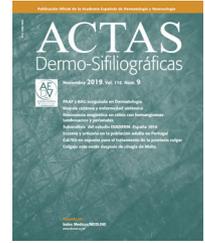




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

[Artículo traducido] Seguridad de minoxidil oral a dosis bajas en pacientes con hipertensión o arritmias: estudio multicéntrico de 264 pacientes



J. Jimenez-Cauhe^{a,b}, R. Pirmez^c, P. Müller-Ramos^d, D.F. Melo^e, D. Ortega-Quijano^{a,b}, O.M. Moreno-Arrones^{a,b}, D. Saceda-Corralo^{a,b,*}, R. Gil-Redondo^{b,f}, A. Hermosa-Gelbard^{a,b}, B. Dias-Sanabria^g, D. Restom^c, M.L. Porriño-Bustamante^b, C. Pindado-Ortega^{a,b}, E. Berna-Rico^a, D. Fernandez-Nieto^{a,b}, M. Ramos^h, P. Jaen-Olasolo^{a,b} y S. Vaño-Galvan^{a,b}

^a Dermatology Department, Hospital Universitario Ramon y Cajal, IRYCIS, Universidad de Alcala, Spain

^b Trichology Unit, Grupo de Dermatología Pedro Jaen, Madrid, Spain

^c Instituto de Dermatología Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^d Universidade Estadual Paulista – UNESP, Botucatu, São Paulo, Brazil

^e Dermatology Department, University of State of Rio de Janeiro (UERJ), Spain

^f Dermatology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

^g Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil

^h Cardiology Department, Hospital Universitario de la Cruz Roja San Jose y Santa Adela, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, Spain

Recibido el 23 de junio de 2023; aceptado el 20 de julio de 2023

Disponible en Internet el 3 de noviembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Alopecia androgénica;
Hipotensión;
Hipertensión arterial;
Presión arterial;
Alopecia;
Arritmia;
Cardiopatía

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los efectos adversos sistémicos son una de las principales limitaciones del uso de minoxidil oral a dosis bajas (MODB), especialmente en pacientes con hipertensión arterial o arritmias. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de MODB en estos pacientes.

Material y método: Estudio retrospectivo multicéntrico con pacientes con antecedentes de hipertensión o arritmias tratados con MODB para cualquier tipo de alopecia.

Resultados: Se incluyó un total de 254 pacientes con hipertensión (176 mujeres [69,3%] y 78 hombres [30,7%]) con una edad media de 56,9 años (rango 19 – 82). La dosis de MODB se incrementó gradualmente en 128 pacientes, obteniendo un total de 382 dosis analizadas. Los

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.019>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: d.saceda@gmail.com (D. Saceda-Corralo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.033>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

sujetos estaban tomando de media 1,45 fármacos antihipertensivos (rango 0 – 5). Se detectaron EA sistémicos en 26 casos (6,8%), incluyendo mareo (3,1%), retención de líquidos (2,6%), malestar general (0,8%), taquicardia (0,8%) y cefalea (0,5%), requiriendo suspensión del MODB en seis casos (1,5%). Los pacientes en tratamiento con doxazosina ($p < 0,001$) o con tres o más antihipertensivos ($p = 0,012$) presentaron mayor riesgo de suspensión de MODB.

Conclusión: El tratamiento con MODB mostró un perfil de seguridad favorable en pacientes con hipertensión o arritmias, similar al de la población general.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Androgenetic alopecia;
Hypotension;
Arterial hypertension;
Blood pressure;
Hair loss;
Arrhythmia;
Heart disease

Safety of Low-Dose Oral Minoxidil in Patients With Hypertension and Arrhythmia: A Multicenter Study of 264 Patients

Abstract

Background and objective: Systemic adverse effects (AE) are a major concern of low-dose oral minoxidil (LDM) treatment, especially in patients with arterial hypertension or arrhythmia. The objective of this study was to evaluate the safety of LDM in patients with hypertension or arrhythmia.

Patients and methods: Retrospective multicenter study of patients with hypertension or arrhythmia treated with LDM for any type of alopecia.

Results: A total of 254 patients with hypertension [176 women (69.3%) and 78 men (30.7%)] with a mean age of 56.9 years (range 19–82) were included. From them, the dose of LDM was titrated in 128 patients, allowing the analysis of 382 doses. Patients were receiving a mean of 1.45 (range 0–5) antihypertensive drugs. Systemic AE were detected in 26 cases (6.8%) and included lightheadedness (3.1%), fluid retention (2.6%), general malaise (0.8%), tachycardia (0.8%) and headache (0.5%), leading to LDM discontinuation in 6 cases (1.5%). Prior treatment with doxazosin ($P < 0.001$), or with three or more antihypertensive drugs ($P = 0.012$) was associated with a higher risk of discontinuation of LDM.

