

11226
2ej
13



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO
PROLONGADO CON METILDOPA.- UMF No.
57 IMSS, VERACRUZ, VER. 1984.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA FAMILIAR**

P R E S E N T A

DR. JORGE ALBERTO ANDRADE SANCHEZ



IMSS
SEGURIDAD MEDICA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

II. VERACRUZ, VER.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION

JUSTIFICACION

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

HIPOTESIS

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS OPERATIVOS

RESULTADOS

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

El empleo clínico de un medicamento debe basarse en primer lugar en un amplio conocimiento del mismo, es decir para aceptar su uso se debe además de probar su eficacia, constatar que a dosis farmacológicas no es tóxico para animales inferiores, animales superiores, y por último para seres humanos; Sin embargo, no son pocos los medicamentos que han superado estas pruebas y, no obstante, al generalizarse su uso se producen en algunos enfermos ciertas enfermedades indeseables, muchas de ellas graves.

Lo anterior puede aplicarse a la metildopa, medicamento desarrollado al final de la década de los 1950 y en uso clínico a partir de 1960 para el control de la hipertensión arterial leve ó moderada. Su acción hipotensora se debe al bloqueo periférico de receptores adrenérgicos por un neurotransmisor falso, la alfa metilnoradrenalina.

Desde 1962 empezaron a aparecer en la literatura médica informes sobre ciertas alteraciones inmunológicas secundarias al uso de metildopa, siendo ya en la actualidad conocidos a través de varios reportes -

sus efectos secundarios a nivel: Hepático, hematológico, digestivo y sistema nervioso.

Este trabajo tiene como finalidad estudiar un grupo de pacientes hipertensos de la consulta externa de medicina familiar, tratados con metildopa, demostrar los efectos secundarios atribuibles a este medicamento, revisar la bibliografía y hacer consideraciones al respecto.

J U S T I F I C A C I O N

Es indudable que la hipertensión arterial se encuentra dentro de las enfermedades de más demanda en nuestro medio y hemos observado que muchos de los pacientes que son portadores de esta patología y acu-den a control a la consulta externa de medicina familiar son tratados con metildopa durante mucho tiempo, sin evaluar los efectos secundarios atribuibles a este medicamento y que muchas veces son de repercusión importante.

Este estudio está enfocado a efectuar un análisis de los diversos efectos secundarios de este medicamento por su uso prolongado en el tratamiento de la hipertensión arterial mediante estudio clínico de los pacientes y pruebas de laboratorio como son : - Pruebas funcionales, hepáticas, biometría hemática - completa y prueba de coombs directa.

El estudio se llevó a cabo en pacientes hipertensos tratados en la consulta externa de medicina familiar con mas de un año de tratamiento con metildopa sin tomar ningún otro medicamento ni tener algugu

na otra enfermedad asociada, con el objeto de tener un mejor control del paciente hipertenso vigilando - estos efectos y valorar si son tan importantes como - para efectuar cambio de terapeutica antihipertensiva.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Hasta la cuarta década de este siglo, la hipertensión arterial se consideraba como una secuela irremediable de la insuficiencia renal crónica ó una condición fisiológica de la edad avanzada. Ciertas autoridades negaron la necesidad y conveniencia de reducir la presión arterial arguyendo que la presión elevada era necesario para mantener un buen flujo de sangre en las extremidades en un sistema rígido. En cualquier caso, no existía un tratamiento eficaz y bien aceptado. Hacia el final de la primera mitad de este siglo, el incremento en el conocimiento de la fisiopatología de la hipertensión, facilitado por avances bioquímicos y tecnológicos, definió mejor el papel de los sistemas neurovegetativos y hormonal en la patogenesis de la enfermedad. Este ambiente propició la introducción de bloqueadores ganglionares, inhibidores del simpático periférico, vasodilatadores y alcaloides de la rawolfia para el tratamiento de la hipertensión. Un diluvio tal de drogas nuevas apenas mejoró la terapéutica y contribuyó a nuestros conocimientos fisiopatológicos de la enfermedad. Estos agentes son-

sin duda muy eficaces, pero requieren de un manejo muy cuidadoso y de observación meticulosa del paciente, lo que redujo el espectro de su uso. La metildopa fué introducida en 1962 y desde entonces se ha convertido en la droga mas ampliamente usada en el tratamiento de la hipertensión. (23).

