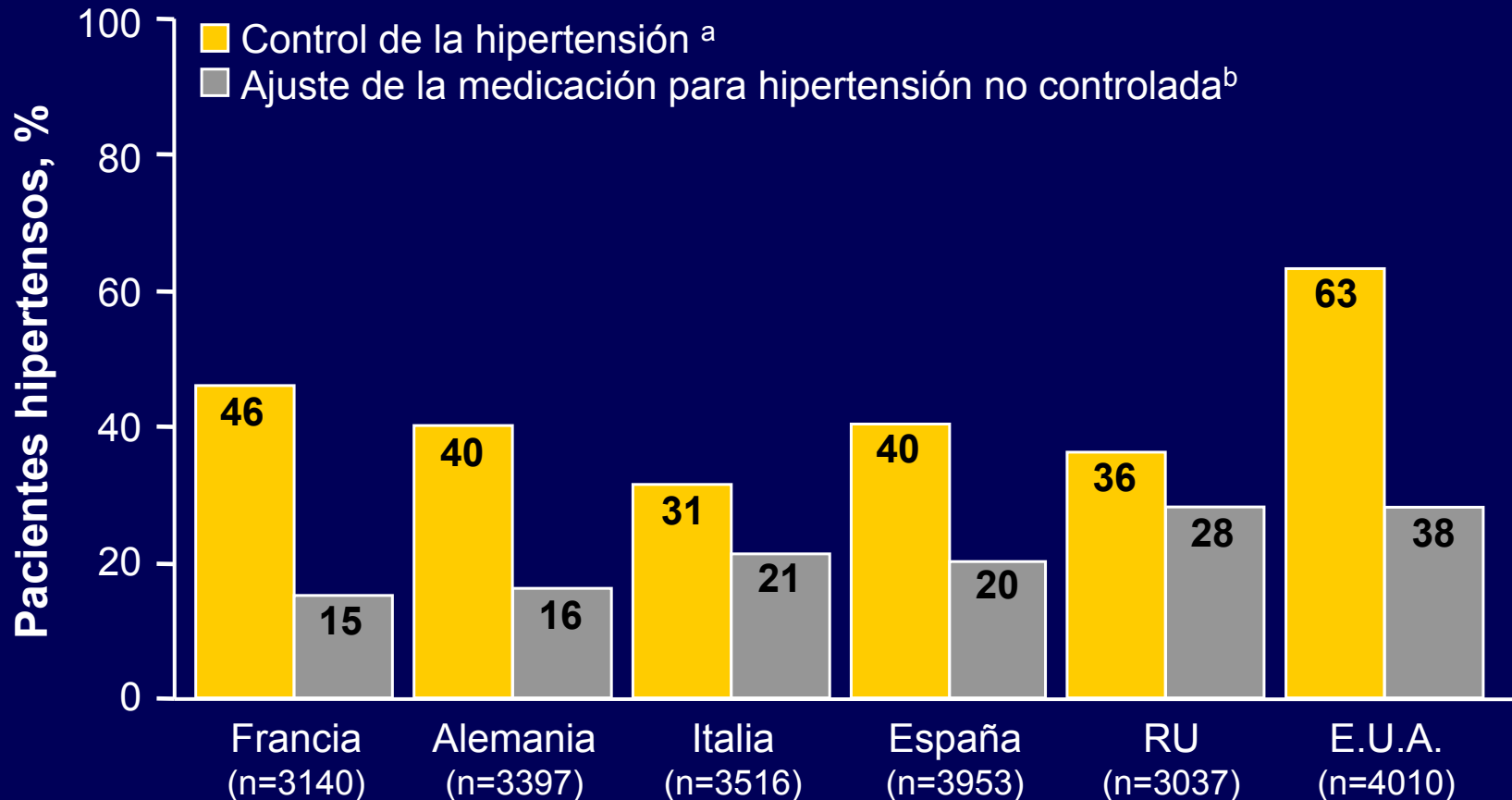


**Potente disminución de la
presión arterial con
losartán/hidroclorotiazida**

El control deficiente de la PA es un problema común



^aTensión arterial sistólica reciente (PAS) <140 mmHg presión arterial diastólica (PAD) <90 mmHg.

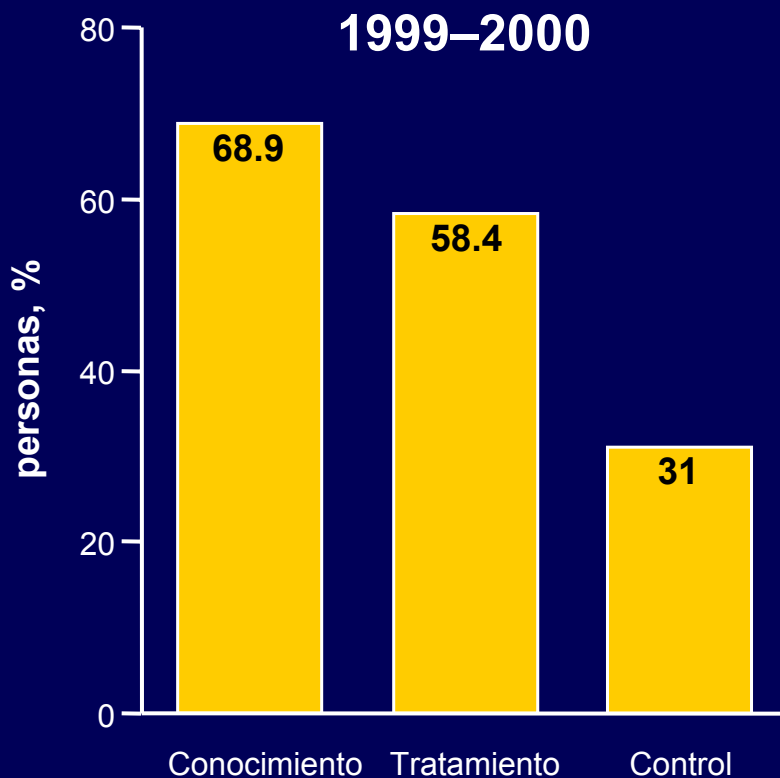
^bAumento de la dosis, añadir un segundo agente, cambio de terapia.

PA=presión arterial.

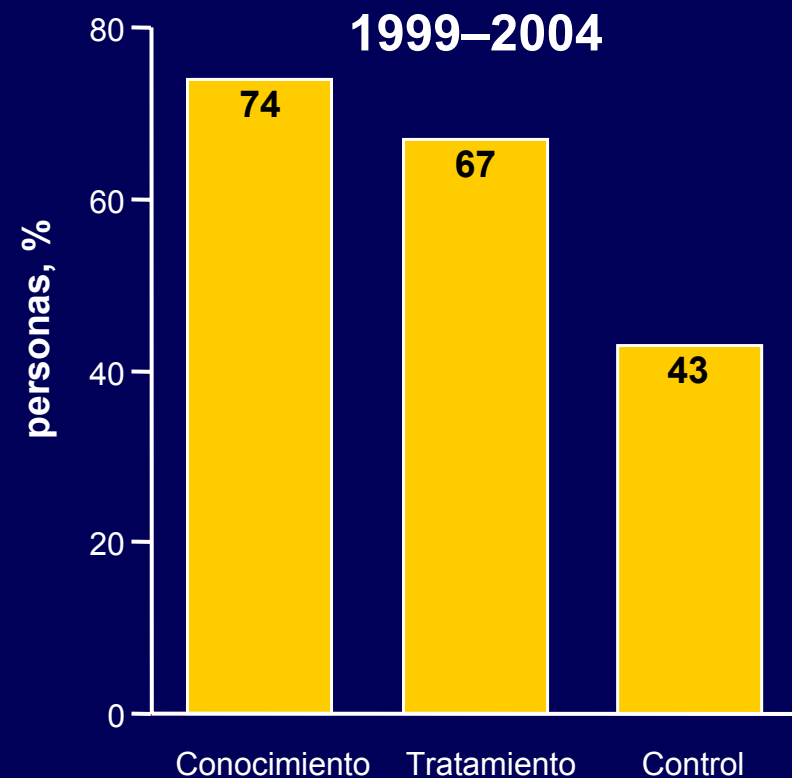
Adaptado de Wang YR, y cols. *Arch Intern Med.* 2007;167:141-147.

El manejo de la hipertensión es subóptimo (NHANES)

Adultos hipertensos ≥ 18 años de edad (n=1565)