Conclusions: LDM treatment showed a favorable safety profile in patients with hypertension or arrhythmia, similar to general population.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El minoxidil es un vasodilatador arteriolar aprobado en la década de 1970 como tratamiento de la hipertensión refractaria grave, con una dosis estándar que oscilan entre 10 y 40 mg diarios (hasta 100 mg/día)¹. En los últimos años, el minoxidil oral a dosis bajas (MODB) se ha utilizado cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de distintos tipos de alopecia, teniendo el respaldo de numerosos estudios que describen su eficacia y su perfil de seguridad favorable^{2,3}. Uno de los estudios más amplios describió exhaustivamente la frecuencia y cronología de los efectos adversos (EA) del tratamiento con MODB en 1404 pacientes⁴. La hipertriosis es un EA bien conocido y el más frecuente de MODB y se presentará en aproximadamente el 15% de los pacientes^{4,5}. Aunque son infrecuentes, pueden producirse EA sistémicos que, en una minoría de pacientes, conducen a la interrupción del tratamiento con MODB. La mayoría de los EA sistémicos están relacionados con el efecto cardiovascular y hemodinámico del minoxidil, incluyendo la presencia de mareos (vértigo, hipotensión postural), retención de líquidos (edema de miembros inferiores o facial), taquicardia (palpitaciones), alteraciones del electrocardiograma (principalmente en la onda T), cefalea, insomnio, pesadillas o aumento del apetito^{1,4,6,7}. Estos EA son generalmente bien

tolerados y se resuelven tras la interrupción o el ajuste de la dosis del MODB. Se han notificado EA graves con dosis altas de minoxidil oral cuando se utiliza para la hipertensión grave o debido a errores de composición en el tratamiento de la caída del cabello, incluyendo síncope hipotensor, pericarditis, derrame pericárdico o infarto de miocardio^{1,8}.

Los EA sistémicos representan la principal preocupación del tratamiento con MODB en la población general con pérdida de cabello, que en su mayoría son adultos sanos de mediana edad. Teniendo en cuenta que el MODB se utiliza como un tratamiento que está fuera de ficha técnica, estos problemas de seguridad adquieren mayor importancia cuando se prescribe en situaciones especiales, como pacientes con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) o arritmia. Aún se desconoce si el MODB podría potenciar el efecto hipotensor de otros fármacos antihipertensivos o aumentar el riesgo de EA sistémicos en estos pacientes.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad del MODB en el tratamiento de la caída del cabello en pacientes con HTA o arritmia.

Métodos

Este estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y multicéntrico incluyó pacientes adultos con antecedentes personales

de HTA o arritmia que estaban en tratamiento con MODB para la pérdida de cabello de cualquier causa durante al menos un mes; los pacientes se incluyeron a partir de cinco centros de Brasil y España, desde enero de 2018 hasta abril de 2022. La duración mínima del tratamiento de un mes se estableció teniendo en cuenta la cronología de los EA de MODB previamente descrita⁴. Los datos epidemiológicos, médicos y de seguridad se recogieron de los registros médicos de los pacientes, incluidos los tratamientos previos para la HTA, los EA y la necesidad de retirar o ajustar la dosis de MODB o los tratamientos antihipertensivos. En algunos pacientes, la dosis de MODB se tituló en función de la respuesta y la tolerabilidad, y los parámetros anteriores se analizaron para cada dosis.

El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics (Versión 25.0: IBM Corp., 2017). Las variables continuas se expresaron como media (rango). Se utilizó la regresión logística para identificar las variables asociadas con un mayor riesgo de EA sistémicos, suspensión o ajuste de los tratamientos con MODB o antihipertensivos, que se consideraron estadísticamente significativas si el valor P era $< 0,05$.

