

## ACCION ANTIHIPERTENSIVA DE LA 1-ALFA-METIL-DOPA

por los Dres.

R. Vedoya, J Mendelzon, J. Fidelman, S. Gaguine y P. Rodríguez

(Trabajo del "Centro de Estudios Cardiovasculares Dr. Eduardo Braun Menéndez",  
Hospital G. Rawson, Buenos Aires).

En los últimos años se han incorporado a la terapéutica nuevas drogas antihipertensivas que actúan modificando el mecanismo de regulación nerviosa de la presión arterial; ellas difieren en muchos aspectos, pero la característica fundamental común a todas ellas es que interfieren la acción vasoconstrictora simpática, ya sea actuando sobre el sistema nervioso central (alcaloides de la rauwolfia serpentina), o dificultando la conducción de los estímulos a través de los ganglios (agentes gangliopléjicos), o ejerciendo su acción sobre las fibras simpáticas posganglionares (guanetidina, bretilio, rauwolfia serpentina) o actuando directamente sobre los receptores arteriulares (agentes bloqueadores adrenérgicos: dibenzilina, hidergina, benzodioxane, regitina).

Las principales desventajas de estas drogas son sus múltiples efectos colaterales (depresión psíquica; impotencia por falta de erección, constipación y otras consecuencias del bloqueo parasimpático; sialorrea, náuseas, vómitos, diarrea y dificultad en la eyaculación, por predominio vagal originado por la parálisis simpática), la deficiente absorción intestinal, la irregularidad e inconstancia del efecto hipotensor, la taquifilaxia, la frecuencia de los accidentes sincopales por acentuada hipotensión ortostática.

En los últimos años se ha despertado un interés cada vez mayor sobre el papel de las catecolaminas en la regulación de la presión arterial y su intervención en la

fisiopatología de la enfermedad hipertensiva. Es indudable que diversas drogas antihipertensivas (rauwolfia serpentina, guanetidina, tonsilato de bretilio) actúan perturbando la actividad de las catecolaminas, pero muy recientemente la bioquímica ha abierto un nuevo camino a la investigación al permitir modificar el metabolismo de las aminas aromáticas (feniletilamina, tiramina, triptamina, serotonina, noradrenalina); en el metabolismo de las aminas aromáticas intervienen dos procesos enzimáticos principales:

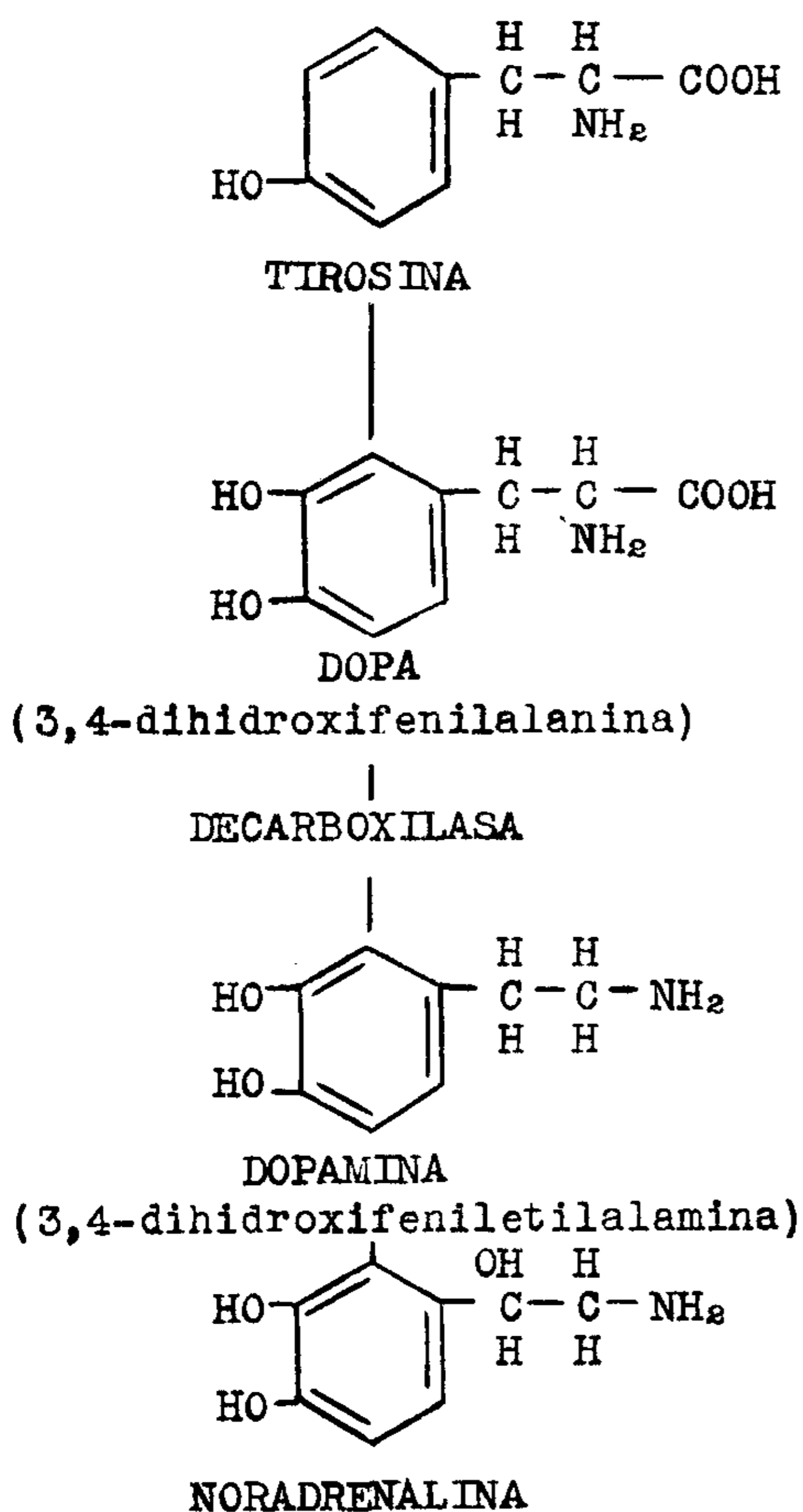
- a) Su destrucción por oxidación y desaminación, con intervención de la monoaminooxidasa.
- b) Su biosíntesis por decarboxilación de un aminoácido aromático con intervención de la decarboxilasa.

