EMPLEO DE LA ALFA-METIL-DOPA* EN EL EMBARAZO COMPLICADO CON HIPERTENSION ARTERIAL

INFORME PRELIMINAR

Doctores Fernando Sánchez Torres y Jesús A. Gómez Palacino

Del Servicio de Toxemias del Instituto Materno-Infantil de Bogotá.

A pesar de todos los empeños puestos para tratar con éxito a la hipertensión arterial esencial o primitiva, continúa siendo un problema inquietante por cuanto la enfermedad —al fin y al cabo— tan solo puede atenuarse, sin amparar completamente de sus complicaciones a quien la padece. En el campo obstétrico ese problema adquiere mayores proporciones, ya que la asociación de embarazo e hipertensión arterial conlleva una constante amenaza para la madre y su hijo. Tres son las modalidades como suele observarse dicha asociación: a) en la que existe hipertensión arterial antes del embarazo y sigue manifestándose durante él; b) la gestación avanzada en que además de la hipertensión preexistente hay proteinuria y edemas, constituyendo la llamada “Hipertensión crónica con toxemia agregada”; c) finalmente, esa en la cual la mujer sin lesión vas-

culorrenal previa, presenta, al traspasar los seis meses de embarazo, hipertensión, edemas y proteinuria, cuadro que corresponde al síndrome denominado “Toxemia aguda o pre-eclampsia-eclampsia”.

Es importante aclarar que, además de la tres circunstancias anteriores, muchas entidades productoras de hipertensión arterial pueden coexistir con el embarazo. Así tenemos, la pielonefritis —la más frecuente de todas—, las nefritis agudas o crónica, el lupus, el feocromocitoma, etc., que no cuentan para el presente estudio, pues lo emprendimos ceñidos a la clasificación de los estados hipertensivos concomitantes con embarazo (toxemias gravídicas), que contempla únicamente aquellas hipertensiones de etiología ignorada.

Varios son los peligros que aparea el embarazo que cursa con hi-

* ALDOMET. M. S. D.

pertensión. Acontece que la gestación se interrumpe de manera temprana en forma de aborto o de parto prematuro, o que el feto fallece *in útero*^{1, 12}. Como generalmente la hipertensión se agrava durante el embarazo¹⁵ no es infrecuente observar complicaciones maternas de orden cardíaco o renal y, lo más delicado, accidentes cerebro-vasculares de tipo hemorrágico^{2, 7}.

Se acepta que el riesgo tanto para la madre como para el feto es proporcional a la gravedad de la hipertensión⁸. Sabiendo entonces que la severidad de los cambios hemodinámicos son los causantes de esas complicaciones, es lógico presumir que de poderse controlar la presión arterial excesiva aquéllas habrán de ahuyentarse. ¿Pero cómo hacerlo si desconocemos las causas fundamentales que la provocan? En cuanto a la hipertensión esencial se refiere, la demostración de lo ignoto del problema se refleja en estas palabras de Pickering: "La hipertensión esencial es la elevación de la presión arterial por encima de valores escogidos arbitrariamente, sin que se encuentre enfermedad distinta a ella misma para atribuirle dicha elevación"¹¹. En igual forma, la toxemia aguda continúa siendo la enfermedad de las teorías. Sin embargo, lo que es un hecho tangible es que en ambas condiciones hay un aumento generalizado de la resistencia vascular periférica^{3, 4}—bien sea por factores neurogénicos o humorales— que sin ser el todo del problema sí desempeñan un papel

primordial en la persistencia y agravación de la hipertensión. Por lo tanto, será buen agente antihipertensivo todo aquel que provoque vasodilatación arteriolar y, de hecho, disminución de la resistencia periférica, sin comprometer otros aspectos de la dinámica circulatoria.

Entre esos agentes antihipertensivos la alfa-metil-dopa (Aldomet) se ha divulgado como un elemento de alto valor terapéutico en las distintas formas de hipertensión arterial^{6, 9, 10, 16}. El efecto vasodepresor de la metil-dopa reside principalmente en su acción atenuadora de la resistencia periférica^{6, 14} al inhibir la decarboxilación de la dihidrofenilalanina, precursora de la norepinefrina y de la epinefrina. Además, parece que ocasiona una depleción de los depósitos periféricos de dichas sustancias y que inhibe la decarboxilación del 5hidroxitriptófano, precursor de la serotonina^{5, 16}. Estos mecanismos de acción provocan descenso de la presión arterial elevada, tanto en decúbito como en posición erecta y producen efectos sedantes y tranquilizantes. Se ha demostrado que la droga tiene escasa toxicidad y que no modifica en nada la función renal ni altera el gasto cardíaco^{14, 16}.

