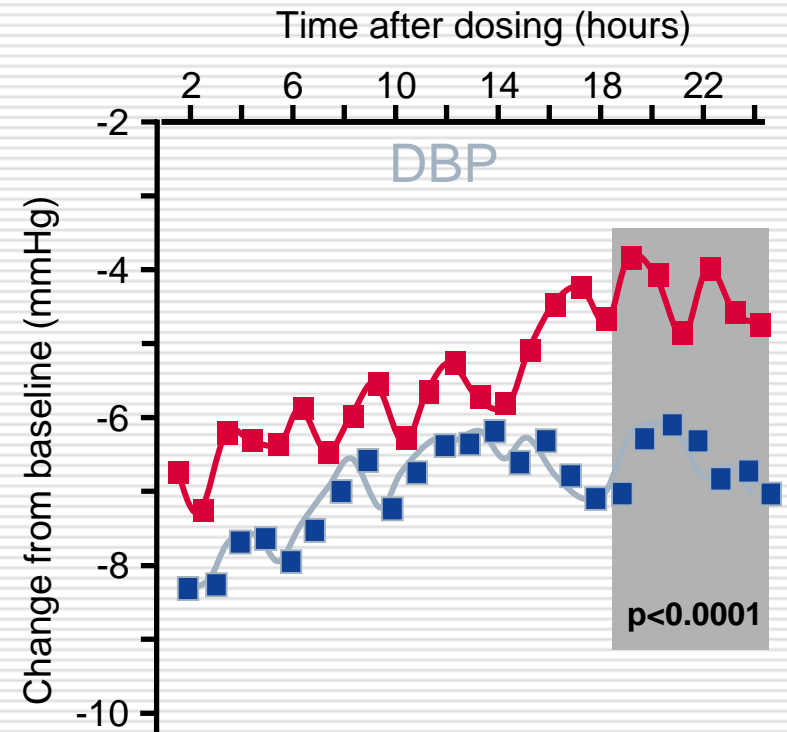
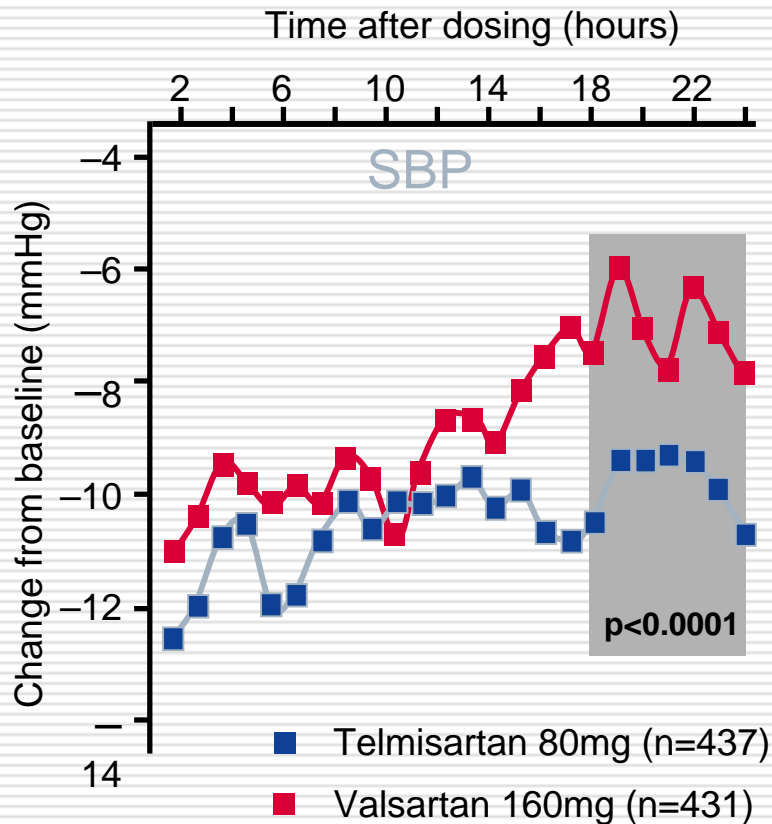
Coordinating Centre:
McMaster University

