

III. MINOXIDIL, UN NUEVO AGENTE ANTIHIPERTENSIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL MALIGNA CON INSUFICIENCIA RENAL

Dra. María Shirley Roselló, Profesora Adjunta Cátedra de Farmacología.

Dra. Elsa Piulats, Profesora Adjunta Cátedra de Farmacología.

Dr. Hugo Abitbol, Profesor Titular Cátedra de Farmacología.

Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

RESUMEN

El Minoxidil (M), un vasodilatador piperidino-pirimidina, ha demostrado ser un agente antihipertensivo.

Fueron seleccionados 18 pacientes (9 a 58 años), 7 mujeres y 11 varones, con hipertensión arterial maligna, cardiopatía hipertensiva, retinopatía e insuficiencia renal, refractarios a la terapéutica convencional.

El M fue administrado por vía oral, dosis diaria entre 5 y 20 mg, asociado en todos los casos, menos en una niña nefrectomizada, a furosemida. Diez recibieron propranolol, cuatro clonidina y uno alfa-metildopa, para contrarrestar la taquicardia refleja por aumento del tono simpático. Seis del total de los pacientes recibieron terapia combinada con propranolol, clonidina, alfa-metildopa o prazosin.

El Minoxidil redujo la presión arterial media de 169,3 a 105 mm Hg ($p < 0,001$) con mejoría notable de la sintomatología. Efectos secundarios importantes, hirsutismo y retención hidrosalina.

Se concluye que el M es un potente agente en el tratamiento de la hipertensión arterial maligna con insuficiencia renal.

SUMMARY

Minoxidil, a piperidine-pyrimidine vasodilator has prove to be an effective anti-hypertensive agent.

Seven female and eleven male patients, aged 9 to 58 years, were selected for study. They have malignant arterial hypertension, hypertensive cardiopathy, retinopathy, renal insufficiency and were refractory to conventional therapy.

Minoxidil was administered by mouth, as a daily dose of 5 to 20 mg, and it was associated all cases, but one, to furosemide. Thirteen patients received propranolol, 4 clonidine and 1 alfa-methyl-dopa to counteract reflex tachycardia induced by an increased symphatetic level.

Minoxidil decreased mean arterial blood pressure from 169.3 to 105 mm Hg, ($p < 0.001$) and improved symptoms. Secondary effects were hirsutism and water and salt retention.

It is concluded that is a present agent in the treatment of malignant arterial hypertension with renal insufficiency.

El Minoxidil, un derivado piperidino-pirimidina, ejerce un efecto antihipertensivo, que parece ser debido a un mecanismo vasodilatador directo. Ha sido comparado con la hidralacina y ha demostrado ser más efectivo.

El Minoxidil aparece en el plasma a los 30 minutos de ser administrado por vía oral. La máxima concentración ocurre a la hora. Después de una fase de distribución, hay una declinación lenta que parece ser exponencial durante 4 a 16 horas. Tiene una vida media de 4,2 horas. No se une a las proteínas plasmáticas. La recuperación de una dosis radiactiva es del 80 % en 24 horas. Se elimina 97 % por orina y el 3 % por heces. Sólo una pequeña fracción, 9,8 %, lo hace metabolizado; el resto se conjuga con el ácido glucurónico y en forma de metabolitos no totalmente identificados, de naturaleza ácida.

El *clearance* renal de Minoxidil es aproximadamente igual o excede levemente al de inulina, lo que indica que realmente no se une a las proteínas plasmáticas y es excretado por el riñón por filtración glomerular sin participación tubular. La acción hipotensora puede exceder 24 horas a pesar de la corta vida media. Estudios en ratas con Minoxidil marcado, sugieren que puede depositarse en las paredes de los vasos.