El estado presente del conocimiento en relación con el sitio y mecanismo de acción de la metildopa puede ser resumido como sigue:

- 1). Una acción principal antihipertensiva a nivel del sistema nervioso central (centro vasomotor, haz solitario), el mecanismo de acción de la metildopa es muy similar al de la clonidina. El alfa metildopa es metabolizada a alfa metilnoradrenalina, que estimula a los receptores alfa (alfa-2) centrales, lo que determina una reducción de la actividad simpática que emana hacia los vasos periféricos.
- 2). A nivel de los vasos periféricos, aún no se ha aclarado el mecanismo de la acción hipotensora del alfa metildopa, si bien tiene lugar una reducción de la resistencia periférica.

- 3). La moderada reducción del gasto cardiaco que determina el alfa metildopa puede contribuir a su efecto antihipertensivo.
- 4). El alfa metildopa reduce la actividad plasmática de renina lo que también puede contribuir a su acción antihipertensiva. (8).

Como sucede en la vida de cualquier agente farmacológico en el curso de su empleo se han encontrado efectos secundarios diversos.

El Profr. D.W. Richards en un hospital de Nueva York observó el primer caso de hepatitis secundaria a la metildopa en 1967, en Inglaterra se observaron las primeras pruebas de Coombs positivas por el Dr. C. Dollery.

En 1977 en Boston el Dr. D.H. Lawson y Col. -- efectuaron estudios de pacientes hipertensos tratados con metildopa encontrando efectos indeseables atribuidos a este medicamento indicando la frecuencia de los mismos siendo el mas frecuente la hipotensión (10.3%), la somnolencia (2.4%), Depresión (0.5%) etc. (13)

Se han reportado estudios en la literatura acerca del daño hepático provocado por este medicamento -- aunque afortunadamente se encuentran, dentro de los --

efectos menos frecuentes. Puede desarrollar formas - de hepatitis, colestasis intrahepática, hepatitis - crónica y diversas alteraciones de la función hepática. (21).

Se ha descrito también su participación como - inhibidor de la función linfocítica describiéndose - casos de anemia hemolítica autoinmune. (9).

Por orden de frecuencia se pueden englobar como sigue:

A. FRECUENTES: (mayor de 5%)

Sedación, sequedad de boca, cefalea, mareos, (durante el ejercicio o al ponerse en posición erecta)).

B. OCASIONALES: (0.5 a 5%)

Trastornos del sueño (pesadillas, insomnio), depresión, ansiedad, parestesias, congestión nasal, náuseas, vómito, estreñimiento, disfunción hepática, galactorrea, impotencia sexual y palpitaciones.

C. INFRECUENTES: (menos de 0.5%).

Dermatitis (prurito liquenoide, eczemas, úlceras en los labios, lesiones granulomatosas, hiperpigmentación), polaquiuria, sabor desagradable, angi

na de pecho, tinnitus, visión borrosa, miocarditis, -
 positivización del Test de Coombs, anemia hemolítica,
 leucopenia, trombocitopenia. (15).

PRUEBA DE COOMBS.

Sirve para poner de manifiesto los anticuerpos incompletos, los cuales no provocan una aglutinación visible. Para ello se utiliza el antisuero conseguido en el conejo inmunizado frente a la globulina humana. Este antisuero puesto en contacto con el antígeno recubierto de anticuerpos incompletos (que son globulinas) provocará su aglutinación visible. El Coombs directo su principal aplicación es en la demostración de autoanticuerpos incompletos en anemias hemolíticas adquiridas y en la eritroblastosis fetal. Las pruebas directas de Coombs son frecuentes encontrarlas en receptores de transfusiones de sangre incompatible. Es frecuente también la envoltura inducida por fármacos, de los glóbulos rojos con pruebas positivas de anti-globulina directa, en los pacientes que reciben cierto tipo de medicamento (por ejemplo: Penicilina, cefalotina y metildopa.) (11).