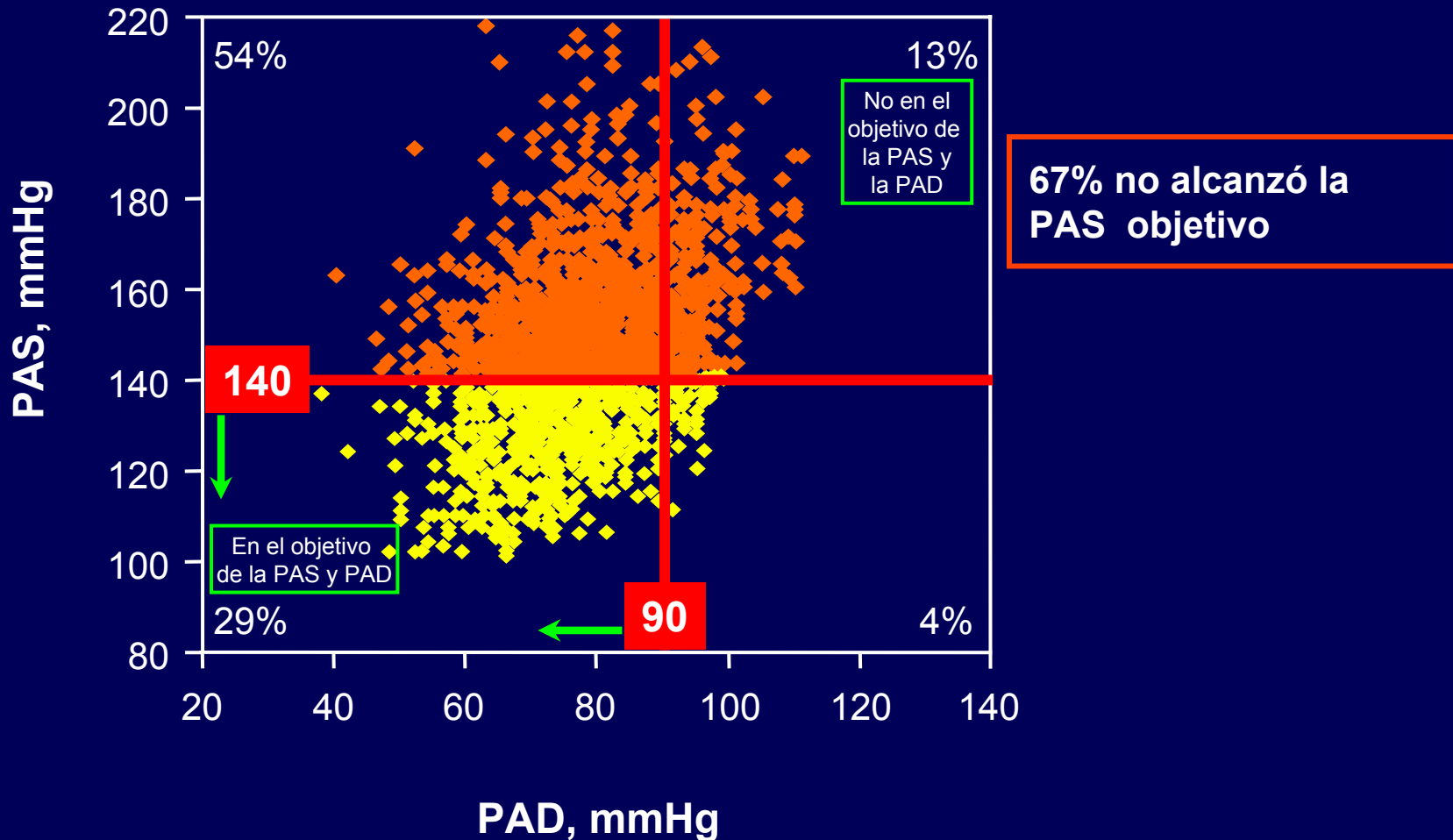
Adultos hipertensos ≥ 60 años de edad (n=3156)



NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey.

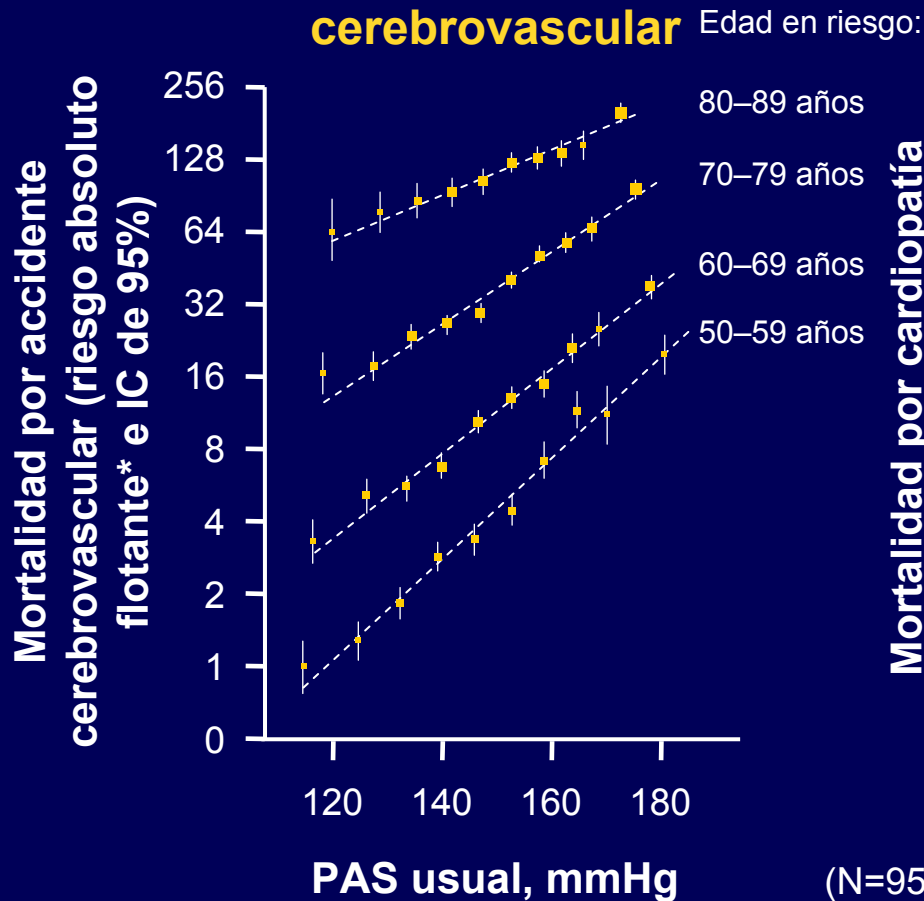
Adaptado de Hajjar I, Kotchen PA. *JAMA*. 2003;290(2):199–206; Ostchega Y, y cols. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(7):1056–1065.

Controlar la PAS es el problema principal

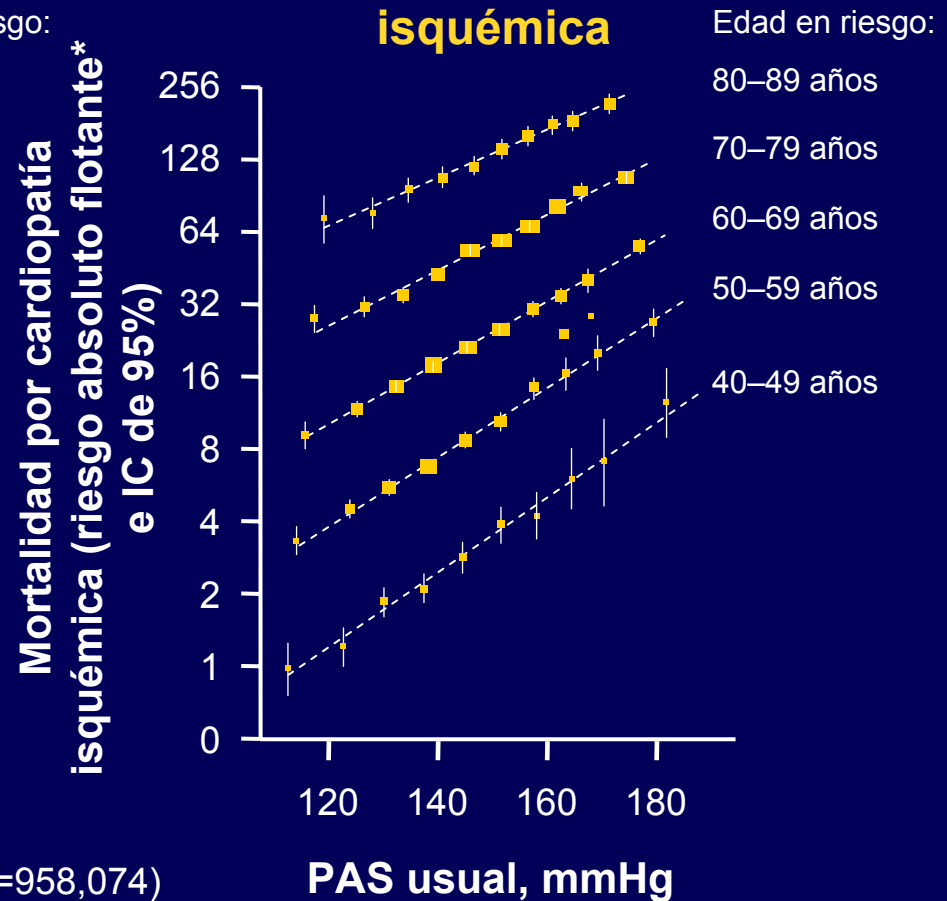


El riesgo de mortalidad se incrementa con la edad y la PAS crecientes

Mortalidad por accidente cerebrovascular



Mortalidad por cardiopatía isquémica



(N=958,074)

CI = cardiopatía isquémica.

*Tasas graficadas sobre escala absoluta flotante; cada cuadro tiene un área inversamente proporcional a la varianza efectiva de la tasa logarítmica de mortalidad.

Adaptado de Lewington S, y cols. *Lancet*. 2002;360:1903–1913.

Eficacia de disminución de PA

Los criterios de tratamiento apoyan la terapia de combinación

■ ESH/ESC

- “Es necesario el uso de más de un agente para lograr la PA objetivo en la mayoría de los pacientes.”
- “Se debe preferir una combinación de 2 fármacos en dosis bajas como tratamiento de primer paso cuando la PA inicial está en el intervalo de grado 2 o 3 o el riesgo cardiovascular es alto o muy alto”
- “Las combinaciones fijas de dos fármacos pueden simplificar el programa de tratamiento y favorecer la conformidad.”