Basados en las anteriores consideraciones se hizo el presente estudio clínico. Damos a conocer, pues, de manera preliminar, nuestra experiencia con la alfa-metil-dopa (AMD) utilizada con fines antihipertensivos en mujeres embarazadas.

MATERIAL Y METODOS

Se observaron 21 pacientes en el Servicio de Toxemias del Instituto Materno-Infantil "Concepción Villavices de Acosta, de Bogotá. De ellas 6 se consideraron afectas de hipertensión esencial, 6 con toxemia aguda (3 pre eclámpicas y 3 eclámpicas), y 9 con hipertensión esencial y toxemia agregada. El criterio que se siguió para asignarlas en uno de esos tres grupos fue la consecuencia del estudio habitual a que se somete cada enferma que ingresa a dicho Servicio, y que comprende: historia clínica minuciosa, examen clínico incluyendo fondo de ojo, química sanguínea y examen parcial de orina, urocultivo, recuento de colonias, investigación de las células de Sternheimer-Malbin, biopsia renal durante el embarazo o en los días siguientes al parto (se practicó a 12 de las 21 enfermas), dosificación de catecolaminas en caso de sospecha clínica de feocromocitoma (en 3 ocasiones), control postparto durante tres meses, lapso que se aprovecha para complementar el estudio con el aspecto radiológico urinario.

A todas las 21 pacientes se les comprobó que tenían hipertensión arterial establecida, es decir, que luego de observarlas durante algunos días sometidas a dieta hiposódica y recibiendo únicamente barbitúricos, se concluyó que la presión mínima era persistentemente superior a 90 mm. de Hg. De esta norma se excluyeron 5 enfermas: 3 que ingresaron con eclampsia y cuyo tratamiento inicial

se hizo en la forma establecida desde 1958¹³; y 2 cuya cifra tensional era tan alarmante que obligó desde el primer momento a suministrar el agente antihipertensivo específico. Su edad osciló entre 19 y 42 años, habiendo sobrepasado 8 de ellas la tercera década de su vida. La edad del embarazo se calificó de acuerdo a la fecha de la última menstruación, variando entre 16 y 39 semanas. 20 pacientes permanecieron hospitalizadas y la presión arterial fue comprobada diariamente por el médico, en el mismo brazo y a la misma hora, a la vez que se anotaron cuidadosamente el pulso, la temperatura, el peso y la vitalidad fetal, al igual que las manifestaciones subjetivas acusadas por las enfermas. Cada 4 días se hizo examen parcial de orina y se investigó la cifra de azohemia. Los días de tratamiento fueron de 4 a 115, caso este último que corresponde a la paciente tratada de manera ambulatoria. Se tuvo la precaución, antes de iniciar el tratamiento, de seleccionar aquellas mujeres cuya edad de gestación permitiera una observación clínica mayor de dos semanas, que algunos estiman como tiempo mínimo para aceptar o desechar la utilidad de la AMD⁹. Sin embargo, no en todos los casos se pudo alcanzar tal requisito debido a que en unos se desencadenaba el parto y en otros se frustraba el embarazo —aborto o muerte fetal— lo que nos aconsejaba suspender extemporáneamente la administración de la droga en estudio, pues de no ser así hubieran perdido validez los resultados, por la posible influencia

hipertensora del embarazo en actividad.

10 enfermas fueron tratadas exclusivamente con AMD y dieta hiposódica (aproximadamente 3 gr. de sodio en 24 horas). Las 11 restantes recibieron AMD e hidroclorotiazida (HCT). En algunas, incluidas en este grupo, se administró de manera alternada AMD más HCT y AMD únicamente, con la finalidad de observar la respuesta al agente antihipertensivo solo o asociado al diurético.

RESULTADOS

En los cuadros adjuntos puede apreciarse la evolución tensional, advirtiéndose que entre las cifras encon-

tradas al iniciar la experiencia y las señaladas al momento del parto o de la muerte fetal, siempre se observaron variaciones diarias moderadas en forma de ascenso o descenso. Además, para valorar el efecto hipotensor de la droga tuvimos especialmente en cuenta las modificaciones que sufrió la presión arterial mínima, pues partimos de la base de que toda enferma con una presión arterial mínima superior a 90 mm. de Hg., es, indudablemente, una paciente hipertensa.

