

# EL MINOXIDIL EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL SEVERA Y REFRACTARIA

H. TORRES, A. REVOLLO, J.J. HERNANDEZ, J. L. ARANGO, A. MERCADO, J. HERRERA

GyfuOn'ib'YiXc'ai hWfHwZUN!  
 lzbc'Wadufuj'c/Wb'Y'Zb'XY'YU'lf'U  
 YZW'IXXUH'ndfng'iz'Ulc'yubMmU  
 g'if'fXXY'Albd'IX'Yb'Y'hUa'Ndc'XY  
 'U'ndfng'ib'Uhf'U'g'YUn'e'fZUM'U  
 Yb)'(d'Wb'he'f'g'h'g'U'f'U'a'N'g'cd'Y  
 j'lg'9'Albd'IX'g'U'ab'bf'Yb'X'gg'U  
 W'X'h'X'X'Y' a'f'X'Z'V'b'ib'ha'Y'h'V'b'  
 ib'X'if'W'm'v'ib'j'b'M'X'f'U'c'f'f'j'Z  
 d'Y'f'V'a'Y'h'ib'V'ce'Y'c'f'W'U

G'Y'U'U'f'c'X'i'Y'g'g'd'f'a'Y'f'c'W'b'W'  
 m'f'U'X'b'W'e'X'f'U'h'g'a'Y'g'X'c'g'h'U  
 W'b'@'U'X'g'g'X'U'U'f'c'a'X'c'X'Y'Albd'IX'  
 Z'Y'X'Y'&'&'S'al'/U'X'Y'd'c'f'U'c'c'X'Y  
 %S' \*S'al'/m'U'X'Z'f'c'a'X'Z'X'Y,S'(S  
 al'"@'U'h'g'g'ib'U'h'f'U'U'W'g'h'W'Z'Y'X'Y  
 %'.'.'\*.'aa<'l'm'U'X'U'h'W'%'&'%'%  
 aa<[z'Y'U'U'ln'X'g'Y'U'Z'U'X'Y'c'g'g'a'Y  
 g'g'v'%'&'&'m'&'%'&'aa<[z'f'g'W'Y'U  
 a'Y'h'f'U'os's's'%'

Ob'cg'(&d'W'N'h'g'e'Y'h'f'a'lf'cb'Y'Y'h'  
 X'c'g'Y'd'Y'U'f'cb'cg'g'li'N'h'e'Y'W'g'g'Y  
 W'X'U'g'g'lc'Y'U'V'g'N'd'f'f'W'g'z'W'a'U'm  
 U'U'U'a'N'hc'd'U'U'U'8'c'W'd'U'N'h'g'  
 g'U'Y'cb'X'Y'Y'i'X'c'U'h'e'X'Y'cg'\*'a'Y'g'c'd'f'  
 'g'g'g'li'N'h'e'W'g'g'g'+d'f'Y'W'g'g'W'X'U  
 f'f'g'j'bc'Y'U'V'g'g'd'f'U'U'X'bc'X'Y'Y'i'X'c'  
 m'X'g'd'f'ai'Y'h'g'W'X'g'U'W'U'g'bc'f'Y'U  
 W'X'g'W'b'Y'a'X'W'a'Y'bc'Q'b'Y'a'U'f'j'z'  
 U'W'ad'f'f'cg'Y'W'g'g'W'X'U'f'g'W'U'e'!  
 "cg'c'W'g'U'X'g'd'f'cg'Y'g'Y'a'U'g'N'U'd'ih

W'c'd'Y'lg'g'Y'W'W'h'f'ib'U'f'X'W'W'aim  
 g'f'Z'W'U'U'W'b'Y'Y'e'Y'a'U'X'Y'Albd'IX'"  
 G'Y'W'W'W'e'i'Y'Y'Albd'IX'Y'Z'W'W'Y'Y'  
 a'U'Y'c'X'Y'U'nd'f'ng'ib'U'h'f'U'g'Y'U'nf'Y  
 Z'U'W'f'U'm'e'Y'U'ba'Y'b'X'W'Z'W'g'X'W'  
 X'f'c'g'W'c'c'N'd'f'f'W'g'g'f'Y'W'W'b'X'W'Z  
 Y'U'U'W'W'Y'c'j'g'W'Z'W'Z'Y'ai'm'j'c'd'U  
 V'Y'b'Y'Y'g'X'c'