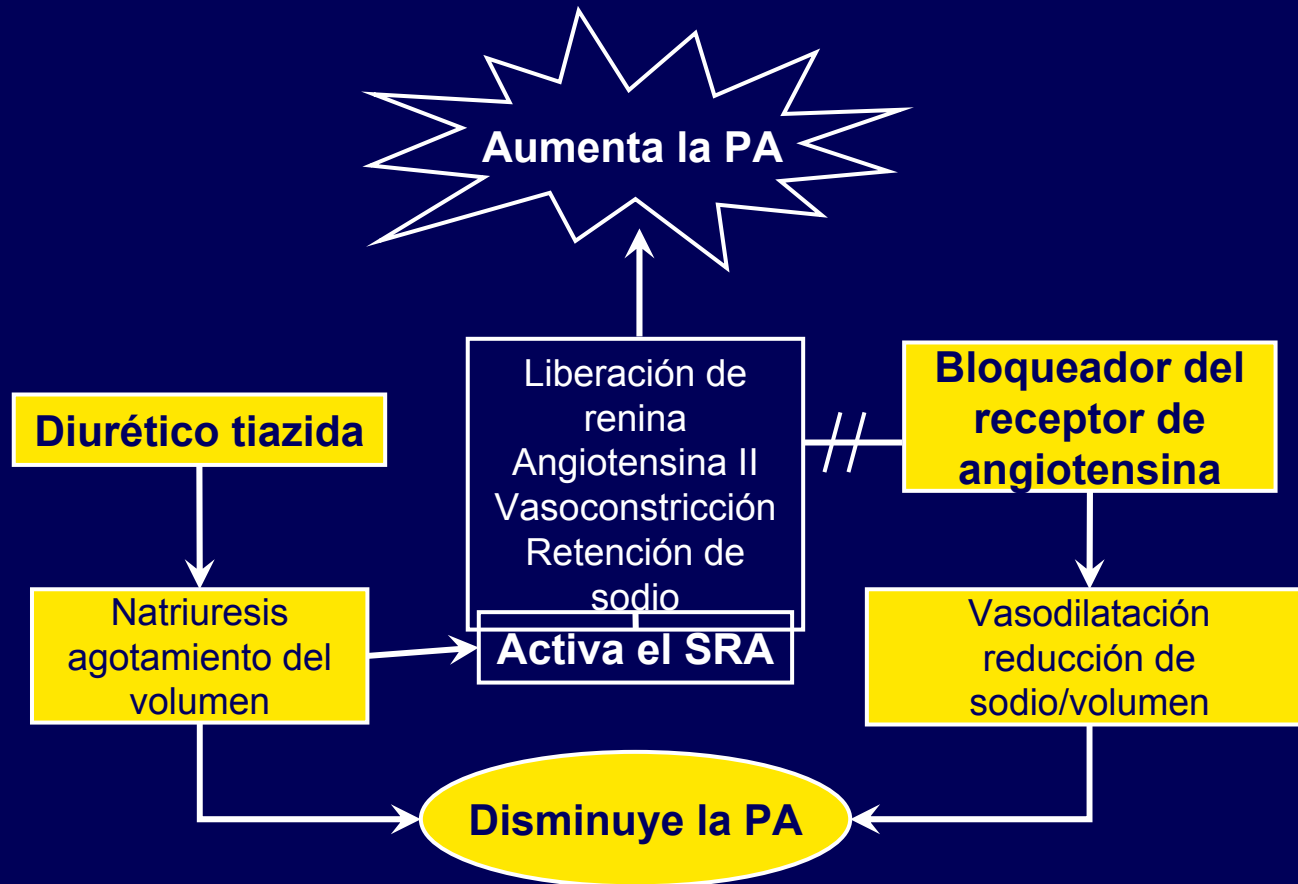
■ JNC 7

- “Cuando la PA es >20 mmHg arriba del objetivo sistólico o 10 mmHg arriba del objetivo diastólico, se debe considerar iniciar la terapia con dos fármacos, ya sea como prescripciones separadas o en combinaciones de dosis fija”.
- “La iniciación de la terapia con más de un fármaco incrementa la probabilidad de lograr el objetivo de PA de un modo más oportuno

ESH=European Society of Hypertension; ESC=European Society of Cardiology; JNC 7=Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.

Adaptado de Mancia G, y cols. *Eur Heart J*. 2007;28:1462–1536; Chobanian AV, y cols. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication No. 04-5230. August 2004.

Por qué el BRA + diurético es un método racional para terapia de combinación



BRA=bloqueador del receptor de angiotensina; SRA = sistema renina-angiotensina.

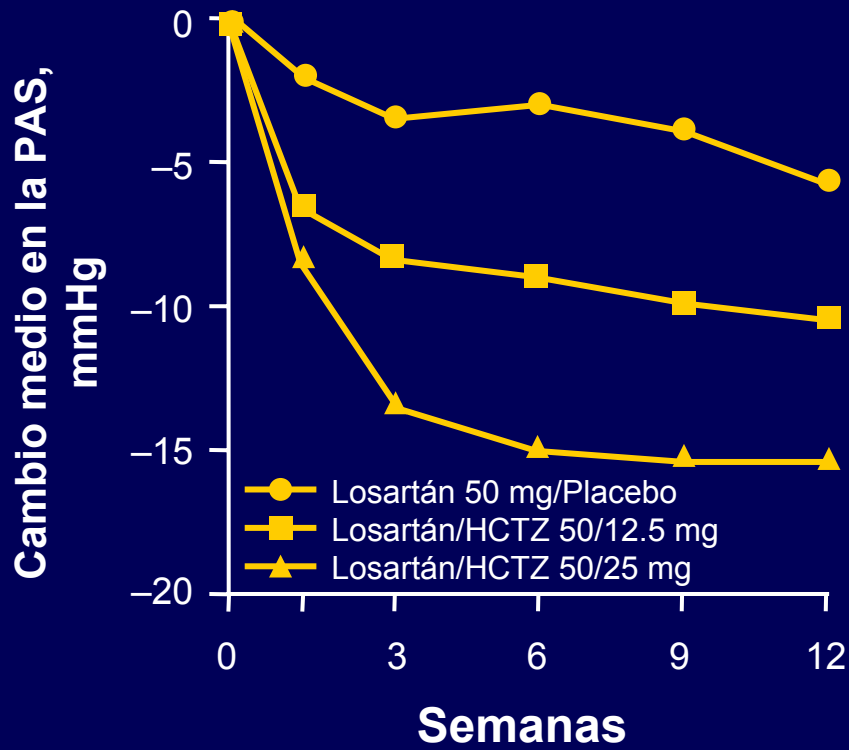
Adaptado de Nash DT. *South Med J.* 2007;100(4):386–392.

En dos estudios independientes

La terapia de combinación con losartán/HCTZ proporcionó mejor control de la PA

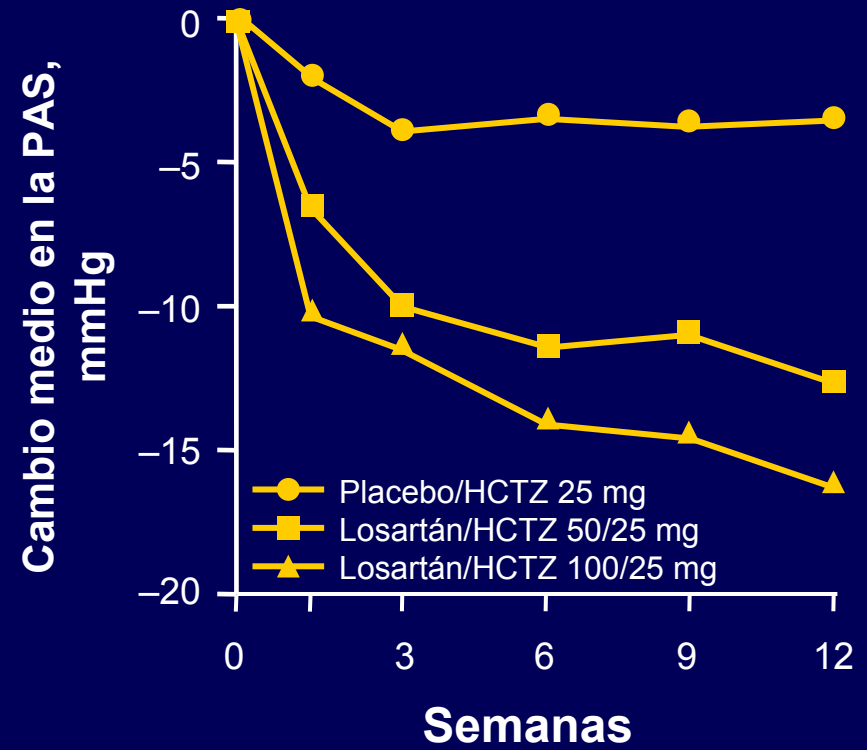
Estudio 1

Control mejorado de la PA en respondedores a losartán



Estudio 2

Control mejorado de la PA en no respondedores a HCTZ



Adaptado de Ruilope LM, y cols. *Blood Press.* 1996;5:32-40.

Adaptado de Soffer BA, y cols. *Hypertension.* 1995;26(1):112-117.

HCTZ=hidroclorotiazida.