Diversas drogas inhibitoras de la monoaminooxidasa han sido preconizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial, pero no han gozado de gran predicamento por ser escaso su efecto hipotensor, o por provocar solamente acentuada hipotensión ortostática, o bien por presentar un efecto hepatotóxico que aumenta la susceptibilidad a la hepatitis virósica; sin embargo, la investigación prosigue intensamente en este terreno, con buenas perspectivas para un futuro cercano.

También son alentadoras las perspectivas utilizando sustancias capaces de perturbar la biosíntesis de las catecolaminas. Hace ya varios años se comprobó<sup>1 a 6</sup> *in vitro* que muchos compuestos pueden in-

Figura 1

Biosíntesis de la Noradrenalina



Biosíntesis de la noradrenalina desde el aminoácido precursor; la transformación de DOPA en DOPAMINA (decarboxilación) se cumple con la intervención de una enzima (decarboxilasa), cuya acción se inhibe por la 1-alfa-metil-dopa.

hibir la decarboxilasa, obstaculizando la producción de aminas aromáticas desde los aminoácidos precursores (fenilalanina, tirosina, triptofano). De todos estos com-

puestos, por su gran actividad y escasa toxicidad, se eligió una sustancia análoga a la 3-4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA) denominada alfa-metil-3-4-dihidroxi-difenilalanina (alfa-metil-dopa), la que fue sintetizada por Stein, Bronner y Pfister<sup>7</sup>, comprobando Sounkes<sup>6</sup>, *in vitro*, el efecto inhibidor de la decarboxilación, lo que fue más tarde confirmado farmacológicamente<sup>8</sup>. La alfa-metil-dopa impide la decarboxilación de la DOPA y su transformación en DOPAMINA, y por lo tanto interfiere la biosíntesis de la noradrenalina, ya que esta sustancia proviene de la oxidación de la DOPAMINA (fig. 1); además, la alfa-metil-dopa inhibe también la decarboxilación del 5-hidroxitriptofano y perturba la formación de la 5-hidroxitriptamina o serotonina<sup>9-10</sup>. El progreso realizado en este capítulo durante los últimos años es considerable, como puede apreciarse en la completa síntesis de las investigaciones realizadas, publicada recientemente por Clark y Pogrund<sup>11</sup>.

Diversos autores<sup>13 a 21</sup> han comprobado un efecto hipotensor de la alfa-metil-dopa, que parece ser más moderado utilizando la mezcla racémica que el isómero levógiro. Sjoerdsma<sup>12</sup> ha demostrado que el isómero dextrógiro es inactivo, que el levógiro posee todo el poder de inhibición de la decarboxilasa (y por lo tanto el efecto hipotensor y, probablemente, el sedante), mientras que la mezcla racémica tiene una actividad intermedia; de tal modo, la utilización del isómero levógiro permite reducir las dosis en un 50%. Este trabajo tiene por objeto valorar en el terreno clínico el efecto hipotensor del preparado 1-alfa-metil-dopa (Aldomet, Merck, Sharp y Dohme), cuya fórmula química puede observarse en la figura 2.

MATERIAL Y METODO

El estudio fue realizado en 22 pacientes ambulatorios, 7 del sexo masculino y 15 del femenino; las edades oscilaron entre los 39 y 76 años (T.M. 55 años). En 20 de estos casos se trataba de hipertensión arterial esencial, y en los otros 2 se presumió una hipertensión arterial nefrónica por litiasis renal. En todos los casos se comprobó buena función renal; en 19 pa-

cientes existía un fondo de ojo de grado II y en los otros 3, de grado I; 4 enfermos presentaban franco agrandamiento del ventrículo izquierdo y otros 9 un ligero o moderado agrandamiento; en 12 pacientes el e. c. g. mostraba sobrecarga del ventrículo izquierdo y en 9 simple desviación a la izquierda del eje eléctrico; 3 de estos enfermos habían presentado anteriormente

manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva.

