

# Tratamiento de las emergencias hipertensivas con diazóxido en perfusión

J. OTXARAN, J. MORAN, R. SARACHO, J. L. DE SANCHO, P. GOMEZ-ULLATE, J. MONTENEGRO, R. MUÑIZ, F. VILLAR e I. LAMPREABE.

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria de Cruces. Bilbao.

## RESUMEN

Al objeto de comprobar la efectividad del diazóxido administrado en perfusión i.v. en el tratamiento de la crisis hipertensiva se estudia la acción hipotensora de la droga, así como sus efectos secundarios en 20 episodios de emergencia hipertensiva.

Para ello se perfundieron 300 mg. de diazóxido diluido en suero glucosado al 5 % durante 20 minutos, monitorizándose tensión arterial, frecuencia cardiaca y efectos secundarios de la droga en esta forma de administración.

A partir de los 15 minutos de perfusión el descenso tensional es significativo, comparándolo con las cifras basales antes del inicio de la terapéutica con diazóxido.

El efecto hipotensor se mantiene a lo largo de 9 horas desde el inicio de la perfusión. No se producen cambios significativos en la frecuencia cardiaca, ni se registran efectos perjudiciales graves.

Concluimos que el diazóxido en perfusión es igualmente efectivo en el control de las crisis hipertensivas, careciendo de los inconvenientes de la administración en embolada.

Palabras clave: Diazóxido. Perfusión. Emergencia hipertensiva.

## SUMMARY

To check the effectiveness of Diazoxide administered by i.v. infusion in the treatment of hypertensive crisis, the hypotensive action of the drug and its secondary effects were studied in 20 episodes of hypertensive emergencies.

For that purpose 300 mg. of diazoxide in one liter of 5 % glucose were infused during 20 minutes, monitoring arterial pressure, cardiac frequency and the secondary effects of the drug in this form of administration. After 15 minutes of infusion the pressure fall was very significant and the hypotensive effect continued during nine hours. There were not significant changes in the cardiac frequency nor further secondary effects.

We conclude that diazoxide in perfusion is effective in the control of hypertensive crisis, lacking the problems of the bolus administration.

Key words: Diazoxide. Perfusion. Hypertensive emergency.

## INTRODUCCION

En el tratamiento de las emergencias hipertensivas se puede utilizar la terapéutica medicamentosa con el diazóxido, siendo su vía de administración más usual en bolus de 300 mg. (o de 5 mg/kg. de peso por vía intravenosa) en vena periférica o central y a pasar en menos de 30 segundos. Esta forma de administración es la más habitual y es utilizada por numerosos autores<sup>9,21,22,27,41,43,48,61,62,67</sup>

No obstante, existen otras formas de administración de esta droga. Así BOERTH<sup>13</sup> (1977) en pacientes pediátri-

cos la emplea a dosis de 2 mg/kg. i.v. en bolus, pero en intervalos más cortos. En este trabajo se llega a la conclusión de que los niños responden a una dosis más pequeña de 5 mg/kg. de peso. De no obtenerse respuesta se deben repetir nuevas dosis.

MOULOPOULOS<sup>14</sup> demuestra que el descenso tensional se prolonga si se asocia al diazóxido somatostatina en infusión o en bolus. Este autor propone la existencia de un efecto sinérgico para explicar este fenómeno.

Otro autor<sup>15</sup> recomienda la dosis de 100-200 mg. en el adulto frecuentemente en combinación con la clorotiazida.

SLOANE<sup>16</sup> emplea una dosis de entrada de 150 mg. en 5 segundos en embolada, con esta dosis tiene menos efectos secundarios comparando con la dosis de 300 mg. en 10 segundos.

Todas estas diferentes formas de dar el diazóxido en embolada, aunque tienen una gran eficacia terapéutica, presentan graves efectos secundarios no deseables, los cuales son bien conocidos<sup>3,9,14,29,36,37,49,64,67,68,71,72</sup>.