Resultados con alfa-metil-dopa y dieta

La dosis diaria de AMD varió entre 750 mg. y 1½ gr. 11 enfermas fueron sometidas a este régimen y los resultados son como sigue:

Figura 1. Respuesta paradójica a la administración de alfa-metil-dopa. Parto con feto vivo.

I. M. I.

SERVICIO DE TOXEMIAS

HISTORIA No. 64378

○ PRESIÓN MÁXIMA
● PRESIÓN MÍNIMA
▨ PERÍODO DE TRATAMIENTO
■ DOSIS DE ALFAMETILDOPA

Tratamiento con Alfametildopa

Tercigestante — Embarazo de 36 semanas

HIPERTENSION ESENCIAL Y TOXEMIA

Figura 2. Respuesta favorable a la administración de 1 gr. de alfametildopa. Obsérvese la elevación de la presión una vez suprimida la droga. Parto con feto vivo

a) 4 padecían hipertensión esencial. En 2 hubo descenso tensional, en una hubo ascenso y en otra no hubo modificación. Todas tuvieron parto con feto vivo, una de ellas mediante inducción hormonal (fig. 1).

b) 4 tenían hipertensión esencial y toxemia agregada. En dos hubo modificación favorable de la presión y en otra permaneció igual, falleciendo

en las 3 el feto. La cuarta recibió 1 gr. de AMD durante 8 días al cabo de los cuales la presión máxima había descendido 40 mm. y la mínima 20. Entonces salió del Servicio sin ninguna medicación hasta el momento del parto, observándose un notable aumento de las presiones. El parto se verificó de manera espontánea con feto vivo (fig 2).

c) Finalmente, 3 padecían toxemia aguda: una la forma preecláptica y 2 la ecláptica. En la primera, tratada durante 40 días con 750 mg. de AMD, hubo moderado descenso de la presión y tuvo parto espontáneo

con feto vivo. En las dos eclápticas observamos el hecho insólito de que se repitiera el estado convulsivo luego de considerarlo controlado (20 y 21 días respectivamente), y aún, más, en una de ellas recurrió en dos oport-

I. M. I.

SERVICIO DE TOXEMIAS

HISTORIA No. 106839

Tratamiento con Alfametildopa

Primigestante — Embarazo de 34 Semanas

ECLAMPSIA RECURRENTE (Toxemia Pura)

Feto vivo de 1640 Gr.

Figura No 3. Efecto paradójico a la administración progresiva de alfametildopa.
Eclampsia recurrente. Parto con feto vivo.

Figura 4. Eclampsia recurrente. Moderada acción paradójica de la alfametildopa.
El feto murió "in útero".

tunidades distintas. Y decimos insólito porque nunca habíamos observado iteración del estado eclámptico estando la enferma hospitalizada y sometida a tratamiento exento de drogas antihipertensoras específicas. El feto de una de ellas murió *in útero* y la otra tuvo un parto con feto vivo (la que tres veces hizo eclampsia) (figs. 3 y 4).

En total, de este grupo de 11 enfermas murieron 4 fetos. En 7 se ob-

servó descenso tensional, en 3 permaneció igual y en una ascendió.

Resultados con alfa-metil-dopa e hidroclorotiazida

Se utilizaron como dosis mínimas 500 mg. de AMD y 30 mg. de HCT, y como dosis máximas 2 gr. de AMD y 120 mg. de HCT. Bajo este régimen se trataron 10 pacientes:

a) 2 padecían hipertensión esencial, ambas consideradas en fase maligna,

una con embarazo de 16 semanas y la otra de 20. A las dos se les inició el tratamiento con AMD sola, observándose una respuesta muy favorable. Luego se les asoció HCT disminu-

yéndose la dosis de AMD, notándose ascenso de la presión arterial, sin llegar a sobrepasar las cifras del ingreso. Con el fin de practicar dosificación de catecolaminas se dejaron libres de to-

I.M.I.

SERVICIO DE TOXEMIAS

HISTORIA No. 90059

Tratamiento con Alfametildopa

Tercigestante — Embarazo de 16 Semanas

HIPERTENSION MALIGNA PRIMITIVA

Figura 5. Hipertensión maligna. Nótese la repuesta inicial favorable y la clara elevación que sigue al suprimir la droga. La acción del diurético fue paradójica.