Los casos fueron seleccionados por presentar sólo escasas variaciones de las cifras de presión arterial. En 14 de ellos la presión sistólica excedía de 200 mm Hg y en 17 la presión diastólica sobrepasaba los 110 mm Hg; el T.M. de presión sistólica fue 209 mm Hg y el de presión diastólica 117 mm Hg. Los enfermos interrumpieron toda medicación y concurrieron al consultorio día por medio, siendo cada uno de ellos examinado siempre por el mismo médico. En cada examen el enfermo permaneció en reposo durante un plazo no menor de 5 minutos y luego se tomó la presión, siempre en el mismo brazo y con el mismo aparato; se hicieron tres determinaciones en decúbito y otras 3 en posición de pie, tomando en cuenta las seis cifras. Cuando la curva de presión se estabilizó por desaparecer la influencia del tratamiento anteriormente instituido, se determinó el T.M. de presión arterial durante el "período de control", para lo cual se consideraron las cifras obtenidas en cinco exámenes sucesivos por lo menos. Desde ese momento se puso en práctica el método del "doble ciego", administrando cápsulas de diversos colores con alfa-metildopa o con placebo, ignorando el médico y el enfermo el contenido de las cápsulas; uno de nosotros (R. V.) llevó el control del tratamiento con droga o placebo en cada caso, pero sin intervenir en las determinaciones de presión arterial.

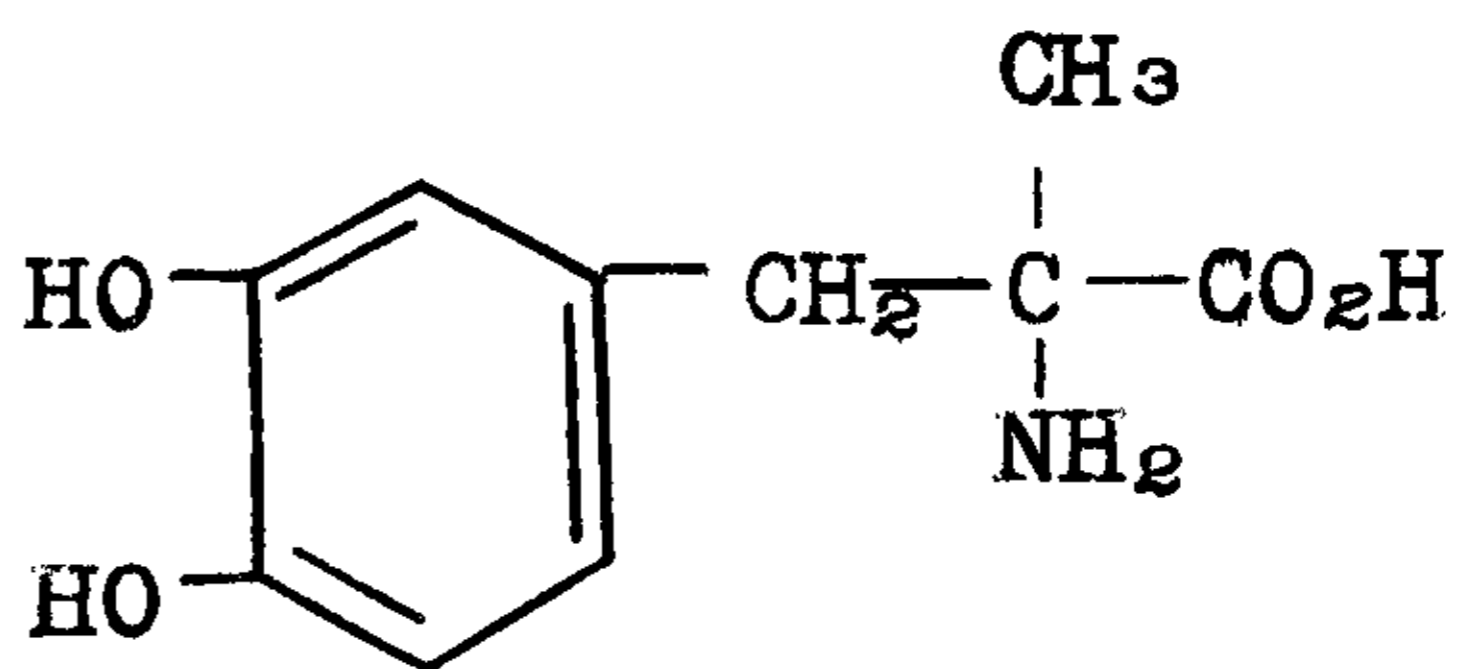
En 21 casos se administró 500 mg cada

8 horas y en el restante la misma dosis cada 12 horas. La duración del tratamiento osciló de 5 a 63 días, con un T.M. de 21 días. La brevedad de este período en algunos casos fue debida a la interrupción del tratamiento (un caso) y al aumento o disminución de la dosis; así, un paciente repitió el tratamiento con un gramo diariamente, otros 4 repitieron la serie con la misma dosis anterior (1.5 g) y 7 fueron tratados con 2 gramos durante 2 a 4 semanas (T.M. 22 días). Estas series complementarias fueron concordantes con las iniciales, pero las cifras registradas no se incluyeron en este estudio ni fueron consideradas al discutir los resultados.

