

MINOXIDIL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION MALIGNA

* Dr. Salomón Jorge
 ** Dr. Rodolfo Ortiz
 *** Dr. Pablo Gil Pichardo
 **** Dra. Rosa Virginia de Jesús.

Trabajo presentado en:

Sesión científica del American College of Physicians
 18 de Octubre de 1980.
 Mayaguez, Puerto Rico, y en la XVII Convención Anual
 de la Asociación Médica Regional del Norte,
 San Francisco de Macorís, R. D., 14, 15 y 16 de
 Noviembre de 1980.

Con el advenimiento de nuevos agentes hipotensores, entre los que se destaca el poderoso vasodilatador directo, minoxidil, se ha fortalecido la esperanza de modificar la historia natural de la hipertensión maligna y de transformar el pronóstico de los enfermos que la padecen.

Actualmente esta droga está siendo utilizada en unos 3,000 pacientes por más de 500 investigadores en varios países del orbe.

Derivado del óxido piperidino-pirimidínico, el minoxidil no está químicamente relacionado con ningún otro vasodilatador de uso oral o parentérico (Fig.1). La media vida es de 1.4 horas para la droga madre y de 4.2 horas para el conjunto droga madre y sus metabolitos, prolongándose la duración de su efecto por más de 24 horas.

Consistentemente efectivo por vía oral, el minoxidil reduce por igual, tanto la presión sistólica como la diastólica, lo mismo en posición supina que de pie, en reposo o en pleno ejercicio. Esta acción hipotensiva es la consecuencia de una relajación selectiva de la musculatura lisa arteriolar periférica, con la consiguiente declinación de la resistencia vascular a todos los niveles. Como resultado de esta propiedad vasodilatadora, aumenta el gasto cardíaco, se retienen sal y agua y se incrementa la actividad de la renina plasmática. En cambio, no interfiere con los reflejos vasomotores y por tanto no produce hipotensión ortostática. Además de estos efectos secundarios, el minoxidil produce, cuando su uso se prolonga por más de tres semanas, hipertrichosis, de naturaleza no endocrina, que aparece en el rostro y en las extremidades. En experimentación animal, específicamente en el perro, se ha descrito una lesión necrótica en la aurícula derecha y se ha pretendido encontrar en algunas autopsias de hipertensos que habían tomado minoxidil, lesiones en la aurí-

cula derecha, comparables a las encontradas en el perro, sin embargo, un análisis cuidadoso de estas observaciones ha puesto de manifiesto que son diferentes de las del animal, al parecer debidas, o a la edad, o a la hipertensión, no al minoxidil. En definitiva, la inmensa mayoría de los que la han usado, está acorde en afirmar que la droga exhibe muy baja toxicidad, cuando es usada juiciosamente y cuando se calibran meticulosamente las dosis de los demás medicamentos, diuréticos y beta-bloqueadores, con los cuales debe administrarse siempre.

PACIENTES Y METODOS

Este estudio se refiere al uso del minoxidil en 5 casos de hipertensión severa o maligna, complicados, todos, de grados diversos de insuficiencia renal. El criterio que nos guió fue el de elegir las formas más graves y rebeldes de hipertensión refractaria. Tres de estos pacientes estaban en hemodiálisis y se contemplaba en ellos practicarles la nefrectomía bilateral como último recurso de tratamiento para su hipertensión. Todos eran hombres con edades que iban desde los 25

FORMULAS ESTRUCTURALES DE LOS VASODILATADORES

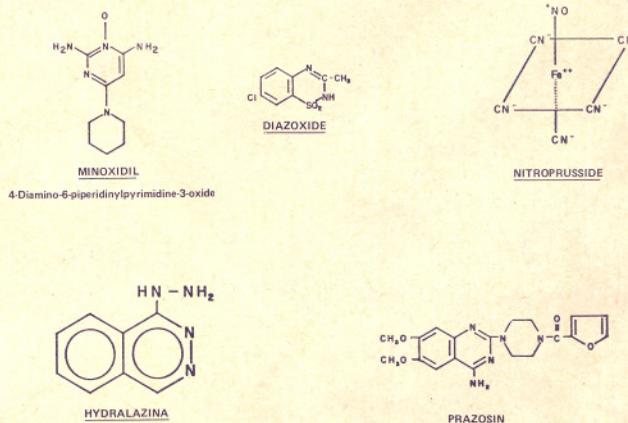


FIG. 1

No hay relación química entre Minoxidil y los otros vasodilatadores.