Figura 6. Respuesta favorable inicialmente y luego paradójica, aun con dosis mayor de Alfametildopa. Parto con feto vivo.

da medicación por 5 días, al cabo de los cuales tanto la presión máxima como la mínima superaban los niveles iniciales. Se reinició entonces la medicación antihipertensiva sin obtenerse mejoría, abortando ambas y falleciendo unas semanas después en insuficiencia renal. La necropsia, fuera de las lesiones características de la hipertensión maligna, no halló causa distinta que explicara el curso rápido y fatal de la enfermedad, confirmán-

dose así el diagnóstico de hipertensión maligna primitiva (fig. 5).

b) 5 enfermas consideradas con hipertensión esencial y toxemia. Una recibió 750 mg. de AMD y 45 mg. de HCT durante 8 días, bajando la presión mínima 60 mm.; se dejó sin ninguna medicación durante 9 días elevándose 70 mm. Más tarde fue refractaria al empleo de la droga. De las otras 4, en 2 el efecto fue paradójico (fig. 6) y en 2 hubo respuesta

favorable. Se presentó un aborto y un feto murió antes del parto.

c) Por último, 3 pacientes tenían toxemia aguda: 2 preeclampsia, respondiendo ambas satisfactoriamente pero falleciendo el feto en una (fig. 7). En la otra —con eclampsia y embarazo gemelar la presión descendió moderadamente, naciendo uno de los fetos muerto.

En total, de las 10 enfermas tratadas con la asociación de AMD e HCT se frustraron 6 embarazos (uno de ellos parcialmente, el gеме-

lar—. En 3 la acción antihipertensiva buscada fue paradójica, en 6 fue favorable y en otra no hubo ninguna respuesta.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se consignaron como manifestaciones secundarias achacables a la terapéutica, vómito en 3 casos, mareos en 2, somnolencia y diaforesis en 3 y adinamia en uno.

Aunque el número de casos no es suficiente como para sacar conclusio-

I.M.I.

SERVICIO DE TOXEMIAS

HISTORIA No. 84655

● PRESION SISTOLICA
○ PRESION DIASTOLICA
▬ DOSIS DE ALFAMETILDOPA
▬ DOSIS DE HIDROCLOROTIAZIDA

Tratamiento con Alfametildopa

Hidroclorotiazida

Figura 7. Toxemia precoz. Obsérvese la acción paradójica al diurético solo y la respuesta favorable con la alfametildopa. El feto murió "in útero" cuando la presión era normal.

TRATAMIENTO CON ALFA-METIL-DOPA

Nº	Historia	Edad	Diagnóstico	Edad de embarazo	Presión inicial	Dosis diaria	Duración	Presión final	Observaciones
1	105263	19	Preeclampsia	30 sem.	160/120	150 mg. 750 mg.	40 días	140/100	Parto con feto vivo Eclampsia recurrente
2	100663	21	Eclampsia	30 sem.	160/100	1 gr. 750 mg.	23 días	160/100	Muerte fetal Eclampsia recurrente
3	106839	27	Eclampsia	34 sem.	150/100	1 gr.	26 días	160/130	Inducción, Feto vivo
4	11641	42	Hipertensión esencial	37 sem.	160/100	1 gr. 750 mg.	9 días	130/80	Parto con feto vivo
5	1070	40	Hipertensión esencial	37 sem.	160/100	1 gr. 750 mg.	9 días	155/95	Parto con feto vivo
6	100023	38	Hipertensión esencial	36 sem.	190/100	1 gr.	47 días	180/140	Inducción, Feto vivo
7	35715	33	Hipertensión esencial	16 sem.	170/90	1 gr.	135 días	150/90	Parto con feto vivo
8	64378	31	Hipertensión y toxemia	36 sem.	160/100 120/80	1 gr. NADA	8 días 20 días	120/80 180/110	Parto con feto vivo
9	100359	35	Hipertensión y toxemia	30 sem.	215/150	1½ gr.	5 días	200/140	Muerte fetal
10	103660	24	Hipertensión y toxemia	32 sem.	200/140	1½ gr.	4 días	180/135	Muerte fetal
11	86672	30	Hipertensión y toxemia	30 sem.	190/100	1 gr.	12 días	170/100	Muerte fetal

nes definitivas —de ahí que consideremos esta comunicación como un informe preliminar— creemos interesante dar a conocer los hechos más sobresalientes de nuestra experiencia con el empleo de la AMD durante la gestación complicada con hipertensión arterial.

