

MANEJO DE LA CRISIS HIPERTENSIVAS TENDENCIAS ACTUALES A SU SIMPLIFICACION

Dr. Enrique Sánchez Delgado; Profesor de Farmacología
Dr. Mariano Defilló Ricart; Profesor de Terapéutica, Escuela de Medicina
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, Santo Domingo, República Dominicana.

Todavía son recientes los recuerdos de cuando para tratar rápidamente una crisis hipertensiva era necesario recurrir a la aplicación de Diazóxido, en bolus I.V., o a una infusión I.V. de Nitroprusiato de Sodio, ambos medicamentos sumamente afectivos para bajar los niveles de presión arterial con rapidez, particularmente cuando estos están peligrosamente elevados, pero ambas drogas también de difícil manejo y cuyos efectos secundarios obligan a un meticuloso cuidado durante su uso.¹⁻⁴

La crisis hipertensivas, nada raras en nuestro medio y caracterizadas por elevaciones bruscas de la presión arterial, por ejemplo: más de 220-230 mmHg sistólica o respectivamente, más de 120-130mmHg diastólica, obligan a una rápida reducción de los niveles tensionales, sobre todo cuando se trata de una EMERGENCIA HIPERTENSIVA, para salvar la vida del paciente y evitar las complicaciones (cardiovasculares, neurológicas, renales) o mantener a un mínimo los daños orgánicos.^{1,3,5-7}

Aunque muchos pacientes asintomáticos pueden tener altos niveles tensionales que requieran reducción pronta, en el caso de una **Emergencia** Hipertensiva esta reducción tensional debe lograrse si es posible en una hora, es decir, con drogas de acción muy rápida, procurando que la baja inicial aguda no exceda un 20% de la presión arterial con que el paciente se presentó (Ej.: de 230 a 170mmHg, sistólica) y manteniendo una mínima diastólica de unos 100 mmHg, para evitar una isquemia cerebral que podría ser provocada por una caída tensional aguda muy acentuada. Posteriormente, se tratará de restablecer los niveles tensionales normales, en forma más gradual.^{1,3,6,7,8,9}

Las **Emergencias** Hipertensivas incluyen las elevaciones tensionales severas asociados con encefalopatía hipertensiva (cefalea, trastornos visuales, mareos, somnolencia y hasta convulsiones o coma), hemorragia intracraneal, edema pulmonar agudo, angina de pecho, eclampsia, crisis hipertensi-

vas por Feocromocitoma y aneurisma disecante de la aorta, así como casos de severo daño renal con hipertensión maligna. Aunque estos pacientes se manejan en la clínica, con frecuencia en la unidad de cuidados intensivos, la urgencia del caso obliga al tratamiento inmediato, aún antes de hospitalizar o hacer estudios diagnósticos detallados sobre la etiología o posibles complicaciones.^{1,3,5,6,7,10,11}

En el desarrollo de este artículo, discutiremos las características farmacológicas y efectos clínicos de los medicamentos que con mayor frecuencia se utilizan o recomiendan en el manejo de esta situación específica. No discutiremos en detalle el tratamiento crónico de la Hipertensión Arterial (Diuréticos, Bloqueadores Adrenérgicos, Vasodilatadores, Calcioantagonistas, Inhibidores de la ACE —convertasa de Angiotensina—, etc.) a menos que están específicamente indicados en este caso. Particular atención daremos a un método simplificado de tratamiento de las crisis hipertensivas basado en el uso de **NITRATOS Y NIFEDIPINA**, de amplio uso en Alemania y otros países europeos, efectivo en un alto porcentaje de casos, de fácil manejo y pocas complicaciones, con el cual hemos tenido experiencias muy satisfactorias. Estudios conducidos en la República Dominicana bajo la dirección del Dr. R. Corona, también han confirmado la eficacia de este método (R. Corona y R. Nin, comunicación personal).^{3,5,6,10-14}

