



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METILDOPA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antiadrenérgicos de acción central.  
**Código ATC:** C02AB.

### 3.1. Farmacodinamia

La metildopa es un agente hipotensor de acción central empleado para el tratamiento de la hipertensión arterial. Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción hipotensora, se cree que podría implicar la estimulación de los receptores alfa-2 adrenérgicos en el sistema nervioso central (SNC) por su metabolito activo (la alfa-metilnorepinefrina) y consecuente inhibición de los centros vasomotores simpáticos. Otros mecanismos propuestos que podrían contribuir al efecto antihipertensivo incluyen reducción de la resistencia vascular periférica y de la actividad de la renina plasmática. Se ha demostrado también que la metildopa reduce las concentraciones tisulares de serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina.

### 3.2. Farmacocinética

#### **Absorción / Distribución**

Posterior a su administración oral la metildopa se absorbe parcialmente (50%) en el tracto gastrointestinal, generando niveles séricos pico en 3 - 6 horas y una reducción máxima de la presión arterial a las 4 - 6 horas. Una vez establecida la dosis efectiva, el efecto se aprecia en 12 - 24 horas y, tras la suspensión de la terapia, la presión retorna a sus niveles de pre-tratamiento en 24 - 48 horas.

Se une a proteínas plasmáticas en menos de un 15%. Exhibe un volumen de distribución aparente de 0,23 L/kg y una vida media plasmática de 105 minutos. Atraviesa la placenta y difunde en pequeñas cantidades a la leche materna.

#### **Biotransformación / Eliminación**

Se metaboliza presumiblemente a nivel intestinal y hepático dando lugar a productos conjugados, uno de los cuales, el alfa-metildopa-mono-O-sulfato, predomina en cantidad y parece tener actividad farmacológica. Un 70% del fármaco absorbido se excreta en la orina como metabolitos y metildopa intacta, mientras la fracción no absorbida es eliminada por las heces.

#### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal se reduce su depuración sistémica y ocurre acumulación del metabolito activo.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 2 años a dosis diarias de metildopa equivalentes a 4 y 30 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) no revelaron potencial tumorigénico.

La metildopa resultó negativa en las pruebas de mutagenicidad realizadas, que incluyeron: prueba de Ames y ensayos *in vitro* de aberración cromosómica y de cromátidas hermanas en células ováricas de hámster chino, con y sin activación metabólica.

Aunque no se reportaron trastornos de la capacidad reproductiva en ratas de ambos sexos con dosis de metildopa 1,7 veces la DMRH, en los machos con dosis 3,3 veces la DMRH se observó disminución de la cuenta y la motilidad espermática, del número de espermátidas tardías y del índice de fertilidad.

Los estudios de reproducción en ratas, conejos y ratones expuestos durante la gestación a dosis equivalentes a 1,7; 3,3 y 16,6 veces la DMRH, respectivamente, no evidenciaron actividad teratogénica asociada a la metildopa.

### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

##### Adultos

Dosis inicial de 250 mg cada 8 o 12 horas durante las primeras 48 horas, seguido por ajustes (incremento o reducción) a intervalos no menores de 2 días, hasta obtener la respuesta clínica deseada. La dosis de mantenimiento se ubica usualmente en el rango de 500 - 2000 mg/día, divididos en 2 a 4 dosis. (cada 12 horas o 6 horas).

#### 5.2. Dosis máxima

##### Adultos

3 g/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

#### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Metildopa se elimina en gran parte por el riñón y los pacientes con insuficiencia renal pueden responder a dosis menores.

##### Insuficiencia hepática

El uso está contraindicado.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

La dosis inicial en pacientes de edad avanzada debe mantenerse lo más baja posible, no excediendo los 250 mg diarios; una dosis inicial apropiada sería 125 mg dos veces al día, aumentando de manera gradual según sea necesario, pero sin exceder una dosis diaria máxima de 2 g.

### **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a las mismas horas del día durante todo el tratamiento.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Se han descrito con porcentajes de incidencia y severidad variables.

### **Infecciones e infestaciones**

Sialoadenitis.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, eosinofilia, pruebas positivas de anticuerpos antinucleares, células L.E. y factor reumatoide.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Fiebre medicamentosa, pericarditis, miocarditis, vasculitis, síndrome similar al lupus.

### **Trastornos endocrinos**

Hiperprolactinemia.

### **Trastornos psiquiátricos**

Sedación, pesadillas, agudeza mental disminuida, psicosis leve reversible, depresión, embotamiento, disfunción eréctil.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Cefalea, mareo, parestesias, astenia, parkinsonismo, parálisis de Bell, coreoatetosis, síntomas de insuficiencia cerebrovascular.

### **Trastornos cardiacos**

Bradycardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de angina de pecho pre-existente, miocarditis, pericarditis, bloqueo atrioventricular.

### **Trastornos vasculares**

Hipotensión ortostática, edema (con aumento de peso), hipersensibilidad prolongada del seno carotídeo.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Congestión nasal.

### **Trastornos gastrointestinales**

Náuseas, vómitos, distensión abdominal, sequedad de la boca, estreñimiento, diarrea, flatulencia, colitis, pancreatitis, glosodinia, cambio en el color de la lengua o ulcerada, sialoadenitis.

### **Trastornos hepatobiliares**

Pruebas de función hepática alteradas, ictericia, hepatitis.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Erupción, necrólisis epidérmica tóxica.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Debilidad, artralgia (con y sin inflamación articular), mialgia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuencia: Aumento del nitrógeno uréico sanguíneo.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Agrandamiento de las mamas, ginecomastia, galactorrea, amenorrea.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Astenia, edema (y ganancia de peso) generalmente mejorado mediante el uso de un diurético (Discontinuar metildopa si aumenta el edema o aparecen signos de fallo cardíaco), pirexia.