En todos los casos se determinó la presión, con las mismas precauciones, durante un período de similar duración durante el cual se administró placebo, ya sea antes o después del período durante el cual se administró alfa-metil-dopa.

## Figura 2

### 1-Alfa-Metil-Dopa



Fórmula del Aldomet (1-alfa-metil-dopa).

## RESULTADO

Desde los primeros ensayos tuvimos la certeza de que la alfa-metil-dopa poseía una evidente acción hipotensora, pero a medida que transcurrían los días observábamos una disminución del efecto inicial aunque persistía un cierto grado de descenso de la presión arterial. Para mayor claridad exponremos los resultados refiriéndonos primero a la etapa inicial del tratamiento, a la que llamamos "período A", caracterizada por un franco efecto hipotensor de la droga; luego analizaremos los resultados de una etapa ulterior, a la que llamamos "período B", durante la cual disminuye el efecto hipotensor.

- 1) "Período A". — Este período tuvo una duración variable, oscilando de 3 a 63 días (T.M. 15 días); en la mayoría de los casos la duración fue de 8 a 30 días.

El efecto hipotensor fue constante, ya que en posición acostada la presión sistólica descendió en todos los casos y la diastólica en 20 casos, pues en uno no varió y en otro ascendió ligeramente; en posición de pie descendió en todos los casos tanto la presión sistólica como la diastólica.

En lo que se refiere al grado de reducción de la presión arterial, el gráfico de la figura 3 objetiva el descenso



