

Tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial esencial severa, resistente a otros tratamientos, con minoxidil. Experiencia en 14 pacientes

Dr. Jorge P. Alfonzo

Alfonzo, J.: Tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial esencial severa, resistente a otros tratamientos, con minoxidil. Experiencia en 14 pacientes.

Se presenta el estudio de la acción hipotensora de una nueva droga en nuestro medio, minoxidil, asociada con un bloqueador betaadrenérgico y un diurético, la que fue estudiada en 14 pacientes con hipertensión esencial grave refractaria a otras combinaciones de medicamentos. Se señala que 3 pacientes abandonaron el tratamiento durante el primer mes (a pesar de controlarse su presión arterial) por presentar epidemólisis tóxica medicamentosa, trasplante renal y disnea de causa no precisada, y 2 casos (mujeres), al final del segundo mes por hipertrícosis. Se logró en todos los pacientes la reducción importante en las cifras tensionales que oscilaron entre 41 y 55 mm de Hg para la presión sistólica y de 31 a 49 mm de Hg para la presión diastólica en posición acostado o de pie. Otros efectos secundarios fueron de menor importancia. No se comprobó deterioro de la función renal o de otros parámetros funcionales o morfológicos.

El minoxidil (Loniten, Lab. Upjohn) (2,4-diamino-6-piperidini-pyrimidine- 3-oxide), es un nuevo y potente vasodilatador antihipertensivo de gran utilidad para el control de la presión arterial en pacientes hipertensos severos, benignos o malignos, refractarios a los tratamientos convencionales.^{1,3} Este agente hipotensor se clasifica entre las drogas de acción vasodilatadora junto con drogas, tales como hidralazina, prazosina, dia- zóxido, etc. Su estructura química es diferente a dichos agentes.⁴ Por su efecto retenedor de sodio e incremento del poder de eyección y ritmo cardíaco requiere, casi invariablemente, ser asociado a un diurético potente y a una droga betabloqueadora para contrarrestar o minimizar los mismos.^{5,9}

El efecto hipotensor aparece a las 4 horas de la ingestión de la primera dosis, con efecto máximo entre las 12 y 18 horas, aunque a las 24 horas puede persistir su acción. En la pasada década, el minoxidil fue objeto de extensos estudios experimentales,^{7,9,10} que incluían a pacientes pediátricos,¹¹ mostrando un marcado efecto hipotensor unas 100 veces superior a la hidralazina cuando se usa sobre la base de miligramo/miligramo.¹⁰ Su uso, por tanto, debe ser reservado para pacientes hiperseveros, benignos y malignos, refractarios a dosis elevadas de otros hipotensores o asociaciones hipotensoras más conocidas. Se recomienda también su uso en pacientes pediátricos, trasplantes renales con crisis agudas de rechazo, y en casos con insuficiencia renal moderada o intensa, informándose en dichas condiciones reducciones dramáticas de las cifras de presión arterial con pocos efectos secundarios.

Al igual que en el resto de los hipotensores vasodilatadores, su acción sobre los neurorreceptores adrenérgicos es muy escasa, por lo que la hipotensión postural es despreciable. Sin embargo, el incremento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo contorneado proximal, con la subsecuente retención de agua y la taquicardia compensadora asociada, son elementos indeseados en el curso del tratamiento con minoxidil y hacen necesario asociarlo a un diurético de asa y a un betabloqueador. Otro efecto secundario frecuente es la hipertricosis informada en el 40 al 80% de los pacientes.¹¹ Como menos frecuente se señalan: rash cutáneo, turgencia en las mamas y síntomas asociados a hipervolemia. El embarazo no es una contraindicación absoluta, pero, en general, no se recomienda su uso durante el mismo. Se presenta en tabletas de 0,012 mmol (2,5 mg), 0,024 mmol (5 mg) y 0,048 mmol (10 mg). La dosis inicial sugerida es de 0,012 mmol (2,5 mg) por día con incrementos semanales hasta obtener respuesta terapéutica. La dosis de mantenimiento es variable y oscila entre 0,024 mmol (5 mg) y 0,288 mmol (60 mg) por día.