Puesto que la Presión Arterial depende directamente del gasto cardíaco y de la resistencia periférica, los Antihipertensivos deben actuar disminuyendo uno o ambos de estos factores. Por ejemplo:

LOS NITRATOS (Nitroglicerina o NTG, Dinitrato de Isosorbide o ISDN) actúan predominantemente como vasodilatadores venosos y en menor proporción arteriales, con lo que disminuyen primordialmente la Pre-carga (un determinante del gasto cardíaco) y en menor cuantía la Post-carga (por reducción de la resistencia periférica). Por eso reducen más la presión sistólica que la diastólica. Por ser lipofílicos y de bajo peso molecular se observan y ac-

túan muy rápidamente por vía sublingual (o en forma de aerosol en la boca), de modo que su efecto ya se observa a los 5-10 minutos. Aunque este efecto no es de larga duración (10-30 minutos la NTG, 1-2 horas el ISDN), permiten manejar la urgencia con sencillez y servir de puente para la acción, un poco más lenta pero más prolongada de la Nifedipina o de otros antihipertensivos.^{1,4,10,11} De gran utilidad es también el hecho de que los Nitratos dilatan las coronarias y previenen los vasoespasmos arteriales, así como disminuyen el consumo de oxígeno del miocardio. Todas sus propiedades en conjunto resultan muy valiosas en las Emergencias Hipertensivas asociadas con Angina Pectoris o con falla ventricular izquierda aguda (Edema Pulmonar), así como en todas las otras Crisis Hipertensivas. También es sumamente útil en el diagnóstico diferencial Angina vs. Infarto Agudo del Miocardio. Naturalmente están contraindicados en la Hipotensión (sistólica menor de 100 mmHg) y son conocidos sus efectos secundarios como cefalea y ocasionalmente taquicardia.^{4,10,11}

LA NIFEDIPINA, un Calcio antagonista (Bloqueador de los Canales de Calcio), actúa predominantemente como un dilatador arterial, disminuyendo la resistencia periférica (y por tanto, la post-carga). En menor grado, disminuye también la pre-carga (por dilatación venosa). Su efecto es tanto más pronunciado cuanto mayor sean los niveles tensionales. También impide los vasoespasmos coronarios. Su acción es de rápido inicio (5-15 minutos sublingual, 20-30 minutos p.o.) y su efecto dura de 3-5 horas, de modo que es de primera elección en las Crisis Hipertensivas y se complementa muy bien con los Nitratos, a tal punto que esta sencilla combinación: Nitratos Sublingual y Nifedipina p.o. (o sublingual según la necesidad) tiene en principio las características farmacodinámicas del valioso Nitroprusiato de Sodio, sin las dificultades en el manejo que éste conlleva. La Nifedipina puede provocar aumento reflejo de la frecuencia cardíaca, con una incidencia relativamente mayor que los Nitratos. (Esta sería indeseable en presencia de un aneurisma disecante).^{3,7,10-15}

De modo que el **METODO SIMPLIFICADO** de TRATAMIENTO de las CRISIS HIPERTENSIVAS puede aplicarse de la siguiente forma:

Primero: Aplique NITROGLICERINA sublingual (Ej. 0.8mg) o en Spray (2 aplicaciones del aerosol en la boca equivalen a 0.8mg.), o como alternativa aplicar ISOSORBIDE DINITRATO (5-10 mg.) sublingual, controlando frecuentemente la presión arterial y el pulso durante los primeros 5-10 minutos (con el paciente preferiblemente acostado, con el tórax elevado).^{10,11}

Segundo: Administre una cápsula de NIFEDIPINA de 10mg. a los 5-10 minutos de haber aplicado el Nitrato. Generalmente en este caso se puede administrar por vía oral. Su efecto ya se observa a los 20-30 minutos. Si no se dispusiera de Nitratos o si el efecto de estos no fuera su-

ficientemente satisfactorio (Ej.: baja tensional de menos de 10mmHg) a los 10 minutos de aplicados, o si los niveles tensionales iniciales fueran sumamente altos, la Nifedipina se puede administrar sublingual, masticando o perforando la cápsula, sin tragarla, y dejando que se reabsorba por la mucosa bucal. Igualmente se vigila frecuentemente la presión arterial y el pulso durante 30-60 minutos.^{3,5,6,10,12,13,14}