## INTRODUCCION

La hipertensión es una de las enfermedades crónicas más comunes del hombre y el factor de riesgo más importante en la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria, los accidentes cerebro-vasculares (tanto hemorrágicos como aterotrombóticos), aneurismas aórticos y la enfermedad vascular periférica (1-3). En consecuencia, la hipertensión incide significativamente en la expectativa de vida; entre mayor sea la tensión arterial, mayor es la reducción de la longevidad. El control de la hipertensión arterial se traduce por lo tanto en una reducción de la morbimortalidad (3, 4). En muchos pacientes, la presión arterial no puede ser controlada con los agentes hipotensores actualmente disponibles, aun cuando el cumplimiento con la terapia sea adecuado (5,6). En el manejo moderno de las formas severas y refractarias de la hipertensión se utilizan principalmente los vasodilatadores potentes conjuntamente con los bloqueadores de tipo beta y los diuréticos, los cuales controlan los efectos indeseables de los vasodilatadores. Sin embargo, en muchos casos se requiere una dosis muy alta de los vasodilatadores tradicionales en este tipo de asociación, con el fin de lograr el control de la tensión arterial, lo cual frecuentemente influye negativamente en el cumplimiento de parte del paciente y consecuentemente en la respuesta terapéutica deseada, tanto por la cantidad de droga que debe ingerirse diariamente, como por los efectos colaterales que regularmente acompañan estas altas dosis. En tales casos, la experiencia ha demostrado que se justifica el

Dr. Hernán Torres I.: Departamento de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Bogotá; Dr. Andrés Revollo M.: Unidad de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; Dr. José I. Hernández: Departamento de Medicina Interna, Hospital San José, Universidad del Rosario, Bogotá; Dr. Jorge L. Arango: Unidad de Nefrología, Hospital San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia, Medellín; Dr. Alvaro Mercado J.: Unidad de Nefrología, Hospital Evaristo García, Universidad del Valle, Cali; Dr. Jorge Herrera: Departamento de Cardiología, Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín.

uso del Minoxidil, puesto que la cantidad de droga ingerida es comparativamente baja, los efectos colaterales son usualmente aceptables y la presión sanguínea confiablemente controlada.

El Minoxidil (6-amino-1,2-dihidroxi-1-hidroxi-2-imino-4-piperidino-pirimidina), es un potente vasodilatador oral que actúa directamente sobre el músculo liso vascular (7,8), produciendo una disminución en la resistencia vascular periférica (7,9,10). La vida media de eliminación plasmática del Minoxidil es de aproximadamente 4 horas (11,12), pero la duración de su acción hipotensora puede exceder las 24 horas (7). El efecto antihipertensivo se presenta como consecuencia de la dilatación arterial debida al bloqueo de captación del calcio en la membrana celular del músculo liso vascular (13). Además ejerce su acción vasodilatadora sin inhibir los impulsos nerviosos simpáticos, por lo cual no induce hipotensión ortostática o sedación. Por estas razones, se ha demostrado que el Minoxidil es efectivo en el manejo de pacientes con hipertensión severa y refractaria, independientemente de su etiología y con conocimiento de sus reacciones secundarias tales como taquicardia refleja y retención de sodio y agua y más característicamente la hipertricosis que puede a veces causar rechazo a su uso por el sexo femenino. El presente estudio tuvo por objeto evaluar en nuestro medio la eficacia, tolerancia y seguridad clínicas del Minoxidil en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial severa y/o refractaria, cuyos niveles de presión sanguínea no respondieron a dosis terapéuticas de un diurético más otro medicamento antihipertensor (etapa II del tratamiento), en nuestro caso una tiazida y propranolol.

#### MATERIAL Y METODOS

El estudio fue multicéntrico, abierto, no comparativo, e incluyó un total de 6 centros en los que se recolectaron 54 pacientes de los cuales completaron el estudio 42.

La selección de los pacientes se hizo con base en que no hubieran respondido a tratamiento previo con un diurético más otro medicamento antihipertensor y con presión sanguínea diastólica supina mayor o igual a 105 mmHg en tres observaciones semanales sucesivas; se incluyeron hombres y mujeres de cualquier raza, de 18 o más años de edad, con consentimiento previo; en las mujeres se obtu-

vo, además, la no objeción al efecto secundario de la hipertricosis que es frecuente en el tratamiento con Minoxidil y la seguridad de anticoncepción.

