Puntos de vista

Hipertensión arterial refractaria y la espironolactona. Análisis del ensayo clínico PATHWAY 2

Refractory Arterial Hytpertension and Spirinolactone. Analysis of the Clinical Trial PATHWAY 2

Alberto Morales Salinas[1] Kelvis Pérez Bravet[1] Yisel Villanueva Ramos[2]

[1] Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba, CP: 50200
[2] Hospital Celestino Hernández Robau, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

Cómo citar este artículo:
Salinas A, Pérez-Bravet K, Villanueva-Ramos Y. Hipertensión arterial refractaria y la espironolactona. Análisis del ensayo clínico PATHWAY 2. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2016 [citado 2026 Sep 6]; 6(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/438

Resumen

Se han publicado con anterioridad una serie de trabajos en los que se realizan análisis críticos sobre varias de las más mediáticas evidencias (ensayos clínicos, registros, guías de práctica clínica, etc.) y temas polémicos de la medicina cardiovascular en los últimos años. En esta ocasión se valoran los resultados del ensayo clínico prevención y tratamiento de la hipertensión con terapia basada en el algoritmo (PATHWAY 2). Este estudio demostró que la espironolactona es más efectiva como cuarta droga en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria, que la doxazosina y el bisoprolol; además que la espironolactona reduce a la mitad la prevalencia de esta patología. Se considera que a pesar de sus sesgos, este ensayo puede tener impacto en la definición y el manejo farmacológico de la hipertensión refractaria.

Palabras clave: hipertensión, espironolactona, ensayo clínico, terapéutica

Abstract

A series of papers have been published in which a critical analysis is made about some of the most known evidences (clinical trials, records, Guides of clinical practice, etc) and of controversial issues of cardiovascular medicine in the last years. This time the results of the clinical trial, prevention and treatment of Hypertension with the therapy based in the algorithm PATHWAY 2 are appraised. This study showed that Spirinolactone is more effective as a fourth drug in the treatment of Refractory Arterial Hypertension, than Doxazosin and Bisoprolol, furthermore Spirinolcatone reduces half of the prevalence of this pathology. It is considered that in spite of its bias, this trial may have impact in the pharmacologic management of refractory hypertension.

Key words: hypertension, spironolactone, clinical trial, therapeutics

Recibido: 2016-04-10 19:11:32
Aprobado: 2016-05-11 11:07:57

Correspondencia: Alberto Morales Salinas. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara. cardioams@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Hemos publicado una serie de trabajos, gran parte de ellos en la revista Finlay, en los que analizamos críticamente, desde el punto metodológico y clínico, varios temas polémicos y/o evidencias mediáticas. En estos trabajos se han detectado sesgos y puntos de vista previamente desapercibidos, con lo cual se estimula el pensamiento crítico de los profesionales de la salud.

Hasta el momento han sido motivo de nuestra atención los ensayos clínicos: *Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE)[1,2] y *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRING),[3] los registros: *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) [4,5] y el *Practice Innovation and Clinical Excellence* (PINNACLE),[6] así como el 8vo Reporte Norteamericano de Hipertensión Arterial (*Eighth Joint National Committee*);[1,7-9] además temas polémicos como el de los betabloqueantes en contextos de la prevención primaria[10] y secundaria,[11,12] la epidemiología inversa,[13] el tratamiento médico óptimo en la enfermedad arterial coronaria multivaso,[14] la predicción del riesgo cardiovascular global[15,16] y el instrumento *Appraisal of Guidelines and Research and Evaluation* (AGREE)[17] entre otros.

DESARROLLO

En esta oportunidad analizaremos de manera breve los resultados del ensayo clínico: *Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm Based Therapy* (PATHWAY 2), el cual fue publicado en la prestigiosa revista Lancet el 21 de septiembre del 2015, en su versión digital, y luego en el número impreso del 21 de noviembre de ese mismo año.[18]

La hipótesis argumentada en el PATHWAY 2, fue que la hipertensión arterial (HTA) refractaria es causada de forma muy frecuente por la retención excesiva de sodio, y, por tanto, la espironolactona debería ser superior a los fármacos no-diuréticos en el control de la HTA refractaria.

Los antagonistas de la aldosterona (la espironolactona y eplerenona) son un grupo farmacológico con indicaciones crecientes. Inicialmente fueron utilizados en el hiperaldosteronismo primario (enfermedad adrenal) y en el edema refractario asociado al hiperaldosteronismo secundario (cirrosis hepática, síndrome nefrótico y ascitis severa). Sin embargo, tras los resultados de *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES),[19] *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study* (EPHESUS)[20] y *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study* (EMPHASIS-HF)[21] se revalorizó su uso en la insuficiencia cardiaca (IC) sintomática. Actualmente las guías de práctica clínica concuerdan en los beneficios de la espironolactona y la eplerenona en la IC con clase funcional II-IV (*New York Heart Asociation*) con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.[22] A pesar del frecuente empleo práctico de la espironolactona en la HTA refractaria, en este contexto no había ensayos clínicos antes de PATHWAY 2.