Con este método se obtiene generalmente una reducción de los niveles tensionales de cerca de 20-25% (en pocas ocasiones más pronunciada), en un lapso de 30-60 minutos. Pocas veces se presenta una caída tensional o un aumento de la frecuencia cardíaca muy marcados, pero siempre es recomendable vigilar al paciente en cuanto a esta posibilidad, así como a una eventual reacción de hipotensión ortostática.^{13,14,16}

Adicionalmente; por lo general se recomienda administrar a demás de lo anterior, un salurético de acción rápida, como FUROSEMIDA, 40mg I.V. (o en casos menos severos 40-80mg p.o), siempre que no exista una contraindicación, como por Ej.: deshidratación. Este potente diurético que túa a nivel del Asa de Henle es generalmente efectivo, aún en casos de función renal deteriorada, pero como medicamento adicional; como medicamento único rara vez es útil en estas situaciones. Su mayor efectividad se da en el Edema Pulmonar.^{3,5,6,9,10}

También resulta sumamente útil, administrar CLONIDINA (150 mg p.o., I.V. o I.M. dependiendo de la situación). Su administración I.V puede ser de primera elección cuando la vía sublingual u oral no es posible con ninguno de los medicamentos. Su efecto comienza a los 10-20 minutos por vía parenteral (20-30 minutos p.o. —a veces algo más—) y dura 2-4 horas (6-8-12 horas p.o., repetido).^{3,7,11}

Este Alfa-2 mimético es un simpatorlítico de acción central (SNC) que baja la frecuencia y el gasto cardíaco (también en parte, la resistencia periférica). Esto es útil cuando se produce taquicardia de rebote con los otros medicamentos, pero puede ser inconveniente en casos acompañados de falla cardíaca congestiva aguda. Como efecto secundario produce fuerte sedación, la cual puede dificultar la evaluación del estado de conciencia en un paciente omnubilado con encefalopatía hipertensiva. Evitar en el Síndrome Sinusal y en Bloqueo A-V grave.^{3,7,11}

Su aplicación I.V. puede ocasionalmente provocar un aumento inicial, transitorio, de la presión arterial (por estimulación Alfa periférica, antes de cruzar la barrera hematoencefálica). Esto se evita aplicándolo muy lentamente (en 5-10 minutos, preferiblemente diluido con 10ml de solución salina fisiológica). Su administración oral se puede

Tabla I
MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS

Substancia (Nombre Comercial)	Efectos	Dosis y Vía de Aplicación	Inicio de Acción. Duración	Comentarios
*Nitratos:				
Nitroglicerina Dinitrato de Isosorbide o ISDN (Isordil, Isoket o Infusión)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
*Nifedipina (Adalat)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Clonidina (Catapresan)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Furosemida (Lasix)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Hidralacina (Apresolina)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Di-Hidralacina (Nepresol)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Diazóxido (Hyperstat)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Nitroprusiato de Sodio (Nipride)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Fentolamina (Regitina)	ver texto	ver texto	ver texto	ver texto
Labetalol (Trandate)	Bloqueador Beta (+ Alfa)—Adrenérgico Disminuye Gasto Cardíaco y Resistencia periférica.	Ampollas de 20 ml. (5mg/ml); aplicar 2mg/min.I.V. (ó 20mg en 10 mins. La dosis se puede aumentar hasta	En 5 mins. o 3-6 (-18h.) (se puede continuar tratamiento por vía oral).	Paciente acostado. Riesgo hipotensión postural. Contraindicaciones como Betabloqueadores (Asma, Insuficiencia cardíaca, Bloqueo A-V grave). Generalmente buena respuesta, pero no todos los pacientes tratados previamente con Betabloqueadores responden. En caso de Bradicardia severa, aplicar 1-2mg Atropina I.V. No administrar Verapamil parenteral por el peligro de Bloqueo Cardíaco excesivo. Evitar en embarazo. ^{1,6,9,17}
Urapidil (Ebrantil)	Dilatación arteriolar más efecto central antiadrenérgico (bloqueo Alfa periférico más estimulación Alfa central).	1 Amp. de 25mg I.V. (se puede repetir).	1-5 min. 2-3h.	Muy útil en Crisis Hipertensivas durante la Anestesia. Ocasionalmente produce ortostasis y palpitaciones o angina. Contraindicado en Estenosis del Istmo de la Aorta. ^{3,10}