En nuestro país, no hay experiencia en la utilización de esta droga y se hace necesario un estudio crítico e imparcial, con el fin de valorar su incorporación al arsenal terapéutico al alcance de los pacientes hipertensos severos que lo requieran.

MATERIAL Y METODO

Catorce pacientes de la consulta externa de hipertensión arterial del Instituto de Nefrología fueron escogidos al azar para este estudio. Los criterios para su admisión fueron los siguientes: pacientes adultos, edad entre 20 y 55 años, ser hipertensos severos con tensión arterial (TA) diastólica superior a 120 mm de Hg previo a cualquier tipo de tratamiento hipotensor; no tener causa conocida, insuficiencia cardíaca o daño neurológico importante; no haber sospecha de embarazo y tener una respuesta insatisfactoria con asociaciones hipotensoras comunes. Todos los pacientes aceptaron voluntariamente ser incluidos en el protocolo de trabajo de este ensayo clínico.

Todos los casos fueron sometidos a tratamientos previos con 2 o más drogas hipotensoras, sin que por ello las cifras de TA diastólicas fueran inferiores a 120 mm de Hg.

Las definiciones y la técnica de medición de la presión arterial utilizadas fueron ya referidas en trabajos anteriores.^{12,13} A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa y exámenes bioquímicos, rayos X, ultrasonográficos, electrocardiográficos, etcétera, habitual en estos tipos de estudio. Asimismo, todos los pacientes recibieron durante todo el tiempo de observación una dosis fija, igual o inferior, a la mantenida previamente a su inclusión en el estudio, de propranolol (120 a 160 *mg/d*) y furosemida (120 a 320 *mg/d*), con la cual su TA no se controló incluso asociada a 2 ó 3 hipotensores.

El minoxidil se administró por vía oral en tabletas de 0,012 mmol (2,5 *mg*). La dosis inicial fue de 0,012 a 0,024 mmol (2,5 a 5 *mg*) por día, con incrementos semanales de 0,024 a 0,048 mmol (2,5 a 5 *mg*), según la respuesta individual, hasta obtenerse control de la presión arterial diastólica (igual o inferior a 95 *mm* de Hg en posición de pie), o la aparición de síntomas secundarios intensos. La dosis administrada fue de 0,072 mmol (15 *mg*) por día, muy inferior a la dosis total aconsejada en la literatura. El seguimiento de los enfermos se realizó semanalmente, y después de controlada la TA mensual. En cada consulta se registró la TA acostado, de pie, frecuencia cardíaca, el peso y el estricto control sobre los efectos secundarios. Durante todo el estudio se mantuvo dieta libre, aunque se aconsejó no añadir exceso de sal. La actividad física no varió en relación con la habitual del paciente.

RESULTADOS

De los 14 pacientes que inicialmente fueron incluidos en el ensayo terapéutico, 3 abandonaron el tratamiento antes del mes, a pesar de controlarse adecuadamente la TA por las siguientes causas: epidermólisis tóxica medicamentosa, trasplante renal y disnea persistente de causa no precisada. Los restantes 11 casos fueron seguidos por espacio de 2 a 5 meses. La edad promedio fue de $41,25 \pm 8,59$ años. Ocho pacientes fueron del sexo masculino y 3 del femenino, con una distribución por razas de 4 blancos, 5 negros y 2 mestizos. El 81,8% (9/11) de los casos tenían insuficiencia renal de grado variable y en 3 de ellos la creatinina fue superior a 5 *mg*%.

La frecuencia del pulso tuvo poca oscilación, pues de un promedio de $78,54 \pm 6,75$ pretratamiento, el incremento observado fue de $84,36 \pm 6,56$; $85,33 \pm 11,66$; y $82,22 \pm 6,66$ a los 30, 60 y 90 días, respectivamente. El peso tuvo un ligero aumento inicial en la mayoría de los pacientes, pero al mes del tratamiento (con el uso sistemático de furosemida desde el comienzo) el incremento encontrado fue sólo del 0,70 *kg* como promedio ($64,12 \pm 12,99$ *kg* a $64,82 \pm 13,56$ *kg*). En los restantes meses hubo una tendencia a regresar a los valores basales, incluso en los casos cuyo seguimiento se extendió hasta los 5 meses ($77,04 \pm 5,62$ *kg* a $76,13 \pm 4,52$ *kg*).