Resultados

Hipertensión

Se incluyeron 254 pacientes [176 mujeres (69,3%) y 78 hombres (30,7%)] con una edad media de 56,9 años (rango 19-82). De ellos, se tituló la dosis de MODB en varias dosis incrementándolas según la tolerancia en 82 pacientes (32,2%), lo que permitió analizar 382 dosis diferentes. La dosis media de MODB fue de 1,59 mg (rango 0,2-10) y la duración media fue de 10,9 meses (1-51). El MODB fue la única terapia sistémica para la caída del cabello en 124 pacientes (48,8%). En los pacientes restantes, el fármaco concomitante más frecuente fue la dutasterida oral. La indicación más frecuente para el tratamiento con MODB fue la alopecia androgenética (68,9%), seguida de la alopecia frontal fibrosante (10,2%), el efluvio telógeno (4,3%), el liquen plano pilar (3,5%), la alopecia fibrosante en patrón de distribución (3,1%), la alopecia areata (2,4%) y otros tipos de alopecia menos frecuentes.

Antes del tratamiento con MODB, los pacientes recibían una media de 1,4 fármacos antihipertensivos (rango 0-5). Sólo 5 pacientes (1,3%) no recibían tratamiento para la HTA. La clase de fármacos más frecuente fueron los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en 190 pacientes (49,7%), seguidos de las tiazidas (28,5%), los beta-bloqueantes (28%) y otros (tabla 1).

Se detectaron EA en 71 pacientes (27,9%) con 84 dosis (21,9%). El EA más frecuente fue la hipertriosis en 49 pacientes (19,2%) con 61 dosis (15,9%), dado que 7 pacientes (2,7%) desarrollaron hipertriosis con varias dosis. Se identificaron EA sistémicos en 23 pacientes (9%) con 26 dosis (6,8%) y entre estos se incluyeron los mareos ($n = 12$; 3,1%), la retención de líquidos ($n = 10$; 2,6%), el malestar general ($n = 3$; 0,8%), taquicardia ($n = 3$; 0,8%) y cefalea ($n = 2$; 0,5%). Cinco pacientes (1,9%) desarrollaron más de un EA: hipertriosis más mareo ($n = 2$), hipertriosis más taquicardia ($n = 1$), mareo más malestar general ($n = 1$), y mareo más males-

tar general más retención de líquidos ($n = 1$, que requirió la interrupción del MODB).

Todos los EA mejoraron con el ajuste de la dosis o la interrupción del fármaco, y no se observaron EA potencialmente mortales. La dosis de MODB se redujo en 14 casos (3,6%), de los cuales 8 se debieron a EA sistémicos y 6 a hipertriosis. Fue necesario interrumpir el tratamiento con MODB en 6 casos (1,5%) debido a una intensa caída del cabello ($n = 1$), retención de líquidos ($n = 1$), mareos ($n = 1$), mareos más malestar general ($n = 1$), mareo, malestar general más retención de líquidos ($n = 1$), y taquicardia más hipertriosis ($n = 1$; este paciente interrumpió el MODB por taquicardia, luego reinició el tratamiento sin EA sistémicos, y volvió a interrumpirlo al cabo de 1 año por hipertriosis).

El EA más frecuente que condujo al ajuste o la retirada de la MODB fue el mareo ($n = 7$; $P < 0,001$). La hipertriosis se asoció con un mayor riesgo de ajuste de la dosis ($P = 0,003$), pero no con la interrupción ($P = 0,65$). La edad, el sexo y la dosis de MODB no se asociaron con el riesgo de EA sistémicos ni con el ajuste de MODB. Otros factores asociados con el ajuste y la retirada de MODB se muestran en la tabla 1.

Los pacientes que recibían 3 o más fármacos antihipertensivos tenían mayor riesgo de desarrollar más de 1 EA ($P < 0,001$), mareo ($P < 0,001$), malestar general ($P < 0,001$) y de requerir la interrupción del MODB ($P = 0,012$). Asimismo, el tratamiento previo con doxazosina se asoció a un mayor riesgo de mareo ($P < 0,001$), malestar general ($P < 0,001$), retención de líquidos ($P = 0,01$) y necesidad tanto de ajustar la dosis ($P = 0,006$) como de retirar el MODB ($P < 0,001$).

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, sólo dos pacientes (0,7%) requirieron un ajuste o la interrupción de su tratamiento previo. Una mujer de 67 años tratada con minoxidil 0,5 mg y espironolactona 50 mg diarios, desarrolló hipotensión sintomática cuatro días después de cambiar de ramipril a olmesartán (por su médico de cabecera). Se suspendió el olmesartán y se controló la HTA con minoxidil y espironolactona. La otra paciente era una mujer de 71 años cuyo tratamiento previo con losartán se suspendió debido al buen control de su HTA con minoxidil 2,5 mg diarios. El resto de pacientes no refirieron cambios o alteraciones de su HTA durante el tratamiento con MODB.