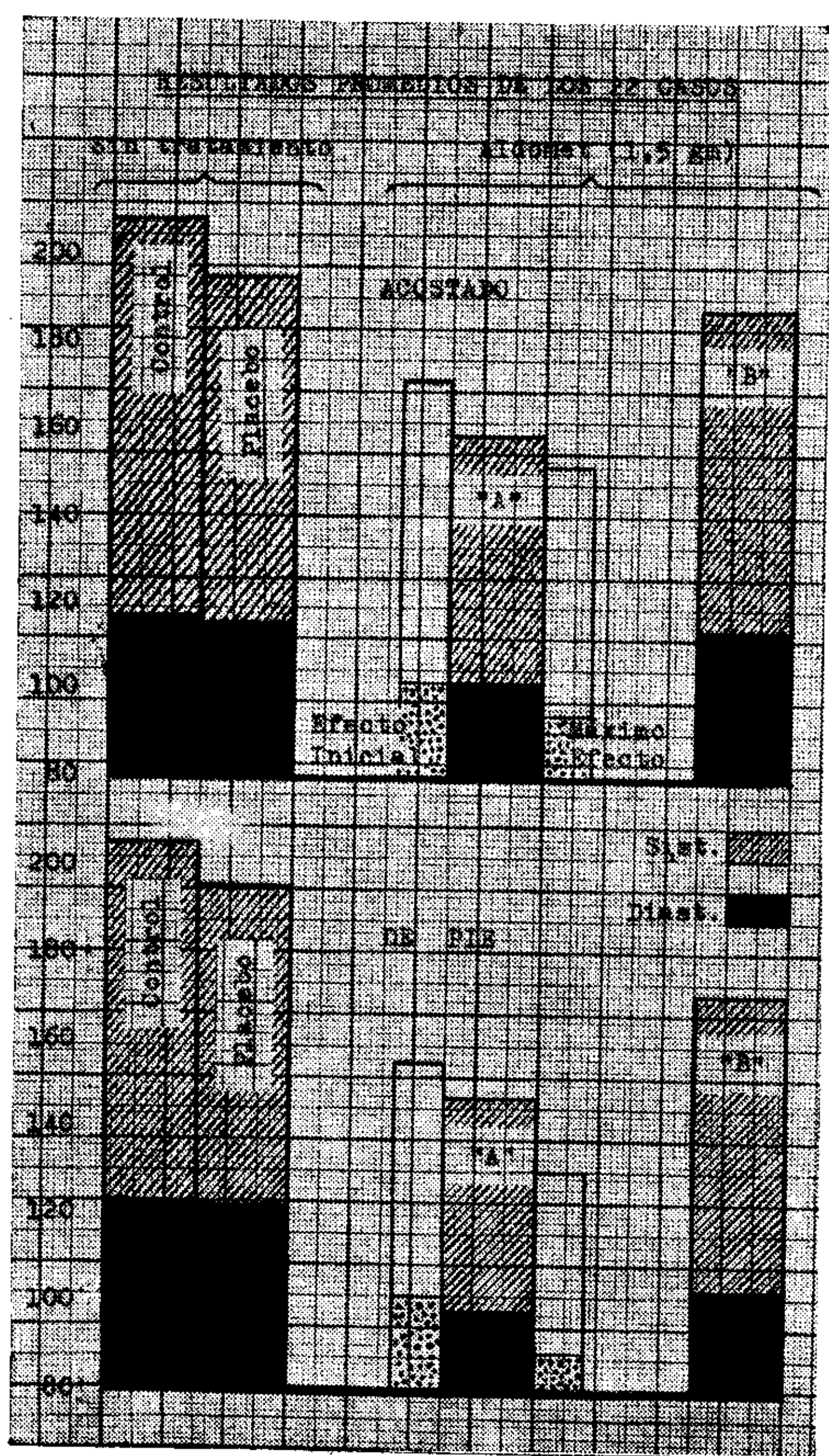


FIG. 3

Las columnas objetivan la altura de la presión arterial en el período de control, en el período con placebo y durante la administración de 1-alfa-metil-dopa. Durante el tratamiento con esta droga se observó un período "A", precoz, en el cual hubo un marcado descenso de la presión arterial, y un período "B", ulterior, en el cual el efecto hipotensor de la droga fué menos marcado. La columna delgada a la izquierda de "A" muestra el grado del descenso inicial de la presión arterial, que se observa generalmente dentro de las primeras 48 horas. La columna delgada a la izquierda de "A" muestra el T. M. de la presión arterial en los días de mayor efecto, lo cual se observa generalmente dentro de los primeros 10 días.

observado en este primer período en relación a la presión arterial del período "control" y período "placebo". Es muy franca la disminución de la presión arterial sistólica y diastólica en posición de pie, siendo también muy evidente, aunque de grado algo menor, en posición acostada. Las columnas agregadas a la izquierda y derecha de "A" muestran la magnitud del descen-

so inicial de la presión arterial, que se observa muy precozmente (casi siempre en los dos primeros días del tratamiento y siempre dentro de los 4 primeros días), así como el término medio de las menores cifras de presión arterial registradas en este período (este mayor efecto se observó generalmente dentro de los diez primeros días de tratamiento).

Por otra parte, el Cuadro I muestra el T.M. de descenso (en mm Hg) de la presión sistólica, diastólica y media, en posición acostada y de pie; las cifras referentes al "período A" son expresivas por sí mismas. El mismo cuadro muestra, además, el elevado porcentaje de casos que en este período A cumple el requisito de disminuir 20 mm Hg o más la presión sistólica, 10 mm Hg o más la diastólica y 20 mm Hg o más la presión arterial media. Las cifras son muy significativas en posición de pie, pero lo son también en posición acostada.

2) "Período B". — Este período se caracterizó por una disminución del efecto hipotensor de la droga, aunque la presión arterial se mantuvo todavía bien por debajo del nivel observado durante el período de control o durante la administración de un placebo. El período B se observó en 14 de los 22 casos, explicándose su ausencia en los 8 casos restantes, por las siguientes razones:

- a) En un caso se observó la persistencia del efecto inicial en forma duradera (63 días).
- b) En un caso se aumentó la dosis, y en otro se disminuyó, no siendo posible comparar esas cifras de presión arterial con las registradas en el período inicial.
- c) En un caso se interrumpió accidentalmente el tratamiento a los 19 días cuando persistía aún el efecto inicial.
- d) En 4 casos se agregó dihidroclorotiazida (250 mg) durante el período inicial; como el diurético aumenta el efecto hipotensor de la alfa-metil-dopa, impide la aparición del período B.

El gráfico de la figura 3 muestra que



en este período persiste un evidente efecto hipotensor, aunque de grado menor, por cierto, que el observado en el primer período. Hacemos constar que en los 14 casos que presentaron "período B" el T.M. de presión arterial sistólica y diastólica durante el período de control fue ligeramente más elevada que en la serie total de los 22 casos (4 mm Hg la presión sistólica y diastólica en posición acostada, y 5 mm Hg la sistólica y diastólica en posición de pie); ello confiere mayor significación a la persistencia del efecto hipotensor. El Cuadro I muestra el T.M. del descenso (en mm Hg) de la presión arterial sistó-

lica, diastólica y media, en el período B; puede observarse que, tanto en posición acostada como de pie, persiste aproximadamente el 60% del efecto hipotensor observado en el período A. El mismo Cuadro I muestra que en este período B disminuye el porcentaje de casos que cumplen con el requisito de presentar un descenso de 20 mm Hg o más en la tensión sistólica, 10 mm Hg o más en la diastólica y 20 mm Hg o más en la tensión media; sin embargo, una buena parte de los casos cumplen aún con dicho requisito, especialmente considerando la posición de pie.

### DISCUSION

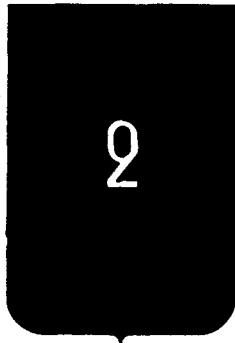
Este trabajo fue planeado, como primer paso de un estudio más amplio, con el objeto de comprobar si la droga l-alfa-metil-dopa posee un efecto hipotensor. Para cumplir este objetivo se administró una dosis uniforme de la droga (1.50 g) a 22 pacientes con hipertensión arterial, de los cuales 18 de grado severo; en todos los casos se administró también un placebo, cumpliendo rigurosamente con la técnica del "doble ciego". La constancia de los resultados en todos los casos nos permite afirmar que inicialmente la droga posee una acentuada acción hipotensora.