Regional Coordination:

- McMaster University
- Oxford University
- Auckland University

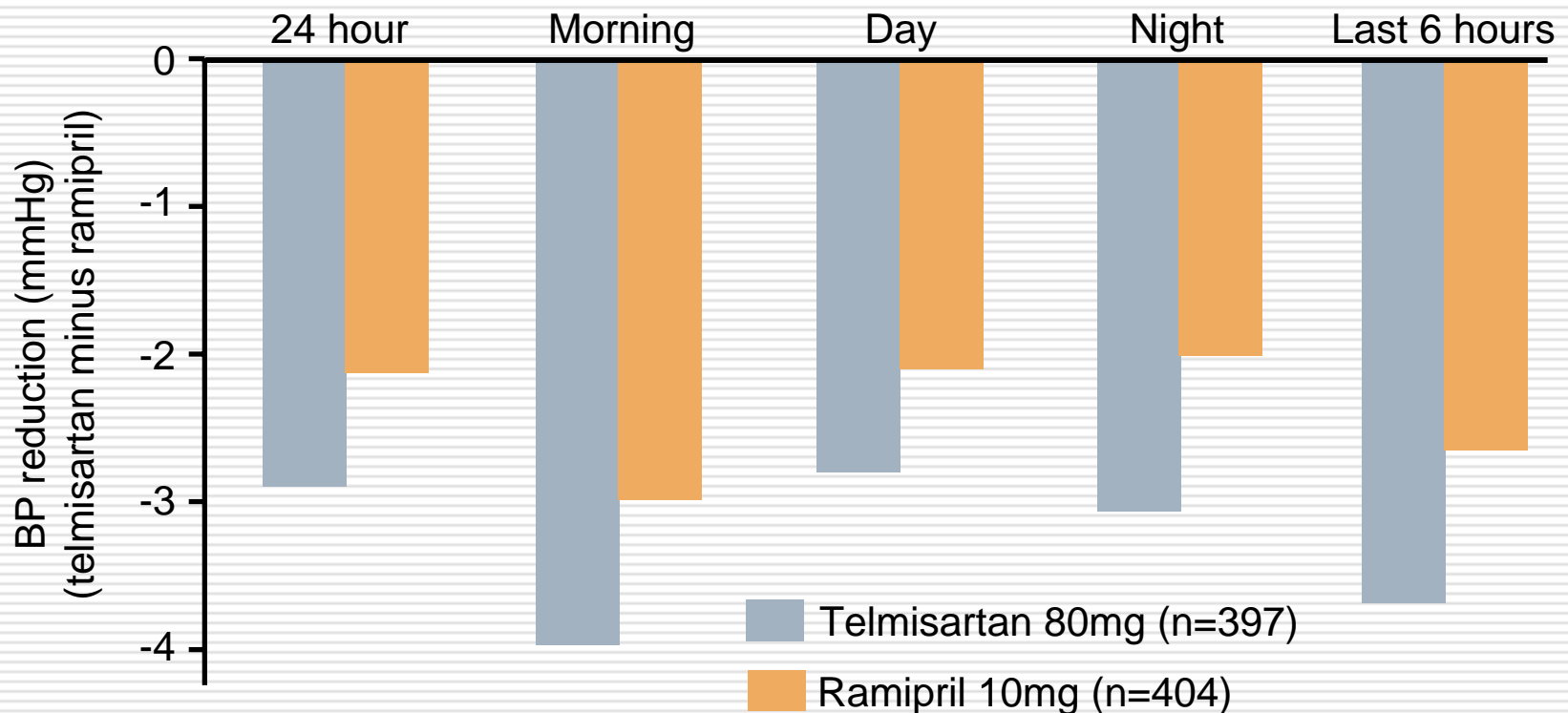
Telmisartan activity is maintained during the 24 hours