Fueron excluidos los pacientes con hipertensión pulmonar severa por estenosis mitral; con hipertensión lábil o leve (diastólica supina menor de 105 mmHg); con hipertensión susceptible de tratamiento quirúrgico; con *angor pectoris* mal controlada; y aquéllos con un infarto reciente del miocardio sin recuperación estable. Además, se tomaron precauciones especiales en pacientes con antecedentes de falla cardíaca congestiva, angina o insuficiencia coronaria, en aquéllos en tratamiento de hemodiálisis o con disfunción renal; y en quienes estuvieran recibiendo tratamiento con guanetidina.

Se investigó la etiología de la hipertensión, con valoración del cambio en los órganos afectados, niveles de creatinina sérica y proteínas en orina, y los efectos secundarios relacionados con las drogas que estuviera recibiendo el paciente antes de ingresar al tratamiento con Minoxidil.

Tres semanas antes del tratamiento con Minoxidil se suspendió toda medicación antihipertensora, con excepción de un diurético y un medicamento bloqueador beta-adrenérgico. El paciente se ajustó al diurético durante este período, a excepción de los pacientes en hemodiálisis. Igualmente, se hizo ajuste del bloqueador beta-adrenérgico, o un supresor del simpático, de acuerdo a la tolerancia del paciente.

Durante las tres semanas previas se efectuó una evaluación semanal de las cifras de presión arterial supina y ortostática, al igual que del pulso y el peso corporal. Si la presión aumentaba a niveles inaceptables en este período previo de observación, la terapia con Minoxidil era instaurada de inmediato. La metodología de control de cada paciente durante el tratamiento fue como sigue;

Historia Clínica, examen físico y valoración de efectos secundarios, realizados al ingreso, a los tres y a los seis meses de tratamiento. En cada examen físico se incluyeron los siguientes parámetros: fondo de ojo, valoración cardíaca por electrocardiografía, ecocardiografía y radiografía. Además se hizo valoración cuidadosa de función renal. Se hizo

referencia a efectos secundarios a nivel de sistema nervioso central, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, músculo-esquelético, genitourinario y dermatológico. Los exámenes de laboratorio fundamentales fueron la creatinina sérica y la proteinuria. Adicionalmente, se realizaron otros exámenes tales como cuadro hemático, sodio, potasio, cloruro y bicarbonato. úrea, glucosa, bilirrubinas y transaminasas.

Adicionalmente a los controles fundamentales de los tres y seis meses, en cada visita se registraron los datos referentes a presión arterial y frecuencia cardíaca en la posición supina o sentado y en la posición de pie (con dos minutos de reposo y promedio de tres lecturas). peso corporal y dosificación de los medicamentos rutinarios y del Minoxidil. Se prestó también especial atención a los posibles efectos secundarios del Minoxidil, tales como el edema y la hipertriosis.

La valoración de la dosis de Minoxidil para el presente estudio se realizó de acuerdo al siguiente esquema: en la semana 1, se administró una dosis de 5 mg como dosis única en la mañana, para evitar reducción abrupta de la presión sanguínea. De acuerdo a la necesidad, se incrementaron las dosis en proporción de 5-10 mg cada 7 días, siempre tratando de mantener dosis únicas en la mañana. En el nivel de 30-40 mg diarios, la administración se hizo dos veces al día para evitar la fluctuación diurna excesiva de la presión arterial. Cuando se hizo necesario utilizar dosis mayores de 50 mg, los incrementos efectuados fueron de 25 mg a intervalos de tres a siete días. El tope máximo permisible de la dosificación fue de 100 mg diarios, excluyéndose del estudio aquellos pacientes que pudieran requerir una dosis mayor. En los pacientes en diálisis, el Minoxidil debió ser administrado por lo menos dos horas antes o después del procedimiento.

Las drogas concomitantes recomendadas, destinadas a controlar la taquicardia refleja y la retención de líquidos que acompañan a la administración de agentes vasodilatadores, fueron el propranolol como supresor del simpático, o un agente similar, en dosis equivalente a 80-160 mg diarios. En caso de contraindicación se usó la clonidina o la metildopa.