El objetivo de este trabajo es:

1. Demostrar la efectividad del diazóxico en la perfusión continua en las emergencias hipertensivas.
2. Ver la incidencia de efectos secundarios al administrar la droga en perfusión.

**MATERIAL Y METODOS**

Se ha administrado diazóxico en perfusión en 20 ocasiones, en un total de 15 enfermos. El diagnóstico de emergencia hipertensiva se hizo por su situación clínica y por existir cifras de TA diastólica superiores a 125 mmHg.

Tras la admisión del paciente en el Servicio de Urgencias de esta Ciudad Sanitaria se le comete a un estudio clínico consistente: analítica de urgencias en sangre y orina, un ECG y una radiografía de tórax.

Todos los pacientes ingresan a continuación en una unidad de hipertensión arterial donde están durante 15 minutos en posición de decúbito supino, registrando la tensión arterial y el pulso periférico cada 5 minutos. Si mantienen elevada la TA diastólica (mayor o igual a 125 mmHg) se les administra 250 c.c. de suero glucosado al 5 % que contiene 300 mg. de diazóxico. Todo ello a pasar en 20 minutos. Desde la conexión del goteo, se toma la TA y el pulso cada 5 minutos en la primera hora, cada 15 minutos en la segunda hora y horariamente hasta la novena hora del comienzo de la administración del diazóxico (Fig. 1).

El estudio se realiza en 15 enfermos, cuya distribución según el sexo es de 10 hembras y 5 varones, con una edad comprendida entre 31 y 61 años. Respecto a la función renal había 4 enfermos con insuficiencia renal crónica terminal (GFR 10 ml/min.), 2 con insuficiencia renal grave (21 y 30 ml/min.), un fracaso renal agudo y 8 pacientes tenían función renal normal en el momento del estudio. Se administró más de una vez la perfusión en diazóxico en 3 pacientes por no haber obtenido respuesta satisfactoria tras 60 minutos de la primera perfusión.

En 2 pacientes más se repitió la dosis de diazóxico 5 y 8 días después de administrada la primera perfusión, al haberse presentado en este lapso de tiempo nueva crisis hipertensiva. Los resultados en estos 2 casos fueron satisfactorios.

Fueron criterios de exclusión en este estudio: coronariopatía; diabetes mellitus y accidente cerebrovascular.

**RESULTADOS**

La tensión arterial sistólica media después de 15 minutos en reposo fue de 226 ± 35 mmHg, siendo la tensión arterial diastólica media de 138 ± 18 mmHg, con una tensión arterial media (TA diastólica más un tercio de la TA sistólica) de 213 ± 29 mmHg. El pulso periférico presenta valores medios de 95 ± 15 latidos/minuto (Fig. 1).

Durante las tomas, + 1 minuto, + 5 minutos, + 10 minutos, no existió un descenso tensional estadísticamente significativo para las cifras medias de la TA sistólica en relación con las cifras basales. Sin embargo, a par-

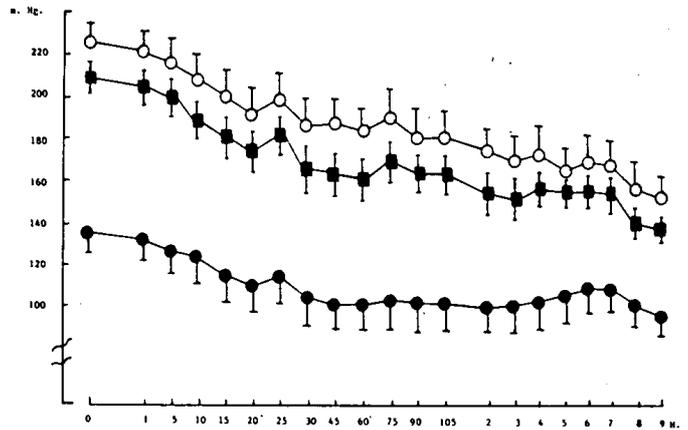


Fig. 1

Promedio de la tensión arterial sistólica (o), diastólica (●) y media (■) durante el tratamiento con perfusión de diazóxico.

tir de los 15 minutos se inicia un descenso de la tensión arterial, que progresa de forma significativa al comenzar con el minuto 60 (p < 0,001). Permaneciendo este efecto hasta, por lo menos, 9 horas después de la perfusión.