Las implicancias clínicas de la farmacocinética de esta droga, es que la disponibilidad del Minoxidil, depende primariamente del metabolismo y

secundariamente de la excreción de la droga no modificada. La desaparición del plasma no es función de la filtración glomerular y no se acumula excesivamente en presencia de uremia. Esto es importante, ya que la droga es ampliamente utilizada en pacientes hipertensos refractarios a la terapéutica convencional, en quienes la función renal puede estar comprometida.⁽¹⁾

En anteriores trabajos⁽²⁾ se ha demostrado la eficacia del Minoxidil en 10 pacientes con hipertensión arterial severa, refractaria a la terapéutica clásica, con disminución de la presión arterial media (PAM) de 60 mmHg, en combinación con propranolol, sin modificación significativa del flujo plasmático renal efectivo, determinado con orto-iodohipurato ¹³¹I, pero con una disminución de un 30 % en la resistencia vascular renal. Este último efecto se demostró en perros normales en los que la reducción fue del 77 %.

En 1976, Velasco y Roselló,⁽³⁾ demostraron igual efecto antihipertensivo y un aumento de la actividad de renina plasmática de 1,12 a 8,58 ng/ml/hora, con disminución después de la administración de propranolol.

MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 18 pacientes de 9 a 58 años, 7 mujeres y 11 varones, con hipertensión arterial severa. La mayor incidencia como causa de hi-

pertensión fue aparentemente esencial con desarrollo de nefrosclerosis e insuficiencia renal en el 55 %, la segunda causa fue glomerulonefritis crónica, 38,8 %.

Los pacientes tenían una alta incidencia de daño de órganos, el 90 %, fondo de ojo patológico; la mayoría, hipertrofia ventricular izquierda

con sobrecarga e isquemia, 98 %, con episodios de insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo de pulmón en el 55,5 %; accidente cerebrovascular en el 11 %, y encefalopatía hipertensiva en el 55 %. Todos los pacientes, 100 %, tenían insuficiencia renal de moderada a grave, 7 pacientes, 38,9 %, estaban sometidos a diálisis peritoneal.

TABLA I
Condiciones clínicas antes de la administración de Minoxidil

Paciente	Edad	Sexo	Etiología	Episodio de H.A. maligna	Cardiomegalia	
					EKG	Rx
1. L. C.	46	M	Nefroscler.	+	+	+
2. E. L.	47	F	Nefroscler.	+	+	+
3. F. C.	56	M	Estenosis bil., arteria renal	+	+	+
4. I. S.	43	F	Nefroscler.	+	+	-
5. I.M.	48	F	Nefroscler.	+	+	+
6. A.S.	56	M	Nefroscler.	-	+	+
7. H. F.	58	M	Nefroscler.	-	+	+
8. G. F.	9	F	G. N. C., nefrect. bilateral	+	+	+
9. I. G.	23	F	G. N. C.	+	+	+
10. J. C.	39	M	G. N. C.	+	+	+
11. D. E.	20	M	G. N. C.	+	+	+
12. A. R.	18	F	G. N. C.	+	-	-
13. C.A.	12	M	G. N. C.	+	+	+
14. D. R.	18	M	G. N. lúpica	-	-	-
15. J. G.	46	M	Nefroscler.	+	-	-
16. A. H.	55	M	Nefroscler.	+	+	+
17. J. V.	51	M	Nefroscler.	+	+	-
18. A. C.	22	F	G. N. C.	+	+	+

G. N. C. = glomerulonefritis crónica; E. H. = encefalopatía hipertensiva; F. O. = fondo de ojo; I. C. C. = insuficiencia cardíaca congestiva; E. A. P. = edema agudo de pulmón; A. C. V. = accidente cerebrovascular.

Los pacientes fueron internados en el Servicio de Clínica Renal del Hospital Central de Mendoza, recibiendo el tratamiento de emergencia según la gravedad del cuadro clínico de ingreso: hipotensores endovenosos, diuréticos, anticonvulsivantes, digitálicos o diálisis.