### **Exploraciones complementarias**

Prueba de Coombs positiva, prueba de los anticuerpos antinucleares positiva, presencia de células de lupus eritematoso, factor reumatoide positivo, resultados anormales de las pruebas de función hepática, aumento de la urea en sangre.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 7. INTERACCIONES

#### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En pacientes que reciben metildopa el uso concomitante de anestésicos generales, levodopa, alcohol, diuréticos u otros agentes antihipertensivos, puede conducir (por efecto aditivo) a un aumento de la acción hipotensora.

Las fenotiazinas y los antidepresivos tricíclicos pueden disminuir el efecto antihipertensivo de la metildopa.

Las sales de hierro (gluconato y sulfato) pueden reducir la absorción gastrointestinal de la metildopa y comprometer su eficacia terapéutica.

La metildopa puede incrementar la toxicidad del litio.

En pacientes no esquizofrénicos tratados con haloperidol el uso concurrente de metildopa puede causar retardo psicomotor, trastornos de memoria y dificultad para la concentración.

Se ha informado la posibilidad de alteración (aumento o disminución) del efecto hipotensor de la metildopa y reacciones adversas neurológicas por el uso concomitante de inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (IMAO). Los fabricantes del producto contraindican la combinación.

#### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La metildopa podría interferir las determinaciones de ácido úrico en orina por el método de fosfotungstato, de creatinina sérica por el método de picrato alcalino y de la enzima aspartato aminotransferasa (AST) por el método colorimétrico.

Como la metildopa produce fluorescencia a las mismas longitudes de onda que las catecolaminas, podría causar resultados falsos positivos en las determinaciones de catecolaminas en orina y, con ello, afectar el diagnóstico de feocromocitoma. Debido a esto, el uso del producto en pacientes con feocromocitoma no es recomendable.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Con el uso de metildopa se ha reportado en un 10 - 20% de los pacientes prueba de Coombs positiva que se manifiesta por lo general a los 6 - 12 meses de iniciada la terapia y, en algunas ocasiones, asociada a anemia hemolítica potencialmente fatal. Por ello, al iniciar un tratamiento con metildopa, y periódicamente durante el mismo, se deben realizar pruebas hematológicas (hemoglobina, hematocrito o conteo de glóbulos rojos) en todos los pacientes a objeto de detectar precozmente, de ser el





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

caso, la eventualidad de dicha complicación. Si llegare a presentarse anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva durante el tratamiento, se debe discontinuar la medicación.

Durante tratamientos con metildopa se han reportado casos de fiebre acompañada con eosinofilia, pruebas de función hepática alteradas (fosfatasa alcalina, transaminasas, bilirrubina y tiempo de protrombina) e ictericia, compatibles algunas veces con colestasis, daño hepatocelular o hepatitis. Se han documentado también casos aislados de necrosis hepática fatal. Debido a ello, se debe controlar periódicamente la función hepática en todos los pacientes y, si se presenta fiebre repentina e inexplicable, ictericia y/o valores anormales en las pruebas de función hepática, suspender el uso del producto. Si las anomalías revierten tras interrumpir la metildopa, se debe evitar a futuro su re-administración en esos pacientes.

Usar con precaución en pacientes con historia de enfermedad o disfunción hepática previa. En presencia de enfermedad hepática activa y en pacientes con antecedentes de hepatopatía inducida por la metildopa, el uso está contraindicado.

Algunos pacientes tratados con metildopa pueden experimentar edema y aumento de peso usualmente controlables con el uso de diuréticos. Sin embargo, en los casos en que el edema no revierta y progrese con el tiempo, se debe suspender el tratamiento debido al riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.

Dado que en pacientes con insuficiencia renal se reduce la depuración de la metildopa y podría, además, ocurrir acumulación de su metabolito activo, se recomienda en ellos usar con precaución. Aunque no se ha establecido la necesidad de ajustes de dosis en tales casos, se ha señalado que dichos pacientes podrían responder a dosis menores del producto.

En pacientes sometidos a diálisis podría ocurrir hipertensión de rebote debido a la remoción de la metildopa por el procedimiento.

Se han reportado movimientos coreoatetósicos involuntarios durante la terapia con metildopa en pacientes con daño cerebrovascular bilateral severo. Si ello ocurre, se debe suspender la terapia.

### 8.2. Embarazo

Aunque no se ha observado teratogenicidad en los ensayos experimentales con metildopa y existen numerosos reportes de su uso en mujeres embarazadas sin evidencia de daño fetal, su empleo durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance beneficio/riesgo, a criterio médico, sea favorable.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gov.ve>

### 8.3. Lactancia

Dado que se ha demostrado que la metildopa se distribuye en la leche materna en pequeñas cantidades, su empleo durante la lactancia dependerá de la consideración previa del balance beneficio/riesgo.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

Anemia hemolítica.

Enfermedad hepática activa.

Antecedentes de hepatopatía asociada a metildopa.

Feocromocitoma.

Uso concomitante de inhibidores de monoaminoxidasa.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones de una sobredosis aguda de metildopa pueden incluir: hipotensión, sedación, mareo, debilidad, bradicardia, náuseas y vómitos.

### 10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia constante de la presión arterial. En presencia de hipotensión severa, considerar la administración de agentes vasopresores. La metildopa es dializable.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No exceda la dosis prescrita  
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2022



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

