

ESTUDIO PATHWAY-2: Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2

Spirolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet 2015;386:2059-2068.

Año de publicación: **2015**. Duración: **12 semanas**

Diseño: **aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, entrecruzado.**

Características de los pacientes: **Rango etario: 18 a 79 años, con PAS de consultorio ≥ 140 mmHg (o ≥ 135 mmHg en diabéticos) y una PAS domiciliaria ≥ 130 mmHg, a pesar de estar bajo tratamiento por al menos 3 meses con 3 drogas a máxima dosis tolerada (iSRA+BCC+diurético).**

Objetivo del estudio: **Comprobar la hipótesis que la HTA resistente es causada generalmente por una retención excesiva de sodio, y que la espironolactona sería superior a otros antihipertensivos no diuréticos para reducir la presión arterial.**





Nro. de pacientes y Régimen estudiado: **espironolactona 25-50 mg/d, n=285; bisoprolol 5-10 mg/d, n=285; doxazosina MR 4-8 mg/d, n=282; placebo, n=274**). La dosis fue duplicada a las 6 semanas.

Presión arterial basal: **157 \pm 14.3 mmHg (PAS), 90 \pm 1.5 mmHg (PAD).**

Punto final primario: **Diferencia de promedio de la PAS domiciliaria entre espironolactona y placebo, entre espironolactona y ambas drogas y entre espironolactona y cada droga separada.**

Resultados: La reducción promedio de la PAS domiciliaria por espironolactona fue superior al placebo (-8.70 mmHg; IC 95%: -9.72 a -7.69; $p < 0.0001$), superior a la media de los otros dos tratamientos activos (doxazosina y bisoprolol: -4.26 mmHg; IC 95%: -5.13 a -3.38; $p < 0.0001$) y superior a los tratamientos individuales (vs doxazosina: -4.03 mmHg, IC 95%: -5.04 a -3.02, $p < 0.0001$; vs bisoprolol: -4.48 mmHg, IC 95%: -5.50 a -3.46, $p < 0.0001$). La espironolactona fue el tratamiento más eficaz para reducir la presión arterial en todo nivel de distribución de renina plasmática inicial; pero su margen de superioridad y probabilidad de ser el mejor fármaco a nivel individual se observó más en los extremos inferiores que en los superiores de la distribución. Todos los tratamientos fueron bien tolerados. En 6 de los 285 pacientes que recibieron espironolactona, el potasio sérico superó los 6.0 mmol/L en una ocasión.

PAS domiciliaria y diferencia de medias a lo largo del tratamiento (mmHg)

Tratamiento	PAS domiciliaria (IC 95%)	Cambio respecto basal (IC 95%)	Diferencia entre medias	Diferencia dosis mínima y máxima
 Espironolactona	134.9 (134 a 135.9)	-12.8 (-13.8 a -11.8)	-4.26 (-5.13 a -3.38) <i>vs bisoprolol y doxazosina (p<0.0001)</i>	-3.86 (-5.28 a -2.45) <i>p<0.0001</i>
 Bisoprolol	139.4 (138.4 a 140.4)	-8.3 (-9.3 a -7.3)	4.48 (5.5 a 3.46) <i>vs espironolactona (p<0.0001)</i>	-1.49 (-2.94 a -0.04) <i>p=0.04</i>
 Doxazosina	139.0 (138 a 140)	-8.7 (-9.7 a -7.7)	4.03 (5.04 a 3.02) <i>vs espironolactona (p<0.0001)</i>	-0.88 (-2.32 a 0.56) <i>p=0.23</i>
 Placebo	143.6 (142.6 a 144.6)	-4.1 (-5.1 a -3.1)	8.70 (9.72 a 7.69) <i>vs espironolactona (p<0.0001)</i>	-0.68 (-2.1 a 0.75) <i>p=0.35</i>

Cambios de la PAS domiciliaria *versus* renina plasmática: Coeficiente de regresión corregido por placebo

	r ²	Valor p
Espironolactona	0.037	0.003
Doxazosina	0.007	0.183
Bisoprolol	0.0004	0.75

Eventos adversos (EA) y retiros

	EA serio	Cualquier evento	Retiro por EA
Espironolactona	7 (2%)	58 (19%)	4 (1%)
Doxazosina	5 (2%)	67 (23%)	9 (3%)
Bisoprolol	8 (3%)	68 (23%)	4 (1%)
Placebo	5 (2%)	42 (15%)	3 (1%)
Valor p	0.82	0.036	0.28

Conclusiones: La espironolactona fue la más eficaz como 4^o droga para el tratamiento de la HTA resistente. La superioridad de espironolactona respalda el rol central que posee la retención de sodio en este contexto.