En los 11 casos se obtuvo control de las cifras tensionales, por lo general, en las primeras semanas, aunque 2 de los pacientes requirieron 2 meses para el ajuste de la dosis del minoxidil. La tabla muestra las oscilaciones de los promedios en las tensiones arteriales, en los distintos cortes realizados en relación con la dosis de minoxidil recibida.

Tiología. *Idfluencia del tratamiento con minoxidil sobre las cifras de presión arterial (mm óe Hg) en pacientes hipertensos esenciales severos, refractarios a tratamientos tpotensores convencionales*

	No de pacientes	Variación dosis/día	Acostado		De pie	
			Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
Con el írsta-	11	-	202,72	130,45	190,0	130,54
mierrto previo			±22,40	±17,09	±31,30	±25,02
A los 30 días con minaxkíil	11	3,5 a 7,5 mg	160,0	99,54	149,63	9727
A los 60 días con minoxidil	9	7,5 a 15 mg	±20,49	± 8,79	±28,66	±13,66
A los 90 días con —unoxidil	9	5 a 15 mg	152,55	87,44	146,22	91,55
A los 120 días con minoxidil	5	3,5 a 15 mg	±31,64	±12,40	-29,87	± 7,19
			156,66	95,55	146,66	±1130
			±26,45	±15,09	±24,49	93,60
			147,6	93,0	138,0	94,44
			±18,67	±13,96	±21,67	±1322

Fuente: Instituto de Nefrología, 1983.

El efecto secundario más frecuente fue hipertricosis (54,5%) en 6 de 11 pacientes. Dos casos experimentaron aumento de volumen y dolor en las mamas y con menos frecuencia se observó disminución de la libido, déficit en la erección, constipación y úlcera anal (un caso de cada uno). Una complicación no encontrada en nuestra revisión bibliográfica fue una reacción muy severa de epidermolísis tóxica (síndrome de Stevens Johnsson) al 5to. día del inicio del tratamiento con minoxidil, en un paciente con hipertensión arterial acelerada, que controló las cifras tensionales en menos de 24 horas desde su administración. Dos enfermos abandonaron el tratamiento a causa de hipertricosis, que desapareció espontáneamente antes de los 3 meses, y una por embarazo al tercer mes. No se evidenciaron cambios en los análisis de laboratorio realizados durante todo el seguimiento.

DISCUSION

Minoxidil es un nuevo y potente hipotensor de uso por vía oral que ha cambiado el tratamiento y el pronóstico de los pacientes con hipertensión arterial severa, benigna o maligna, refractaria a los tratamientos habituales, incluso con combinaciones de hipotensores a altas dosis. En el pasado, muchos de estos enfermos requerían llegar hasta la binfrectomía para conjurar el peligro de muerte inmediata. Con el minoxidil, la presión arterial puede ser reducida y la función renal mejorar, aun en casos con insuficiencia renal avanzada dialítico dependiente.^{14,15} aunque, por supuesto, este último no es obligatorio. El control de la TA es un factor determinante en la consecución de este fin.

Todos nuestros pacientes, que se encontraban muy hipertensos a pesar del tratamiento que recibían, se beneficiaron con la combinación minoxidil-propranolol-furosemida. La reducción promedio fue del orden de 42 a 55 mm de Hg para la presión sistólica y de 31 a 47 mm de Hg para la diastólica, en posición acostado, y de 41 a 52 mm de Hg y de 43 a 49 mm de Hg para la TA sistólica y diastólica, respectivamente, al decúbito prono. Cifras diastólicas inferiores a 95 mm de Hg pueden obtenerse en la casi totalidad de los casos.⁹ objetivo éste difícil de lograr con otras combinaciones hipotensoras, en particular, en los casos con hipertensión arterial maligna, en los cuales el control a corto plazo de las cifras tensionales, desempeña una función significativa en el pronóstico de la función renal y en la supervivencia.