6-week, double-blind forced-dose titration study to demonstrate BP responses



Comparative antihypertensive activity of Telmisartan and Ramipril

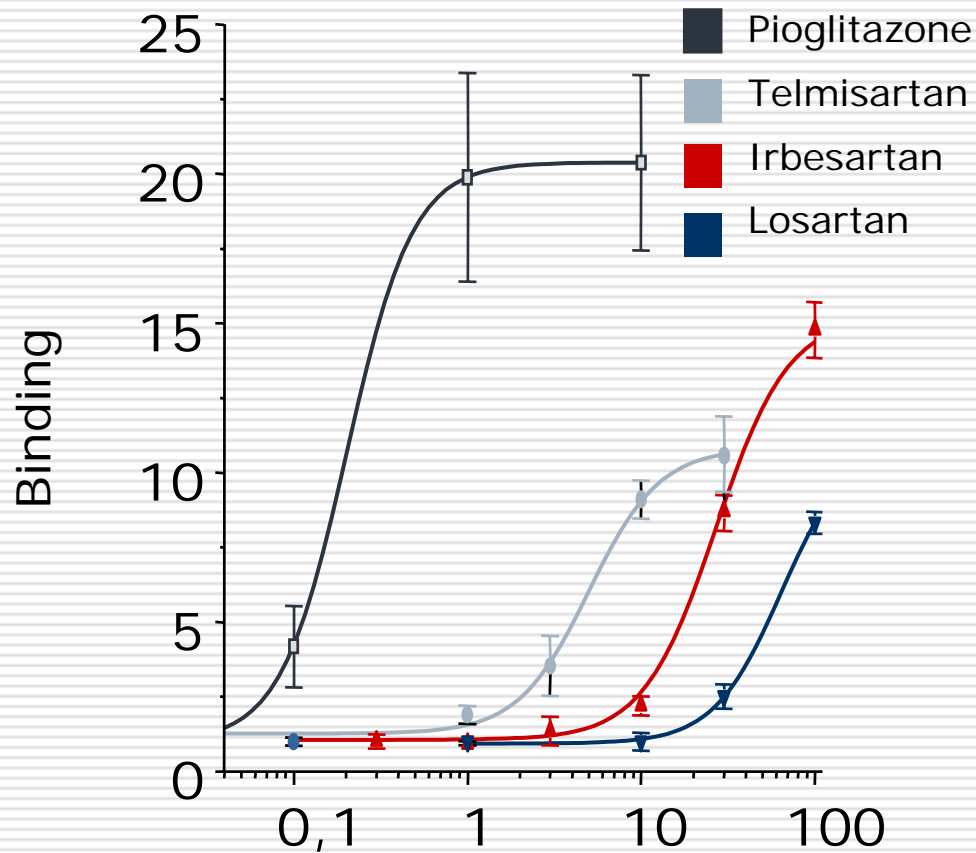
Probe-design, parallel-group comparison of 14 weeks therapy