Respecto a las cifras medias de la TA diastólica se observa un descenso importante desde el comienzo, siendo este descenso significativo a partir del minuto 10 y muy significativo a partir de los 15 minutos. El efecto se mantiene durante 9 horas. Respecto al promedio de tensión arterial media diremos que empieza a presentar significación también a los 15 minutos, manteniendo dicha significación estadística hasta la novena hora.

Del pulso periférico, diremos que el promedio de la toma basal es de 95 ± 18, y que no hay variaciones significativas en ningún momento de todas las determinaciones efectuadas (Fig 2).

Entre los efectos secundarios observados destacaremos un cuadro de «angina» que se produjo en el punto máximo de una hipotensión (tabla I). También como efectos indeseables conviene destacar dos hipotensiones, una de ellas que recuperó espontáneamente y la

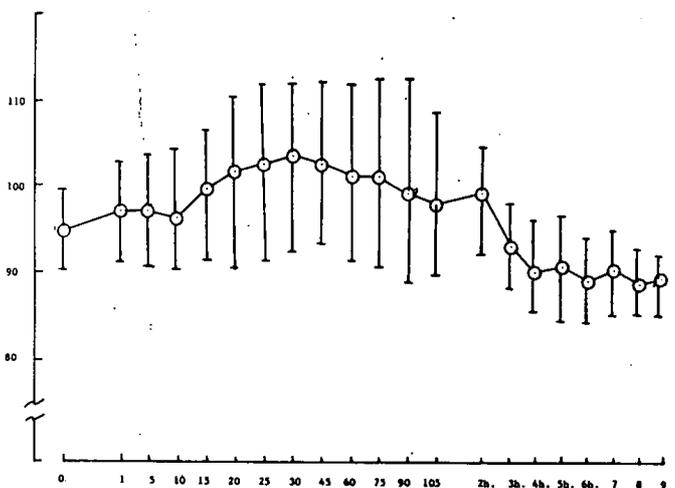


Fig. 2

Promedio de la frecuencia cardiaca durante el tratamiento con perfusión de diazóxico.

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

N.º	Sexo	Edad	TA inicial	T. 15'	T. 60'	T. 6 h.	Complicaciones observadas
1	H	53	220-130	200-110	180-110	180-120	Vómitos
2	H	53	220-130	180-105	150-90	150-90	Vómitos
3	H	41	290-160	240-130	230-130	160-110	Náuseas
4	H	41	270-160	230-125	230-135	220-140	Vómitos + Náuseas
5	H	41	220-140	210-115	180-110	150-100	
6	H	65	160-110	140-90	140-95	130-90	
7	V	39	220-120	200-110	160-90	145-70	
8	H	39	180-130	160-100	170-110	140-90	
9	V	52	235-140	200-120	180-100	190-120	
10	V	42	200-140	180-125	180-115	130-90	
11	H	45	240-140	180-120	160-105	160-90	
12	V	60	230-120	210-120	180-110	170-110	
13	H	54	240-110	190-100	160-80	135-80	Vómitos + sudoración
14	H	61	300-190	260-150	265-155	170-125	
15	V	31	190-130	155-110	150-120		
16	V	48	270-135	220-110	190-100	180-100	Hipotensión + lesión miocárdica
17	V	48	230-150	230-140	105-70	220-120	Hipotensión
18	H	43	220-170	200-140	80-	150-100	
19	H	42	200-145	170-105	180-110	190-120	
20	H	42	230-140	140-95	170-105	220-130	

otra que remitió tras la reposición de volumen. En 4 casos aparecieron náuseas y vómitos sin relación aparente con el descenso de la tensión arterial.