- * Departamento de Cardiología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.
 ** Departamento de Nefrología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.
 *** Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.
 **** Departamento de Nefrología del Hospital Regional Universitario José María Cabral y Báez.

hasta los 52 años. En todos habían fracasado las más variadas combinaciones de cuantos antihipertensivos existen, ya por ineficaces, ya por sus insoportables efectos colaterales. Además del daño renal, mostraban estos pacientes profundas alteraciones del fondo de ojo. Por otra parte, los tres en hemodiálisis tenían anemia pronunciada. La duración de la hipertensión iba desde tres meses hasta 16 años. Se medía la presión arterial en decúbito supino y de pie, preferiblemente en el brazo derecho, unas seis veces al día. El promedio de hospitalización fue de dos semanas. Una vez dados de alta debían presentarse a la consulta una vez a la semana y dos veces los dializados. La dosis de minoxidil fue, al comienzo, de 5 mg. cada 6 u 8 horas, aumentando esta cantidad de acuerdo con la respuesta obtenida, sin sobrepasar, en ningún caso, los 40 mg. por 24 horas.

En ninguno de estos enfermos se observó hipotensión ortostática, ni descendió jamás la presión por debajo de los niveles normales, ni se encontró tampoco diferencia apreciable entre la presión arterial en posición acostada y la tomada de pie.

RESULTADOS

En todos los casos hubo una respuesta rápidamente favorable. Al cabo de algunas horas, o de unos pocos días, dos o tres a lo sumo, descendía a niveles normales la presión arterial. La dosis promedio de mantenimiento se situó entre 10 y 20 mg. de minoxidil. Al principio lo asociamos a clortalidona, sotalol y espirolactona. Con el propósito de obtener una mejor cooperación de los pacientes les hacíamos ingerir la totalidad de los medicamentos en una sola toma.

Posteriormente sustituimos algunos de estos medicamentos por otros, en un intento por lograr un mejor efecto fisiológico, sumando la acción de drogas con efectos similares sobre la musculatura lisa arteriolar, o sea, sumando la acción del prazosín en dosis altas a la acción potentísima del minoxidil en dosis bajas, completando la combinación medicamentosa, de manera que todos los fármacos utilizados mejorasen la función renal, o cuando menos no la agravasen. Por eso elegimos la furosemida y el nadolol (corgard) para implementar la cuádruple terapia.

La poderosa acción hipotensora del minoxidil se expresó con igual intensidad en los cinco casos, sobre los tres niveles de la presión arterial, sistólica, media y diastólica, en un grado altamente significativo, como se puede apreciar en la Figura Número 2. La presión sistólica descendió de 248.33 ± 11.67 a 145.6 ± 14.4 , o sea, una disminución de 41.37 o/o; la presión sistólica de 154.16 ± 10.8 a 93.5 ± 5.9 , es decir, una proporción de 39 o/o de su valor inicial. La presión arterial media descendió de 179.73 a 113.72 , o sea, un 36.7 o/o menos que antes de tomar el minoxidil. Los tres sobrevivientes llevan ya 6, 13 y 14 meses de tratamiento, respectivamente. (Figs. 3 y 4).