Las pruebas funcionales hepáticas que se han reportado alteradas en la hepatopatía causada por el-

medicamento son: Bilirrubinas, transaminasas, fosfatas alcalina y proteínas totales. Encontrándose además datos de hemólisis en la BHC, anemia de tipo macrocítica normocromica con reticulocitosis. (19).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿ Que repercusión tiene el uso prolongado de metildopa sobre el organismo ?
- ¿ Si estos efectos secundarios encontrados en los pacientes hipertensos son atribuidos al tratamiento a largo plazo con metildopa ?
- ¿ Los efectos indeseables de este antihipertensivo son tan importantes como para efectuar cambio de terapia reapeutica antihipertensiva ?

O B J E T I V O S

OBJETIVO GENERAL.

Revisar y demostrar los efectos secundarios a nivel de los diferentes aparatos y sistemas producidos por el uso prolongado de metildopa en hipertensos tratados en la consulta externa de medicina familiar.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Efecutar un análisis de los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo con metildopa a fin de tener una mejor evaluación de las alteraciones ocasionadas por el uso de este antihipertensivo en pacientes con mas de un año de tratamiento y sin enfermedad asociada.

- Demostrar en un grupo de hipertensos de la consulta externa de medicina familiar tratados con metildopa los efectos secundarios que son atribuibles a este medicamento a base de interrogatorio, exploración física y estudios de biometría hemática, pruebas funcionales hepáticas y prueba de Coombs directa.

HIPÓTESIS GENERAL

El uso prolongado de metildopa en el tratamiento de la hipertensión arterial, ocasiona efectos secundarios indeseables.

HIPOTESIS ESPECIFICA

El uso prolongado de metildopa en el tratamiento de la hipertensión arterial ocasiona efectos secundarios a nivel de los siguientes aparatos y sistemas: Vascular (10.3%), nervioso (2.4%), gastrointestinal (0.4%), hemático (0.2%) y genital (0.1%).

HIPOTESIS NULA

El uso prolongado de metildopa en el tratamiento de la hipertensión arterial no ocasiona efectos secundarios indeseables.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en la Unidad de Medicina Familiar No. 57 del I.M.S.S. en la ciudad de Veracruz, del 10 de Junio al 31 de diciembre de 1984; En 27 pacientes hipertensos del consultorio AC y BD, seleccionados de acuerdo a las siguientes características: Pacientes hipertensos de mas de un año en tratamiento con Metildopa exclusivamente y sin otra enfermedad asociada.

Se revisaron los expedientes del consultorio encontrando un total de 254 hipertensos, teniendo solo 30 pacientes las características antes mencionadas. (3 pacientes no fué posible localizarlos).

Se efectuó visita domiciliaria a cada uno de los pacientes, en donde se les hizo interrogatorio dirigido, se dió indicación de suspender el medicamento (previa explicación amplia y clara de la causa) enviándose las solicitudes de laboratorio por BHC, QS y PFH, COOMBS, con indicaciones de no recoger los resultados; Posteriormente se recabaron estos, y se llevó a cabo al mes en algunos y mes y medio en otros una segunda visita domiciliaria interrogando si los síntomas referidos anteriormente habían desaparecido ó dis

minuido y se dió indicaciones de continuar su tratamiento.

Se tabularon los síntomas encontrados, jerarquizándolos por orden de frecuencia y llevándolos a porcentajes así como los exámenes de laboratorio: Buscándose con 3 de los síntomas más frecuentes la significancia estadística por el método de las comparaciones pareadas, de acuerdo a su persistencia después de la suspensión, grado de intensidad y frecuencia.

(No se tomó en consideración la dosis tomada, la edad ni el sexo de los pacientes en estudio.).

CRITERIOS OPERATIVOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO:

- Pacientes con diagnóstico de Hipertensión Arterial.
- Que tengan tratamiento instalado con Metildopa.
- Que tengan como mínimo un año de tratamiento.
- Que no tengan otro tratamiento agregado.
- Que no tengan otra enfermedad asociada.