Después de un período de tiempo variable, que oscila generalmente de una a cuatro semanas, se atenúa el efecto hipotensor a punto tal que en uno solo de nuestros casos persiste en el grado inicial después de dos meses. Aunque Gillespie y col.<sup>21</sup> no han observado acostumbriamiento a la droga, Zjarías y col.<sup>17</sup> concuerdan con lo comprobado por nosotros, pues expresan que después de unos días de tratamiento es necesario aumentar la dosis debido a un menor efecto de la droga que atribuyen a taquifilaxia. También De Soldati y Suarez Nava<sup>20</sup> manifiestan que en 8 de sus 13 casos observaron durante el tratamiento ascensos tensionales que se presentan entre los 30 y 45 días; según estos autores se producen en esos pacientes un "rebote" de la presión arterial la que se eleva a niveles superiores a los iniciales. Esto no ocurrió en ninguno de nuestros casos, pues sólo observamos una disminución del acentuado efecto hipotensor ini-

cial; el descenso de la presión arterial es aun evidente en la mayoría de los casos en esa etapa más tardía, a la que llamamos período B (cuadro I). Este efecto hipotensor de la droga puede considerarse como satisfactorio si tenemos en cuenta que se administró una dosis discreta y que no se asoció ninguna otra medida terapéutica (dieta, sedante, diuréticos u otros agentes hipotensores).

Los descensos de la tensión arterial que observamos en el período B son similares a los referidos por otros autores. En nuestra serie el 21% de los pacientes presentan en posición acostada una disminución de la presión media que excede de 20 mm Hg, requisito que se cumple en 3 de los 12 casos de Brest y Moyer<sup>19</sup> (25%) y en 5 de los 11 casos de Kirkendall y Wilson<sup>18</sup> tratados sólo con alfa-metil-dopa (45%); es de notar que 2 de esos 5 casos deben eliminarse por haber sido tratados sólo durante 10 días (período A) de modo que el requisito antes mencionado se cumple en 3 de los 9 casos (33%). En cambio, los resultados son mucho más favorables en la serie de Payne y col.<sup>16</sup>, pues en los 9 casos tratados sólo con alfa-metil-dopa la tensión arterial media desciende más de 20 mm Hg (T.M. del descenso 54 mm Hg) y siete de esos casos alcanzan el nivel de presión arterial normal; esos resultados son llamativos, pues 6 de esos casos recibieron dosis menores a las indicadas por nosotros y sólo uno una dosis algo mayor (2 g).

En la dosis empleada por nosotros los



*Laboratorios Pierre Bardin S.A.C.*  
*Dpto. de Prop. Médica - T. E. 49 - 0969*  
*Junín 508 Buenos Aires*

## CUADRO I

## ALDOMET Efecto hipotensor (22 casos)

		Acostado		De Pie	
		% de casos		% de casos	
		"A"	"B"	"A"	"B"
SISTOLICA	Descenso mayor de 20 mm Hg	91 %	57 %	100 %	79 %
DIASTOLICA	Descenso mayor de 10 mm Hg	82 %	43 %	91 %	64 %
MEDIA	Descenso mayor de 20 mm Hg	73 %	21 %	82 %	43 %
Promedio de descensos (en mm Hg)	SISTOLICA	41	26	54	38
	DIASTOLICA	14	9	23	14
	MEDIA	24	14	34	22

En la parte inferior se aprecia el T.M. del descenso (en mmHg) de la presión arterial sistólica, diastólica y media, que es algo mayor en posición de pie que en decúbito, tanto durante el período "A" como en el período "B". En este último persiste, aproximadamente, el 60 % del efecto hipotensor inicial.

efectos colaterales han sido atenuados. Seis enfermos (27%) se quejaron desde un principio de boca seca y amarga; molestia observada en el 21% de los 14 casos de Payne.<sup>16</sup> Catorce enfermos (63%) acusaron astenia y somnolencia, que apareció rápidamente al iniciar el tratamiento y persistió durante la primera semana; este síntoma ha sido referido como casi constante<sup>18</sup> o muy frecuente,<sup>17</sup> observándose en el 41% de los casos en la serie de Brest y Moyer<sup>19</sup> y en el 35% en la de Payne y col.<sup>16</sup> La mayoría de los autores expresan que este síntoma se presenta sólo en las primeras 72 horas del tratamiento<sup>13-14-15-16-18</sup>, pero según nuestra experiencia suele presentarse durante la primera semana, persistiendo luego un suave efecto sedante que proporciona al paciente una sensación de bienestar y euforia.

No hemos observado ningún caso de síndrome depresivo, que fue provocado en

La parte superior del cuadro muestra el porcentaje de casos en los que la presión sistólica desciende 20 mm Hg o más, la diastólica 10 mm Hg o más y la media 20 mm Hg o más, en posición acostada y en posición de pie. Este requisito se cumple más a menudo en el período "A", y especialmente en posición de pie.

