

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

DIAZOXIDA EN LA HIPERTENSION GRAVE Y REFRACTARIA

LUIS E. TODD y MIGUEL A. GARCÍA *

Se estudiaron 20 pacientes con hipertensión arterial grave y lesión vascular secundaria. Se administró diazoxida con resultados satisfactorios en la mayoría de los casos. El descenso promedio de la presión sistólica fue de 23 por ciento, y el de la presión diastólica de 30 por ciento. El máximo efecto apareció entre los 5 y 10 minutos.

Los efectos más evidentes aparecieron en los enfermos arterioscleróticos; en los nefrópatas fueron satisfactorios, y tardíos en las enfermas eclámpicas en quienes se requirieron mayores dosis. Hubo dos casos de hipotensión acentuada después del tratamiento y no se observó cambio en la glucosa ni en el nitrógeno plasmáticos.

La diazoxida influyó favorablemente en la evolución clínica de los pacientes estudiados. Deben tomarse precauciones para su empleo en pacientes de edad avanzada.

La hipertensión arterial grave constituye un serio problema médico debido a las complicaciones cardiovasculares, renales y cerebrales que produce.

* Unidad Metabólica, Hospital Universitario, Monterrey.

Actualmente, si bien existen potentes drogas antihipertensoras, su utilidad es limitada debido a su efecto irregular, a su toxicidad como agentes bloqueadores ganglionares y a su acción nociva sobre el gasto cardíaco. Estas circunstancias hacen difícil su empleo en la serie de alteraciones que acompañan a la hipertensión arterial, como la isquemia renal, la enfermedad vascular renal, la eclampsia, las nefropatías parenquimatosas y las exacerbaciones de la hipertensión primaria.

La fórmula de la diazoxida (3-metil, 1-cloro, 1,2,4, benzotiadiazina) es semejante a la de la clorotiazida, pero sin sus propiedades diuréticas. Por el contrario, provoca ligera antidiuresis y retención de sodio.¹ Otros efectos importantes de la droga son: producir hiperglucemia cuando se administra por vía bucal en forma prolongada,² acción aprovechable en el tratamiento de la hipoglucemia grave; disminuir la contractilidad del músculo uterino, lo cual tiene aplicación en gineco-obstetricia;³ ejercer un efecto vascular directo, sin depleción neurohormonal, e incrementar la irrigación coronaria, con el consiguiente aumento del gasto cardíaco,⁴ ventaja valiosísima en el tratamiento de la hipertensión arterial.

En busca de un agente sin los inconvenientes de las drogas antihipertensivas conocidas, se decidió emplear la diazoxida. Se investigó su efecto en 20 pacientes con hipertensión arterial grave y crítica con presiones diastólicas superiores a 125 mm. de Hg. Se obtuvo un control adecuado de la presión arterial en estos enfermos, lo que sin duda fue un factor determinante para su favorable evolución clínica.

Material y métodos

Se estudiaron 20 pacientes con presión diastólica superior a 125 mm. de Hg, internados en el Hospital Universitario o en el Hospital San José, de Monterrey.

Toda terapéutica médica previa había fracasado en estos pacientes. Existía un grave trastorno vascular en todos ellos, provocado por hipertensión arterial no controlada, y comprobable por la sobrecarga ventricular revelada en el electrocardiograma, la cardiomegalia notable en las placas radiológicas del tórax, y la retinopatía grado III o IV (Keith). También se encontró trastorno en la función renal, eritrocituria y proteinuria de reciente aparición.

En todos los pacientes, además de los estudios mencionados, se cuantificó glucosa (método de glucosa oxidasa), nitrógeno, creatinina y electrólitos. Estas mediciones se realizaron antes y después del tratamiento.

La rutina de administración del medicamento y medición de la presión arterial fue la siguiente: una vez suprimidos los medicamentos que se habían venido administrando (con excepción de las pacientes eclámpicas) se hicieron, como mínimo, cuatro mediciones de la presión arterial a intervalos de 5 minutos; luego se procedió a la administración intravenosa rápida (en un plazo de 10 a 40 seg.) de 300 mg. de diazoxida en los adultos, y de 200 mg. en los niños. Se midió la presión arterial cada minuto durante los primeros 10 minutos y cada hora durante las siguientes 8 horas. Se realizaron dos mediciones de control, una a las 24 horas y otra a las 48 horas. Siempre que fue posible se midió la presión arterial en los días subsiguientes.