VALORES NORMALES DE LABORATORIO:

BIOMETRIA HEMATICA.

| | | |
|------------------|-----------|--------------|
| Hemoglobina - | H 15-20 g | M 13.5- 17 g |
| Hematócrito - | H 45-60 | M 40-52 |
| CMHG | 32-36 | |
| Volumen globular | 83-104 | |
| Leucocitos | 24-38 | |
| Linfocitos | 4-9 | |
| Monocitos | 50-70 | |
| Neutrófilos | 1-4 | |
| Eosinófilos | 0-1 | |
| Basófilos | 45-65 | |
| Segmentados | 0-7 | |
| En Banda | 0 | |

R E S U L T A D O S

El número de pacientes que reunieron las características, para ser integrados en el estudio según los criterios operativos fué de 30 (3 de ellos no fueron localizados) estudiándose 27.

Se les efectuó interrogatorio dirigido a todos los pacientes en la primera visita domiciliaria, encontrándose como síntomas más frecuentes: Cefalea en 23 pacientes (85.18%) Mareos 18 pacientes (66.66%), - Insomnio 16 pacientes (59.25%); Otros síntomas fueron menos frecuentes como, sequedad de boca, náuseas, ansiedad, bochornos, etc. (Cuadro I).

Se les suspendió el tratamiento con Metildopa por un mes y medio a unos y dos meses a otros (debido al tiempo empleado en entrevistarlos); Al término de ese tiempo, se realizó una segunda visita, encontrándose presentes los síntomas de la visita anterior pero en menor número de pacientes: La frecuencia, - fué de cefalea 17 pacientes (62.96%), mareos en 8 pacientes (29.62%) e insomnio 7 pacientes (25.92%), - otros fueron hiporexia, sequedad de boca, náuseas, - bochornos, etc. (Gráfica 1).

Se les solicitó además en la primera visita, exámenes de laboratorio de BHC, QS, Reticulocitos, plaquetas, Coombs directo y PFH en una sola ocasión encontrando los siguientes resultados: Hb y Ht bajos - en 5 pacientes (18.5%), cuenta leucocitaria normal, Trombocitosis, en 4 pacientes (14.8%), Reticulocitosis en 6 pacientes (22.2%), Prueba de COOMBS directa positiva en 2 pacientes (7.4%), hiperglicemia en 7 - pacientes 25.9%), Urea y creatininas normales, hiperbilirrubinemia directa en 1 paciente (3.7%), proteínas totales, transaminasas, fosfatasa alcalina elevadas en 2 pacientes (7.4%), (Cuadro 5).

Se realizó prueba estadística para buscar la significancia tomando como parámetros los 3 síntomas más frecuentes (cefalea, mareo e insomnio) en relación a frecuencia e intensidad. La cefalea se dividió en grados: leve, moderada y severa, dándole valores numéricos a cada uno, 1, 2, 3, respectivamente y 0 a los que no tuvieron: Del mismo modo se hizo con el mareo y el insomnio dividiéndolos en ocasional y frecuente. (Cuadros 2,3,4,).

Mediante un análisis estadístico de comparaciones pareadas se estudiaron 3 síntomas antes y después de

la suspensión del tratamiento con metildopa, encontrándose con un α de 0.05 ($P < 0$).:

- a) Que la cefalea, asignándole calificaciones del 0 al 3, dependiendo de su grado de intensidad y frecuencia, no tuvieron variabilidad significativa antes y después del tratamiento con metildopa.
- b) Que el mareo asignándole calificaciones del 0 al 2 dependiendo de su frecuencia no tuvo variabilidad significativa antes y después del tratamiento con metildopa.
- c) Que el insomnio asignándole calificaciones del 0 al 2 dependiendo de su frecuencia no tuvo variabilidad significativa antes y después del tratamiento con metildopa.

C U A D R O No. 1

SINTOMAS PRESENTADOS ANTES Y DESPUES DE LA SUSPEN--
SION DE LA METILDOPA.

UMF No. 57 IMSS VERACRUZ, VER. 1984.

| SINTOMAS | NUMERO DE PACIENTES | |
|-----------------------|---------------------|--------------|
| | ANTES | DESPUES |
| Cefalea | 23 pacientes | 17 pacientes |
| Mareos | 18 | 8 |
| Insomnio | 16 | 7 |
| Sequedad de boca | 8 | 2 |
| Nauseas | 5 | 2 |
| Ansiedad | 5 | 2 |
| Bochornos | 4 | 2 |
| Hiporexia | 4 | 3 |
| Depresión | 3 | 1 |
| Prurito | 3 | 1 |
| Visión Borrosa | 3 | 0 |
| Regurgitaciones | 3 | 0 |
| Disminución de libido | 2 | 2 |
| Estreñimiento | 1 | 1 |
| Astenia | 1 | 0 |
| Impotencia sexual | 1 | 1 |
| Poliuria | 1 | 1 |