Una vez iniciada la terapia con Minoxidil se hicieron los ajustes necesarios en las dosis del bloqueador-beta, si la frecuencia cardíaca aumentaba en más de 20 latidos por minuto.

Si el paciente no estaba en tratamiento con diurético, debió iniciarlo durante las tres semanas previas al tratamiento con Minoxidil. Se utilizaron tiazidas (50-100 mg al día) o clortalidona (25-100 mg al día). Además, si el edema no era controlable con las dosis máximas de tiazidas o clortalidona o si existía insuficiencia renal, se utilizó la furosemida (40-400 mg diarios). Al final se encontró que casi siempre se prefirió este último diurético.

## RESULTADOS

Se incorporaron al estudio 54 pacientes, 35 hombres con edad promedio de 45 años, y 19 mujeres con edad promedio de 55 años. La duración de la enfermedad era de 1 a 10 años, con promedio de 3 años (Tablas 1 y 2). Aunque un alto porcentaje de pacientes (43.9%)

Tabla 1. Distribución por edad y sexo.

EDAD años	HOMBRES		MUJERES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
20-29	3	5,6	3	5,6	6	11,1
30-39	4	7,4	4	7,4	8	14,8
40-49	15	27,8	5	9,3	20	37,0
50-59	9	16,7	6	11,1	15	27,8
60-69	4	7,4	1	1,8	5	9,3
Total	35	64,9	19	35,2	54	100,0

Tabla 2. Duración de la hipertensión.

Años	n	%
< 1	6	11,1
1-5	21	38,9
5-10	15	27,8
> 10	12	22,2
Total	54	100,0

tenía insuficiencia renal de grado variable (Tabla 3), lo que dificultaba grandemente el

estudio etiológico, se agruparon según la etiología más probable, esencial en el 65.0%, secundaria en un 5.5%, incierta en un 5.5% y glomerulonefritis crónica en el 24%.

Tabla 3. Grados de insuficiencia renal.

	n	Porcentaje
Moderada (Creat. Sérica 1,3-3 mg%)	7	16,7
Severa (Creat. Sérica > 3 mg %)	6	14,3
Terminal	6	11,1
Transplante	1	1,8
Total	20	43,9

Todos los pacientes recibían tratamiento con multitud de medicamentos al comienzo de la observación. No obstante, el promedio de las cifras sistólicas fue de  $189 \pm 34$  mmHg y el de las diastólicas  $122 \pm 16$  mmHg. Además, como ya se anotó, tenían un alto grado de compromiso sobre órganos blanco: 43.9% con insuficiencia renal, 26% con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, 12.5% de *angor pectoris*, 5% de infarto de miocardio, y 8% de enfermedad vascular cerebral.

Por las mismas características de severidad anotadas atrás, los pacientes recibían tratamientos antihipertensivos enérgicos al momento de iniciar el esquema con Minoxidil. Con frecuencia, estos esquemas no fueron farmacológicamente adecuados y en ningún caso estaba controlada la hipertensión arterial. Fue notoria la politerapia, con exageración del uso de inhibidores adrenérgicos (196.3%). Se encontró un promedio de 4 medicamentos por paciente. No todos recibían diuréticos (85.2%) porque a algunos se les controlaba el volumen hídrico corporal con hemodiálisis. El 90.7% recibían vasodilatadores.

Desde las primeras semanas de tratamiento con Minoxidil, bloqueador adrenérgico, y diurético de asa, se observó una reducción significativa de las cifras tensionales sistólicas y diastólicas (Figura 1). Esta reducción fue aún un poco mayor al final de la observación.