3 pacientes por la forma racémica de la alfa-metil-dopa<sup>13-15-20</sup>; tampoco comprobamos impotencia sexual, mencionada en un caso de Gillespie<sup>21</sup> y otro de Zajarías<sup>17</sup>, ambos tratados con el isómero levógiro de alfa-metil-dopa. En nuestros enfermos la droga no provocó bradicardia, citada por Kirkendall<sup>18</sup> y Payne<sup>16</sup>, negada por Zajarías<sup>17</sup>. Payne<sup>16</sup> observa diarrea en 4 de sus 14 pacientes, lo cual no es citado por otros autores; uno de nuestros enfermos presentó una intensa colitis las 3 veces en que se intentó administrar l-alfa-metil-dopa. La constipación, citada por Zajarías<sup>17</sup>, fue observada en uno sólo de nuestros casos.

Ninguno de nuestros enfermos se quejó de cefalea, síntoma observado en un caso de Brest y Moyer<sup>19</sup>. Se citan dos casos<sup>21</sup> tratados con la forma racémica que presentaron fiebre, uno de los cuales con manifestaciones de agresión hepática; uno de

nuestros casos presentó fiebre (37°), asenia, vómitos y alarmante extrasistolia, todo lo cual desapareció a las 24 horas de interrumpir la medicación, pero reapareció rápidamente al pretender reanudar la administración de la droga. Uno de nuestros enfermos se quejó de artralgias, y cinco presentaron trastornos urinarios: disuria, polaquiuria y especialmente nicturia (4 casos).

Todos los autores expresan que los síntomas molestos debidos a hipotensión ortostática son de observación infrecuente durante el tratamiento con l-alfa-metil-dopa; en nuestra serie cinco enfermos presentaron en algún momento del tratamiento una presión arterial sistólica de 100 a 105 mm Hg, pero uno solo de ellos acusó mareos. Uno de nuestros enfermos, que presentaba una acentuada hipertensión (234/147) a pesar de haber sido sometido a una simpaticectomía años atrás, presentó, al comienzo del tratamiento un intenso síndrome de hipotensión ortostática, que obligó al empleo de una faja abdominal para poder proseguir el tratamiento, pero en una etapa ulterior ello no se reprodujo aún suspendiendo el uso de la faja.

En general, tal como lo expresan todos los autores, la droga es muy bien tolerada; como ha sido mencionado, sólo dos de nuestros enfermos debieron interrumpir el tratamiento, por colitis en un caso y por reacción febril con extrasistolia en el otro. Es verdad que nuestros enfermos recibieron una dosis moderada de l-alfa-metil-dopa (1.5 g), pero tampoco observamos mayores efectos colaterales en los siete casos que repitieron el tratamiento con dosis mayores (2 g), ni los observó Gillespie<sup>21</sup> administrando una dosis diaria de hasta 3 gramos.

En nuestros casos, como ya ha sido mencionado<sup>13-14</sup>, al interrumpir la medicación la presión arterial asciende rápidamente al nivel inicial en un plazo no mayor de 48 horas pero, como Payne, nosotros tampoco observamos el fenómeno de rebote ("overshoot") citado por De Soldati y Suárez Nava<sup>20</sup>. La alfa-metil-dopa actuaría interfiriendo en la biosíntesis de la noradrenalina. Según esta atractiva explicación la droga inhibe el proceso enzimático de la decarboxilación de la 3-4-dihidroxifenilalanina (DOPA), de modo que impide su

transformación en 3-4-dihidroxifeniletilamina (DOPAMINA) que es la precursora de la noradrenalina.

Pero llama la atención que después de una sola inyección de alfa-metil-dopa, así como de un análogo alfa-metil-meta-tirosina, se observe una acentuada disminución de noradrenalina en el cerebro y tejidos periféricos<sup>22-23</sup>, y que este efecto persista muchos días más que la acción de inhibición de la decarboxilasa, pues se observa aún cuando el contenido de DOPAMINA en los tejidos es normal (o sea, cuando se ha restablecido ampliamente el mecanismo de biosíntesis de la precursora de la noradrenalina). De ello parece posible deducir que la alfa-metil-dopa actuaría facilitando la liberación de noradrenalina de los depósitos tisulares. Apoya este modo de ver el hecho de que la alfa-metil-tirosina no influye en la hipertensión renal de la rata como lo hace la alfa-metil-dopa, a pesar de ser 25 veces más activa que esta droga en lo que respecta a la capacidad de inhibir la decarboxilasa<sup>24</sup>. Del mismo modo, Gillespie<sup>21</sup> inyectó por vía endovenosa alfa-metil-5-hidroxitriptofano y administró por vía oral el análogo hidrazino de la alfa-metil-dopa, observando en ambos casos una intensa inhibición de la decarboxilasa sin que se produzca modificación de la presión arterial. La alfa-metil-dopa actuaría de un modo similar a los alcaloides de la rauwolfia serpentina, liberando la noradrenalina contenida en el cerebro y en los depósitos periféricos. Sin embargo, la alfa-metil-dopa es farmacológicamente distinta de la rauwolfia serpentina, la guanetidina y el bretilio, pues no bloquea los estímulos simpáticos como estas drogas; así, Stone y colaboradores<sup>25</sup> observan que la alfa-metil-dopa no provoca aumento de relajación de la membrana nictitante del perro o el gato, ni bloquea el reflejo presor provocado por excitación vagal central o por oclusión carotídea bilateral.