Una enferma sin patología coronaria previa, pero que presentaba una miocardiopatía hipertensiva, presentó una hipotensión severa y un dolor opresivo por lo que se le practicó un ECG de urgencia, donde se observó un descenso del ST más una elevación de onda T. A su alta, no presentaba elevación del ST-T, salvo una T picuda difícil de valorar con su hipertrofia de ventrículo izquierdo más sobrecarga sistólica. Fue catalogada como pseudo angina.

**DISCUSION**

El diazóxido se ha empleado con éxito en la encefalopatía hipertensiva, toxemia y nefropatía lúpica y en otras crisis hipertensivas de las enfermedades del colágeno. Se contraindica en la hemorragia intracerebral, aneurisma aórtico disecante, infarto agudo de miocardio, coartación aórtica, fístula arteriovenosa e hipertensión con edema agudo de pulmón<sup>19</sup>. Es bien conocido su efecto nulo en las crisis hipertensivas del feocromocitoma.

Pero lo que está fuera de toda duda en el manejo de esta droga son los efectos indeseables que se producen al darla por vía parenteral en bolus. Varios autores<sup>17,26-28</sup> han estudiado estos efectos que en síntesis los podemos resumir en:

**1. Complicaciones cardiológicas:**

a) Síndrome de pseudoangina, descrito por KANADA<sup>17</sup>, después de la administración de un bolus de diazóxido. Consiste esta alteración en un descenso del

ST-T más molestias subesternales. Parece existir una relación clara con una isquemia miocárdica secundaria a un descenso brusco de la presión sanguínea<sup>27</sup>. En dicho síndrome la ingesta de otros medicamentos, principalmente alfa-metilodopa, propanolol y clonidina, parecen jugar algún papel<sup>26,28</sup>.

b) Infarto agudo de miocardio, con una incidencia de un 10 a un 45 % según los autores<sup>17,29,30</sup>. En nuestro estudio sólo hemos observado una lesión miocárdica en una enferma con miocardiopatía hipertensiva previa. Esta paciente desarrolló una hipotensión severa tras la administración de la droga. Tanto los datos clínicos como los electrocardiográficos indicaban la presencia de un angor.

**2. Complicaciones metabólicas:**

Hiper glucemia, su patogenia es un aumento de la producción de la glucosa hepática, por lo que la insulina y el glucagón disminuyen, este efecto se acompaña de una disminución de la inhibición de la glucosa libre<sup>32,33</sup>. Parece que la somatostatina es capaz de bloquear el efecto del diazóxido en la reducción de la glucosa por un mecanismo desconocido<sup>14</sup>. La administración por vía oral y continuada produce un precoma no cetónico hiperosmolar. En nuestros casos no hemos observado este efecto, si bien ello es previsible por la forma aguda de administración.

**3. Complicaciones neurológicas:**

a) Descenso del flujo cerebral secundario a la hipotensión arterial y vasodilatación periférica. Han sido descritos<sup>40-44</sup>.

b) Síntomas extrapiramidales, por vía oral, descrito por NEARY<sup>46</sup>. No se objetivó ninguno de estos efectos en nuestra casuística.

El diazóxido se ha utilizado también en situaciones en las que existe elevación brusca de TA como ocurre durante las intervenciones quirúrgicas<sup>48</sup>, sobre todo en los insulinismos o hiperinsulinismos orgánicos<sup>56,57</sup>, en el tratamiento de la toxemia y preeclampsia<sup>6,49-52</sup> y en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica<sup>53</sup>. No se conocen efectos teratogénicos, pero las hipotensiones bruscas en la media puede alterar el ritmo cardíaco fetal. Sobre todo, este efecto sobre el ritmo cardíaco se evidencia en tratamientos prolongados con bolus<sup>51,52</sup>. No hemos encontrado diferencias significativas en la respuesta hipotensora de nuestros pacientes tras esta forma de administración de diazóxido, que estaban en tratamiento con diferentes hipotensores, simpaticolíticos, betabloqueantes y/o vasodilatadores periféricos.