HISTORIA DE UNO DE LOS CASOS

Caso No.3: Se refiere a un oficinista de 30 años de edad, soltero, que venía padeciendo de hipertensión desde la edad de 14 años, complicándose, tempranamente, de insuficiencia renal, consecutiva a una glomerulopatía crónica, de acuer-

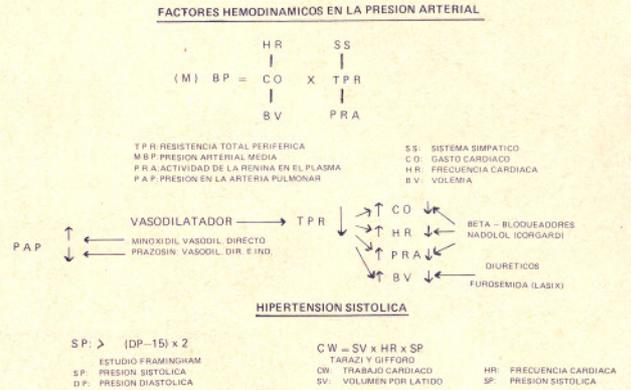


FIG. 2

De acuerdo con el estudio Framingham la presión sistólica es más peligrosa que la diastólica, Tarazi y Gifford por otra parte dicen que la presión sistólica es un factor agravante en la insuficiencia cardíaca congestiva.

do a la evaluación del Servicio de Nefrolotía. La agravación de su dolencia ocurrió en Noviembre de 1979, cuando a su cuadro renal se agregaron signos de insuficiencia cardíaca congestiva y daño ocular severo. Venía tomando alfa-metil-dopa, atenolol y furosemida, a los que se le sumaron hidralazina, guanetidina y clonidina. La T. A. se mantuvo, a pesar de ello, en 200-130; la creatinina aumentó de 6 a 18 mg/dl, y la depuración de la creatinina de 8 ml/min. se redujo a 1 ml./min., en tanto la producción de orina no alcanzaba a 100 ml. por 24 horas. Se puso entonces en hemodiálisis sin que mejorasen ni la T. A., ni la función renal, ni la cardíaca. La radiografía del tórax mostraba una enorme cardiomegalia, verdadero corazón de buey y la tomografía renal dejaba adivinar dos muy pequeñas imágenes renales, por lo que podía considerarse este paciente como anatómica y fisiológicamente anéfrico. El empeoramiento continuo de la situación, culminó brutalmente en una fulminante crisis de edema agudo pulmonar, que fue vencida, con gran dificultad, con el auxilio de la ultrafiltración y altas dosis de diuréticos y digitálicos. Al salir de la crisis y presentando una tensión arterial de 250-140, se le propuso la nefrectomía bilateral, o, como alternativa, un ensayo con minoxidil, de-

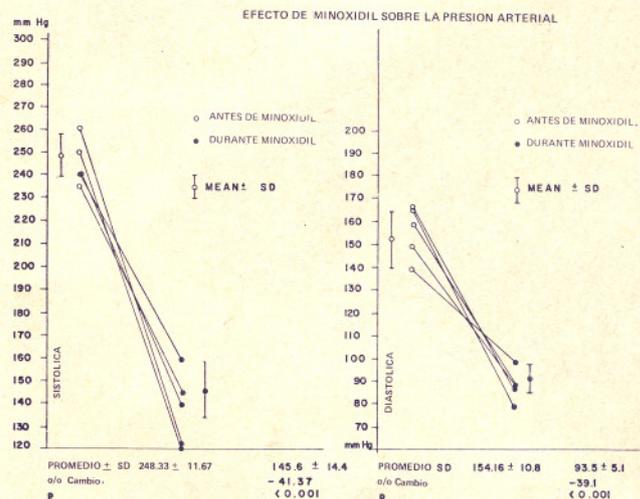


FIG. 3

ciéndose por esta última opción.