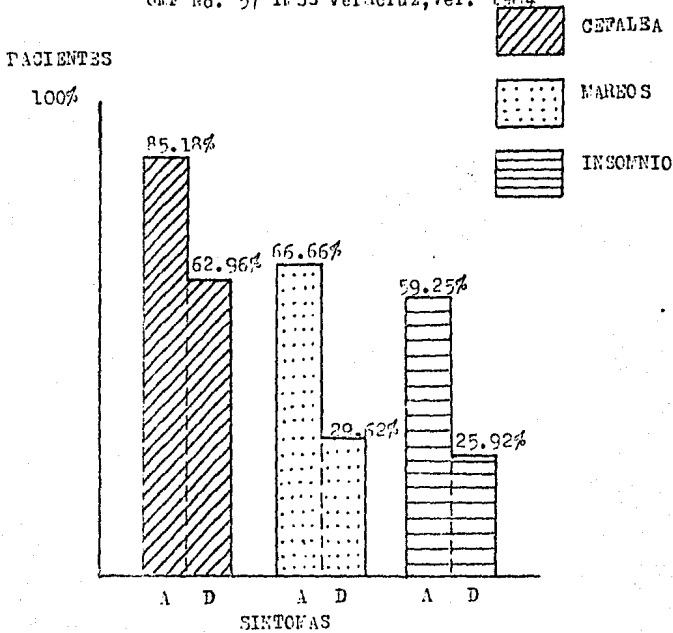
+ Total de la población en estudios = 27 pacien-
tes.

GRAFICA No. 1

PORCENTAJE DE SINTOMAS MAS FRECUENTES

Antes y despues de la suspension de Metildopa.

UKF No. 57 IISS Veracruz, Ver. 1984



+ A= Antes de la suspension del medicamento.
 D= Despues de la suspension del medicamento.
 100% = 27 pacientes.

C U A D R O N o . 2

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON DIVERSOS GRADOS DE CEFALEA ANTES Y DESPUES DE LA SUSPENSION DE METILDOPA. UMF No. 47 IMSS VERACRUZ, VER. 1984.

| GRADOS DE CEFALEA | No. de Pacientes | | No. de Pacientes | |
|----------------------|------------------|-------|------------------|-------|
| | ANTES | % | DESPUES | % |
| LEVE | 17 pacientes | 62.9% | 16 pacientes | 59.2% |
| MODERADA | 4 pacientes | 14.8% | 1 paciente | 3.7% |
| INTENSA | 2 pacientes | 7.4% | no hubo | -- |
| T O T A L | 23 pacientes | 85.1% | 17 pacientes | 62.9% |

+ El 14.9% de los pacientes no presentaron cefalea en ningún grado. (Población total 27 pacientes = 100 %).

C U A D R O No. 3

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON MAREOS POR FRECUENCIA ANTES Y DESPUES DE LA SUSPENSION DE LA METILDOPA. UMF No. 57 IMSS VERACRUZ, VER. 1984.

| MAREOS | No. de pacientes | | No. de Pacientes | |
|-------------|------------------|--------|------------------|-------|
| | ANTES | % | DESPUES | % |
| OCASIONALES | 15 pacientes | 55.5 % | 8 pacientes | 29.6% |
| FRECUENTES | 3 pacientes. | 11.1 % | no hubo | -- |
| T O T A L | 18 pacientes | 66.6 % | 8 pacientes | 29.6% |

+ El 33.4% de los pacientes no presentaron mareos. (Población total del estudio 27 pacientes = 100 %).

C U A D R O N o . 4

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON INSOMNIO POR FRECUENCIA ANTES Y DESPUES
LA SUSPENSION DE LA METILDOPA.