Tabla I (continuación)
MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS

Substancia (Nombre Comercial)	Efectos	Dosis y Vía de Aplicación	Inicio de Acción. Duración	Comentarios
Dihidroergotoxina (Hydergina)	Dilatación arteriolar con disminución de la resistencia periférica (post-carga). Parecer cierta preferencia por los vasos sanguíneos cerebrales y por la presión sistólica. Efecto mixto bloqueador Alfa y estimulador Dopaminérgico y serotoninérgico central.	1 Amp. 1ml. I.V. ó I.M.	10–20 mins. 1–2 h.	Especialmente útil en Geriátria (hipertensión sistólica predominante). ³
Verapamil (Isoptin)	Calcio-antagonista. Bloquea los canales de calcio. Predomina la dilatación arterial en este caso, pero tiene importantes efectos antiarrítmicos supraventriculares.	5–10mg I.V. lentamente o Infusión I.V. 5–10mg/h.	1–5 mins. 30 mins. Infusión igual 12 h.	No usar si daño previo del impulso o de la conducción A–V. (Nodo S–A ó A–V), o en Insuficiencia cardíaca manifiesta. Inyección rápida; peligro de Bradicardia severa y asistolia, sobre todo si bajo efectos previos de Betabloqueadores. Tratar con Atropina 1–2mg I.V., o bien Orciprenalina o Marcapasos. ^{4,6,12,13,15}
Captopril (Capoten)	Inhibidor de la ACE (Enzima Convertasa de Angiotensina). Bloquea Eje Renina Angiotensina–Aldosterona. Vasodilatación con disminución de la post-carga y de la pre-carga. Elimina Sodio y retiene Potasio.	6.25–25 mg P.O. o sublingual (más rápido)	15–20 mins. 4–6 h.	Su efecto no es tan predecible como con Nifedipina sublingual o p.o. Puede ser muy marcado en casos de depleción previa de Sodio por diarrea o por el uso de diuréticos. Sus acciones renales en parte son antagonizadas por Indometacina y todos los otros antiinflamatorios no esteroides, con excepción quizás del Sulindac. Las caídas tensionales marcadas se tratan con infusión de Solución Salina normal. No administrar a pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico u otras enfermedades Autoinmunes, ni concomitantemente con Alopurinol. Vigilar Hemograma (Agranulocitosis) y la Función Renal. Dosis bajas generalmente bien toleradas. Evitar diuréticos que retienen Potasio. ^{3,4,6,16}

repetir (cuando se usa como monoterapia) a razón de 0.150 mg cada 1-2 horas, hasta un total de 5-6 dosis como máximo.* Para uso crónico p.o. se puede administrar cada 12 h., teniendo cuidado entonces de no suspenderlo abruptamente, para evitar un eventual fenómeno de "rebote" adrenérgico.^{3,4,7}

Las medidas antes descritas pueden ser aplicadas con facilidad por el médico en el CONSULTORIO o en la AMBULANCIA, así como en los servicios de EMERGENCIA, al igual que en la CLINICA, en pacientes hospitalizados. Cuando estas medidas fueran insuficientes o en casos muy severos de Encefalopatía (pacientes omnubilados o comatosos) o de grave Edema Pulmonar, que obliguen a la vía I.V., se pueden utilizar también algunos de los siguientes medicamentos:

DIHIDRALACINA (o HIDRALACINA): Este vasodilatador arterial directo disminuye primordialmente la resistencia periférica y además aumenta el gasto cardiaco (y de manera refleja la frecuencia cardiaca). Es de primera elección en Eclampsia y muy útil en otras crisis hipertensivas, pero por sus efectos secundarios antes descritos (inclusive retención de líquidos) no se debería usar en casos de Angina o Infarto miocárdico, ni en Aneurisma Disecante. Su uso requiere mucho cuidado en caso de Edema Pulmonar Agudo.³⁻⁶

Para evitar la taquicardia se puede agregar un Bloqueador-Beta-Adrenérgico, Ej.: PROPRANOLOL, siempre que no haya contraindicaciones para éste (Ej.: insuficiencia cardiaca decompensada, enfermedad obstructiva pulmonar, bloqueo A-V, entre otras). Esta taquicardia también se evita cuando se usa CLONIDINA previamente.^{3,4,5,6}

Se pueden aplicar por vía I.V. lenta (o I.M.) 1/4 a 1/2 ampolla de Dihidralacina (6.25-12.5mg) o 1/2 a 1 ampolla de Hidralacina (10-20mg). Su acción comienza a los 10-30 min. y dura 2-4(-8) horas. La dosis inicial se puede repetir a los 20-30 min. en caso de necesidad.³⁻⁶

El DIAZOXIDO, en un tiempo una de las drogas de primera elección, se puede usar cuando el efecto de los medicamentos anteriores sea insuficiente. El espectro general de su acción es muy similar al de la (Di)-Hidralacina, produciendo vasodilatación arterial directa, disminución de la resistencia periférica, aumento del gasto cardiaco y taquicardia refleja.¹⁻⁶

Su acción comienza casi de inmediato (a lo más en 3-5 minutos) y su duración es variable: de 4-18(-24) horas. La taquicardia refleja es inhibida si previamente se ha usado

Clonidina o Betabloqueadores (en caso de no haber contraindicación para éstos). Estos también potencian el efecto antihipertensivo.¹⁻⁶

El DIAZOXIDO se inyecta en dosis de 50-150mg (1/6 a 1/2 ampolla) en forma de bolo I.V. rápido (la aplicación I.V. rápida es una excepción, debido a que la sustancia se une rápidamente y en alta proporción a las proteínas plasmáticas). Esta dosis se puede repetir: 50-150-300mg (1/2 a 1/2-1 ampolla) a los 15 minutos, o bien se puede usar una infusión I.V. a razón de 7.5-15 (-30)mg/minuto (hasta un máximo de 75mg/Kg de peso corporal, dosis total, o hasta obtener el efecto deseado). Las crisis hipertensivas por Feocromocitona no responden al Diazóxido.¹⁻⁶

El uso del Diazóxido no es tan sencillo y la respuesta no es tan predecible como con otras sustancias. Otros efectos secundarios son Hiperglicemia, retención de Sodio y Agua y reacciones ortostáticas. No se debe usar en caso de Angina o Infarto, Aneurisma Disecante de la Aorta, Diabetes melitus, Hemorragia Intracraneal o sangrado post-operatorio. Su uso en caso de Edema Pulmonar Agudo requiere mucho cuidado. Generalmente se administra un diurético adicionalmente. El Diazóxido (un derivado tiazídico no diurético) no debe utilizarse en pacientes alérgicos a las Tiazidas o a las Sulfonamidas.¹⁻⁶

El NITROPRUSIATO DE SODIO sigue siendo sin duda la más efectiva de las drogas usadas en las Emergencias Hipertensivas, pero lo complicado de su manejo (terapia intensiva, monitoreo continuo, control del goteo preferible por bomba de infusión, protección contra la luz, peligro de intoxicación por sus metabolitos cianídicos, etc.) hacen deseable una forma más simplificada de tratamiento, la cual, como la mencionada antes, es posible en la mayoría de los casos, reservándose el Nitroprusiato para los casos refractarios.¹⁻⁶