Cuadro 1 Datos generales y diagnóstico clínico inicial

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico *	Tratamiento previo ‡	Resultados		Complicaciones
					Inmediatos	Tardíos	
1	58	M	Diabetes + H.A.	R-T	+++	+++	
2	29	H	G.N.C.—I.R.	AL	++	—	
3	28	H	H.R.V.	AL-R-Pent	+++	+	
4	32	M	Eclampsia	R-Fur	— (2)	+ + Fur	
5	46	M	Card.—H.A.	R-T-AL	+++	+++	
6	56	M	Pielo.cron.	Pent	++	+	
7	61	M	Card.—H.A.	Ninguno	+++	++	Hipotensión
8	35	M	G.N. crónica	R-G-AL	+++	+++	
9	65	M	Card.—H.A.	R-T	+++	—	Hipotensión
10	19	M	Eclampsia	R-Fur	++ (2)	+ + + Fur	
11	16	M	H.R.V.	AL-Pent	++	++	Cirugía
12	16	M	H.R.V.	AL-T	+++	++	Cirugía
13	65	H	Card.—H.A.	Desconocido	+++	+++	Hipotensión
14	29	M	Eclampsia	Ninguno	+ (2)	++ — Fur	
15	35	M	G.N. crónica	AL	+++	++	
16	48	M	H.A.E.	R-T	+++	+	
17	16	M	G.N. aguda	R (i.v.)	+++	+ + + Fur	
18	37	M	Pielo.cron.—I.R.	R-T	+	—	
19	8	M	G.N. aguda	R-Fur	++	+ + +	
20	29	M	Eclampsia	T	++	+	

* Card.: cardiomegalia
 G.N.: glomerulonefritis
 H.A.: hipertensión arterial
 H.A.E.: hipertensión arterial esencial
 H.R.V.: hipertensión renovascular
 I.R.: insuficiencia renal
 Pielo.cron.: pielonefritis crónica

‡ AL.: metildopa
 Fur: furosemida
 G: guanetidina
 Pent: pentolinio
 R: reserpina
 T: tiazida

Cuando no hubo respuesta inmediata en las pacientes eclámpicas se agregaron de 20 a 200 mg. de furosemida por vía endovenosa.

Resultados

El efecto antihipertensivo de la diazoxida fue claro y los efectos colaterales mínimos.

En el cuadro 1 aparecen los datos generales del grupo de pacientes estudiados y el diagnóstico clínico inicial. El efecto antihipertensivo inmediato y tardío se representa gráficamente por medio de cruces.

Considerando como 100 por ciento el periodo testigo, el efecto sobre la tensión

sistólica fue, como promedio, de 77 por ciento con una desviación estándar de ± 11 , en tanto que el efecto sobre la tensión diastólica fue de 70 por ciento, como promedio, con una desviación estándar de ± 12 . El descenso tardío, a las 48 horas, fue de 81 por ciento para la presión sistólica y para la presión diastólica de 77 por ciento, con desviación estándar de ± 13 y ± 11 , respectivamente.

La máxima acción antihipertensiva se alcanzó 5 a 10 minutos después de administrar la diazoxida. En los cuadros 2, 3, 4 y 5 aparecen los pacientes objeto de esta investigación separados según la probable fisiopatología de la hipertensión arterial que padecían. En el cuadro 2 se han agrupado los enfermos con nefropa-

Cuadro 2 Efectos de la diazoxida en pacientes con nefropatía parenquimatosa y vascular

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico *	Descenso en la tensión arterial sist. diast.		Glucosa		Urea	
				% inmediato	% tardío	Antes	Después	Antes	Después
1	29	H	G.N.crónica-I.R.	$\frac{22}{40}$	—	135	—	90	—
2	28	H	H.R.V.	$\frac{34}{37}$	$\frac{20}{8}$	95	112	60	75
3	56	M	Piolo.crónica	$\frac{46}{12}$	$\frac{27}{8}$	130	120	60	75
4	35	M	G.N.crónica	$\frac{25}{43}$	$\frac{28}{29}$	125	90	75	83
5	16	M	H.R.V.	$\frac{20}{29}$	$\frac{20}{25}$	95	115	23	13
6	37	M	Piolo.crónica	$\frac{10}{17}$	$\frac{0}{4}$	115	125	46	66
7	35	M	G.N.crónica	$\frac{0}{24}$	$\frac{0}{18}$	98	115	68	76
8	16	M	H.R.V.	$\frac{20}{24}$	$\frac{40}{40}$	76	90	25	32

* Véase el pie del cuadro 1.

tía parenquimatosa y vascular, y los descensos porcentuales de las cifras de hipertensión; en el cuadro 3 aparecen los pacientes con hipertensión primaria y angiosclerosis, en quienes las respuestas fueron muy notables; las pacientes con eclampsia presentaron una respuesta de tipo tardío muy evidente, la cual puede observarse en el cuadro 4. Es importante recordar que estas enfermas habían recibido furosemida por vía endovenosa con el propósito de mantener el balance de sodio. El cuadro 5 muestra dos casos de niños con glomerulonefritis aguda y encefalopatía hipertensiva que respondieron adecuadamente a la diazoxida, con excepción del caso No. 2 cuya presión sistólica volvió a las cifras iniciales.