Luego de la tercera dosis de minoxidil, por primera vez en años, se logró una dramática normalización de la presión, en 150-100 primero, 120-80, poco después. No hubo reducción apreciable de su cardiomegalia, pero sí mejoría notable en los trazados eléctricos, en la secreción urinaria, que llegó a los 300 ml./24 horas, experimentando una nueva sensación de bienestar general; al mismo tiempo ocurrió una sorprendente mejoría en el fondo de ojo, con una recuperación de la visión de tal magnitud, que le permitió retornar a su trabajo, que había abandonado hacía meses.

Un trastorno inesperado vino a dañar este maravilloso estado de cosas. Se interrumpió el tratamiento cuando faltó el minoxidil durante ocho días, con consecuencias catastróficas para el enfermo. Progresivamente fue aumentando la presión arterial y a desarrollarse un cuadro de encefalopatía hipertensiva, complicado de edema agudo pulmonar, pérdida casi total de la conciencia, no tardando en presentar el aspecto de un moribundo. Se aumentaron las dosis de las demás medicaciones y se administraron dos infusiones consecutivas de nitroprusiato. La T. A. descendía fugazmente para elevarse prontamente a 270-140. La marea de estertores crepitantes que invadía sus campos pulmonares obligó a someterlo a la ultrafiltración de urgencia y a administrarle en una noche 25 ampollas de lasix por vía intravenosa, con lo que se yuguló la crisis de edema pulmonar, pero el cuadro neurológico y la hipertensión permanecieron inmutables, así como invariable también su aspecto agónico.

Bastaron unas dos dosis de 20 mg. de minoxidil para que se operara un cambio impresionante en el estado físico y anímico del paciente. Fue recuperando rápidamente la conciencia al tiempo que descendían de forma constante los niveles de la presión arterial, hasta situarse entre 120-150 la sistólica y entre 80 y 90 la diastólica. En las últimas semanas su T. A. se ha mantenido en 120-80, con 20 mg. diarios de minoxidil y está haciendo planes para volver pronto a su trabajo.

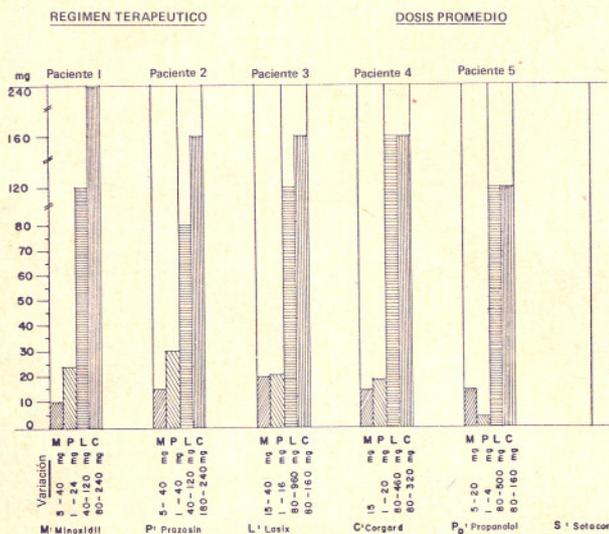


FIG. 4

La terapia combinando cuatro medicamentos.

FIGURA 5

Pacientes todos Masculinos	Edad	Etiología	PA	PA	Dosis	Efectos colaterales indeseables	Complicaciones	Resultado	
			antes de MIN	Durante MIN					
1 (JDM)	51	Pielonefritis crónica	240 - 140	160 - 100	20mg.	Edema y Hirsutismo severo	Retinopatía insuficiencia renal ligera	CS	
			Suspensión súbita de MIN y otros medicam.	300 - 190	160 - 190				40mg.
			Suspensión súbita MIN pero no de los otros medic.	182 - 132	130 - 90				10mg.
2 (DAR)	52	Esenzial Suspensión súbita de MIN	260 - 160	120 - 90	20mg.	Edema Hirsutismo mínimo	Insuficiencia renal ligera	CS	
			id id id	240 - 180	150 - 100				30mg.
			No de los otros medicam.	246 - 130	130 - 88				
3 (PVNI)	31	Nefrosclerosis Enfermedad renal terminal	240 - 160	120 - 80	15mg.	Edema	Retinopatía extremadamente severa Encefalopatía	CS	
			270 - 140	140 - 90	20mg.				
4 (JEM)	25	En Hemodialisis Glomelonefritis membranosa proliferativa En Hemodialisis	260 - 165	120 - 90	15mg.	Edema	Edema pulm. Enfermedad renal terminal	CS	
5 (JMT)	39	Glomelonefritis crónica En Hemodialisis	240 - 150	140 - 90	15mg.	Edema	Enfermedad Renal terminal	CS	