ONTARGET

PPAR γ activity of Pioglitazone and several ARBs

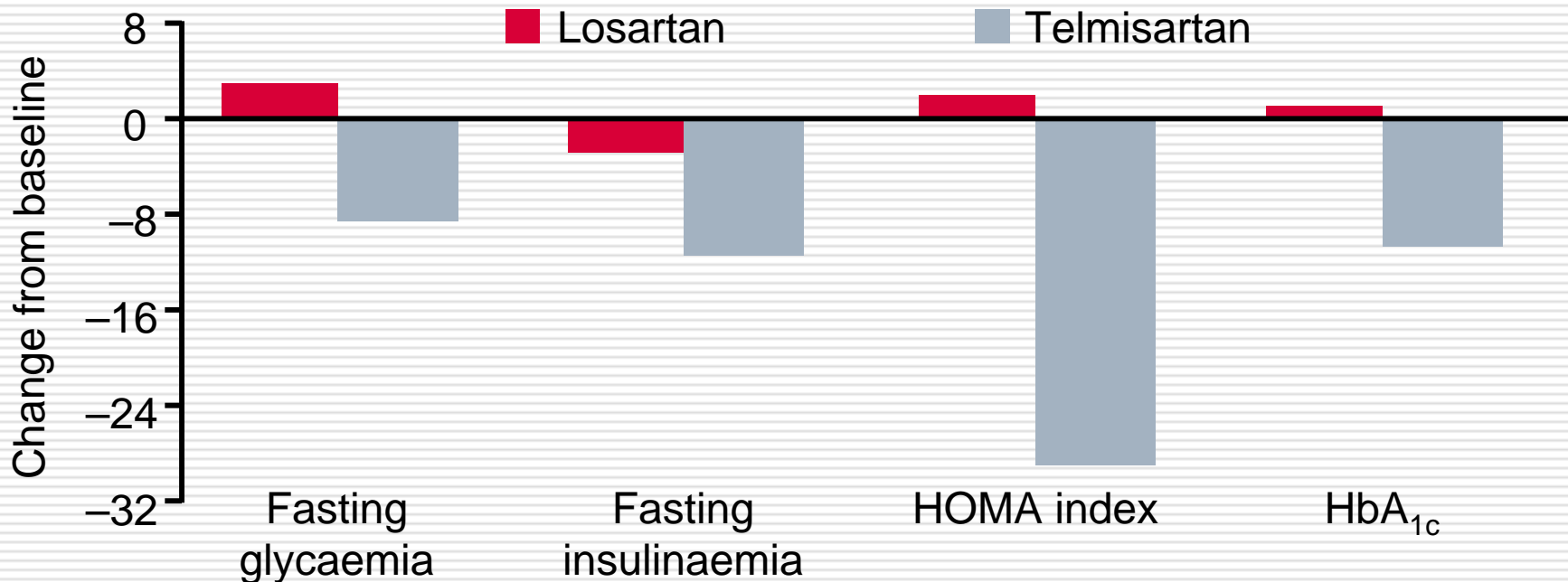
PPAR- γ binding domain activation



EC ₅₀ Pioglitazone	0.2mmol/L
EC ₅₀ Telmisartan	5.02mmol/L
EC ₅₀ Irbesartan	26.97mmol/L
EC ₅₀ Losartan	>50mmol/L

Telmisartan has additional partial PPAR γ agonism

40 patients recently diagnosed with hypertension and metabolic syndrome received 12 weeks telmisartan 80mg or losartan 50mg



HbA_{1c}, glycosylated haemoglobin; HOMA, homeostasis model assessment.
Vitale C, et al. Cardiovasc Diabetol 2005;4:1-8.

ONTARGET: Objetivos

- Comparar la **eficacia de Telmisartan** con la del IECA, Ramipril, en la prevención de acontecimientos CV estimados por una variable combinada de muerte cardiovascular, IM, ictus u hospitalización por ICC
 - Determinar el **beneficio añadido que se derive de combinar Telmisartan con un IECA**, en comparación con solo el IECA o Telmisartan
-

TRANSCEND: Objetivos

- Evaluar la **eficacia de Telmisartan vs placebo en la prevención de acontecimientos CV estimados por una variable combinada de muerte cardiovascular, IM, ictus u hospitalización por ICC** en **pacientes con intolerancia a los iECAs**

Otros objetivos

- **Comparar la eficacia en la prevención de:**
 - Procedimientos de **revascularización**
 - Desarrollo de **insuficiencia cardiaca congestiva**
 - Deterioro de función renal
 - Desarrollo de **fibrilación auricular**
 - Deterioro del nivel cognitivo y desarrollo de demencia
 - Desarrollo de **diabetes mellitus**
-