El Minoxidil fue administrado a la dosis de 5 a 20 mg por día, en dos o tres tomas, o cada 6 horas con el método acumulativo, de acuerdo con la severidad del cuadro. Se restringió la ingesta de sal al comienzo y luego fue permitida en cantidad controlada de acuerdo con diuresis y peso. Se asoció en todos los casos, excepto en una niña con nefrectomía bilateral, a furosemida;

2 pacientes recibieron clortalidona y 1 espironolactona, para reforzar la excreción de sodio. Trece pacientes recibieron propanolol, 4 clonidina y 1 alfa-metildopa, para contrarrestar la taquicardia refleja por aumento del tono simpático inducido por el Minoxidil. Seis del total de los pacientes recibieron terapia combinada con propanolol, clonidina, alfa-metildopa y prazosin, con la finalidad de disminuir la dosis de Minoxidil, por la severidad del hirsutismo que produce o escasez de la droga. En los casos en que el propanolol no fue utilizado, estaba contraindicado por insuficiencia cardíaca en 3 pacientes y asma bronquial en 1.

TABLA I (continuación)
Condiciones clínicas antes de la administración de Minoxidil

Paciente	E. H.	F. O.	I. C. C. E. A. P.	A. C. V.	Presión arterial		Uremia mg %	Medicación pre-Minox.
					Máx.	Mín.		
1. L. C.	+	IV	-	+	240	140	84	Hid., Guan., a-MD, Fur., Pr., Praz.
2. E. L.	+	III	+	-	220	140	116	Hid., Clon., a-MD, Fur., Res.
3. F. C.	+	II	-	-	210	135	80	Hid., Guan., a-MD, Fur., Pr., Praz.
4. I. S.	-	I	+	-	220	140	87	Hid., Guan., Clon., a-MD, Praz.
5. I. M.	+	III	+	-	260	160	80	Praz., a-MD, Fur., Clon.
6. A. S.	-	II	+	-	220	150	160	Hid., Guan., a-MD, Pr., Debr.
7. H. F.	-	II	-	+	210	160	80	Hid., a-MD, Fur., Pr., Guan.
8. G. F.	+	II	+	-	200	150	150	Hid., a-MD, Clon., Praz., Fur.
9. I. G.	+	IV	+	-	260	180	218	Clon., a-MD, Pr., Fur.
10. J. C.	+	IV	-	-	190	120	150	Clon., a-MD, Pr., Fur.
11. D. E.	+	II	+	-	210	150	150	Clon., a-MD, Praz., Fur.
12. A. R.	+	II	+	-	220	130	130	Clon., a-MD, Pr., Diax., Fur.
13. C. A.	+	II	+	-	200	160	170	Hid., a-MD, Clon., Guan., Diax.
14. D. R.	-	I	-	-	190	120	53	Hid., Clon., a-MD, Pr., Fur.
15. J. G.	-	III	-	-	170	135	167	Hid., Clon., a-MD, Fur.
16. A. H.	-	IV	-	-	230	160	87	Hid., Clon., Pr., Fur.
17. J. V.	+	III	-	+	250	150	70	Praz., a-MD, Pr., Fur.
18. A. C.	+	III	+	-	240	140	78	Praz., Pr., Fur., a-MD

Hid. = hidralacina; Guan. = guanetidina; a-MD = alfa-metildopa; Pr. = propanolol; Fur. = furseמידa; Praz. = prazosin; Clon. = clonidina; Diax. = diaxozide.

RESULTADOS

En la tabla II se puede observar la respuesta al tratamiento con Minoxidil, reducción de presión arterial media, dosis empleada, medicamentos asociados y tiempo de tratamiento.

El Minoxidil redujo la presión arterial media de 169,3 a 105 mm Hg ($p < 0,001$) con mejoría de la sintomatología subjetiva, cardiopatía, retinopa-

tía e insuficiencia renal, esta última en aquellos pacientes que no tenían una nefropatía terminal.