La perfusión continua durante 20 ó 30 minutos es eficaz sobre el descenso de la tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, así como la tensión arterial media. Aunque no se hizo un estudio comparativo con pacientes tratados con diazóxido en embolada se han comparado estos resultados con los de otros autores<sup>23</sup>, y podemos afirmar que el efecto hipotensor en nuestros pacientes se mantiene alrededor de 8 ó 9 horas. Un aspecto importante dentro de la farmacodinámica del diazóxido es la avidéz por unirse a las proteínas<sup>59</sup>. Por esta razón se recomienda su administración en bolus, ya que sólo actúa como «sustancia libre». Dicha afirmación no es del todo cierta y, de acuerdo con THIEN y cols.<sup>60</sup>, nuestros resultados vienen a discrepar con esta hipótesis.

Se ha observado que el uso del diazóxido como sensibilizante a los fármacos hipotensores habituales<sup>61</sup>. Se ha dicho que la unión del diazóxido a las proteínas es menor en la uremia, y ello podría explicar que su efecto en la IRC es más efectivo a medida que desciende el filtrado glomerular<sup>62</sup>. No obstante, nuestros resultados en cierto sentido son contradictorios, ya que por una parte no hay diferencias entre enfermos con IRC terminal y con función renal normal. Sin embargo, no podemos decir lo mismo respecto a la IRC severa (con Ccr.  $\pm$  21 a 30 ml/min.), donde hemos tenido que repetir la dosis en 2 de nuestros pacientes.

Creemos que esta forma de administración, aparte de su simplicidad, tiene una mejor seguridad ya que es posible interrumpirla tan pronto como los niveles de presión sanguínea sean satisfactorios o cuando los efectos secundarios adversos sean evidentes, y también otra inyección en perfusión lenta puede ser repetida en caso de fracasar la primera, debiendo controlar la glucemia para evitar la hiperglucemia y la necesidad de asociar diuréticos del asa si se repiten continuamente las perfusiones, debido a la retención de sodio y agua.

Tras esta experiencia del empleo del diazóxido en perfusión recomendamos un control tensional cada 10 minu-

tos los primeros 40 minutos, y posteriormente cada 30 minutos o media hora en las 4 primeras horas.

En lo que concierne a la frecuencia cardíaca, sólo es necesario su control basal y a los 30 minutos de comenzar su administración. Y como terapéutica en las emergencias hipertensivas creemos que después de haber comenzado con diazóxido a la hora o 2 horas se debe comenzar con tratamiento oral.