Al iniciar el estudio partimos de la base de que con la AMD íbamos a combatir una manifestación —un signo— y no la enfermedad misma. Es innegable que tanto en la hipertensión esencial como en la toxemia aguda, la producción excesiva o la falta de control o inhibición de ciertas aminas presoras concurren a formar parte de la compleja fisiopatología de ambas. Si la acción fundamental de la AMD es realmente la de inhibir la biosíntesis de esas aminas, al administrar la sustancia a pacientes con hipertensión arterial se está contrarrestando únicamente la acción vasopresora de aquellas.

En la mayoría de los casos observados (13 de los 21), tanto con el empleo de la AMD sola o asociada a HCT hubo caída de la presión arterial, marcada sobre todo al iniciar el tratamiento, efecto antihipertensivo puesto de presente al advertir un definido ascenso tensional luego de suprimida la droga. Los casos en que la acción terapéutica fue paradójica indican que algunas pacientes son refractarias a la acción de la AMD o que, posiblemente, las causas de su hipertensión obedecen a factores más poderosos que la intervención de las aminas presoras.

Lo que sí podemos afirmar desde ya es que el uso de la AMD sola o asociada a los salidiuréticos, no mejora el porvenir fetal sino que, antes bien, da la impresión de que apresurara la frustración del embarazo. De los 21 casos estudiados 3 terminaron en aborto y 7 fetos fallecieron. Parece como si con su empleo al paso que defendiéramos a la madre de las complicaciones propias de la hipertensión arterial, le restáramos al feto oportunidades para proseguir viviendo dentro del útero.

Como habíamos anotado atrás, asistimos en dos oportunidades a la iteración de la eclampsia en pacientes hospitalizadas que estaban recibiendo únicamente AMD. Este hecho nos hace presumir que el empleo de sustancias antihipertensoras del tipo de la AMD no ponen a las pacientes toxémicas al amparo de la eclampsia. Creemos, por lo tanto, que en aquellos casos de toxemia aguda no es recomendable el empleo de la AMD sola.

La AMD es un agente terapéutico de clara acción antihipertensiva, en más de la mitad de los casos de hipertensión esencial y embarazo o de toxemia gravídica aguda.

Su efecto es más notorio cuanto más alta sea la presión arterial, pero algunas veces ésta vuelve a los niveles iniciales, llegando a superarlos posteriormente.

La AMD sola no protege contra la recurrencia de la eclampsia. Tampoco

TRATAMIENTO CON ALFA-METIL-DOPA E HIDROCLOROTIAZIDA

Nº	Historia	Edad	Diagnóstico	Edad de embarazo	Presión inicial	diaria AMD	HCT	Duración (días)	Presión final	Observaciones
1	91437	19	Preeclampsia	39 sem.	140/110	500	30 mg.	5	125/90	Parto con feto vivo
					180/120	750	45 mg.	18	130/80	Muerte fetal
2	84655	26	Preeclampsia	19 sem.	130/80	750	—	5	140/90	Parto gemelar
3	105560	23	Eclampsia	36 sem.	170/120	750	45 mg.	10	155/105	Un feto muerto
4	3821	30	Hipertensión	20 sem.	220/130	1½ gr.	—	6	180/120	Aborto
			fase maligna		210/160	1 gr.	60 mg.	14	200/135	
					230/170	2 gr.	—	4	160/120	
					160/120	1 gr.	60 mg.	7	195/140	Aborto
5	90059	26	Hipertensión	16 sem.	195/140	—	—	5	250/170	
			fase maligna		250/170	2 gr.	—	7	250/180	
6	45487	33	Hipertensión	34 sem.	200/130	750	100 mg.	12	220/160	Parto con feto vivo
			y toxemia							
7	101559	27	Hipertensión	30 sem.	190/140	750				
			y toxemia		180/130	750	—	4	165/120	Muerte fetal
							—	7	160/100	
8	99455	40	Hipertensión	29 sem.	160/100	1½ gr.	50 mg.	7	160/100	Inducción. Fto. vivo
			y toxemia							
9	2257	32	Hipertensión	23 sem.	210/110	750	—	4	180/120	Aborto
			y toxemia		180/120	500	30 mg.	5	200/140	
					280/160	750	45 mg.	8	160/100	
10	107949	34	Hipertensión	31 sem.	160/100	—	—	9	210/170	Parto con feto vivo
			y toxemia		210/170	750	45 mg.	6	200/120	
					200/120	1 gr.	—	9	210/130	
					210/130	2 gr.	120 mg.	4	240/160	

mejora el porvenir fetal, aun asociándola a un diurético.