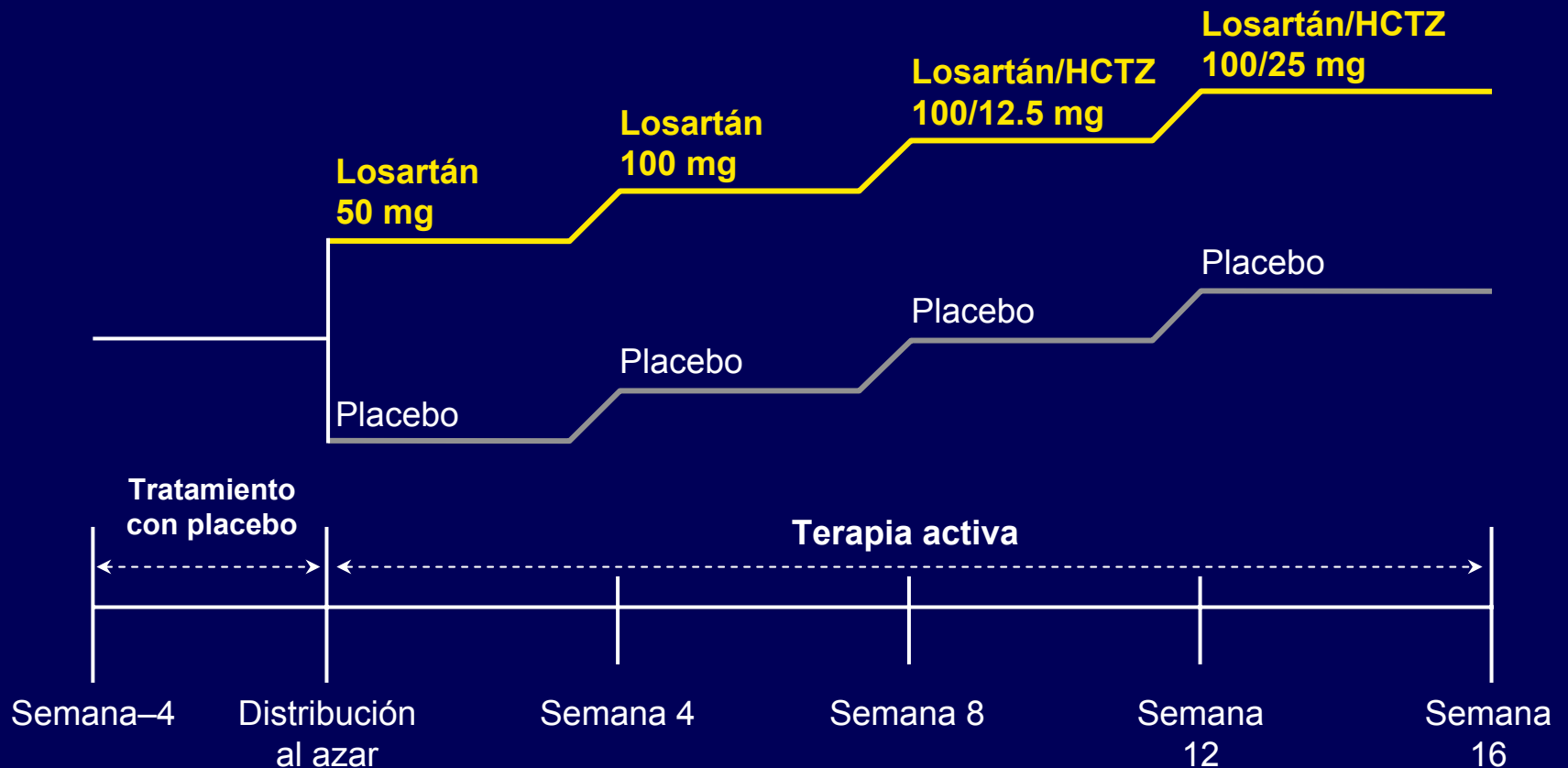
Revisión de losartán/HCTZ

- **Eficacia potente para disminuir la PA**
 - ✓ Demostrada en estudios clínicos controlados
- **Pacientes difíciles de tratar**
 - ✓ Hipertensos obesos e hipertensión no controlada
- **Amplio gama de pacientes**
 - ✓ Hipertensión severa, HSA
- **Amplio rango de dosis**
 - ✓ Losartán 50 y 100 mg
 - ✓ Losartán/HCTZ 50/12.5 mg
 - ✓ Losartán/HCTZ 100/12.5 mg y 100/25 mg

HSA=hipertensión sistólica aislada.

Adaptado de Salerno CM, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11):614–620; Cushman WC, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(2):101–107; Devereux RB, y cols. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(2):259–270; Coca A, y cols. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39(6):824–833.

Evaluación de losartán e HCTZ en hipertensos obesos

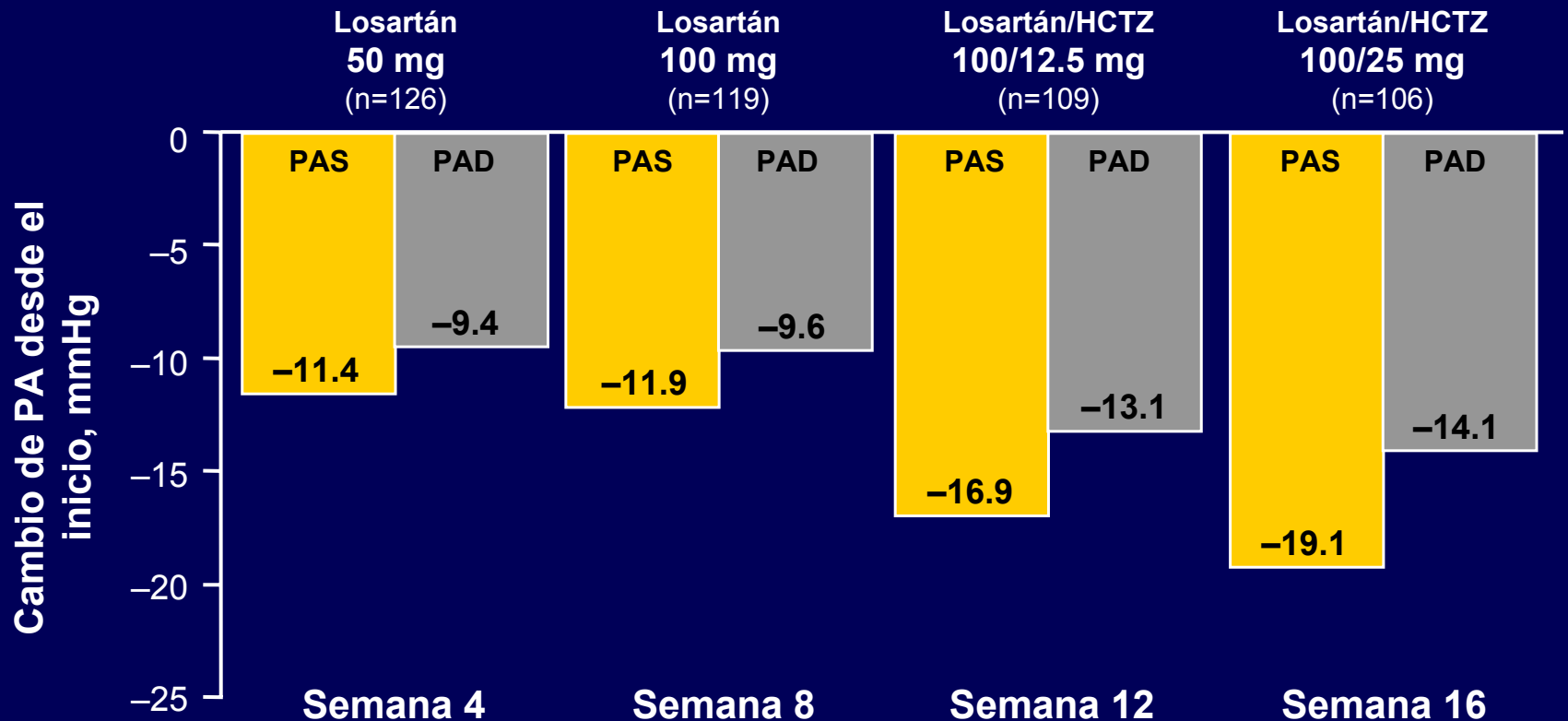


Se discontinuó del estudio a pacientes con PAS >180 mmHg en posición sentada y PAD >115 mmHg en posición sentada (PAD en posición sentada >110 mmHg después de la semana 8).

Características de pacientes en el estudio de pacientes obesos (PA media 152/99 mmHg e IMC medio >37 kg/m²)

	Losartán/HCTZ (n=127)	Placebo (n=134)	Total (N=261)
Género, no. (%)			
Femenino	79 (62.2)	77 (57.5)	156 (59.8)
Masculino	48 (37.8)	57 (42.5)	105 (40.2)
Edad promedio (DE), años	50.1 (10.4)	51.6 (9.7)	50.8 (10.0)
Raza, no. (%)			
Negro	22 (17.3)	29 (21.6)	51 (19.5)
Latinoamericano	20 (15.7)	16 (11.9)	36 (13.8)
Norteamericano	0	1 (0.7)	1 (0.4)
Otro	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.8)
Blanco	84 (66.1)	87 (64.9)	171 (65.5)
PAS media (DE) en posición sentada, mmHg	151.6 (8.2)	152.4 (9.0)	152.0 (8.6)
PAD media (DE) en posición sentada, mmHg	99.1 (4.2)	99.0 (4.0)	99.0 (4.1)
IMC, kg/m ²			
Media (DE)	37.0 (6.1)	37.9 (7.2)	37.5 (6.7)
Mediana (intervalo)	35.3 (26.0–62.4)	35.8 (28.5–70.2)	35.5 (26.0–70.2)
≤30, no. (%)	1 (0.8)	4 (3.0)	5 (1.9)
>30 to <35, no. (%)	59 (46.5)	52 (38.8)	111 (42.5)
≥35, no. (%)	67 (52.8)	78 (58.2)	145 (55.6)
Circunferencia promedio de la cintura, cm	113.5	113.8	113.5