La dosis de Minoxidil se incrementó paulatinamente desde 5 mg diarios, hasta llegar a

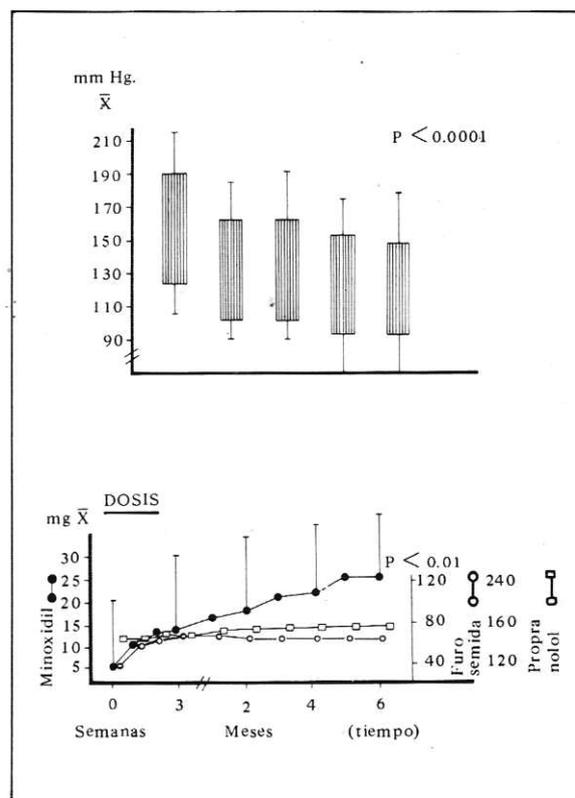


Figura 1. Reducción de la tensión arterial en relación a la dosis de minoxidil.

un promedio de  $25 \pm 20$  mg diarios; las dosis promedio de propranolol y furosemida fueron de  $140 \pm 60$  y  $80 \pm 40$  mg, respectivamente. Estos últimos niveles se obtuvieron aproximadamente desde el primer mes, siendo innecesario incrementarlos posteriormente (Figura 1). La tensión arterial inicial sistólica fue de  $189 \pm 36$  mmHg y la diastólica  $122 \pm 16$  mmHg; la reducción en el primer mes fue de 27 y 21 mmHg (x) respectivamente, para estabilizarse al final de los 6 meses de observación en  $151 \pm 22$  mmHg y  $92 \pm 12$  mmHg para sistólica y diastólica respectivamente, con un descenso significativo ( $p < 0.001$ ).

No se encontró diferencia significativa entre los valores iniciales y finales de diversos parámetros bioquímicos (Tabla 4). Debe mencionarse que en el cálculo de estos promedios se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada por considerarse que se inducirían factores de error por diálisis.

Tabla 4. Exámenes de laboratorio (promedios)

Análisis séricos	Inicial X	Final X	P
Hb (g%)	12,4	12,7	NS
Sodio (mEq/L)	134,6	132,4	NS
Potasio (mEq/L)	4,0	3,8	NS
Cloro (mEq/L)	95,0	100,0	NS
Bicarbonato (mEq/L)	27,3	25,3	NS
Urea (mg %)	42,3	35,5	NS
Creatinina (mg %)	1,74	1,72	NS
Bilirrubina (mg %)	1,45	0,95	NS
SGOT (u/l)	17,5	15,9	NS
Glucosa (mg %)	90,2	94,6	NS

La hipertricosis que se presentó en el 64.8% (n=35), fue causa de abandono del tratamiento en el 11.9% (n=5). La retención hídrica se presentó en el 48.1% (n=26) y fue incontrolable, aun con diuréticos, en el 4.8% (n=2), ocasionando abandono del tratamiento (Tabla 5).

Tabla 5. Efectos secundarios de minoxidil.

	Directos		Intolerables	
	n	%	n	%
Hipertricosis	35	64,8	5	11,9
Edema	26	48,1	2	4,8
n = 54 (100%)				

Terminaron el estudio 42 pacientes (77.7%). Del 22.3% de los pacientes que no terminaron el estudio, 2 fallecieron (3.7%) por causas no relacionadas con la droga, 7 (12.9%) abandonaron el tratamiento por efectos secundarios intolerables y los otros 3 (5.5%) se perdieron del seguimiento (Tabla 6).

Tabla 6. Evaluación final del tratamiento con minoxidil.

	n	%
Terminaron	42	77.8
Abandonaron	(10)	(18.5)
Efectos colaterales	7	13.0
Perdidos	3	5.5
Mortalidad	2	3.7
Total	54	100

## DISCUSION

El presente estudio de investigación clínica corrobora la eficacia terapéutica y la seguridad clínica de Minoxidil asociado a un bloqueador beta adrenérgico y a un diurético en el manejo de la hipertensión arterial severa y/o refractaria.