LMF No. 57 IMSS VERACRUZ, VER. 1984.

| INSOMNIO | No. de Pacientes | | No. de Pacientes | |
|-------------|------------------|-------|------------------|-------|
| | ANTES | % | DESPUES | % |
| OCASIONALES | 14 pacientes | 51.8% | 7 pacientes | 25.9% |
| FRECUENTES | 2 pacientes | 7.4% | No hubo | - - |
| T O T A L | 16 pacientes | 59.2% | 7 pacientes | 25.9% |

+ El 40.8% de los pacientes no presentaron insomnio. (Población total del estudio 27 pacientes = 100%).

CUADRO No. 5

RESULTADOS DE LABORATORIO DE QUIMICA CLINICA EN PACIENTES TRATADOS CON METILDOPA.

UMF No. 57 IMSS VERACRUZ, VER. 1984.

| E X A M E N | No. de Pacientes | porcentaje |
|-----------------------------------|------------------|------------|
| Química sanguínea: | | |
| Hiperglicemia | 7 | 25.9% |
| Pruebas funcionales hepáticas: | | |
| Bilirrubina directa elevada | 1 | 3.4% |
| Proteínas tot., TGO, TGP elevadas | 2 | 7.4% |

+ Los porcentajes fueron sacados en relación al total de pacientes en estudio: 27 pacientes (100%).

CUADRO No. 6

RESULTADOS DE LABORATORIO DE HEMATOLOGIA EN PACIENTES
TRATADOS CON METILDOPA
UMF No. 57 IMSS VERACRUZ, VER. 1984.

| E X A M E N | No. de Pacientes | Porcentaje |
|-------------------------|------------------|------------|
| Biometría Hemática: | | |
| Hb cifras bajas | 5 | 18.5% |
| Ht cifras bajas | 5 | 18.5% |
| Plaquetas aumentadas | 4 | 14.8% |
| Reticulocitosis | 6 | 22.2% |
| Coombs directo positivo | 2 | 7.4% |

+ Los porcentajes fueron sacados en relación al total de pacientes en estudio: 27 pacientes (100%).

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS.

1. Se encontró que la mayoría de los hipertensos del estudio no llevan un control adecuado de su padecimiento con el médico familiar, acudiendo algunos a la automedicación, sin que le tomen periodicamente su presión arterial.
2. De los pacientes estudiados muchos toman el medicamento interrumpiéndolo grandes periodos de tiempo, y a dosis sin prescripción por su médico.
3. Al interrogatorio inicial dirigido se encontraron síntomas, que se encuentran ya reportados en la literatura, atribuibles a la Metildopa.
4. En el segundo interrogatorio, ya suspendido el medicamento algunos síntomas cedieron, otros disminuyeron pero la mayoría persistió.
5. De los síntomas que se consideran frecuentes en la literatura (más de 5%) se encontraron la cefalea y los mareos; otro síntoma que en nuestro estudio fue frecuente fue el insomnio reportándose en la literatura como ocasional (menos del 5%).
6. Se buscó la significancia estadística con los 3 síntomas más frecuentes de acuerdo a intensidad y frecuencia aun esto es subjetivo, encontrándose -

no significativo la disminución de la sintomatología al suspender el tratamiento con metildopa. - (Quedara a juicio posterior ya que el lote de pacientes fue pequeño, y no es estrictamente valorable por ser los síntomas patrones referidos, además de que pudo haber sido corto el tiempo de suspensión del medicamento.

7. En los exámenes de laboratorio las alteraciones que se encontraron correspondieron algunas en relación con estadísticas previamente hechas. En un estudio con 47 pacientes se encontraron reticulocitosis en 12.7% (12), en nuestro estudio 22.2% . La prueba de Coombs en un lote de 30 pacientes estudiados se encontró el 6.6% (4) y en otro de 47 un 10.6% (12), además hiperbilirrubinemia en un estudio con 198 pacientes encontrando 1.5%, en este estudio fue del 3.7%, Transaminasas, proteínas totales y fosfatasa alcalina en el mismo estudio de 198 pacientes (17) fue de 1.5%, nosotros - la misma alteración fue de 7.4%.

RECOMENDACIONES.

Debe ser labor del Médico familiar concientizar a sus pacientes hipertensos acerca de los cuidados que debe de seguir como son: Dieta, ejercicios, disminución del stress, no fumar; para un mejor control de su hipertensión; pero también es importante chequearse periodicamente la presión arterial aún asintomático y acudir a su médico para un reajuste de la dosis ó continuar el tratamiento, sin dejar por ningún motivo de tomar el tratamiento antihipertensivo salvo por indicación médica.