Reducciones sustanciales de PA con losartán/HCTZ en pacientes obesos



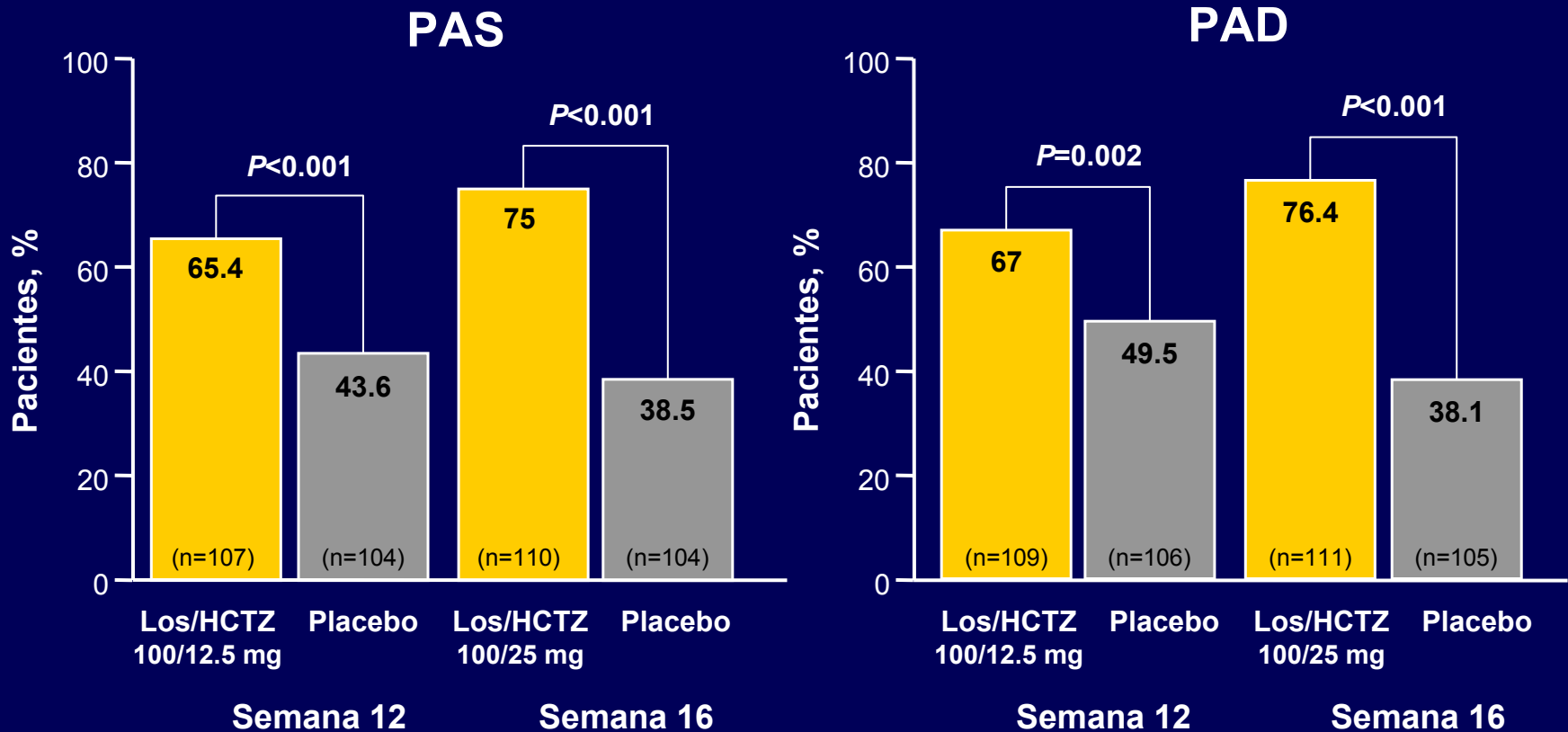
Losartán iniciado en 50 mg una vez al día y titulación forzada a 100 mg una vez al día, losartán/HCTZ 100/12.5 mg y losartán/HCTZ 100/25 mg.

Véase por favor la información de prescripción completa para titulación recomendada.

Los cambios fueron estadísticamente significativos respecto al inicio ($P < 0.001$).

En un análisis post hoc

Significativamente más pacientes obesos lograron la PA objetivo con losartán 100 mg/HCTZ



Losartán iniciado en 50 mg una vez al día y titulación forzada a 100 mg una vez al día, losartán/HCTZ 100/12.5 mg, y losartán/HCTZ 100/25 mg.

Véase la información de prescripción completa para los ajustes de dosis recomendados.

Evaluación de losartán/HCTZ en hipertensión esencial no tratada o no controlada

- Población de estudio
 - 41 pacientes con hipertensión moderada a severa sin tratamiento o PA no controlada a pesar de la terapia actual en un estudio en España
- Diseño del estudio
 - Periodo de depuración de dos semanas
 - PA promedio diaria >135/85 mmHg en MAPA
 - Abierto, losartán/HCTZ 100/25 mg durante 8 semanas
 - Puntos finales del estudio
 - Efecto de disminución de la PA
 - Efecto en el perfil circadiano de PA

MAPA=monitoreo ambulatorio de la presión arterial

Adaptado de Coca A, y cols. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(6):824–833.

Losartán/HCTZ 100/25 mg no se debe administrar como dosis inicial. Para detalles en relación con la dosis apropiada, véase por favor la información de prescripción completa.

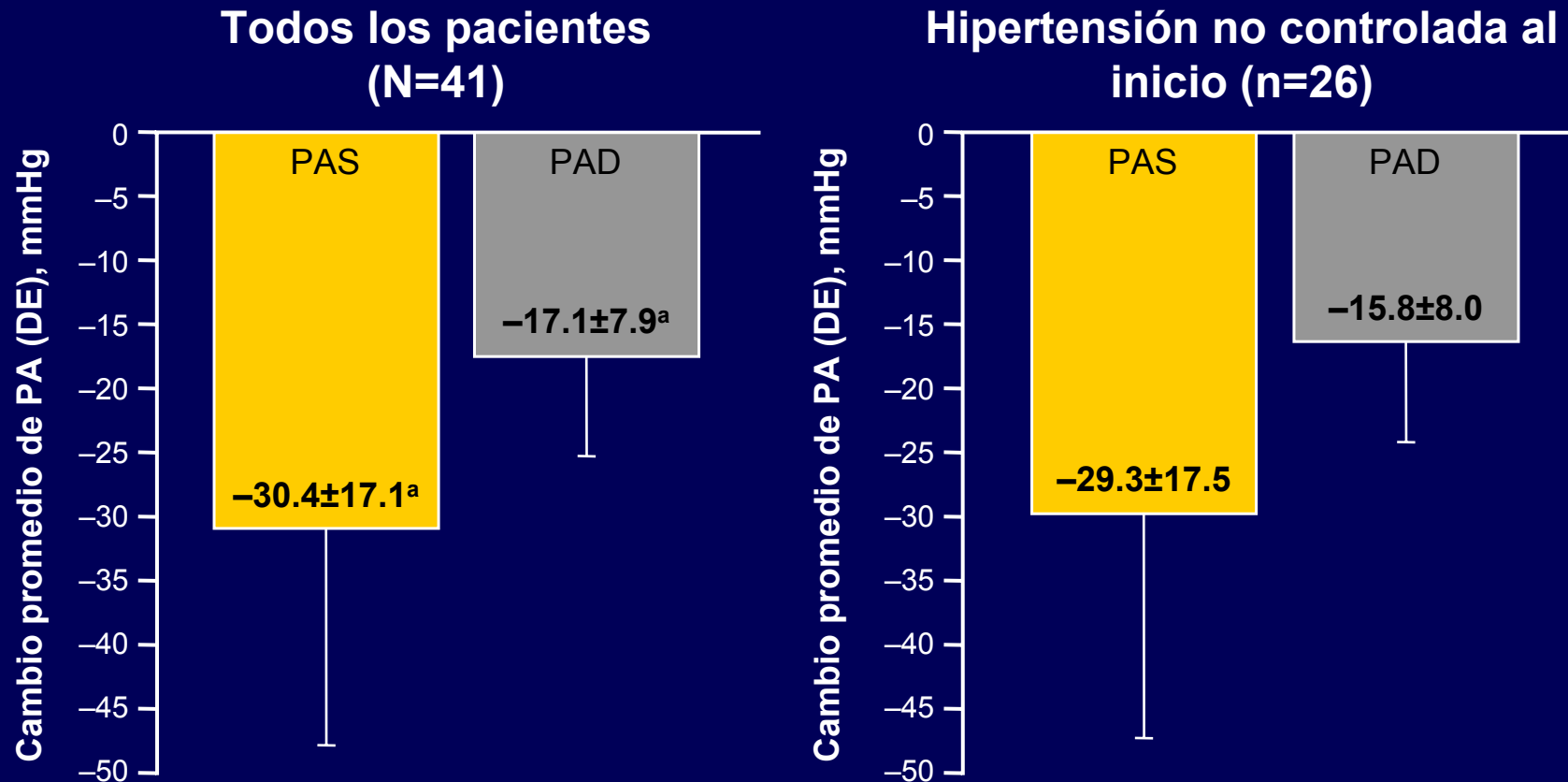
Características de los pacientes en el estudio de hipertensión esencial

	Losartán/HCTZ
Género, no. (%)	
Masculino	22 (53.6)
Femenino	19 (46.4)
Edad, años	
Media	55±10
Intervalo	34–74
PA media ambulatoria de 24 horas, mmHg	
Sistólica	145.7±13.1
Diastólica	90.3±7.3
Historia de hipertensión, no. (%)	
No tratada	15 (37%)
PA no controlada a pesar de terapia anterior	26 (63%)

DE=desviación estándar.

Adaptado de Coca A, y cols. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(6):824–833.