A este respecto, podemos resaltar los siguientes aspectos: se logró un control rápido y efectivo de la presión arterial, alcanzando valores normales con dosis relativamente bajas y de administración única matinal por debajo de los 30 mg. diarios y de dos veces al día por encima de este nivel de dosificación para evitar la variación diurna excesiva de la presión arterial. La dosis promedio diaria del minoxidil ( $25 \pm 20$  mg) se logró paulatinamente dentro de los primeros cinco meses y las dosis promedio de las drogas asociadas (propranolol,  $140 \pm 60$  mg; furosemida,  $80 \pm 40$  mg) se alcanzaron durante el primer mes de tratamiento, manteniendo constante su nivel durante el resto del estudio. Este hecho es particularmente importante en relación a la simplificación de los esquemas terapéuticos tanto en lo referente al número de fármacos necesarios como a las dosis requeridas de cada uno de ellos, según ya se ha descrito (14,15), aspecto de gran importancia cuando se prescriben drogas de por vida.

Además del efecto antihipertensor muy significativo, el tratamiento con la triple asociación empleado en este estudio fue benéfico por disminuir o controlar muchas de las condiciones clínicas asociadas: ej. de 7 pacientes que tenían I.C.C. al ingreso, sólo uno la tenía al final de la observación; y de las 5 pacientes con encefalopatía inicial, solamente una la padecía al final (Tabla 7). Las modificaciones del fondo de ojo y de los parámetros de hipertrofia ventricular izquierda, no pudieron ser

Tabla 7. Modificaciones del estado clínico.

	Inicial		Final	
	n	%	n	%
Ins. Cardíaca Congestiva	7	17,0	1	2,43
Encefalopatía Hipertensiva	5	12,2	1	2,43
Angor Pectoris	3	7,3	2	4,8

evaluados satisfactoriamente en este estudio, ya que quizás por su corta duración no se observaron variaciones significativas.

En cuanto a efectos secundarios de la asociación terapéutica utilizada, la hipertricosis fue el más frecuente, como se informa en la literatura (14) conjuntamente con la retención hídrica, la cual motivó el abandono del tratamiento en 2 casos. Sin embargo, si consideramos la severidad y el número de los efectos colaterales atribuibles a la medicación, comparando los existentes al comienzo causados por la terapia previa, con los presentes al final del tratamiento con Minoxidil, encontramos una disminución significativa durante el tratamiento con esta droga ( $p < 0.01$ ) y su asociación al bloqueador beta y diurético, evaluando los efectos a nivel de diversos sistemas (Figura 2). Debe destacarse, además, la constancia de los controles de laboratorio en los pacientes que no estaban en diálisis por insuficiencia renal.

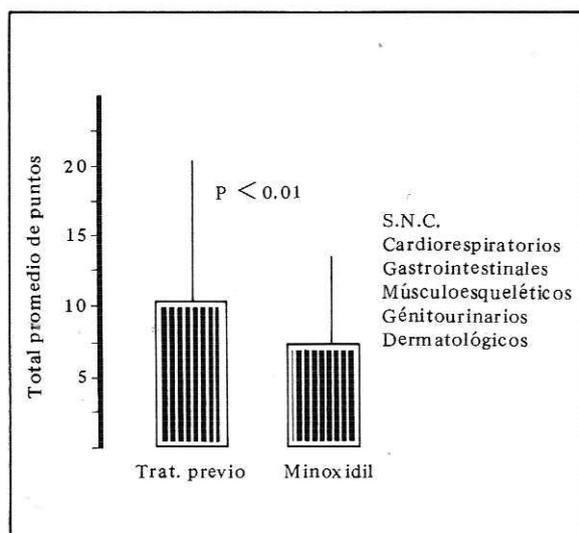


Figura 2. Comparación de los efectos colaterales.

En conclusión, los pacientes que terminaron el estudio mostraron un mejor control de su tensión arterial, mejoría de su estado clínico y número menor de efectos secundarios, que con la terapia previa. La asociación medicamentosa de Minoxidil con un inhibidor adrenérgico y con un diurético de asa, fue superior

a otras combinaciones de droga en controlar las cifras tensionales y en disminuir las manifestaciones clínicas asociadas, en este grupo de pacientes con hipertensión severa de difícil manejo. Aunque induce algunos efectos secundarios como hipertricosis y retención hídrica, la evaluación riesgo vs. beneficio fue muy favorable en este estudio.