Arritmia

Se incluyeron un total de 10 pacientes (8 mujeres y 2 hombres) con una mediana de edad de 61 años (rango 37-74). De ellos, se tituló la dosis de MODB en tres pacientes, lo que permitió analizar 15 dosis. La mediana de la dosis de MODB fue de 0,75 mg (rango 0,25-5) y la mediana de la duración fue de 5 meses (rango 1-11). La indicación más frecuente para el tratamiento con MODB fue la alopecia androgenética ($n = 6$), seguida del efluvio telógeno crónico ($n = 2$), y la alopecia frontal fibrosante ($n = 2$). Nueve pacientes tenían antecedentes personales de arritmia, entre ellas, extrasístole supraventricular ($n = 3$), fibrilación auricular ($n = 1$), taquicardia sinusal ($n = 1$), síncope cardíaco ($n = 1$) y arritmia desconocida ($n = 3$, faltaban datos). De ellos, cuatro pacientes estaban bajo tratamiento médico con betabloqueantes ($n = 3$) o amiodarona ($n = 1$), dos pacientes se habían sometido a una ablación cardíaca, un paciente tenía un marcapasos y dos pacientes no recibían ningún tra-

Tabla 1 Descripción de la cohorte de pacientes con hipertensión tratados con minoxidil oral a dosis bajas (MODB) y de los subgrupos que requirieron ajuste de dosis y suspensión de MODB

	N	Requiere ajuste de dosis	Valor de p	Requiere la interrupción	Valor de p
Total^a	382	14/382 (3.6%)		6/382 (1.5%)	
Sexo			0.367		0.352
Mujer	277 (72.5%)	12/277		3/277	
Hombre	105 (27.5%)	2/105		3/105	
Edad, media (rango), años	56.9 (19–82)	58.79 years (45–70)	0.64	61.33 years (49–70)	0.24
Minoxidil (MODB)					
Dosis, media (rango), mg	1.59 (0.2–10)	1.46 mg (0.42–5)	0.92	2.29 mg (0.5–5)	0.13
Duración, media (rango), meses	10.9 (1–51)	3.7 (1–7)	0.51	5.5 (1–12)	0.14
MODB en combinación	353 (92.4%)	13/353	0.94	5/353	0.39
MODB en monoterapia	187 (49%)	8/187	0.53	3/187	0.95
Efectos Adversos (EA)	84 (21.9%)	14/84	<0.001	6/84	<0.001
>1 EA	7 (1.8%)	2/7	0.024	3/7	<0.001
Hipertriosis	61 (15.9%)	6/61	0.003	1/61 ^b	0.651
Caída intensa	1 (0.2%)			1/1	
EA Sistémicos	26 (6.8%)	8/26	<0.001	5/26	<0.001
Mareo	12 (3.1%)	4/12	<0.001	3/12	<0.001
Retención de líquidos	10 (2.6%)	1/10	0.315	2/10	0.009
Malestar general	3 (0.8%)	1/3	0.106	2/3	0.001
Taquicardia	3 (0.8%)	2/3	0.004	1/3 ^b	0.047
Cefalea	2 (0.5%)	1/2	0.07	0/2	
Fármaco antihipertensivo, número medio (rango)	1.45 (0–5)	1.79 (1–5)	0.14	1.83 (1–3)	0.20
0 fármacos	5 (1.3%)	0/5	0.66	0/5	0.77
1 fármaco	225 (58.9%)	7/225	0.45	3/225	0.62
2 fármacos	125 (32.7%)	5/125	0.54	1/125	0.69
3 o más fármacos	27 (7.1%)	2/27	0.29	2/27	0.012
ARBs	190 (49.7%)	5/190	0.41	4/190	0.44
Tiazidas	109 (28.5%)	5/109	0.36	2/109	0.54
Betabloqueantes	107 (28%)	7/107	0.06	1/107	0.46
Inhibidores ECA	75 (19.6%)	2/75	0.45	1/75	0.66
Bloqueadores de canales de Ca	63 (16.4%)	2/63	0.58	1/63	0.66
Espironolactona	25 (6.5%)	2/25	0.23	0/25	0.51
Hidralazina	6 (1.4%)	1/6	0.08	0/6	0.75
Doxazosina	3 (0.7%)	1/3	0.006	2/3	<0.001

ECA: enzima convertidora de angiotensina; EA: efectos adversos; BRA: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; MODB: minoxidil oral en dosis bajas; El valor de p se considera estadísticamente significativo si <0,05 (negrita).