#### BIBLIOGRAFIA

- KOCH-WESSER, J.: «Vasodilator drugs in the treatment of hypertension». *Arch. Intern. Med.*, 133: 1017-1027, 1974.
- PETRIE, J. C.: «Hypertension II». *Br. Med. J.*, 2: 359-361, 1976.
- PAULISSIAN, R.: «Diazoxide», pp. 201-223. En: Nitroprusside and other short-acting hypotensive agents, por A. D. Ivan Kovick. Edit. Little Brown and Company International Anesthesiology Clinics. Vol. 16, 2. Boston. Smmen, 1978.
- FROELICH, E. D.: «Crisis hipertensivas». *T. M.*, 162: 27-39, 1980.
- MCDONALD, W. J.; SMITH, G.; WOODS, J. W.; PERRY, H. M., y DANIEL SON, B. D.: «Intravenous diazoxide therapy in hypertensive crisis». *Am. J. Cardiol.*, 40: 409-415, 1977.
- MORRIS, J. A.; ARCE, J. J., y HAMILTON, C. J.: «The management of severe preeclampsia and eclampsia with intravenous diazoxide». *Obst. Gynecol.*, 49: 675-680, 1977.
- BRAUNWALD, E.: «Vasodilator Therapy. A physiologic approach to the treatment of heart failure». *New Engl. J. Med.*, 297: 331-332, 1977.
- HOFFER, E. P.: «Ask the computer. Problem: Hypertensive emergencies». *Emerg. Med.*, 11: 250-254, 1979.
- GOMEZ, E.; MARIN, R.; GALO, E.; ORTEGA, F., y ALVAREZ, J.: «Tratamiento de las urgencias hipertensivas». *Rev. Clin. Esp.*, 154: 73-77, 1979.
- «New Vasodilator drugs for hypertension». *Br. Med. J.*, 4: 185-186, 1973.
- FINNERTY, F. A. Jr; DAVIDOV, M., y KAKAVIATOS, N.: «Hypertensive vascular disease: The long-term effect of rapid repeated reductions of arterial pressure with diazoxide». *Am. J. Card.*, 19: 377-384, 1967.
- FARN, K. T.: «Diazoxide in treatment of hypertension». *Br. Med. J.*, 2: 584, 1976.
- BOERTH, R. C., y LONG, W. R.: «Dose-response relation of diazoxide in children with hypertension». *Circulation*, 56: 1062-1066, 1977.
- MOULOPOULOS, J. D.; STAMATELOPOULOS, S. F. y VITA, L.: «Somatostatin prolongation of the blood pressure lowering effect of diazoxide». *Metabolism*, 27 (supple 1): 1365-1367, 1978.
- «Diazoxide». *Br. Med. J.*, 4: 417-418, 1972.
- SLOANE, R. A.: «Administration of diazoxide». *Br. Med. J.*, 2: 1259, 1976.
- KANADA, S. A.; KANADA, D. J.; HUTCHINSON, R. A., y WU, D.: «Angina-like syndrome with diazoxide therapy for hypertensive crisis». *Ann. Intern. Med.*, 84: 696-699, 1976.
- KUMAR, G. K.; DASTOOR, F. C.; RODRIGUEZ, J., y RAZZAQUE, M. A.: «Side effects of diazoxide». *JAMA*, 235: 275-276, 1976.
- MCMAHON, f. g.: «Management of essential hypertension». Ed. Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco. New York, 1978.
- MENARD, J.; PLONIM, P. F., y BARIETY: «Hypertensions artérielles accélérées et malignes». En *Nephrologie*, por Hamburguer, J.; Crosnier, J., et Grünfeld, J. P. Ed. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1979.
- CUMMING, A. M., y ROBERTSON, J. I.: «Hazards of intravenous diazoxide». *Lancet*, 2: 1296, 1979.
- KOSMAN, M. E.: «Evaluation of diazoxide». *JAMA*, 224: 1422-1423, 1973.
- SOPHIAN, J.: «Hypotensive action of diazoxide». *Lancet*, 1: 728-729, 1973.
- «Dangerous antihypertensive treatment». *Br. Med. J.*, 2: 228-229, 1979.
- MROZCEK, W. J., y LEE, W. R.: «Diazoxide therapy: Use and risks». *Ann. Int. Med.*, 85: 529, 1976.
- FORTNER, R. W.: «Angina pectoris and diazoxide». *Ann. Int. Med.*, 85: 682, 1976.
- KANADA, S. A.; KANADA, A. J., y WU, D.: «In comment». *Ann. Int. Med.*, 85: 530, 1976.
- ORRINGER, C. E., y GARANER, L. B.: «Hypertensive crisis». *Ann. Intern. Med.*, 85: 530-531, 1976.
- O'BRIEN, K. P.; GRIGOR, R. R., y TAYLOR, P. M.: «Intravenous diazoxide in treatment of hypertension associated with recent myocardial infarction». *Br. Med. J.*, 4: 74-77, 1975.
- BROSCHE, B., y KOLENDORF, K.: «Diazoxide in the management of