La suma de AMD e HCT tiene acción terapéutica más marcada que la de la AMD sola, aunque la asociación comercial de ambas sustancias impide la correcta dosificación de una y otra.

Finalmente, los efectos secundarios son mínimos (vómitos, mareos, somnolencia) y cuando aparecen ceden al disminuir o suprimir la droga.

CONCLUSIONES

Se da a conocer la experiencia clínica del uso de la alfa-metildopa en los estados hipertensivos concomitantes con embarazo, siendo esta la primera comunicación en la literatura al respecto.

Se estudiaron 21 pacientes cuyo embarazo estuvo complicado con hipertensión arterial y que fueron tratadas con alfa-metildopa sola o asociada a hidroclorotiazida. De ellas 6 padecían toxemia aguda, 6 hipertensión

esencial y 9 hipertensión esencial y toxemia agregada.

En 13 hubo respuesta favorable, en 5 fue paradójica y en 3 la presión no se modificó.

3 pacientes abortaron y en 7 el feto murió *in útero*.

2 enfermas que recibieron alfa-metil-dopa sola recurrieron en eclampsia.

La asociación de alfa-metil-dopa e hidroclorotiazida tiene más marcado efecto antihipertensor que la primera de ellas sola, sobre todo en los casos en que la hipertensión se acompaña de edema.

Los efectos secundarios son mínimos, siendo todos de carácter benigno.

Reconocimiento:

Damos las gracias a Laboratorios Merck Sharp & Dohme por habernos facilitado gentilmente sus productos comerciales *Aldomet* e *Hydromet*, con los cuales realizamos este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. COMAS J.: Mortalidad fetal por hipertensión gravídica. Influencia de la conducta obstétrica. *Tobo-Gin. Prác.* 21:217, 1962.
2. EGUREN L.: Lesiones viscerales de origen eclámpico. *Rev. Peruana de Gin. y Obst.* 4:62, 1958.
3. FINNERTY F. A., Jr.: Toxemia del embarazo. *Cl. Méd. de N. A.* Marzo 1961, pág. 487.
4. FREIS E. D.: Cambios hemodinámicos en la hipertensión. *Cl. Méd. de N. A.* Marzo 1961, pág. 239.
5. GUILLESPIE L. y SJOERDSMA A.: Inhibidores de la monoaminooxidasa y la decarboxilasa como agentes antihipertensores. *Cl. Méd. de N. A.* Marzo 1961, pág. 421.
6. GUILLESPIE L., OATES J. A., CROUT J. R. y SJOERDSMA A.: Clinical and chemical studies with alfa-metil-dopa in patients with hypertension. *Circulation*, 25:281, 1962.

7. HALL J. E. y CORRADINI E. W.: Intrapartum cerebral homerrhage. **Am. J. Obst. & Gynec.** 63:192, 1952.
8. HOOBLER S. W.: Hipertensión. **Ed. Interamericana**, Méx., 1960, pág. 180.
9. JIMENEZ DIAZ C., BARREDA P. y ORTEGA R.: Alfa-metil-dopa (Aldomet) en la terapéutica de la hipertensión arterial. **Rev. Cl. Española** 87:80, 1962.
10. MIZGALA H., WOLF R. L. y MENDLOWITZ M.: The drug treatment of primary hypertension with alpha methyl dopa combined with chlorothiazide. **J. of the Mount Sinai Hospital.** 30:156, 1963.
11. PICKERING G. W.: Hipertensión arterial. **Ed. Modesto Usón**; Barcelona, 1959, pág. 199.
12. RUBIO VILCHES L.: Hipertensión arterial y embarazo. **Rev. Española Obs. Gin.** 19: 395, 1962.
13. SANCHEZ TORRES F.: Tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. **Rev. Col. de Obst. y Gyne.** 10:410, 1959.
14. SANNERSTEDT R., VARNAUSKAS E. y WERKO L.: Hemodynamic effects of Methyl-dopa (Aldomet) at rest and during exercise in patients with arterial hypertension. **Acta Med. Scand.** 171:75, 1962.
15. SHARKEY J. A. y HESS C. B.: The effect of essential hypertension on pregnancy. **Am. J. Obst. & Gynec.** 52:672, 1946
16. SPERBER R. J. y DEGRAFF A. C.: Clinical evaluation of alpha-methyl-dopa. **Am. Heart Journal.** 65:275, 1963.