^a La suma de los porcentajes de cada efecto adverso y tipo de fármacos antihipertensivos puede no ser del 100% porque algunos pacientes desarrollaron más de 1 efecto adverso o fueron tratados con más de 1 fármaco.

^b Un paciente requirió suspender el tratamiento debido a una taquicardia. El MODB se reinició con buena tolerancia, pero se suspendió nuevamente después de 1 año debido a la hipertriosis.

tamiento. El paciente restante tenía una válvula aórtica mecánica debido a un aneurisma aórtico reparado por el procedimiento de Bentall. De estos 10 pacientes, en cinco de ellos se realizó una consulta con el cardiólogo antes de iniciar el tratamiento con MODB.

Sólo se notificaron EA sistémicos en un paciente con extrasístole supraventricular en tratamiento con carvedilol que desarrolló edema periorbitario y de pies con MODB 1 mg, que se resolvió tras ajustar la dosis a 0,25 mg. Ningún paciente notificó palpitaciones, empeoramiento de su arritmia previa ni ningún otro EA cardiológico, y ninguno de ellos requirió una modificación de su tratamiento médico previo.

Discusión

Hasta donde sabemos, éste representa el primer estudio sobre la seguridad del MODB en pacientes con HTA o arritmia. Numerosos estudios han demostrado su perfil de seguridad favorable en población general^{2–4,6} y estudios recientes han investigado el uso de MODB en situaciones especiales como en la población pediátrica⁹, adolescente¹⁰ y anciana¹¹, pero hay escasos datos de su uso en pacientes con HTA o arritmia. La prevalencia global de HTA en adultos es del 34%¹², por lo que parece importante ampliar el conocimiento sobre

Tabla 2 Descripción de la frecuencia de los efectos adversos y de la interrupción de las dosis bajas de minoxidil oral (MODB) encontrados en pacientes hipertensos (estudio actual) y en población general (estudio de Vaño-Galván)

	Estudio actual	2021, Vaño-Galvan et al.
<i>Dosis, n</i>	382	2469
<i>Edad, media</i>	56.9 años (19–82)	43 años (8–86)
<i>Dosis de MODB, media</i>	1.59 mg (0.2–10)	1.63 mg (0.03–15)
<i>Efectos Adversos</i>	21.9%	20.6%
Hipertriosis	15.9%	15.1%
EA sistémicos	6.8%	5.5%
Mareo	3.1%	1.7%
Retención de líquidos (periorbital o tobillos)	2.6%	1.6%
Taquicardia	0.8%	0.9%
Malestar general	0.8%	–
Cefalea	0.5%	0.4%
Más de 1 EA	1.9%	0.9%
<i>Suspensión de MODB</i>	1.5%	1.7%
Hipertriosis	0.2%	0.5%
Caída de pelo intensa	0.2%	0.08%
EA sistémicos	1.3%	1.2%

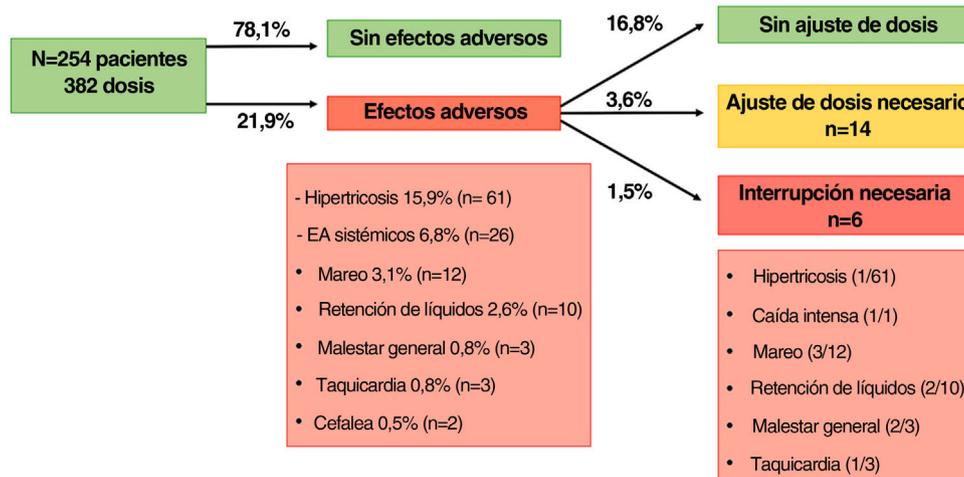


Figura 1 Diagrama de flujo que describe el tipo y la frecuencia de los efectos adversos, el ajuste de la dosis y la interrupción del tratamiento con MODB en pacientes hipertensos.* La suma de las frecuencias individuales puede diferir de la frecuencia total porque algunos pacientes desarrollaron más de un efecto adverso.

el manejo y los aspectos de seguridad del tratamiento con el MODB en estos pacientes.