- severe hypertension». *Acta Med. Scand.*, 198: 385-388, 1975.
31. KANADA, J. A.; KANADA, D. J., y WU, D.: «In comment». *Ann. Intern. Med.*, 85: 531, 1976.
  32. ALTSZULER, N.; HAMPSHIRE, J., y MORARN, E.: «On the mechanism of diazoxide-induced hyperglycemia». *Diabetes*, 26: 931-935, 1977.
  33. BURRN, I. M.; MARLISS, E. B.; STAUFFACHER, W., y RENOLD, A. E.: «Diazoxide effects of biphasic insulin release: «Adrenergic» supression and enhandement in the perfused rat pancreas». *J. Clin. Invest.*, 50: 1444-1448, 1971.
  34. FINE, L. G., y WEBER, H.: «Effect of diazoxide on renal handling of sodium in the rat». *Clin. Sci. Mol. Med.*, 49: 277-282, 1975.
  35. HARRISON, B. D. W.; RUTTER, T. W., y TAYLOR, R. T.: «Severe non-ketotic hyperglucycaemic pre-coma in a hypertensive patient receiving diazoxide». *Lancet*, 2: 599, 1972.
  36. MORRIS, A. I., y MONTUSCHI, E.: «Growth of head hair during treatment with diazoxide». *Lancet*, 1: 1384, 1975.
  37. BATESCO, M. C.: «Postural effect of diazoxide». *Brit. Med. J.*, 2: 698, 1976.
  38. HENRICH, W. L.; CRONIN, R.; MILLER, P. D., y ANDERSON, R. J.: «Hypotensive sequelae of diazoxide and hydralazine therapy». *JAMA*, 237: 264-265, 1977.
  39. DE BROE, M.; MUSSCHE, M.; RINGOIR, S., y BOSTEELS, V.: «Oral diazoxide for malignant hypertension». *Lancet*, 1: 1397, 1972.
  40. LEDINGHAM, J. G., y RAJAGOPALAN, B.: «Cerebral Complications in the treatment of accelerated hypertension». *Q. J. Med.*, 189: 25-41, 1979.
  41. HULSE, J. A.; DILLON, M. J., y TAYLOR, D. S.: «Blindness and paraplejia in severe childhood hypertension». *Lancet*, 1: 553-559, 1979.
  42. DEMING, Q. B.: «Blindness and paraplejia in severe childhood hypertension». *Lancet*, 2: 847, 1979.
  43. PRYOR, J. S.; DAVIES, P. D., y HAMILTON, D. V.: «Blindness and malignant hypertension». *Lancet*, 2: 803, 1979.
  44. GOLDBERG, H. I.; CODARIO, R. A.; BANKA, R. S., y REIVICH, M.: «Patterns of cerebral dysautoregulation in severe hypertension to blood pressure reduction with diazoxide». *Acta Neurol. Scand. (Suppl)*, 56: 64-65, 1977.
  45. BAHLMANN, J.; BROD, J.; CACHOVAN, M., y DAHLGRUN, H.: «Effects of the vasodilating drugs (Diazoxide and hydralazine) on the central and peripheral circulation». *Contr. Nephrol.*, 88: 221-226, 1977.
  46. NEARY, D.; THURSTON, H., y POHL, J. E.: «Development of extrapyramidal symptoms in hypertensive patients treated with diazoxide». *Br. Med. J.*, 3: 474-475, 1973.
  47. JOHNSEN, T.: «Trial of the prophylatic effect of diazoxide in the treatment of familial periodic hypolemia». *Acta Neurol. Scand.*, 56: 525-532, 1977.
  48. OVERTON, J. H., y LAWRENCE, P. J.: «Intraoperative use of diazoxide for rebound hypertension». *Anaesth. Intens. Care.*, 6: 358-359, 1978.
  49. MORRIS, J. A.: «Use of diazoxide for hypertensive disorders of pregnancy». *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 129: 234-235, 1977.
  50. PERKINS, R. P.: «Diazoxide in treatment of severe pre-eclampsia and hypertensive encephalopathy». *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 126: 296-297, 1976.