ONTARGET y TRANSCEND: Subestudios

- Marcadores en sangre – **ONT y TRAN**
 - Intolerancia a la glucosa - **TRAN**
 - Economía de la Salud – **ONT y TRAN**
 - Disfunción erectil – **ONT y TRAN**
 - MAPA – **ONT y TRAN**
 - Rigidez arterial - **TRAN**
 - RNM y ventriculo izquierdo - **ONT**
-

ONTARGET y TRANSCEND:

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres > 55 años **con alto riesgo de desarrollar un accidente cardiovascular:**

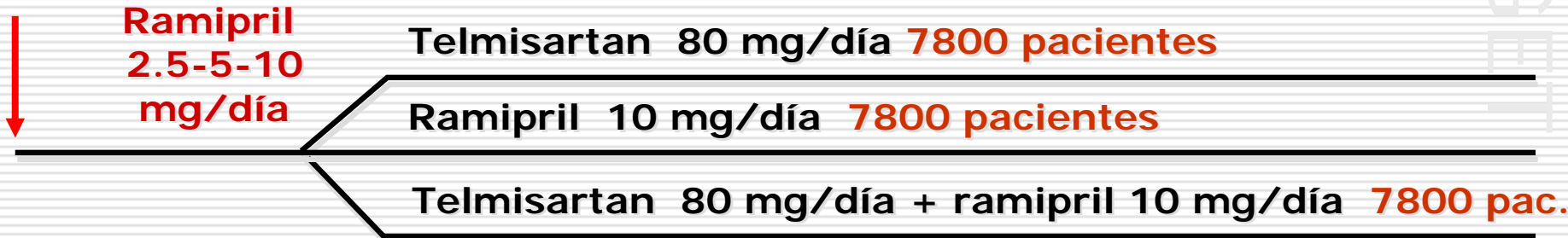
- **Cardiopatía isquémica**
 - **Accidente vasculo-cerebral**
 - **Arteriopatía periférica**
 - **Diabetes con daño orgánico o enfermedad cardiovascular previa**
 - **Intolerancia a iECAs**
-

ONTARGET: Diseño

Estudio multicéntrico aleatorizado,
doble ciego, de grupos paralelos en
23400 pacientes de alto riesgo CV

Selección Inicio

Fase de aleatorización/tratamiento doble-cego



5,5 años

TRANSCEND: Diseño

Estudio multicéntrico aleatorizado,
doble ciego, de grupos paralelos en
5000 pacientes de alto riesgo CV