En pacientes con tratamiento prolongado a base de Metildopa debería efectuárseles exámenes de laboratorio y detectar daño hepático en las pruebas funcionales ó alteraciones en la biometría hemática; así como si existe sintomatología (ya referida) importante intentar cambio de terapéutica antihipertensiva.

B I B L I O G R A F I A

1. Ahmad S. Methyldopa and retroperitoneal fibrosis. *Am. Heart J.* 105, (6): 1037-8 Jun 1983.
2. Arranto A.J. et al. Morphologic alterations in - patients with alpha-methyldopa induced liver damage after short and longterm exposure. *S.J. Gastroenterol* 16, (7): 853-63. 1981.
3. Beshaler G.H. Fatal methyldopa-associate granulomatous hepatitis and myocarditis *Am J. Med Sci.* - 283 (1): 41-45 Jan-Feb- 1982.
4. Carr A.A. et al. Pindolol versus Methyldopa for - hypertension: Comparision of adverse reactions. - *Am. Heart J.* 104: 479-481. Aug. 1982.
5. Daniel W.W. Bioestadística. Base para el analisis de las ciencias de la salud. Editorial Limusa. México. 136-139. 1980.
6. Dupont A. et al. Lupus-Like syndrome induced by - methyldopa *Br Med J* 285 (643): 693-694, 1982 Sep.
7. Dawson H.L. et al. Adverse reactions to methyldopa with particular reference to hypotension. *Am. - Heart J* 96, 5: 572-579 Nov. 1978.
8. Goodman S.L. and Gilman A. Bases farmacológicas - de la terapéutica. Sexta edición. Editorial médi

- ca panamericana, 785-788. 1982.
9. Howard H.K. et al. Methylodopa inhibition of suppressor lymphocyte function. *New Eng J med.* 302 (15): 825-832. April 1980.
 10. Jain et al. Drug fever during treatment of pulmonary edema. *South Med J.* 75 (9): 1140-1 Sep 1982.
 11. Lalezari P. et al. Serologic profile of alpha-methylodopa induced hemolytic anemia: Correlation between cell-bound IgM and hemolysis. *Blood* 59 (1): 61-68 Jan 1982.
 12. Llobulio. AF. The nature of the alpha-methylodopa Red-cell antibody *New. Eng J. Med.* 276:658-664 Mar 1967.
 13. Maxwell H. et al. *Actas del Simposio Internacional sobre Metildopa.* Merck Sharp and Dohme. 1978.
 14. Melman A. et al The effect of chronic alpha-methylodopa upon sexual function in the adult, male rat. *J. Urol.* 129 (3) : 643-645, Mar 1983.
 15. Norman M.K. *Hipertensión Clínica.* Primera Edición. El Manual Moderno. 149-151. 1980.

16. Neil E.M. et al. Generalized Choreiform movements as a complication of methyldopa therapy in chronic renal failure. *Postgrad Med J* 57 (673) : 732-733. Nv. 1981.
17. Pérez Fernández y Col. Lesión hepática secundaria al uso de alfa-metildopa: Informe de tres casos, y revisión de la literatura. *Rev. Med. del-IMSS*. 344-349. Jun 84.
18. Saeveerens H et al. Methyldopa and Myocarditis. - *And Med Scand*. 211 (3): 233-5 May 83.
19. Shalev O. et al. Methyldopa induced immune hemolytic anemia and chronic active hepatitis. *Arch-Intern Med*. 143 (3): 592-593 Mar 1983.
20. Taylor R.G. et al. Plasma sex hormone concentrations in men with hypertension treated with propranolol and methyldopa. *Postgrad Med. J.* 57 (669) 425-426 Jul. 1981.
21. Toghil P. J. et al. Methyldopa liver damage *Br-Med J.* 3, 545-548 Aug 1974.
22. Villareal H. y col. Aldomet (Metildopa MSD) en el tratamiento de la hipertensión. *Merck Sharp and Dome*. Feb. 1979.
23. Zanchetti A. y Col. La Metildopa en la hipertensión. *Merck Sharp and Dome*. 1978.