Reducciones sustanciales de PA con losartán/HCTZ 100/25 mg en hipertensión esencial

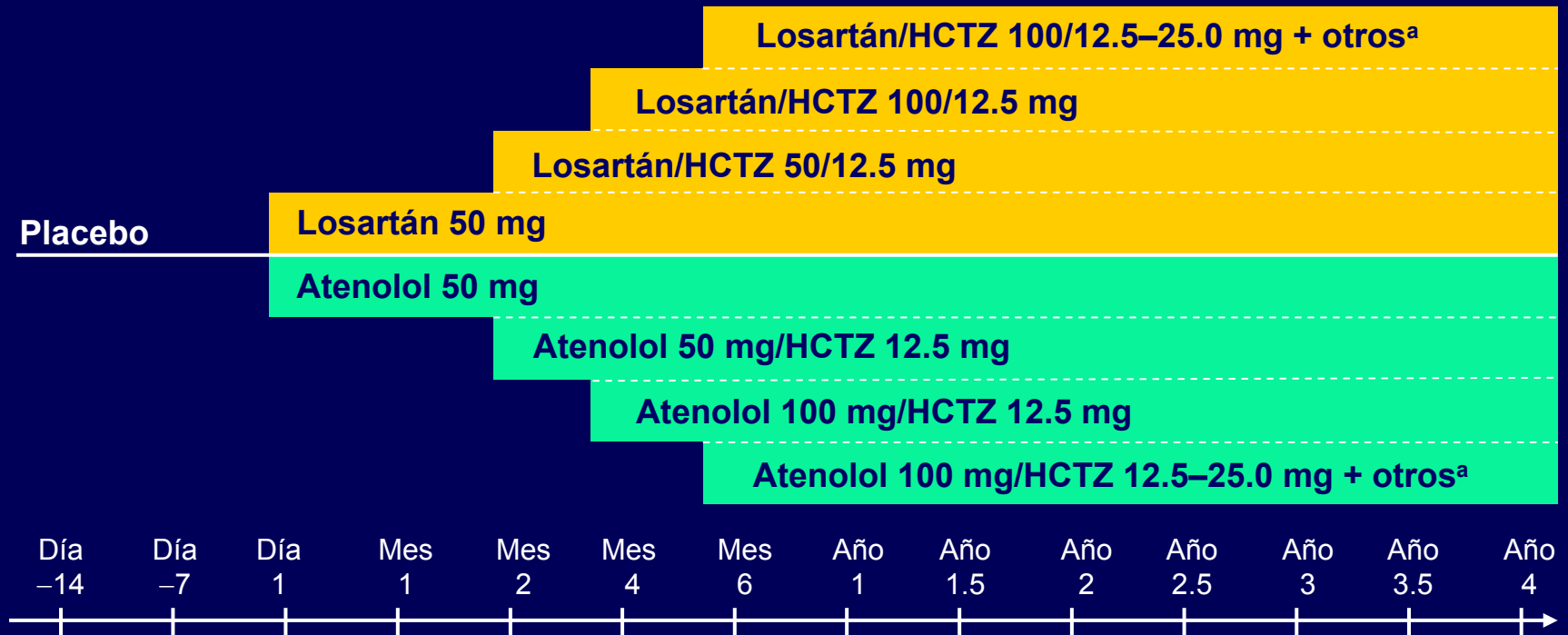


^a $P < 0.001$ vs. valor inicial.

Adaptado de Coca A, y cols. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(6):824–833.

Evaluación de losartán/HCTZ en pacientes con HVI (estudio LIFE)

Titulación de la dosis para lograr PA objetivo (<140/<90 mmHg)



^aOtros antihipertensivos excluyendo los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de angiotensina II, bloqueadores β .

HVI=hipertrofia ventricular izquierda; LIFE=(Losartan Intervention For End point reduction) intervención con losartán para reducción de punto final en el estudio de hipertensión.

Adaptado de Devereux RB, y cols. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):259–270.

Eficacia de disminución de PA

Características iniciales de pacientes con HVI (PA media 174/98 mmHg)

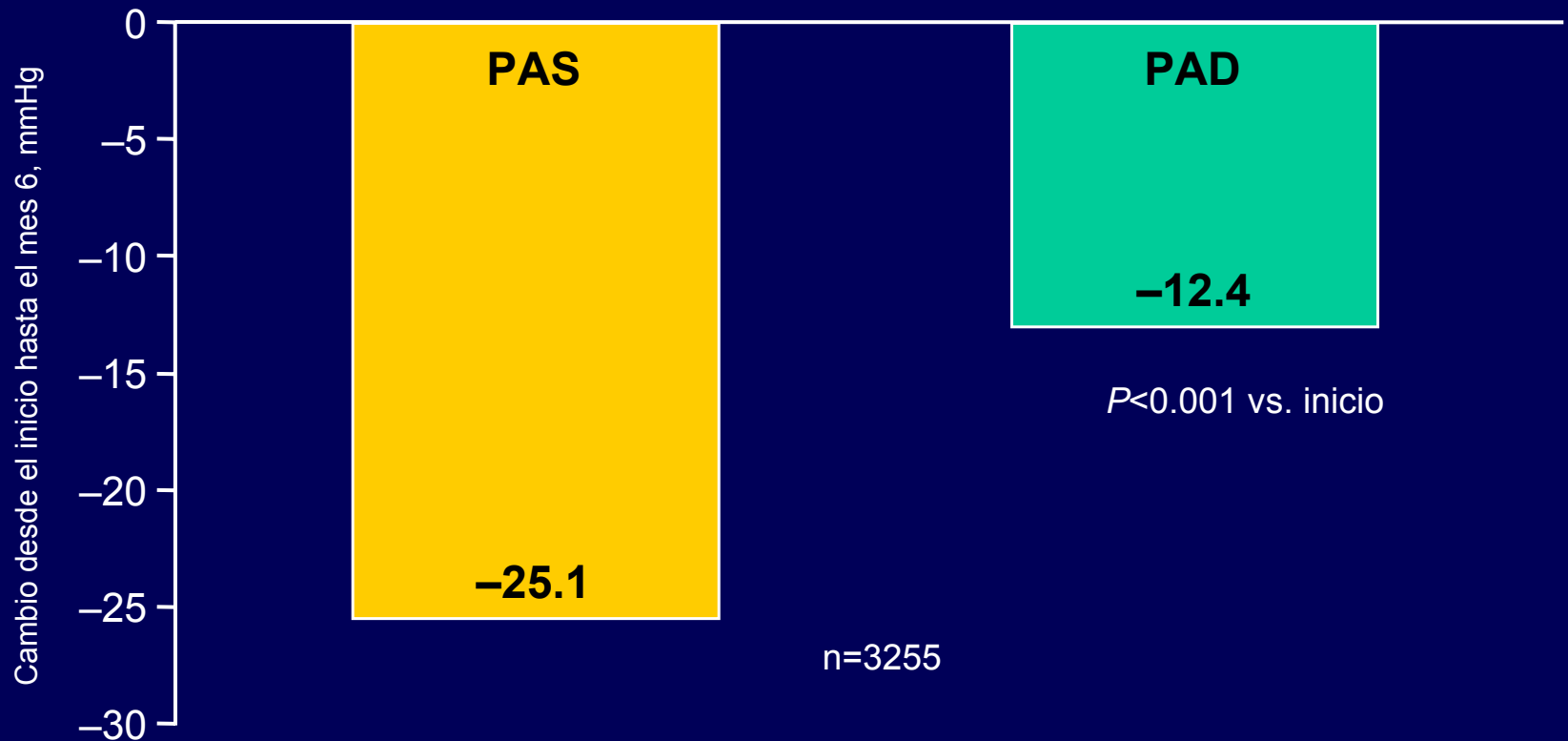
	Losartán (n=4605)	Atenolol (n=4588)	Todos (N=9193)
Edad promedio (DE), años	66.9 (7.0)	66.9 (7.0)	66.9 (7.0)
Mujeres, no. (%)	2487 (54)	2476 (54)	4963 (54)
Raza, no. (%)			
Blanco	4258 (92)	4245 (93)	8503 (92)
Negro	270 (6)	263 (6)	533 (6)
Latino	47 (1)	53 (1)	100 (1)
Asiático	25 (0.5)	18 (0.4)	43 (0.5)
Otro	5 (0.1)	9 (0.2)	14 (0.2)
PA promedio (DE), mmHg			
Sistólica	174.3 (14.2)	174.5 (14.4)	174.4 (14.3)
Diastólica	97.9 (8.8)	97.7 (9.0)	97.8 (8.9)
Frecuencia card. (DE), pulsa./min	73.9 (11.0)	73.7 (11.2)	73.8 (11.1)
IMC prom. (DE), kg/m ²	28.0 (4.8)	28.0 (4.8)	28.0 (4.8)
Producto prom. voltaje-duración (DE), mm×ms	2834.4 (1065.4)	2824.1 (1033.3)	2828.8 (1049.5)
Sokolow-Lyon medio (DE), mm	30.0 (10.6)	30.1 (10.4)	30.0 (10.5)
Puntuación de riesgo medio (DE) de Framingham	0.223 (0.095)	0.225 (0.096)	0.224 (0.096)
Fumadores actuales, no. (%)	729 (16)	770 (17)	1499 (16)

IMC = índice de masa corporal.

HVI = Hipertrofia ventricular izquierda

Adaptado de Dahlöf B, y cols. *Lancet*. 2002;359:995–1003.