Selección

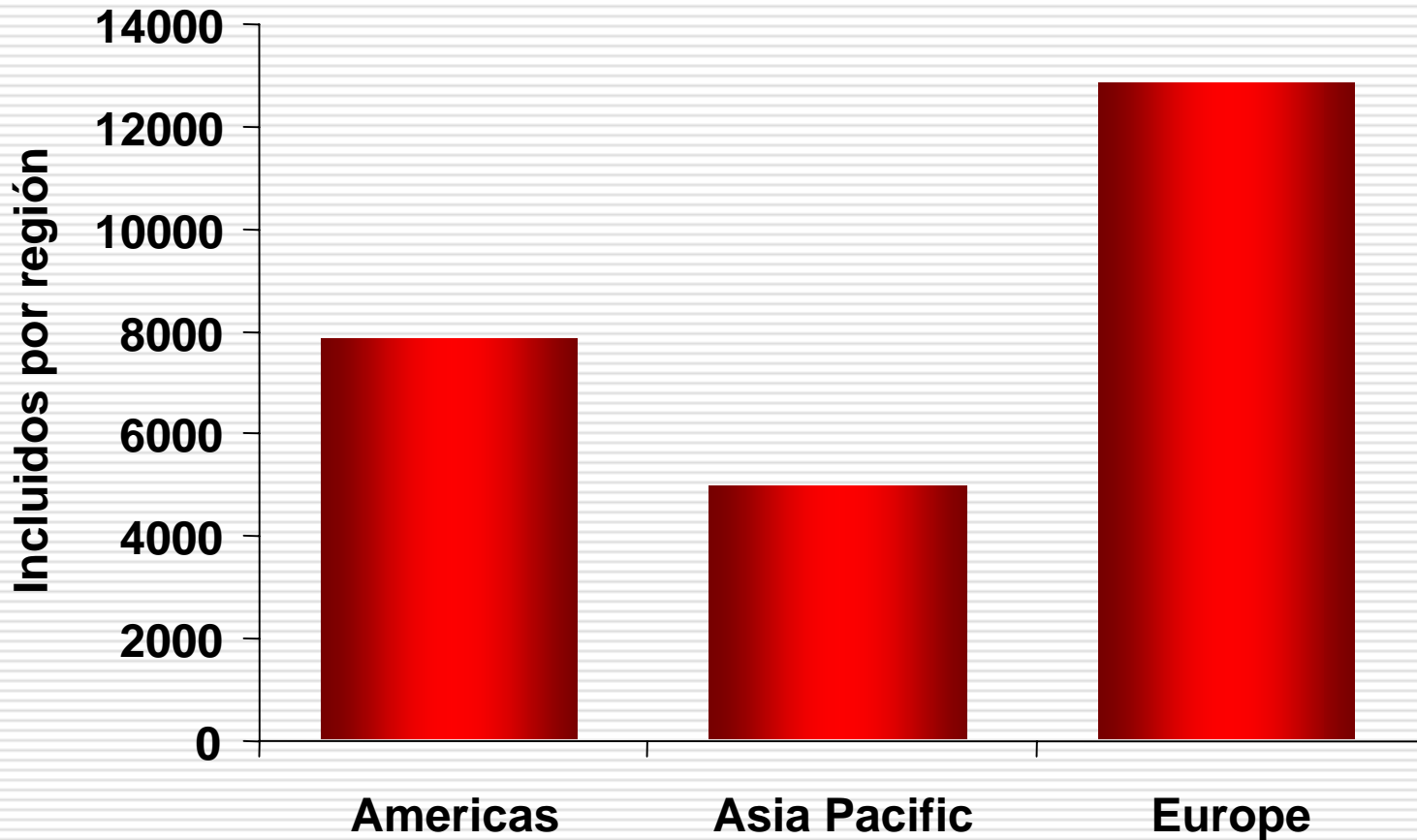
Fase de aleatorización/ tratamiento doble-cego

