

026-21/CNFV/DFV/DNFD
 23 de noviembre de 2021

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MGTRA. ELVIA C. LAUR.**
 Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

ALTERACIÓN EN LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA ASOCIADAS A METILDOPA

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, CONSIDERA PERTINENTE PRESENTARLES LA SIGUIENTES INFORMACIÓN:

La alteración de las pruebas de función hepática tras la administración de metildopa es una reacción adversa ampliamente conocida en la literatura científica. Sin embargo, debido a la intensidad de las reacciones adversas en dos casos reportados este año en pacientes embarazadas, el Centro Nacional de Farmacovigilancia considera pertinente presentarle los siguientes casos:

Casos #1:

Paciente embarazada de 28 años con diagnóstico de hipertensión arterial, para la cual se le prescribió el 22 de marzo de 2021, metildopa 500 mg vía oral en la mañana y 250 mg vía oral en la tarde.

Desde el 10 de mayo presenta ictericia generalizada y epigastalgia. El 14 de mayo se observa aumento de transaminasas y bilirrubina (Cuadro N°1). La paciente debido a la intensidad de las reacciones adversas requirió hospitalización, suspendiéndose el 23 de mayo de 2021 la administración de metildopa.

Cuadro N° 1: Pruebas de función hepática

Prueba	14/05/21	26/05/2021
Aspartato aminotransferasa	597 U/L	174 U/L
Alanina aminotransferasa	534 U/L	431 U/L
Bilirrubina total	12.9 mg/dL	3.60
Bilirrubina indirecta	5.7 mg/dL	----
Bilirrubina directa	7.2 mg/dL	----
Hepatitis A, B y C	Negativa	----
Toxoplasma	Negativa	----
Rubeola	Negativa	----
Ultrasonido Hepatobiliar	----	Negativa por patología

Casos #2:

Paciente femenina de 24 años de edad con 24 semanas de embarazo y diagnóstico de hipertensión arterial, para la cual se le prescribió el 21 de febrero de 2021, metildopa 250 mg vía oral cada 8 horas.

El 23 de mayo del año en curso, se suspendió la administración del medicamento sospechoso debido al aumento de transaminasas (Cuadro N°2).

Cuadro N° 2: Pruebas de función hepática

Prueba	23/05/21	25/05/2021	03/06/2021
Aspartato aminotransferasa	80 U/L	94 U/L	69 U/L
Alanina aminotransferasa	88 U/L	109 U/L	132 U/L
Hepatitis A, B y C	----	Negativa	----
Ultrasonido hepatobiliar	----	No colecistitis	----

El 16 de junio de 2021, se reporta que la paciente mantenía una presión arterial de 118/63 mm Hg, frecuencia cardíaca de 84 cpm y una temperatura de 36.5 °C.

Información para los pacientes:

- ❖ Metildopa es un medicamento para el tratamiento de la presión arterial alta.
- ❖ Es bien conocido que todos los medicamentos pueden ocasionar efectos no deseados. Con la administración de metildopa se ha descrito aumento de unas enzimas del hígado llamadas en su conjunto, transaminasas^{1,2,3}. Estas enzimas son utilizadas como un indicador para detectar posibles alteraciones en las funciones del hígado.
- ❖ Se deben realizar exámenes periódicos de la función hepática y recuento diferencial de los glóbulos blancos antes de iniciar la terapia, durante las primeras 6 a 12 semanas de tratamiento o cuando aparezca fiebre sin causa aparente^{1,2,3}.
- ❖ Acuda a su médico si presenta fiebre sin causa aparente, coloración de amarilla de los ojos, piel o mucosas y orina color oscuro^{1,2,3}.

Información para los profesionales de la salud:

- ❖ En la literatura científica se han reportado casos de alteración en las pruebas de función hepática, así como casos raros de necrosis hepática mortal. Biopsias hepáticas realizadas en varios pacientes con disfunción hepática mostró una necrosis focal microscópica compatible con hipersensibilidad al medicamento^{1,2,3}.
- ❖ Se deben realizar pruebas de función hepática y recuento diferencial leucocitario de forma periódica antes de iniciar la terapia, durante las primeras seis a doce semanas de tratamiento o cuando aparezca fiebre sin causa aparente^{1,2,3}.
- ❖ Se debe interrumpir el tratamiento con metildopa si aparece fiebre, alteración de pruebas de función hepática o ictericia. Si están relacionados con metildopa, estos síntomas desaparecen al interrumpir la administración del medicamento, por lo que se recomienda no volver a administrar el medicamento en este tipo de pacientes^{1,2,3}.
- ❖ Metildopa se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad o disfunción hepática^{1,2,3}.
- ❖ Se ha descrito interferencia con pruebas de laboratorio, entre ellas, la determinación de la transaminasa glutámico oxaloacética sérica por métodos colorimétricos, más no así con métodos espectrofotométricos^{1,2,3}.

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINSAL), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes de Información consultadas:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/37932/FT_37932.pdf >Consultado: 21/09/2021.
2. KILLION, Kenneth et al. 2003. Drug Facts and Comparisons. 57 ed. Estados Unidos, Facts & Comparisons. 2291p.
3. KASPER, Dennis. et al. 2006. Harrison Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. 16 edición. Tomo II. Cuadro A-4.

-----última línea-----MD