En nuestra cohorte de pacientes hipertensos tratados con el MODB, la frecuencia global y el tipo de EA fueron consistentes con los encontrados en estudios recientes²⁻⁴. Se detectaron EA en el 21,9% de los casos, y la hipertriosis fue el más frecuente (15,9%), de forma similar a los datos encontrados por Vaño-Galván et al⁴. Sin embargo, encontramos una mayor frecuencia de EA cardiovasculares (mareo y retención de líquidos), y más pacientes que presentaron más de 1 EA (tabla 2).

El mareo y la taquicardia se asociaron significativamente con un mayor riesgo tanto de ajuste como de suspensión del MODB (tabla 1). La hipertriosis se asoció al ajuste de dosis pero no a la suspensión, lo que apoya que este EA suele ser bien tolerado. Los pacientes tratados con tres o

más fármacos antihipertensivos presentaron un mayor riesgo de mareo y de suspensión del MODB. Entre todos los fármacos antihipertensivos, la doxazosina provocó un mayor riesgo de mareo, retención de líquidos y suspensión del MODB. Esto podría explicarse por el hecho de que la doxazosina es un bloqueante alfaadrenérgico que también provoca vasodilatación arteriolar¹³, lo que podría producir un efecto sinérgico con el minoxidil. Aunque podría ser plausible que otros vasodilatadores, como la hidralazina o los antagonistas del calcio, aumentaran este efecto sinérgico con el minoxidil, no encontramos una asociación estadísticamente significativa.

El mareo (también denominado vértigo o hipotensión postural) fue el EA sistémico más frecuente y la causa más común tanto de ajuste como de interrupción del MODB (fig. 1). En general fue leve y se notificó con mayor

Recomendaciones generales	
<ul style="list-style-type: none"> • La mayoría de los pacientes en tratamiento para la hipertensión pueden iniciar MODB sin derivación previa al cardiólogo • Comprobar minuciosamente los antecedentes personales y la medicación actual del paciente • Considerar la toma de MODB al acostarse (menor riesgo de hipotensión postural y taquicardia) • Si el paciente desarrolla EA, asegurarse de que el preparado de MODB tiene la dosis correcta • Considerar empezar con dosis más bajas (0,25-0,5 mg en mujeres y 1,25-2,5 mg en hombres) y aumentar según tolerabilidad, hasta un máximo de 5 mg al día. 	
Precauciones especiales	Recomendaciones
Antecedentes personales de: <ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión postural, síncope, hipertensión no controlada o arritmia. • Combinación de 3 o más fármacos antihipertensivos. • Tratamiento con Doxazosina 	Considerar <ul style="list-style-type: none"> • Automedición de la presión arterial en los primeros días de la toma de MODB • Realizar electrocardiograma basal • Consultar con el cardiólogo ^a
MODB no recomendado ^b	Recomendaciones:
Antecedentes personales de mayor riesgo de: <ul style="list-style-type: none"> • Infarto de miocardio (enfermedad coronaria) ^c • Insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección reducida • Enfermedad valvular grave • Trastornos pericárdicos recientes • Enfermedad renal avanzada 	Considerar seriamente: <ul style="list-style-type: none"> • Consultar con el cardiólogo

Figura 2 Recomendaciones para el manejo de la terapia con MODB en pacientes con hipertensión o arritmia (basadas en la experiencia clínica de los autores y los resultados de este estudio). ^a Comentario del cardiólogo: el dermatólogo puede considerar disminuir la dosis o cambiar la hora de ingesta del medicamento antihipertensivo anterior si el paciente desarrolla mareos. ^b Contraindicaciones según la monografía del producto minoxidil. ^c Comentario del cardiólogo: El MODB podría utilizarse después de un infarto de miocardio sólo una vez que se haya alcanzado un estado estable después del infarto (12 meses después). No usar si se trata de angina no revascularizada/evento isquémico.

frecuencia en verano y por la mañana. No hubo casos de hipotensión grave ni de alteración del control de la presión arterial (PA). A este respecto, dos estudios recientes investigaron la variación de la PA en pacientes varones tratados con 5 mg de MODB mediante monitorización ambulatoria de la PA durante 24 h. Encontraron una ligera reducción de la PA en las 2 h posteriores a la toma de MODB ¹⁴ y en la semana ²⁴. Pocos estudios adicionales han evaluado la PA durante el tratamiento con MODB a dosis entre 0,45 y 5 mg, obteniendo resultados similares ^{15–17}. Esto concuerda con estudios de los años setenta con minoxidil de 2,5 mg, 5 mg y 10 mg que encontraron un efecto hipotensor mínimo o nulo en pacientes normotensos ¹⁸.