Su efecto hipotensor se debe a una vasodilatación directa muy potente, tanto arterial como venosa (predominando la dilatación arterial), por lo que disminuye la resistencia periférica (y la postcarga), así como la precarga (pooling venoso). Puede producir taquicardia refleja. Su acción que es dosis-dependiente, comienza en segundos y termina a los 2-5min. de suspender la infusión. Permite mantener la presión arterial con bastante precisión en los niveles deseados, por lo que es muy útil en cirugía con anestesia hipotensiva controlada. También es sumamente útil en casos de Edema Pulmonar Agudo o Emergencias Hipertensivas con Angina o Hemorragia Intracraneal. En casos de Aneurisma Disecante se recomienda la adición de un Betabloqueador para evitar la taquicardia refleja.¹⁻⁶

La dosis usual es una Infusión I.V. de 0.25 mcg/Kg/min con aumentos cuidadosos según la necesidad hasta 8 mcg/Kg/min (o bien, 0.02mg/min hasta 0.5 (-0.9) mg/min., pero un máximo total de 50-100mg/día, para evitar intoxicación cianídica. Para esto también se puede

(*) NOTA: Esta forma de administración es actualmente preferida por varios autores norteamericanos en el manejo de las URGENCIAS HIPERTENSIVAS, cuando la elevación brusca de la presión arterial NO va acompañada de las complicaciones mencionadas en la EMERGENCIA HIPERTENSIVA, y por tanto, la reducción tensional se puede efectuar en un lapso de 24 horas.⁷

mezclar con Tiosulfato de sodio (en dosis 10 veces en exceso de la del Nitroprusiato).¹⁻⁶

Se debe vigilar cuidadosamente para evitar una hipotensión excesiva, y comenzar pronto con otros antihipertensivos para poder suspender el Nitroprusiato a la mayor brevedad posible.¹⁻⁶

En algunas de las indicaciones del Nitroprusiato (Ej. edema pulmonar agudo) se puede usar como alternativa una Infusión I.V. de Nitroglicerina, 1-2[-4]mg/h, I.V., o de ISDN, 2-7 mg/h, I.V., que son de manejo relativamente menos complicado.^{1,9}

Por último no se debe pasar por alto que pacientes con Insuficiencia Renal severa pueden requerir Hemodiálisis para el control de su presión arterial.^{3,5}

Para casos en que se sospeche Feocromocitoma, si no respondieran al tratamiento, se puede probar con Fentolamina (Regitina), 5mg I.V.

El efecto de este Alfa-bloqueador inespecífico se da de inmediato o no se produce. Se puede combinar con un Beta-bloqueador (pero precedido por el Alfa-bloqueador).^{4,5}

Nota: La Resespina no es de primera elección en las crisis hipertensivas ni en la Pre-eclampsia. La Furosemida por sí sola tampoco es de primera elección. El Diazepán no es antihipertensivo y puede enmascarar los síntomas de una encefalopatía hipertensiva. El Alfametildopa en goteo I.V. pudiera ser una alternativa a la Clonidina, aunque su efecto no es tan predecible ni tan rápido.

En la TABLA I resumiremos las principales características de los medicamentos más comúnmente usados en el manejo de las Crisis Hipertensivas.

RESUMEN

Hemos revisado los principios generales del manejo de las Crisis Hipertensivas y las características de las diferentes drogas que con más frecuencia se usan, haciendo énfasis en las tendencias actuales hacia la simplificación del tratamiento, particularmente con el uso de NITRATOS y NIFEDIPI-NA por vía sublingual u oral (Nifedipina es también aplicable en caso necesario por vía rectal, perforando la cápsula

Además de los Nitratos y Nifedipina revisamos el uso de muchos otros medicamentos por vía oral o parenteral, como Clonidina, Furosemida (Di)-Hidralacina, Diazóxido, Nitroprusiato de Sodio, Fentolamina, indicaciones para Betabloqueadores adicionales, uso del Labetalol, Urapidil, Dihidroergotoxina, Verapamil y Captopril.