La respuesta hipotensora adecuada fue obtenida en las primeras 24 a 48 horas. En aquellos casos en los que la presión arterial se elevó durante el tratamiento prolongado, fue debido a suspensión de la droga, retención hidrosalina o taquicardia refleja. La restitución del Minoxidil, el aumento de la dosis de diuréticos con restric-

TABLA II
Respuesta al Minoxidil

Caso	Presión arterial mm Hg			Caída en la P.A. M.	Dosis mg/día	Drogas asociadas	Duración trat. (meses)
	Sist.	Diast.	Media				
1 A	240	140	173	70	20	Pr. 160 Fur. 300	36
D	140	90	106				
2 A	220	145	166	73	15	Clon. 0,37 Fur. 480	20
D	140	70	93				
3 A	210	135	160	54	15	Pr. 160 Fur. 450	17
D	160	80	106				
4 A	220	140	166	45	10	Clon. 0,25 Fur. 150 Clor. 100	12
D	166	99	121				
5 A	250	160	173	53	20	Clon. 0,5 Fur. 800	6
D	160	100	120				
6 A	220	150	173	53	15	a-MD 2.000 Fur. 800	6
D	160	100	120				
7 A	210	160	176	79,4	10	Pr. 240 Fur. 160 Clor. 100	15
D	140	75	96,6				
8 A	200	140	160	67	5	Clon. 0,25	10
D	120	80	93				
9 A	260	180	206	98	10	Pr. 120 Fur. 750 Clon. 0,25	7
D	146,5	88,5	108				
10 A	190	120	143	46,4	10	Pr. 80 Fur. 160 a-MD 2.000 Clon. 0,5	5
D	130	80	96,6				

TABLA II (continuación)
Respuesta al Minoxidil

Caso	Presión arterial mm Hg			Caída en la P.A. M.	Dosis mg/día	Drogas asociadas	Duración trat. (meses)
	Sist.	Diast.	Media				
11 A	210	150	170	54	5	a-MD 2.000 Clon. 0,25 Pr. 40 Fur. 160	6
D	170	90	116				
12 A	220	130	160	57	10	a-MD 2.000 Pr. 40 Fur. 200	3
D	150	80	103				
13 A	220	160	180	83,4	5	Pr. 40 Clon. 0,5 Fur. 160	10
D	130	80	96,6				
14 A	190	120	143	47	10	Pr. 120 Fur. 300	13
D	130	80	96				
15 A	180	135	150	37	10	Pr. 120 Fur. 300	5
D	160	90	113				
16 A	230	160	183	70	5	Pr. 120 Fur. 200	2
D	150	95	113				
17 A	250	150	183	90	10	Pr. 160 Fur. 80 Clon. 0,5 Esp. 100	4
D	120	80	93				
18 A	250	150	183	83	5	Pr. 160 Praz. 2 Fur. 160	5
D	140	80	100				

Pr. = propanolol; Fur. = furseמידa; Praz. = prazosin; Clon. = clonidina; a-MD = alfa-metildopa; Esp. =

ción estricta de sodio y el ajuste de los medicamentos utilizados para contrarrestar la taquicardia refleja, descendieron las cifras tensionales a valores adecuados.

No se han observado anomalías en los exámenes de laboratorio con respecto a los valores pretratamiento atribuibles a la droga; en cambio sí se evidenció mejoría de la función renal en algunos de ellos.

Entre los efectos secundarios atribuibles a la droga, el hirsutismo marcado apareció en el 95 % de los pacientes, en general al comienzo del segundo mes de tratamiento, en relación con la dosis, y más precoz y evidente en las mujeres.

El Minoxidil produjo retención de sal y agua por el riñón, que fue contrarrestado con dosis elevadas de diuréticos del asa, como la furosemida, 160 a 800 mg por día.

En los pacientes sometidos a tratamiento diálítico, el exceso de volumen fue controlado por ultrafiltración durante la hemodiálisis o el uso de diálisis peritoneal hipertónica.