La retención de líquidos (principalmente edema de pies; sólo 2 casos de edema facial) se detectó en nuestro estudio en el 2,6% de los pacientes, lo que supone una frecuencia ligeramente superior a la de estudios previos en población general ^{3,4}, pero muy inferior al tratamiento con dosis estándar (7%) ¹. No encontramos una frecuencia inferior en los pacientes que tomaban diuréticos como antihipertensivos (tiazidas o espironolactona).

La taquicardia solo se detectó en el 0,8% de los pacientes con hipertensión arterial, requiriendo todos ellos ajuste o suspensión del MODB. La taquicardia es el resultado de una activación simpática refleja inducida por el efecto vasodilatador del minoxidil oral, y tradicionalmente se describe como un EA frecuente con la dosis estándar ¹. Sin embargo, los estudios con el MODB han demostrado que las palpitations son bastante infrecuentes y transitorias, apareciendo generalmente dentro de las primeras tomas del MODB ^{4,7,15,17}.

Los cambios en el electrocardiograma son otro EA común con la dosis estándar de minoxidil, presentando cambios en la dirección y en la magnitud de las ondas T hasta en el 60% de los pacientes, debido principalmente a un mecanismo de robo coronario asociado a la reducción de la presión arterial en las arterias coronarias. Son asintomáticas y suelen desaparecer a pesar de la continuación del tratamiento ¹. Solo en pocos estudios se han realizado electrocardiogramas en pacientes con MODB. Un estudio realizado en Tailandia encontró cambios asintomáticos en la onda T en el 10-20% de los pacientes (inversión de la onda T no isquémica en una

derivación)¹⁵. Sanabria et al. encontraron un aumento no significativo en la aparición de extrasístole supraventricular y ventricular después de 24 semanas de tratamiento con 5 mg del MODB, sin alteraciones notables en la repolarización ventricular en la monitorización Holter de 24 h⁷.

De manera interesante, en esta cohorte de pacientes con arritmia, ningún paciente informó palpitaciones o empeoramiento de su enfermedad previa. A estos pacientes no se les realizó un electrocardiograma de rutina, pero cinco de ellos fueron remitidos a su cardiólogo, quien aprobó el tratamiento con MODB. Sin embargo, se debe extremar la precaución en pacientes con enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca crónica, ya que la taquicardia puede limitar la oxigenación del miocardio (fig. 2).

De manera consistente con aquellos estudios previos de MODB, no se detectó ningún EA cardiovascular grave, como la presencia de síncope, cardiopatía isquémica, pericarditis o derrame pericárdico. Estos EA se describieron con dosis estándar de minoxidil, pero ocurrieron principalmente en pacientes con enfermedades de base como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad renal avanzada o insuficiencia cardíaca congestiva, y son extremadamente raros con el MODB^{19,20}.

Basándonos en nuestros resultados, la experiencia clínica de los autores en el tratamiento del MODB y la colaboración de un cardiólogo en este estudio (MR), la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento para la HTA pueden iniciar MODB sin necesidad de derivación previa al cardiólogo. Sin embargo, sugerimos algunas recomendaciones para el manejo de la terapia MODB en pacientes con HTA o arritmia (fig. 2).

Las limitaciones de este estudio fueron el diseño retrospectivo, la ausencia de un grupo control y la ausencia de la medición objetiva de la presión arterial y la realización de ECG.