  51. NEUMAN, J.; WEISS, B.; RABELLO, CABAL, L., y FREEMAN, R. K.: «Diazoxide for the Acute control of severe hypertension complicating pregnancy: a pilot study». *Abstet. Gynecol.*, 53 (suppl n.º 3): 503-555, 1979.
  52. MORISHIMA, H. O.; CARITIS, S. N.; YEHMN, Y JEMES, L. S.: «Prolonged Infusion of diazoxide in the management of premature labor in the baboon». *Obstet. Gynedo.*, 48: 203-207, 1976.
  53. KOHAUT, E. L.; WILSON, C. J., y HILL, L. L.: «Intravenous diazoxide in acute poststreptococcae glomerulonephitis». *J. Pediatr.*, 87: 795-798, 1975.
  54. JOHNSON, J. F.; SCHADE, D. S., y PEAKE, G. T.: «Chlorpropamide-induced hypoglycemia». *Am. J. Med.*, 63: 799-804, 1977.
  55. JACOBS, R. F.; NIN, R. A.; PAULUS, T. A.; KIEL, E. A., y FISER, R.: «Intravenous infusion of diazoxide in treatment of chlorpropamide-induced hypoglycemia». *J. Pediatr.*, 93: 801-803, 1978.
  56. VAGUE, P. U., y VIALETES, B.: «Potentialisation des effets du diazoxide par la chlorpromazine dans le traitement d'un hyperinsulinisme organique». *Nouv. Presse Med.*, 6: 1883, 1977.
  57. MERFU, T. P.; KASSOFF, A., y GOODMAN, A. D.: «Diazoxide in the treatment of infantile hypoglycemia». *New Engl. J. Med.*, 275: 1458-1459, 1966.
  58. WANG, S. W.; POHL, J. E. F.; ROWLANA, D. J., y WADE, E. G.: «Diazoxide in treatment of primary pulmonary hypertension». *Br. Heart. J.*, 40: 572-574, 1978.
  59. MROCZEK, W. J.; LEIBEL, B. A., y DAVIDOU, M.: «The importance of the rapid administration of diazoxide in accelerated hypertension». *New Engl. J. Med.*, 285: 603-606, 1971.
  60. THIEN, T. H.; HUYSMANS, F. R.; GERLAG, P. A.; KOENE, K. A., y WIJAEVELA, P. A.: «Diazoxide infusion in severe hypertension and hypertensive crisis». *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25: 795-799, 1979.
  61. BARRIENTOS, A.; LOPEZ DE NOVALES, E., y HERNANDO, L.: «Uso del diazóxido como sensibilizante a los fármacos hipotensores habituales». *Rev. Clin. Esp.*, 121: 147-152, 1971.
  62. POHL, J. E., y THURSTON, H.: «Use of diazoxide in hypertension with renal failure». *Br. Ned. J.*, 4: 142-145, 1971.
  63. THURSTON, H.; POHL, J. E., y SWALES, J. D.: «The effect of oral diazoxide on hypertension and sodium excretion in chronic renal failure». *Clin. Sci. Mol. Med.*, 45: 1755-1795, 1973.
  64. MUSSCUE, M. M.; DE BROE, M. E.; BELPAIRE, F. M., VERMEULEN, A., y RINGOIR, S. M.: «Oral diazoxide contraindicated in severe hypertension with renal failure». *Clin. Nephrol.*, 4: 99-103, 1975.
  65. ROE, T. F.; PODOSIN, R. L., y BLASKOVICS, M. E.: «Drug interaction: Diazoxide and diphenylhydantoin». *J. Pediatr.*, 87: 480-484, 1975.
  66. AYUSLEY-GREEN, A., y ILLIG, R.: «Enhancement by chlorpromazine on hyperglycaemic action of diazoxide». *Lancet*, 2: 658-659, 1975.
  67. JOHNSON, R. A.: «Adverse neonatal reaction to maternal administration of intravenons chlormethiazole and diazoxide». *Br. Med. J.*, 1: 943, 1976.