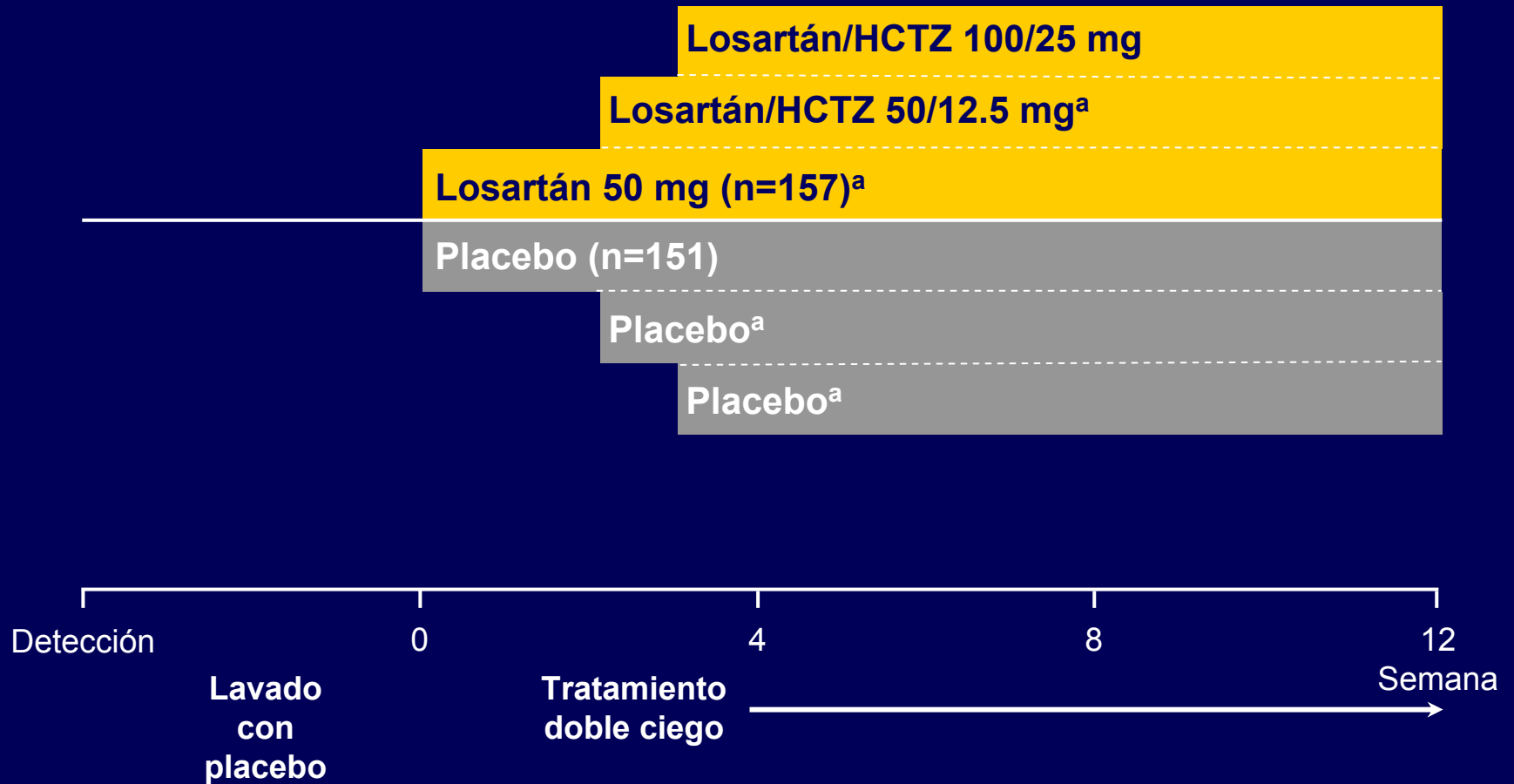
Reducciones sustanciales de PA con losartán/HCTZ en dosis de hasta 100/12.5 mg^a en el mes 6 (análisis *post hoc*)



^aDosis empleada con más frecuencia.

Adaptado de Devereux RB, y cols. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):259–270.

Evaluación de losartán/HCTZ in HSA



^aTitulación (o titulación falsa en el grupo de placebo) si la PAS objetivo (<140 mmHg) no se cumple en la visita de estudio en la semana 4 u 8.

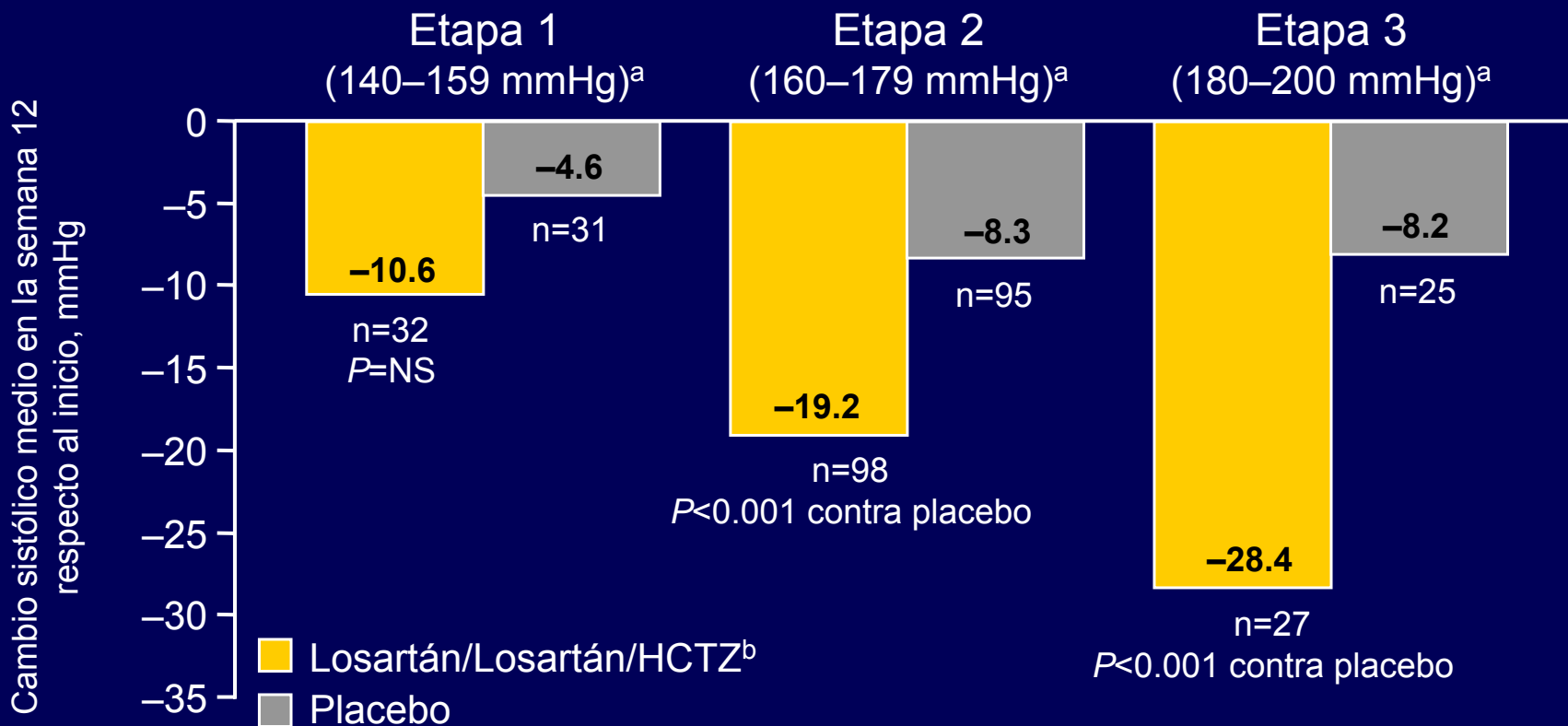
Adaptado de Cushman WC, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(2):101–107.

HSA= Hipertensión sistólica aislada

Características iniciales de pacientes con HSA (PAS media 166 mmHg)

	Losartán/HCTZ (n=157)	Placebo (n=151)
Edad promedio (DE), años	66.9 (9.7)	66.7 (9.5)
Género, no. (%)		
Masculino	71 (45.2)	72 (47.7)
Femenino	86 (54.8)	79 (52.3)
Raza, no. (%)		
Blanco	138 (87.9)	124 (82.1)
Negro	7 (4.5)	17 (11.3)
Asiático	2 (1.3)	1 (0.7)
Otro	10 (6.4)	9 (6.0)
PAS media (DE) en posición sentada, mmHg	165.3 (12.1)	166.1 (12.1)
PAD media (DE) en posición sentada, mmHg	83.6 (5.4)	84.4 (5.6)