PA = Presión Arterial MIN = Minoxidil CS = Control satisfactorio.
 Murieron de Uremia avanzada y hemorragia gastrointestinal incontrolable. Rehusada la autopsia en ambos casos.
 La terapia incluyó: Minoxidil, Prozolin (Minipress), Nadolol (Corgard) y Furosemida (Lasix).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los excelentes resultados obtenidos por el minoxidil en los casos referidos aquí, vienen a sumarse a los numerosos reportes favorables aparecidos en la literatura mundial hasta la fecha, y que se acercan ya a trescientos. Todos las publicaciones coinciden en destacar su acción uniformemente eficaz, en cualquier tipo de hipertensión, maligna, renal o esencial, del niño o del adulto, por rebelde que haya sido a la acción de las demás drogas hipotensores. Se desprende de la lectura de todos estos trabajos, el convencimiento de que el minoxidil constituye una medicación insustituible en el tratamiento de las formas más potencialmente mortíferas de la hipertensión, aún más en aquellas complicadas de insuficiencia renal extrema, terminal, haciendo innecesaria la nefrectomía como forma suprema de tratamiento.

Es cierto que sus efectos secundarios pueden ser severos, perturbadores y peligrosos. Pero no es menos cierto que estos inconvenientes, incluyendo la hipertensión de rebote, se contrarrestan totalmente, o cuando menos disminuyen considerablemente, cuando se adoptan esquemas de tratamiento como el que se propone aquí y que asocia en una cuádruple combinación, minoxidil, prazosín, nadolol y furosemida, drogas todas, de elección en la insuficiencia renal, que complica invariablemente las formas más graves de la hipertensión arterial. En este original esquema terapéutico la suma sinérgica de la acción del minoxidil con el prazosín y la enorme tolerancia de éste último fármaco (uno de los pacientes tomaba hasta 40 mg. diarios), permite reducir a una cantidad mínima la dosis eficaz del minoxidil, despojándola así de sus efectos colaterales adversos. Ninguna alteración patológica se produjo en las 40 pruebas de laboratorio que se practicaban periódicamente a nuestros pacientes, antes por el contrario, las pruebas relacionadas con el funcionamiento renal mejoraron, en mayor o en menor grado, en los tres casos que sobrevivieron; los electrocardiogramas, no solo no mostraron deterioro, sino más bien una evolución favorable, como lo testimonian la disminución de los índices de hipertrofia ventricular izquierda en los casos 1 y 3 y la desaparición, en el caso 2, de la prolongación patológica del intervalo QT que existía antes del uso del minoxidil. El hirsutismo se desvaneció.