En los períodos interdiálisis la retención de sodio no puede ser atribuida sólo a causa renal, sino al aumento de la ingesta, posiblemente debido a un aumento de la sed y del apetito por la sal, el cual podría ser debido a la elevación de la renina producido por el Minoxidil.^(3,4,5,6,7,8,9)

BIBLIOGRAFIA

1. Gottlieb, T. B.; Thomas, R. G., y Chidsey, C. A.: "Pharmacokinetic studies of Minoxidil". *Clin. Pharm. and Therapeutics*, 13:436, 1972.
2. Roselló, M. S.; O'Malley, K., y col.: "Impairment of renal autoregulation in hypertension with nephrosclerosis". *Clinical Research*, 22:301 A, 1974.
3. Velasco, M., y Roselló, M. S.: "Mecanismo del efecto hipotensor del propanolol en pacientes hipertensos tratados con el Minoxidil". *Acta Cient. Venezolana*, 26:suppl. 117, 1975.
4. Gottlieb, T. B.; Katz, F. H., y Chidsey, C. A.: "Combined therapy with vasodilator drug and beta adrenergic blockade in hypertension: A comparative study of Minoxidil and hydralazine". *Circulation*, 45:571, 1972.
5. Mutterperh, R. E.; Diamond, F. B., y Lowenthal, D. T.: "Long-term effects of Minoxidil in the treatment of malignant hypertension in chronic renal failure". *Clinical Pharmac. Ther.*, 16: 498, 1976.
6. O'Malley, K.; Velasco, M.; Wells, J., y col.: "Control plasma

El Minoxidil induce taquicardia refleja por estimulación del sistema nervioso simpático, con aumento de la frecuencia cardíaca y palpitaciones. (4, 6, 10, 11)

En nuestros pacientes la combinación con propanolol, clonidina o alfa-metildopa no produjo cambios significativos en este parámetro. La clonidina se mostró tan efectiva como el propanolol en contrarrestar la taquicardia refleja.

CONCLUSION

En resumen, este derivado —el más potente vasodilatador utilizado por vía oral no relacionado químicamente con otros vasodilatadores— está indicado en pacientes con hipertensión arterial grave, refractaria a los agentes convencionales o bien que desarrollan efectos secundarios intolerables con ellos, con insuficiencia renal, pudiendo ser considerado una alternativa para la nefrectomía bilateral.

La mayoría de los pacientes incluidos en este trabajo que recibieron Minoxidil habían sido tratados con más de tres drogas antihipertensivas sin un control satisfactorio en el 89 % de los casos. El 11 % respondía a la guanetidina, pero la hipotensión ortostática hacía intolerable su uso. La administración de Minoxidil permitió la suspensión de la guanetidina y la disminución del número y/o dosis de otros agentes hipotensores, con control satisfactorio de las cifras tensionales.

7. renin activity and changes in sympathetic tone as determinants of minoxidil induced increase in renin activity". *J Clin. Invest.*, 55:230, 1975.
7. Pettinger, W. A.; Campbell, W. B.; y Keeton, K.: "Adrenergic component of renin release induced by vasodilating antihypertensive drugs in the rat". *Circulation Res.*, 33:82, 1973.
8. Rogers, P. W., y Kurtzmann, N. A.: "Renal failure incontrollable thirst and hyperreninemic. Cessation of thirst with bilateral nephrectomy". *J. Am. Med. Ass.*, 225:1238, 1973.
9. Velasco, M.; O'Malley, K., y col.: "Differential effects of propanolol on heart and plasma renin activity in patient treated with Minoxidil". *Clin. Pharmac. Ther.*, 16:1031, 1974.
10. Gilmore, E.; Weil, J., y Chidsey, C.: "Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade". *New Eng. J. Med.*, 282:521, 1970.
11. Pettinger, W. A., y Mitchell, H. C.: "Minoxidil an alternative to nephrectomy for refractory hypertension". *New Engl. J. Med.*, 289:167, 1973.