Telmisartan 80 mg/día 2500 pacientes

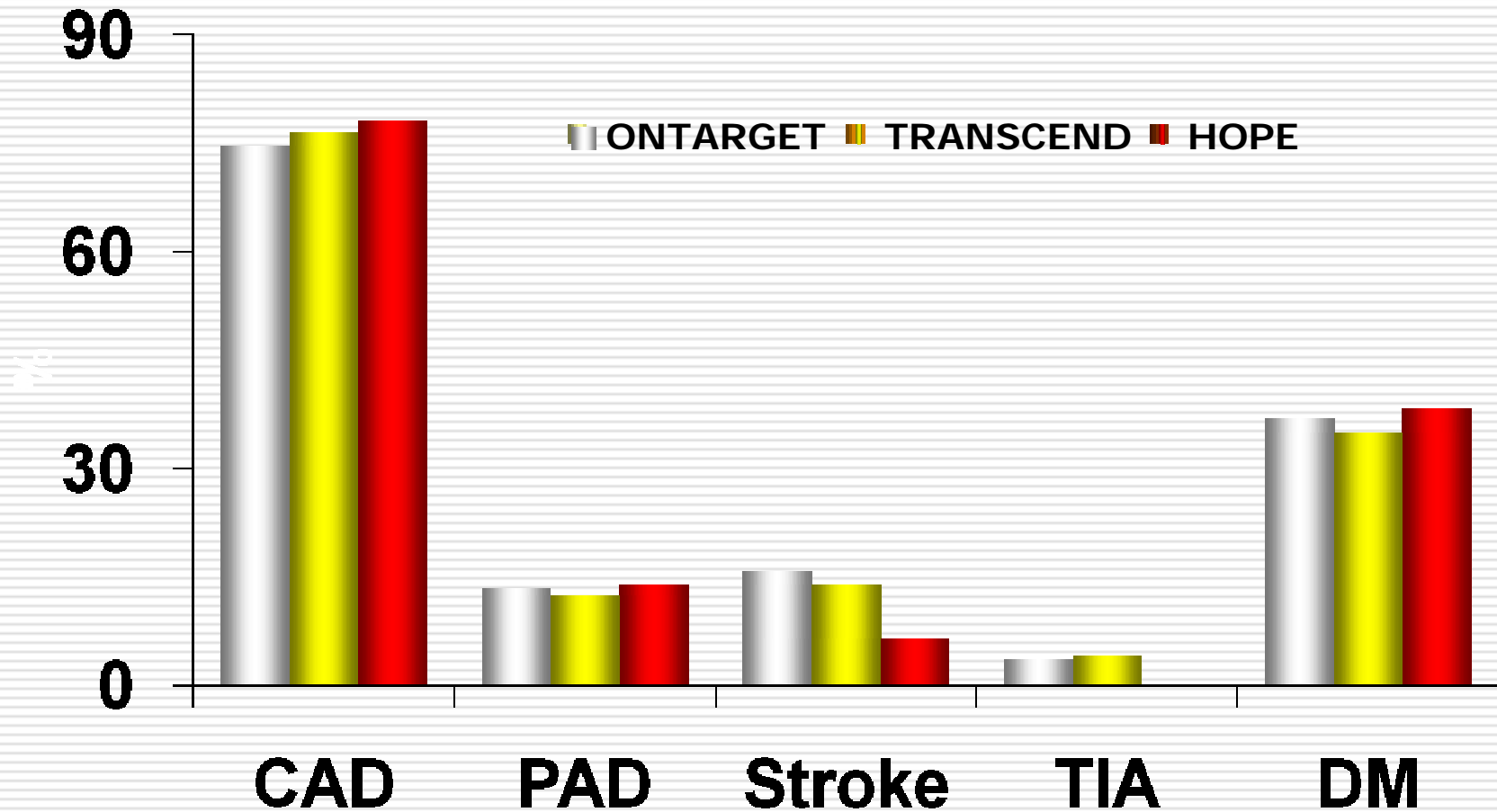
Placebo 2500 pacientes

5,5 años

ONTARGET y TRANSCEND: Distribución geográfica



ONTARGET y TRANSCEND: Patología a la inclusión



ONTARGET y TRANSCEND: Historia previa

%	ONTARGET <i>n= 25620</i>	TRANSCEND <i>n= 5304</i>	HOPE <i>n= 9541</i>
Hipertension	68.3	75.0	46.5
Diabetes	37.2	35.2	38.3
Cataratas +/- cirugía	13.7	14.1	11.8

ONTARGET y TRANSCEND: Presión arterial basal

	ONTARGET <i>n= 25620</i>	TRANSCEND <i>n= 5304</i>
PA brazo en supino	143 / 82	142 / 82
PA brazo sentado	142 / 82	141 / 82
PA tobillo en supino	152	152
Tobillo/brazo	1.1	1.1
FC sentado	67.9	68.6

Conclusiones (I)

- **El bloqueo del SRA es uno de los mecanismos capaces de reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular**
 - **Optimizar el control ofrece beneficios adicionales**
 - **El bloqueo dual (iECA+ARAII) puede reportar mayores beneficios que la administración de un solo fármaco (iECA o ARAII) en subgrupos de pacientes**
-

Conclusiones (II)

- El estudio **ONTARGET** nos informará de la capacidad del bloqueo dual en la prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en general y en subgrupos de pacientes (enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión, etc...)
 - El estudio **TRANSCEND** ofrecerá información respecto al potencial de Telmisartan para reducir el riesgo cardiovascular y prevenir el desarrollo de diabetes
-