ció en los dos pacientes que lo presentaron, al disminuir la dosis de minoxidil. El fondo de ojo mejoró en todos los pacientes, de manera espectacular en dos de ellos. Pero, más importante aún, estos tres pacientes han podido volver a cumplir con sus compromisos laborales y sociales, sintiendo a la par un gran bienestar físico y mental. Está fuera de toda duda que estos enfermos hubiesen fallecido a no ser por la oportuna disponibilidad de esta droga extraordinaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Graham RM, Pettinger WA: Prazosin, *N. Engl. J. Med.* 300: 232—236, 1979.
- 2.— Reybrouck T, Amery A, Billiet L et al: Triple antihypertensive therapy; a hemodynamic approach, *U. Lewen Belgium, Dep. Med., A symposium, Liege, May 7—9, 1975.*
- 3.— Gilmore E., Weil J., Chidsey C: Consistent reduction in blood pressure occurred in all patients during the administration of PDP, *N Engl J. Med* 282: 521—527, 1970.
- 4.— Werkö L., *European J. Clin. Pharmacol* 3: 61—62, 1971.
- 5.— Limas CJ, Freiss ED: Minoxidil in severe hypertension with renal failure; *Amer. J. Card*, 31: 355—361, 1973.
- 6.— Du Charne DW, Freyburger WA, Graham BE et al *J. Pharmacol Exp. Ther*, 184: 662—670, 1973.
- 7.— Geotlieb TB, Thomas RC, Chidsay CA, *Clin. Pharmacol Ther*, 13: 436—441, 1972, Plasma disappearance or total body clearance of the drug.
- 8.— Pettinger WA, Mitchell Hc, Minoxidil, An alternative to Nephrectomy for Refractory Hypertension, *N Engl J. Med*, 289: 161—171, 1973.
- 9.— Ryan Jr., Jain AK, Mac Mahon FG, *Curr Ther Res*, 17: 55—66, 1975.
- 10.— Velasco M, O'Malley K, Robie NW et al, *Clin. Pharm Ther* 16: 1031—1038, 1974.
- 11.— Mc Nay JL Minoxidil in Hypertension Therapy, *Post Grad Med.*, 57: 21—23, 1975.
- 12.— Shen D, O'Malley K, Gibaldi M et al, Pharmacodynamics of Minoxidil as a guide for individualizing dosage. *Clin. Pharmacol Ther* 17: 593—598, 1975.
- 13.— Sannersted R, Brorson L, Berglund E et al: Minoxidil — Hemodynamic and clinical experiences with a new peripheral vasodilator, *Acta Med. Scandinava* 197: 409—414, 1975.
- 14.— M'Malley K, Mc Nay JL, A method for achieving BP control expeditiously with oral Minoxidil, *Clin. Pharmacol Ther*, 18: 39—44, 1975.
- 15.— Thomas RC, Hsi RSP, Harpoohan H et al, Distribution and excretion following administration of minoxidil to rats, dogs and monkeys, *Pharmacolog Sc*, vol. 64, August 1975.
- 16.— Dormois IC, Young JL, Nies AS: Minoxidil in severe hypertension, *Am. H. Jour*, 90:360—368, 1975.
- 17.— Wilburn RL, Blaufuss A, Bennett CM, Long term treatment of severe hypert, *Circulation*, 52: 706—713, 1975.
- 18.— Gifford RW, Clin. application of new antihypertensive drugs, *Cleve Clin. Q.*, 42: 255—262, 1975.
- 19.— Traub VM, Redmont DP, Rosenfeld JB, Treatment of severe hypertension with MIN, *Israel J. Med. Sci*, 11: 991—998, 1975.
- 20.— Mehta PK, Mamdani R, Shansky RM, *JAMA* 233: 249—252, 1975, Severe hypert, Treatment with Minoxidil.
- 21.— Mutterperl RE, Diamond JB, Lowenthal DT, Malignant hypertension in chronic renal failure, *J. Clin. Pharmacol*, 16: 498—509, 1976.
- 22.— Reybrouck T, Amery A, Billiet L, The arterial hypertensive disorder. A symposium, Liege, 1975, Ed Masson Inc.