Las cifras de glucosa y urea medidas

antes y después del tratamiento no mostraron una tendencia definida.

Los efectos colaterales fueron mínimos. Sólo dos pacientes presentaron vómitos e hipertensión grave; las cifras de glucosa, y de nitrógeno de la urea no se modificaron como consecuencia del tratamiento sino por el trastorno patológico mismo. En las pacientes eclámpicas no se observó efecto tóxico sobre la contractilidad uterina; los sangrados postparto fueron normales.

Discusión

El efecto antihipertensivo de la administración rápida y por corto tiempo de la diazoxida está bien comprobado.^{5, 6} No ha sido posible valorar sus efectos durante

Cuadro 3 Efectos de la diazoxida en pacientes con hipertensión primaria y angiosclerosis

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico *	Descenso en la tensión arterial		Glucosa		Urea	
				% inmediato	% tardío	Antes	Después	Antes	Después
1	58	M	Diabetes + H.A.	<u>28</u> 20	<u>18</u> 20	170	195	30	35
2	46	M	Card.—H.A.	<u>31</u> 50	<u>5</u> 25	145	160	35	46
3	61	M	Card.—H.A.	<u>27</u> 25	<u>31</u> 24	95	115	25	33
4	65	M	Card.—H.A.	<u>33</u> 41	<u>23</u> 29	180	170	27	—
5	65	H	Card.—H.A.	<u>30</u> 58	<u>13</u> 29	165	210	22	35
6	48	M	H.A. primaria	<u>25</u> 24	<u>10</u> 12	128	135	12	18

* Véase el pie del cuadro 1.

una administración prolongada por vía bucal, debido a la posibilidad de lesiones del páncreas con la consiguiente hiperglucemia.

Para explicar la necesidad de administrar rápidamente la diazoxida debe recordarse su farmacología. Este medicamento se fija casi de inmediato a las proteínas,⁶ lo que inactiva su efecto al desaparecer del plasma; su administración rápida garantiza la acumulación de la sustancia en los receptores vasculares. En vista de que el sitio de fijación proteica puede ser compartido con cualquier derivado de la clorotiazida, puede aprovecharse esta circunstancia para prolongar el periodo durante el cual el medicamento permanece libre en el plasma, lo que, a la vez, prolonga el efecto antihipertensivo.

Aun cuando la vida media de la droga es de 26 horas, su efecto dura alrededor de 8 horas, lo cual puede explicarse por la rápida excreción de diazoxida libre

por filtración glomerular en tanto que la sanguínea permanece fijada a las proteínas, pero inactiva.

Los resultados de esta investigación coinciden con los de otros autores⁵ en lo que respecta a la acción casi inmediata del medicamento, ya que en la mayoría de los casos el máximo efecto puede observarse en los primeros 5 ó 10 minutos. En uno de nuestros casos el efecto se alcanzó a las 8 horas de la administración del medicamento.

La disminución de la presión arterial fue suficiente, en la mayoría de los casos, para asegurar una evolución clínica satisfactoria. Dicha disminución, expresada porcentualmente, fue de 20 a 40 por ciento.

Dos de los pacientes murieron mientras estaban recibiendo diazoxida. Uno de ellos, dentro de un programa de diálisis permanente, falleció por hemorragia cerebral; el otro murió por hipertensión

Cuadro 4 Efectos de la diazoxida en pacientes con eclampsia

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico *	Descenso en la tensión arterial <u>sist.</u> <u>diast.</u>		Glucosa		Urea	
				% inmediato	% tardío	Antes	Después	Antes	Después
1	32		Eclampsia	27	31	135	160	60	95
				17	25				
2	19		Eclampsia	28	36	160	90	36	19
				31	44				
3	29		Eclampsia	4	40	170	105	65	49
				16	39				
4	29		Eclampsia	22	13	165	130	46	21
				14	8				

* Véase el pie del cuadro 1.

intracraneal aguda secundaria a un tumor cerebral. Los pacientes con arteriosclerosis respondieron muy favorablemente a la administración de la droga. En dos casos, inclusive, tuvo que darse noradrenalina, pues la tensión arterial diastólica llegó a 60 y 70 mm. de Hg, lo cual representaba un peligro para la circulación cerebral en pacientes de edad avanzada. Con base a este hallazgo se recomienda precaución durante la administración del medicamento a pacientes con arteriosclerosis avanzada.