Como otros autores<sup>16-18-21</sup> hemos observado una intensa potenciación de la alfa-metil-dopa cuando se la administra conjuntamente con dihidroclorotiazida. Tenemos grandes esperanzas en que esta asociación medicamentosa represente un proficuo progreso en el tratamiento de la hipertensión arterial; nuestros resultados serán motivo de una próxima comunicación.



## RESUMEN

- a) En 22 pacientes con hipertensión arterial moderada o severa se estudia la acción antihipertensiva de la 1-alfa-metil-dopa.
- b) La dosis fue de 1.50 g en 21 casos y en el restante de 1 g. El T. M. de duración del tratamiento fue 21 días.
- c) En todos los casos se administró un placebo, siguiendo la técnica del "doble ciego".
- d) En la primera etapa del tratamiento se observó en todos los casos una franca disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, mayor en posición de pie, pero también importante en posición acostada.
- e) Al proseguir el tratamiento disminuye el efecto de la droga pero persiste una disminución de la presión arterial sistólica y diastólica, tanto en posición de pie como en decúbito, que equivale aproximadamente al 60% de la observada en el primer período.
- f) Los efectos colaterales fueron, en general, poco importantes, pero en dos casos obligaron a interrumpir el tratamiento (colitis en un caso, fiebre y extrasistolia en el otro).
- g) La droga actuaría inhibiendo la decarboxilasa y dificultando la transformación de DOPA en DOPAMINA; siendo estas sustancias precursoras de la noradrenalina, perturba la biosíntesis de esta catecolamina. Sin embargo, existen argumentos en contra de esta atractiva teoría.
- h) De estas primeras experiencias recogemos la impresión de que la 1-alfa-metil-dopa ocupará en el futuro un lugar importante en el tratamiento de la enfermedad hipertensiva.

## BIBLIOGRAFIA

- Schott H. F.: Fed. Proc. 1951, 10, 121.
- Martin G. J., Brendel R., Bieler J. M. Exper. Med. & Surg., 1950, 8, 5.
- Hartman W. J., Akawie R. I., Clark W. G. J. Biol. Chem., 1955, 216, 507.
- Furst A., Harper H. A., Seiwald R. J., Morris M. D., Neve R. A.: Arch. Biochem., 1951, 31, 190.
- Hartman W., Clark W. G.: Fed. Proc. 1953, 12, 62.
- Sourkes T. L.: Arch. Biochem., 1954, 51, 444.
- Stein G. A., Bronner H. A., Pfister K.: J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 700.
- Dengler H., Reichel G.: Arch. exper. Path. & Pharmacol., 1957, 232, 324.
- Westermann E., Balzer H., Knell J.: Arch. & Pharmacol., 1958, 234, 194.
- Smith S. E.: Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 319.
- Clark W. G., Pogrund R. S.: Circ. Res. 1961, 9, 721.
- Sjoerdsma A.: Circ. Res., 1961, 9, 734.
- Gillespie L., Jr.: Ann. New York Acad. Sc. 1960, 88, 1011.
- Oates, J. A., Gillespie L. Jr.: Udenfriend S., Sjoerdsma A. Science 1960, 131, 1890.
- Gillespie L., Sjoerdsma A.: The Med. Clin. of N. A., 1961, 45, 421.
- Payne, R. W., Whitsett T. L., Close J. H., Gogerty J. D.: J. Oklahoma State Med. Ass., Ag. 1961, 430.
- Zajarias S., Stevens H., Figueroa G., Méndez L., Cárdenas M.: Arch. Inst. Card. de México, 1961, 31, 474.
- Kirkendall W. M., Wilson W. R.: Am. J. of Card. 1962, 9, 107.
- Brest A. N., Moyer J. H.: Am. J. of Card. 1962, 9, 116.
- De Soldati L., Suárez Nava A.: Orientación Médica, 1962, N° 496, 88.
- Gillespie L. Jr., Oates J. A., Crout J. R., Sjoerdsma A.: Circulation, 1962, 25, 281.
- Hess S. M., Connamacher R. H., Ozaki M., Udenfriend S.: Citado por Gillespie y col.<sup>21</sup>
- Porter C. C., Totaro J. A., Leiby C. M.: Citado por Gillespie y col.<sup>21</sup>
- Porter C. C., Totaro J. A., Leiby C. M.: Pharmacologist, 1960, 2, 81.
- Stone C. A., Porter C. C., Watson L. S., Ross C. A.: Citado por Brest y Moyer.<sup>19</sup>

Agradecemos a los Laboratorios Merck Sharp y Dohme el suministro de las drogas y su colaboración en este trabajo.