Consideramos que con la aplicación inteligente de los principios farmacológicos de las drogas disponibles se puede manejar de manera rápida, eficiente y relativamente sencilla la gran mayoría de las Crisis Hipertensivas, incluyendo las Emergencias Hipertensivas.

(Agradecemos al doctor Miguel Oscar Lora por su revisión crítica del manuscrito y sus oportunas sugerencias.)

REFERENCIAS

1. Vidt, D.G. et al.: Current Concepts in Treatment of Hypertensive Emergencies. American Heart Journal. Vol. 111, N.1, January 1986: 220-225, 229-232.
2. Chobanian, A.V.: Hypertension. Clinical Symposia Ciba. Vol. 34, Nr.5, 1982; 30-31.
3. Rosenthal J.: Arterielle Hypertonie. 2 Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. New York, Tokyo. 1984.
4. Bader H, et al.: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 2. Auflage. Edition Medizin VCH Publishers, Weinheim (F.R. Germany), Deerfield Beach, FL (U.S.A.). 1985..
5. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung der hypertensiver Notfälle. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.v. Heidelberg. G. Auflage, 1984. (Recomendaciones de la Liga Alemana contra la Hipertensión para el Tratamiento de la Hipertensión y de las Emergencias Hipertensivas).
6. Ratschläge zur Behandlung Hypertensiver Notfälle (Recomendaciones para el tratamiento de las Emergencias Hipertensivas). Arznei-Telegramm. Berlin. August 1985: 61-63.
7. Anderson, R.J. and Reed, W.G.: Current concepts in treatment of hypertensive urgencies. American Heart Journal. Vol. 111, Nr.1, January 1986: 211-219; 226-232.
8. Ledingham, J.G.G. Management of Hypertensive Crises. Hypertension 5 (Supp. III): III-114-III-119, 1983.
9. Hope, R.A., and Longmore, J.M.: Oxford Handbook of Clinical Medicine. Oxford Medical Publications. Oxford University Press, 1985.
10. Ahnefeld, F.W. und Mehrkens, H.-H. Notfallmedizin. Manual 2. (Medicina de Urgencia). Kohlhammer, Stuttgart. 1984.
11. Rossi, R. und Dobler, G. Notfall-Taschenbuch (Manual de Emergencias). Verlagsgesellschaft Stumpf und Kossendey, Edewecht, F.R. Germany, 1983.
12. Fleckenstein, A.; Rosenthal, J.; Mathey, D.G. et al.: Kalziumantagonismus als neues therapeutisches Prinzip (Calcioantagonismo como nuevo principio terapéutico). Seminario Cardiológico. Universidad Ulm, F.R. Germany, 30 Abril 1983.
13. Halperin, A.K. and Cubeddu, L.X.: The role of calcium channel blockers in the treatment of hypertension. American Heart Journal, Vol. 111, Nr.2, February 1986: 363-382.
14. Houston, M.C.: Treatment of hypertensive urgencies and emergencies with Nifedipine. American Heart Journal, Vol. 111, Nr. 5, May 1986: 963-969.
15. Fleckenstein, A.: Calcium Antagonism in Heart and Smooth Muscle. John Wiley & Sons, New York, 1983.
16. Tschollar, W.; Belz, G.G.; Essig, J.; Runge, J., and Wellstein, A.: Fast and safe blood pressure reduction from sublingual Captopril. JACC (J. Am. Coll. Cardiol.). Vol. 9, No. 2, February 1987: 226A (Nota: grupo control con Nifedipina).
17. Cumming, A.M.M. and Davies, D.L.: Intravenous Labetalol in Hypertensive Emergency. The Lancet, April 28, 1979: 929-930.