PATHWAY 2 tuvo un diseño complejo, pues fue un ensayo cruzado, a doble ciegas y controlado con placebo. Incluyó a pacientes entre 18 y 79 años, con tensión arterial sistólica (TAS) en la consulta > 140mmHg (ó > 135 mmHg en el caso de diabéticos) y TAS domiciliaria > 130 mmHg; a pesar del tratamiento con la máxima dosis tolerada de tres fármacos antihipertensivos (IECA o ARAII + anticálcico + tiacida) durante un período de al menos 3 meses.

Es oportuno precisar que se define como HTA refractaria cuando no se logra < 140/90 mmHg a pesar del tratamiento con un diurético tiacídico y otros dos antihipertensivos del resto de las principales clases farmacológicas (IECA -o ARAII-, anticálcico, betabloqueante o antagonistas de la aldosterona) a dosis adecuadas.[23] La combinación (IECA o ARAII + anticálcico + tiacida) utilizada en PATHWAY 2 se ajusta a las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido. Resalta que el NICE fue la primara directriz en relegar a los beta-bloqueadores a un cuarto escalón u opción del tratamiento (al mismo nivel de prioridad que la espironolactona y los alfa-bloqueantes) en la HTA no complicada, polémico tópico sobre el que abordamos anteriormente.[2]

PATHWAY 2 se realizó en 14 centros del Reino Unido (12 de la atención secundaria y dos de la primaria), entre el 14 de mayo 2009 y el 8 de julio del 2014. Los pacientes fueron rotados o cruzados cada 12 semanas por cada uno de los siguientes cuatro grupos: espironolactona (25-50 mg), doxazosina (4-8 mg), bisoprolol (5-10 mg) y placebo. Los tratamientos se iniciaron con dosis

farmacológicas bajas durante 6 semanas, para luego incrementarse, en las últimas 6 semanas de cada ciclo. Se analizaron 436 pacientes, de los cuales fueron randomizados 335, y a su vez de ellos 230 (68,7 %) completaron todos los ciclos de tratamiento. El promedio de la reducción de la TAS en el hogar de la espironolactona fue superior al placebo (–8,70 mm Hg, p<0,0001), doxazosina (–4,03, p<0,0001) y el bisoprolol (–4,48 p<0,0001). La respuesta al tratamiento con espironolactona tuvo correlación con el nivel plasmático basal de renina; aunque esta relación fue mejor en los niveles más bajos de renina. Todos los tratamientos fueron bien tolerados. En seis pacientes se detectó potasio sérico > 6,0 mmol/L relacionado con el uso de espironolactona. El ensayo concluye que la espironolactona fue la más efectiva cuarta droga en la HTA refractaria.

Fortalezas del PATHWAY 2

Es este el primer ensayo clínico randomizado y controlado que compara la espironolactona con otros medicamentos antihipertensivos, además analizó una muestra de pacientes con HTA refractaria bien definida y con un tratamiento de base, acorde a la directriz NICE (A+C+D). El diseño cruzado del ensayo elimina posibles sesgos en cuanto a la comparabilidad de los grupos. La objetividad del endpoint (TAS en el hogar) permite eliminar a la hipertensión de bata blanca entre las causas de la HTA refractaria.

Entre los resultados de PATHWAY 2 se destaca, que con el empleo de la espironolactona como cuarta droga se reduce en más del 50 % la prevalencia de HTA refractaria. Por lo que este estudio podría redefinir la HTA refractaria, como el no control de la presión arterial a pesar del uso de un diurético tiacídico y espironolactona, junto a otras dos clases de antihipertensivos (IECA -o ARAII-, anticálcico o betabloqueante).

Limitaciones de PATHWAY 2

No existió un periodo de “lavado” entre los fármacos. No se cuantificaron los cambios en la renina plasmática, secundarios al tratamiento. Las dosis comparadas de los fármacos quizás no eran bio-equivalentes en todos los pacientes. Se perdió en el seguimiento a más del 30 % de la muestra inicial. No se evaluaron eventos clínicos de la morbimortalidad cardiovascular. Los ciclos de tratamientos en PATHWAY 2 fueron cortos (solo 12 semanas), lo cual no permitió apreciar los potenciales eventos adversos del tratamiento antihipertensivo prolongado en la HTA refractaria.

CONCLUSIONES

Reflexiones finales

PATHWAY 2 demostró que la espironolactona puede ser la mejor cuarta droga en la HTA refractaria y que su empleo puede reducir a más de la mitad la prevalencia de esta entidad. El ensayo puede tener impacto en la redefinición de la HTA refractaria.