Como el resto de las drogas hipotensoras, no está exenta de efectos secundarios. Con anterioridad, señalamos que los más comunes eran la retención de sodio y agua y las secuelas hemodinámicas que ello acarrea. En nuestros casos, este efecto fue contrarrestado desde el inicio, por el uso de la furosemida y el propranolol, que concuerda con las observaciones de otros autores.¹⁶ Otras de las desventajas del producto es la hipertriosis que de ordinario se observa a partir de la segunda a la sexta semana del inicio del tratamiento. Se localiza, principalmente, en la frente, mejillas, extremidades y dorso del tórax. No hay relación con la dosis administrada ni es permanente, pues desaparece lentamente hasta alcanzar la distribución normal a los 2 a 3 meses de su supresión. Las causas de la misma no son bien conocidas, aunque se ha sugerido el incremento de la producción de esteroides androgénicos y el aumento de la perfusión vascular periférica." En nuestra casuística, todas las mujeres y la mayoría de los hombres presentaron esta complicación en grados variables. En el caso de las mujeres la causa fundamental fue el abandono del tratamiento a pesar del control obtenido en la TA.

En nuestra reducida experiencia con ensayos terapéuticos con otros hipotensores potentes, tales como la bethanidine,¹⁶ desibroquina,¹³ prazosín,¹⁷ clonidina¹² y combinación de hipotensores, y no encontramos ninguno de uso oral con acción tan enérgica como el minoxidil. Por supuesto, no creemos que es el hipotensor ideal, pues su alto costo, su corta acción y los efectos secundarios que tiene, en especial la hipertriosis y la retención de sodio y agua, hacen muy difícil su uso prolongado en las mujeres. Sugerimos que su uso debe quedar restringido en pacientes hipertensos muy severos, con o sin insuficiencia renal y en los hipertensos malignos, en las fases de crisis que no puedan ser controlados con las asociaciones hipotensoras comunes en nuestro medio. Por ello, su uso debe restringirse en centros docentes o de investigación donde radiquen grupos que puedan centralizar el tratamiento de estos tipos de enfermos.

Agradecimiento

Reconocemos a la doctora Dora González Sureda la lectura y revisión del manuscrito, así como las orientaciones metodológicas, e igualmente a la compañera Ileana Seco, por su paciente trabajo mecanográfico durante todo el desarrollo de la Investigación.

16 Hagstem, K. et al.: Clinical experience of long-term treatment with minoxidil In severe arterial hypertension. Scand J Urol Nephrol 16: 57-63, 1982.

SUMMARY

Alfonzo, J. *Short-term treatment of severe essential arterial hypertension, refractory to other treatments, with minoxidil. Experience in 14 patients.*

The hypotensive action of a new drug in our environment, minoxidil, associated with a beta-adrenergic blockade and diuretics, studied in 14 patients with severe essential hypertension, refractory to other drug combination, is presented. It is pointed out that three patients withdrew treatment during the first month (despite arterial tension was controlled) because of toxic epidermolysis due to drug, renal transplantation and dyspnea of unknown etiology, and two female patients at the end of the second month by hypertrichosis. In all the patients, significant reduction of tension figures, 41-55 mm. Hg systolic and 31-49 mm. Hg diastolic, at horizontal or standing up position, was achieved. Other side effects were less important. Impairment of renal function or other functional or morphologic parameters was not proved.