Reducciones de PA importantes con losartán/HCTZ en HSA moderada a severa



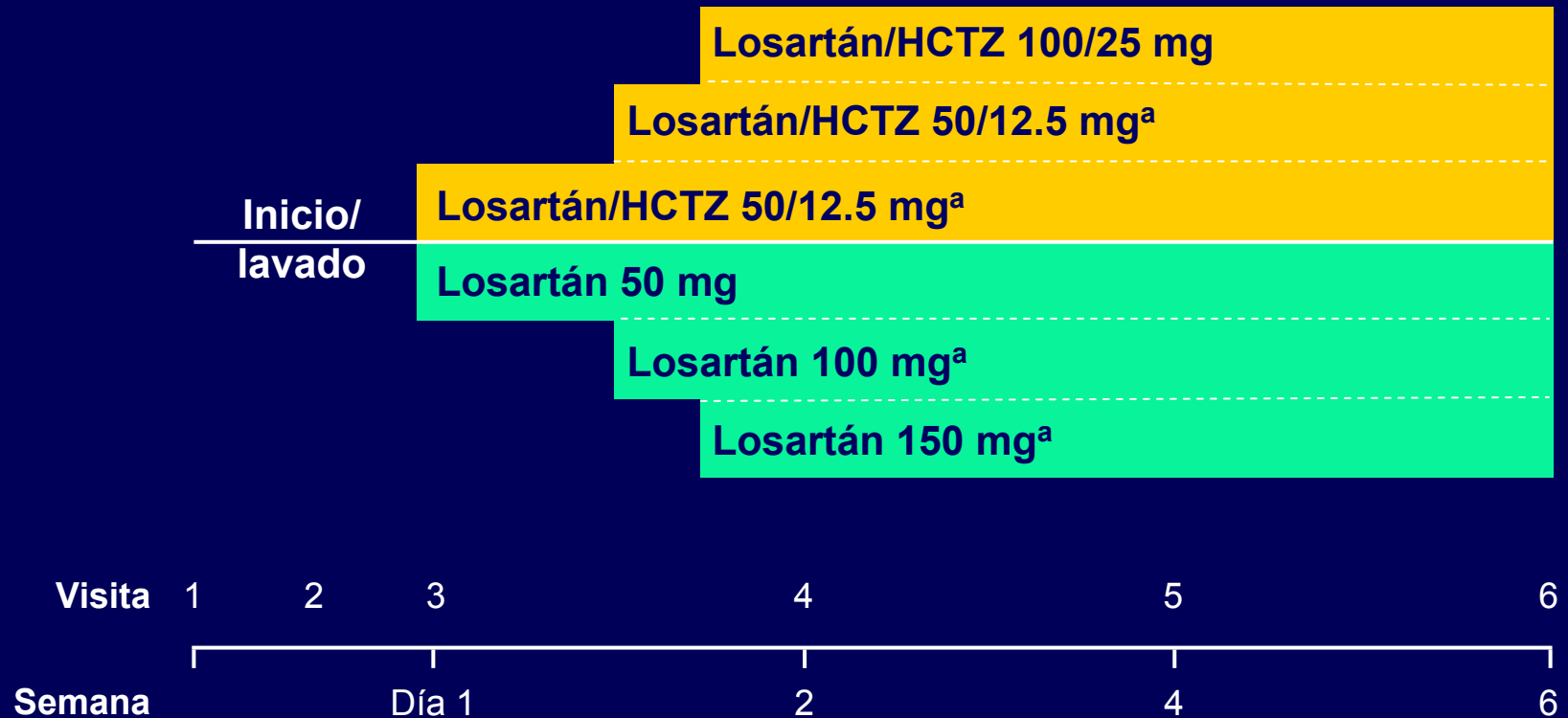
Punto final primario = cambio de PAS en la semana 12 respecto al inicio:
 -19.2 mmHg con losartán/HCTZ vs. -7.6 mmHg con placebo (P<0.001)

^aEtapas definidas por gravedad de HSA inicial. La HSA se define como la PAS media de 140 a 200 mmHg con PAD de 70 a 89 mmHg.

^b50 mg titulados a 50 mg/HCTZ 12.5 mg o a losartán/HCTZ 100/25 mg según se necesite.

Adaptado de Cushman WC, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4(2):101–107.

Estudio de losartán/HCTZ en hipertensión severa



^aTitulación de dosis si PAD >90 mmHg; los pacientes con una PAD ≥110 mmHg en la rama de terapia de combinación se ajustaron a losartán/HCTZ 100/25 mg en la semana 2.

Adaptado de Salerno CM, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11):614–620.

Características de los pacientes por hipertensión severa (PA media 171/113 mmHg)

	Losartán/HCTZ (n=393)	Losartán (n=192)
Género, no. (%)		
Másculino	204 (51.9)	117 (60.9)
Femenino	189 (48.1)	75 (39.1)
Edad, años		
Media (DE)	52.5 (10.7)	53.1 (10.9)
Intervalo	22–87	24–84
PAS media (DE) en posición sentada, mmHg	171.0 ^a	170.5 (16.0)
PAD media (DE) en posición sentada, mmHg	113.4 (4.0)	113.3 (3.6)
Raza, no. (%)		
Asiático	38 (9.7)	20 (10.4)
Negro	86 (21.9)	38 (19.8)
Hispano	47 (12.0)	23 (12.0)
Multiracial	38 (9.7)	19 (9.9)
Polinesio	0 (0.0)	1 (0.5)
Blanco	184 (46.9)	91 (47.4)

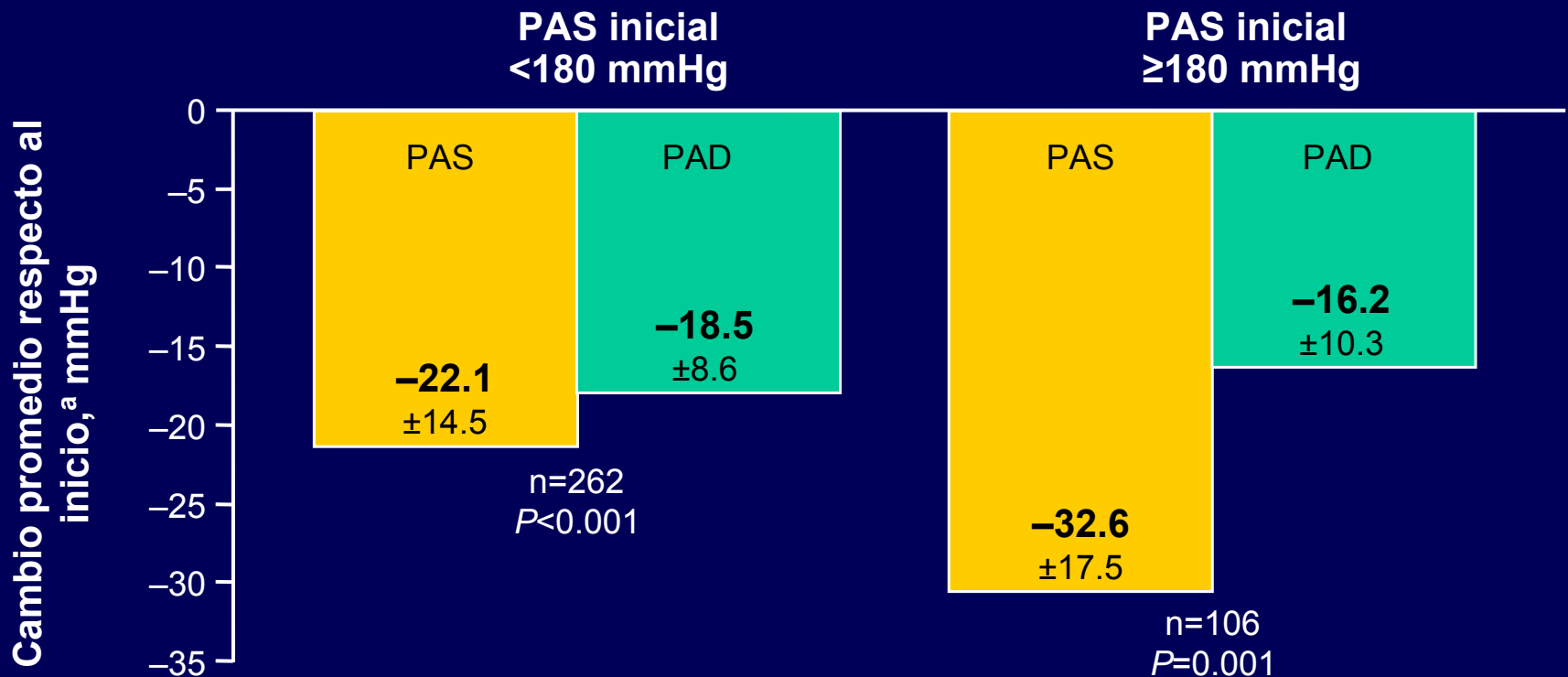
^ano se expresa el valor de DE.

DE=desviación estándar.

Adaptado de Salerno CM, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11):614–620.

Importantes reducciones de la PA con losartán/HCTZ en hipertensión severa

La PA cambia en la semana 6



Punto final primario: PAD <90 mmHg en 19.6% de pacientes con losartán/HCTZ contra 9.9% con monoterapia en la semana 4 ($P=0.002$)

^aLa media inicial fue 171/113 mmHg en el grupo de losartán/HCTZ.

Adaptado de Salerno CM, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6(11):614–620.

Resumen: Potente eficacia para disminuir la PA con losartán/HCTZ

- La PA no está controlada en muchos pacientes
 - La PAS es el interés principal
- La terapia de combinación se requiere con frecuencia para controlar la PA
- Añadir HCTZ a losartán reduce más la PA
- Efectos potentes de disminución de la PA de losartán/HCTZ demostrados en
 - Pacientes difíciles de tratar
 - Obesos
 - Con hipertensión no controlada
 - Un amplio ámbito de pacientes
 - Hipertensión severa, HSA

Adaptado de Wang YR, y cols. *Arch Intern Med.* 2007;167:141–147; Lloyd-Jones DM y cols. *Hypertension.* 2000;36:594–599; Brown MJ, y cols. *J Hum Hypertens.* 2003;17:81–86; Ruilope LM, y cols. *Blood Press.* 1996;5:32–40; Soffer BA, y cols. *Hypertension.* 1995;26(1):112–117; Salerno CM, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004;6(11):614–620; Cushman WC, y cols. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002;4(2):101–107; Coca A, y cols. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;39(6):824–833.

Perfil de tolerabilidad de losartán/HCTZ

- Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco fueron comparables con placebo en ensayos clínicos controlados
- En ensayos clínicos controlados para hipertensión esencial, el mareo fue el único efecto adverso relacionado con el fármaco que ocurrió con una incidencia mayor que con el placebo en $\geq 1\%$ de pacientes
- Losartán está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente del producto
- Cuando se detecta embarazo, se debe discontinuar lo más pronto posible el uso de losartán

Referencias

- Refiérase por favor a la página de notas.

Potente disminución de la PA con losartán e hidroclorotiazida

Antes de prescribir, consulte la información de prescripción elaborada por los fabricantes.

MSD no recomienda el uso de ningún producto de diferente a la descrita en la información de prescripción.



D.R. © 2008 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EUA. Todos los derechos reservados

1-10 CZR-2007-W-1222836-SS

01-10-CZR-2008-LAMT-1253015-SS