La vieja (disponible desde los años 60s del siglo XX) y barata espironolactona nos sigue sorprendiendo, es hora de utilizarla más en la HTA refractaria; pero siempre respetando el mandamiento clave –y frecuentemente incomprendido- de la farmacología, de emplear los medicamentos a las dosis mínimas efectivas y tolerables, siempre que sea posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morales A, Wyss F, Coca A, Ramírez AJ, Valdéz O, Valerio LF. Divergencias entre guías de 2013 y 2014 de la hipertensión arterial. Posición de la Sociedad Centroamericana y del Caribe de Hipertensión y Prevención Cardiovascular. Rev Panam Salud Pública [revista en Internet]. 2015 [citado 24 Mar 2016];37(3):[aprox. 7p]. Disponible en: http://bit.ly/1OGK24q

2. Morales A. Los betabloqueadores como primera opción del tratamiento en la hipertensión no complicada: ¿posible o no?. Finlay [revista en Internet]. 2011 [citado 15 Feb 2015];1(1):[aprox. 4p]. Disponible en: http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/27

3. Morales A. SPRINT y la redefinición de las metas de presión arterial. Sí, tal vez o no?. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [revista en Internet]. 2015 [citado 3 Ene 2016];21(3):[aprox. 3p]. Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/rt/printerFriendly/613/htm

4. Morales A, Coca A. The B-blockers Crumbling Continues?: A critical analysis of the REACH registry. The Ochsner Journal [revista en Internet]. 2013 [citado 23 Dic 2014];13(1):[aprox. 5p]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603180/pdf/i1524-5012-13-1-166.pdf

5. Morales A, López R, Vázquez C. Polémica con la utilidad de los beta-bloqueadores en prevención secundaria: análisis crítico del registro REACH. Finlay [revista en Internet]. 2013 [citado 26 Jun 2014];3(2):[aprox. 7p]. Disponible en: http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/189

6. Ledesma E, Hernández CA, Martínez AM, Morales A. El registro Practice Innovation and Clinical Excellence y el Eighth Joint National Committee. Finlay [revista en Internet]. 2015 [citado 6 Feb 2016];5(3):[aprox. 2p]. Disponible en: http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/361

7. Morales A, Coca A, Wyss F. Guidelines for Managing High Blood Pressure. JAMA. 2014;312(3):293-4

8. Morales A, González M, Hernández B, Rivera K. Eighth Joint National Committee: otros aspectos polémicos. Finlay [revista en Internet]. 2014 [citado 24 Abr 2015];4(2):[aprox. 5p]. Disponible en: http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/270

9. Morales A. El uso de los beta-bloqueadores y el Eighth Joint National Committee. Finlay [revista en Internet]. 2014 [citado 22 Nov 2015];4(1):[aprox. 4p]. Disponible en: http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/250/1262

10. Morales A. Atenolol in uncomplicated hypertension: time for changes. Lancet Neurol. 2010;9(7):652

11. Morales A. Dogmas y actualidades del uso de los beta-bloqueadores en prevención secundaria. Segunda parte. Finlay [revista en Internet]. 2012 [citado 22 May 2014];2(1):[aprox. 2p]. Disponible en: http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/97

12. Morales A. Dogmas y actualidades del uso de los beta-bloqueadores en prevención secundaria. Primera parte. Finlay [revista en Internet]. 2011 [citado 4 Jul 2014];1(2):[aprox. 4p]. Disponible en: http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/47

13. Morales A, Coca A. Obesidad, actividad física y riesgo cardiovascular: clasificación ergoantropométrica, variables farmacológicas, biomarcadores y "paradoja del obeso". Med Clin(Barc). . 2010;134(11):492-8

14. Morales A. El tratamiento médico óptimo: ¿es la peor opción en la enfermedad coronaria multivaso?. Rev Esp Cardiol. 2014;67(12):1074

15. Elosua R, Morales A. Determinación del riesgo cardiovascular total. Caracterización, modelización y objetivos de la prevención cardiovascular según el contexto socio-geográfico. Rev Esp Cardiol Supl. 2011;11 Suppl E:2-12

16. Morales A. Predicción del riesgo cardiovascular: ni blanco, ni negro, pero clave para el manejo racional del asintomático. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc. 2013;19(3-4):128-32

17. Morales A, Dubner S, Piñeiro DJ. With regard to the implementation of the AGREE instrument in atrial fibrillation clinical guidelines. Medwave. 2016;16(1):6367

18. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolact one 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(1):2059-68

19. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-7

20. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348(1):1309-21

21. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21

22. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of

acute and chronic heart failure 2012: of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):938.e1-e5

23. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219