RÉSUMÉ

Alfonzo, J.: *Traitement à court terme de l'hypertension artérielle essentielle sévère, résistante à d'autres médicaments, par minoxidil. A propos de 14 patients.*

Il est présenté l'étude de l'action hypotensive d'une nouvelle drogue dans notre milieu, le minoxydi, associé à un bloquant bêta-adrénergique et à un diurétique, laquelle a été étudiée sur 14 malades atteints d'hypertension essentielle grave réfractaire à d'autres combinaisons de médicaments. Trois malades ont abandonné le traitement pendant le premier mois (malgré le contrôle de leur pression artérielle), pour présenter épidermolyse toxique médicamenteuse, transplantation rénale et dyspnée d'étiologie non précisée, et deux femmes l'ont abandonné à la fin du deuxième mois pour une hypertrichose. Chez tous les malades on est parvenu à une réduction importante des chiffres tensionnels, qui ont oscillé entre 41 et 55 mm Hg pour la pression systolique et de 31 à 49 mm Hg pour la pression diastolique en position couchée ou debout. D'autres effets secondaires ont été moins importants; il n'a pas été constaté de détérioration de la fonction rénale ou d'autres paramètres fonctionnels ou morphologiques.

BIBLIOGRAFIA

1. *Atkins, J. M. et al.*: Increased pulmonary vascular resistance with systemic hypertension. Effect of minoxidil and other antihypertensive agents. *Am J Cardiol* 39: 802-807, 1977.
2. *Gottlieb, T. B. et al.*: Combined therapy with vasodilator drugs and beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation* 45: 571-582, 1972.
3. *Pettinger, IV. A.: H. C. Mitchell*: Minoxidil-an alternative to nephrectomy for refractory hypertension. *N Engl J Med* 289: 167-171, 1973.
4. *Jacomb, R. G.; F. J. Brunberg*: The use of minoxidil in the treatment of severe essential hypertension: a report on 100 patients. *Clin Sci Mol Med* 51: 579, S, 1581 S, 1976.
5. *Duchanne, D. W. et al.*: Pharmacological properties of minoxidil: a new hypotensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 184: 662-670, 1973.
6. *Zins, G. R.*: Alterations in renal function during vasodilator therapy. *Recent Advances in Renal Physiology and Pharmacology*. Baltimore, University Park Press, 1974.
7. *Wilburn, R. L. et al.*: Long-term treatment of severe hypertension with minoxidil, propranolol and furosemide. *Circulation* 52: 706-713, 1975.

9. *Dunea, G. et al.*: Treatment of severe and moderate hypertension with minoxidil: experience in twenty-eight patients. *Clin Sci Mol Med* 51: 583 S, 585 S, 1976.
10. *Mirkin, B. L.; A. Sinaiko*: Clinical pharmacology and therapeutic utilization of antihypertensive agents. In: *New, M. J.; L. S. Levine (eds)*: *Children. Juvenile Hypertension*. New York, Raven Press, 1977. Pp. 195-216.
11. *Sinaiko, A. R. et al.*: Management of severe childhood hypertension with minoxidil: A controlled clinical study. *Pediatr* 91 (1): 138-142, 1977.
12. *Alfonzo Guerra, J. P. et al.*: Tratamiento de la hipertensión arterial con catapresan (S-155). *Rev Cub Farm* 10: 73-80, enero-abril, 1976.
13. *Alfonzo, J. P.; C. Redondo*: Estudio comparativo de la acción hipotensora de la desibroquina, el alfa-metil-dopa y la cionidina. *Rev Cub Farm* 14: 235-243, mayo-agosto, 1980.
14. *Mandani, B. H. et al.*: Recovery from renal failure after prolonged period of hemodialysis. *N Engl J Med* 291: 1343-1344, 1974.
15. *Bohorques, R.*: Comunicación personal. 1983.
16. *Alfonzo Guerra, J. P.*: Tratamiento a corto plazo de la hipertensión arterial esencial con una droga bloqueadora posganglionar de acción rápida, Betanidina. *Rev Cub Farm* (en prensa).
17. *Martínez A.; J. P. Alfonzo*: Comunicación personal.

Recibido: 15 de mayo de 1984.

Aprobado: 8 de enero de 1985.

Dr. *Jorge P. Alfonzo*
Instituto de Nefrología
Rancho Boyeros y 26
Ciudad de La Habana
Cuba