En conclusión, el tratamiento con el MODB demostró un perfil de seguridad favorable en pacientes con HTA o arritmia, similar al de la población general. Los EA sistémicos más frecuentes fueron el mareo y la retención de líquidos, que mejoraron tras el ajuste o la retirada del MODB. La combinación de MODB con 3 o más fármacos antihipertensivos o con doxazosina se asoció con un mayor riesgo de estos EA sistémicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Loniten (Minoxidil Tablets USP). Kirkland, Quebec: Pharmacia & Upjohn Company LLC, Pfizer Canada Inc; 2013. Published online 2013.
2. Randolph M, Tosti A. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol*. Published online July 1. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1009>.
3. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Morreno-Arrones O, Ortega-Quijano D, Fernandez-Nieto D, et al. Safety of low-dose oral minoxidil treatment for hair loss. A systematic review and pooled-analysis of

- individual patient data. *Dermatol Ther*. 2020;33:e14106, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14106>.
4. Vañó-Galván S, Pirmez R, Hermosa-Gelbard A, Morreno-Arrones O, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, et al. Safety of low-dose oral minoxidil for hair loss: A multicenter study of 1404 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1644–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.02.054>.
 5. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Rodrigues-Barata R, Hermosa-Gelbard A, Morreno-Arrones O, Gil-Redondo R, et al. Characterization and management of hypertrichosis induced by low-dose oral minoxidil in the treatment of hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:222–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.124>.
 6. Sanabria B, Vanzela T, de N, Miot HA, Müller Ramos P. Adverse effects of low-dose oral minoxidil for androgenetic alopecia in 435 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1175–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.035>.
 7. Sanabria BD, Palmegiani E, Seron AF, Perdomo YC, Miot HA, Müller Ramos P. Prospective cardiovascular evaluation with 24-hour Holter and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in men using 5-mg oral minoxidil for androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. Published online May 18. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.05.026>. S0190-9622(22)00821-0.
 8. Moreno-Arrones OM, Rodrigues-Barata R, Morales C, Imbernon-Moya A, Saceda-Corralo D, Matji A, et al. Serious Adverse effects From Compounding Errors With Low-Dose Oral Minoxidil for Alopecia Treatment. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:7725–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.03.004>.
 9. Nicolas-Ruanes B, Moreno-Arrones OM, Saceda-Corralo D, Hermosa-Gelbard A, Rodrigues-Barata R, Gil-Redondo R, et al. Low-dose oral minoxidil for treatment of androgenetic alopecia and telogen effluvium in a pediatric population: A descriptive study. *J Am Acad Dermatol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.04.030>. S0190-9622(22)00696-X.
 10. John JM, Sinclair R. Safety and tolerability of low-dose oral minoxidil in adolescents: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.1195>. S0190-9622(22)02245-9.
 11. Vega-Diez D, Gonzalez-Canete M, Rodriguez-Villa Lario A, Gómez-Zubiaur A. Perfil de seguridad y efectos adversos de minoxidil oral a dosis bajas en los pacientes mayores de 60 años. Poster presentation at AEDV Annual Congress. 2022.
 12. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957–80, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1).
 13. Kim J, Nguyen H. Doxazosin. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed July 24, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557459/>.
 14. Jimenez-Cauhe J, Saceda-Corralo D, Hermosa-Gelbard A, Morreno-Arrones O, Pindado-Ortega C, Berna-Rico E, et al. Before-after study with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring after the first dose of 5 mg oral minoxidil. *J Am Acad Dermatol*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.1205>. Epub ahead of print. S0190-9622(22)02536-1.
 15. Panchaprateep R, Lueangarun S. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia: An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:1345–57, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-020-00448-x>.
 16. Ramos PM, Sinclair RD, Kasprzak M, Miot HA. Minoxidil 1 mg Orally versus Minoxidil 5% Solution Topically for the Treatment of Female Pattern Hair Loss: A Randomized Clinical

- Trial. *J Am Acad Dermatol*. Published online August 29, 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.060>.
17. Sinclair R, Trindade de Carvalho L, Ferial Ismail F, Meah N. Treatment of male and female pattern hair loss with sublingual minoxidil: a retrospective case-series of 64 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e795–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16616>.
 18. Fleishaker JC, Andreadis NA, Welshman IR, Wright CE. The pharmacokinetics of 2.5- to 10- mg oral doses of minoxidil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1989;29:162–7, <http://dx.doi.org/10.1002/j.1552-4604.1989.tb7.x0330>.
 19. Kazuomi Kario. *Central Sympathetic Agents and Direct Vasodilators*, Editor(s): George L. Bakris, Matthew J. Sorrentino, *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease (Third Edition)*, Elsevier, 2018, Pages 254-260, ISBN 9780323429733, doi.org/10.1016/B978-0-323-42973-3.00026-3.
 20. Devine BL, Fife R, Trust PM. Minoxidil for severe hypertension after failure of other hypotensive drugs. *Br Med J*. 1977;2:667–9.