En los pacientes con nefropatía se en-

contró una buena respuesta y sólo uno de ellos requirió el doble de la dosis ordinaria. Este paciente fue intervenido quirúrgicamente 16 horas después de la inyección de diazoxida para hacer una revascularización renal; la respuesta postoperatoria fue buena, ya que a las 48 horas la tensión arterial descendió un 40 por ciento de las cifras previas.

En los niños con glomerulonefritis el efecto fue favorable, pero el número de casos es aún muy corto para establecer conclusiones definitivas.

Quizá el grupo de enfermas con

Cuadro 5 Efectos de la diazoxida en pacientes con glomerulonefritis aguda

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico *	Descenso en la tensión arterial <u>sist.</u> <u>diast.</u>		Glucosa		Urea	
				% inmediato	% tardío	Antes	Después	Antes	Después
1	16	H	G.N.A.	16	16	95	76	60	35
				38	24				
2	8	H	G.N.A.	23	0	125	90	37	18
				33	23				

* Véase el pie del cuadro 1.

elclampsia fue el más resistente a la acción hipotensora de la diazoxida. En tres casos hubo necesidad de emplear 600 mg. y el efecto se hizo notorio al agregar furosemida para producir una natriuresis adecuada.

Es bien conocida la resistencia de estas enfermas a todos los antihipertensivos, sin que para ello se tenga una explicación satisfactoria. Se ha mencionado recientemente la posibilidad de que haya fenómenos de coagulación intravascular que produzcan mayor daño capilar y, consiguientemente, aumenten los fenómenos de necrosis vascular impidiendo el efecto de las drogas antihipertensivas.

Los efectos colaterales de la diazoxida fueron mínimos; sólo en dos enfermos hubo vómito e hipotensión. Las cifras de glucosa en el plasma no mostraron alteración, aunque debe aclararse que esta determinación no se hizo a lo largo de todo el tratamiento. El aumento del nitrógeno de la urea no fue constante; sus cambios son difíciles de valorar, pero no parecen atribuibles al medicamento, ya

que la misma gravedad de la hipertensión puede ser la responsable al producir disminución en el funcionamiento renal. No se observó antidiuresis clínica ni existieron cambios en los electrolitos plasmáticos, aun cuando no se practicaron pruebas especiales de transporte de sodio y de concentración urinaria.

REFERENCIAS

1. Hamby, W. M.; Jankowski, G. J.; Pouget, J. M.; Dunea, G. y Gantt, C. L.: *Intravenous use of diazoxide in the treatment of severe hypertension*. Circulation. 37:169, 1968.
2. Seltzer, H. S. y Allen, E. W.: *Hyperglycemia and inhibition of insulin secretion during administration of diazoxide and trichlormethiazide in man*. Diabetes. 18:19, 1969.
3. Landesman, R.; de Souza, J. A.; Coutinho, E. M.; Wilson, K. H. y de Souza, M. B.: *The inhibitory effect of diazoxide in normal term labor*. Amer. J. Obs. and Gyn. 103:430, 1969.
4. Scott, J. C. y Cowley, A. W.: *The effect of diazoxide on coronary blood flow*. Amer. J. Cardiol. 24:865, 1969.
5. Miller, W. E.; Gifford, R. W.; Humphrey, D. C. y Vidt, D. G.: *Management of severe hypertension with intravenous injections of diazoxide*. Amer. J. Cardiol. 24:870, 1969.
6. Sellers, E. M. y Koch-Weser, J.: *Protein binding and vascular activity of diazoxide*. New Eng. J. Med. 281:1141, 1969.

Interrogando a los habitantes del pequeño poblado, nos enteramos del dato interesante, de que durante el segundo semestre del año pasado, algunos de ellos habían sufrido edema palpebral unilateral que persistió varias semanas y que se acompañó en algunos casos de fiebre de corta duración. Estos trastornos fueron atribuidos por los pacientes a los piquetes de los reduvídeos. Durante esa primera visita, todavía pudimos notar un ligero edema unilateral en algunos de ellos y aun cuando los exámenes de sangre en gota gruesa que practicamos en esa ocasión, resultaron negativos, la similitud de los trastornos sufridos por esas personas, con el signo de Romaña señalado por los médicos sudamericanos, nos decidió a practicar el xenodiagnóstico con triatomas cultivados por nosotros, que habían sido alimentados durante su crecimiento con sangre de paloma y de cuya limpieza estuvimos completamente seguros, no sólo por el conocimiento del desarrollo de ese lote especial de insectos, sino además por disecciones en un grupo de testigos tomados del mismo lote. (Mazzotti, L. *Dos casos de enfermedad de Chagas en el Estado de Oaxaca*. GAC. MÉD. MÉX. 70:417, 1940.)