#### SUMMARY

This is an open, non-comparative multicentric study designed to evaluate the anti-hypertensive efficacy, tolerance and safety of minoxidil in patients with severe and/or refractory arterial hypertension. Fifty four patients, previously treated with other medications, were given increasing doses of minoxidil together with a diuretic and a beta-blocker. The starting dose of minoxidil was 5 mg QD which was progressively increased to a mean dosage of  $25 \pm 20$  mg QD. The commonest used beta-blocker and diuretic were propranolol  $140 \pm 60$  mg QD and furosemide  $80 \pm 40$  mg QD respectively. The initial blood pressure was  $189 \pm 36$  over  $122 \pm 16$  mmHg; after 6 months of treatment it was  $151 \pm 22$  over  $92 \pm 12$  mm Hg ( $p < 0.001$ ). Among the 42 patients that ended the study the following minor side effects were seen: hypertrichosis, edema and eyelid puffiness. Twelve patients did not finish the study, 7 of them because of major adverse reactions; there were 2 cardiovascular deaths unrelated to the medication. Based upon these results the authors conclude that: 1) Minoxidil is effective for treating severe and/or refractory arterial hypertension; and 2) Despite its adverse reactions and side effects, such as hypertrichosis and edema, the risk: benefit ratio was favourable.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.-McGEE D, GORDON T. The results of the Framingham study applied to four other US. based epidemiologic studies of cardiovascular disease. En: The Framingham Study: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Washington DC: US Dept. of Health, Education and Welfare publication No. (NIH) 76-1083: 1976: Section 31.
- 2.-GORDON T, KANNEL WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs: The Framingham study. JAMA 22 1: 661, 1972.
- 3.-ROBERTS WC. The hypertensive diseases. Evidence that systemic hypertension is a greater risk factor to

- the development of other cardiovascular diseases than previously suspected. *Am J Med* 1975; 59: 523.
- 4.- KINCAID SMITH P, McMICHAEL J, MURPHY EA. The clinical course and pathology of hypertension with papilledema (malignant hypertension). *Quart J Med* 1958; 27: 117.
  - 5.- Editorial: Refractory hypertension. *Lancet* 1973; 1: 486.
  - 6.- WEIDMANN P, MAXWELL MH. Hypertension. En: MASSRY, SELLERS, ed. *Clinical aspects of uremia and dialysis*. Springfield: Charles C. Thomas Publ.; 1976: 110-145.
  - 7.- DUCHARME DW, FREYBURGER WA, GRAHAM BE, CARLSON RG. Pharmacologic properties of Minoxidil: a new hypotensive agent. *J Pharmac Exp Ther* 1973, 184: 662.
  - 8.- PLUSS RG, OREUTT J, CHIDSEY CA. Tissue distribution and hypotensive effects of Minoxidil in normotensive rats. *J Lab Clin Med* 1972; 79: 639.
  - 9.- GILMORE E, WEIL J, CHIDSEY C. Treatment of essential hypertension with a new vasodilator in combination with beta-adrenergic blockade. *New Engl J Med* 1970; 282: 521.
  - 10.- KLOTMAN PE, GRIM CE, WEINBERGER MH, JUDSON WE. The effects of Minoxidil on pulmonary and systemic hemodynamics in hypertensive man. *Circulation* 1977; 55: 394.
  - 11.- CHIDSEY CA. Clinical and pharmacokinetic studies of Minoxidil, a new antihypertensive agent. *Clin Sci Mol Med* 1973; 45: 171.
  - 12.- GOTTLIEB TB THOMAS RC, CHIDSEY CA. Pharmacokinetic studies of Minoxidil. *Clin Pharmac Ther* 1972; 13: 436.
  - 13.- LOWENTHAL DT, AFFRIME MB. Pharmacology and pharmacokinetics of Minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; 2 (Suppl 2): 593.
  - 14.- ISLES C, STRACHAN RW. Advantage of treatment of hypertension with Minoxidil. *Scot Med J* 1980; 25: 99.
  - 15.- PETTINGER WA. Minoxidil and the treatment of severe hypertension. *New Engl J Med* 1980; 303: 922.