- 23.— Zacest R, Frewin DB, Robinson MA, Clin. and hemodynamic effects of Min in refractory hypert, *Drugs* 11: supp. 1, 177—184, 1976.
- 24.— Dreyfuss J, Brannick LF, Vukovich RA: Metabolic studies in patients with nadolol, *J. Clin. Pharmacol* 17: 300, 1977.
- 25.— Lee, RJ, Evans DB, Baky Sh: Pharmacology of nadolol, a beta-adrenergic Europ *J. Pharmacol* 33: 371, 1975.
- 26.— Warren DJ, Swainson CP, Wright N, Deterioration in renal function after beta-blockade in patients with chronic renal failure and hypertension, *Br. Méd. J.*, 2:193, 1976.
- 27.— Mroczek WJ, Malignant hypertension; kidneys too good to be extirpated. *Ann Int Med* 80: 754—757, 1974.
- 28.— Mamdani BH, Lim VS, Mahurkar Sd, Recovery from prolonged renal failure in patients with accelerated hypertension. *N. Engl. J. Med.* 29: 1343—1344, 1974.
- 29.— Wood BC, Sharma JN and Crouch TT: Oral minoxidil in the treatment of hypertensive crisis, *JAMA*, No.2, Vol. 240, 1979.
- 30.— Sobota JT, Martin WB, Carlson RG and Fenstra ES: Minoxidil, right atrial pathology in animals and in man *Circulation*, Vol.62, 376—387, 1980.
- 31.— Carlson RG, Fenstra ES: Toxicology studies with the hypotensive agent minoxidil. *Toxicol Appl. Pharmacol* 39: 1, 1977.
- 32.— Dargie HJ, Dollery CT, Daniel J: Minoxidil in resistant hypertension. *Lancet* 2: 515, 1977.
- 33.— Weiss LR, Balazs T, Krop S: Cardiac lesions induced by hydralazine, minoxidil and isoproterenol in rodents, *Fed Proc* 35: 534, 1976.
- 34.— Devine BL, Fife R, Trust PM: Minoxidil for severe hypertension after failure of other hypotensive drugs *Br. Med. J.* 2:667—670, 1977.
- 35.— Makker SP, Minoxidil in refractory hypertension *J. Pediatr* 86: 621—623, 1975.
- 36.— Jensen Ha, Rassmusen K, Mosback N: Clinical and hemodynamic study of minoxidil in moderately hypertensive patients with minoxidil *Clin. Sci mol. Méd.* 51: 591s—592s, 1976.
- 37.— Dunea G Mamdani BH, Mahurkars S D: Treatment of severe and moderate hypertension with minoxidil: *Clin. Sci Mol. Méd.* 51: 582s—585s, 1976.
- 38.— Makker SP, Moorthy B: Rebound hypertension following minoxidil withdrawal *J. Pediatr*, 96: 762—766, 1980.
- 39.— Sinaiko AR and Mirkin BL: Management of severe childhood hypertension with minoxidil, *J. Pediatr* 91: 138, 1977.
- 40.— Penmisi AF, Bernstein BH, Takahashi M, Singen BH: Minoxidil therapy in children with severe hypertension, *J. Pediatr* 90:813, 1977.
- 41.— Gerber JG, Nies AS: Abrupt withdrawal of cardiovascular drugs, *N Engl J. Med.* 301: 1234—5, 1979.
- 42.— Packer M, Meller J, Medina N.: Rebound hemodynamic events after the abrupt withdrawal of nitroprusside in patients with severe chronic heart failure *N Engl J. Med.* 301: 1193—7, 1979.
- 43.— Khambatta HJ, Stone JG, Khan E, : Hypertension during anesthesia on discontinuation of sodium nitroprusside—induced hypertension, *Anesthesiology*, 51: 127—30, 1979.
- 44.— Ambrosio GB: Minoxidil in resistant hypertension *Lancet*, 1037, 1977.
- 45.— Bennett WM, Pericardial effusions associated with minoxidil, *Lancet*, Dec. 24th, 1977.
- 46.— Oka M, Makela M, Minoxidil in severe hypertension. *Acta Méd. Scandinava*, 43—47, 1978.
- 47.— Williams JG, De Voss K, Craswell PW: Labetalol in the treatment of hypertensive renal patients: *Med. J. of Australia*, 25th Feb., 1978 (225—228).