

Enrique Valdés^a
Paula Candia^b

473

Hepatitis aguda por alfa-metildopa durante el embarazo

^aUnidad de Medicina Materno Fetal. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago. Chile.

^bUnidad de Medicina Materno Fetal. Hospital Barros Luco-Trudeau. Santiago. Chile.

Correspondencia:

Dr. E. Valdés Rubio.
Hospital Clínico Universidad de Chile. Departamento de
Obstetricia y Ginecología.
Santos Dumont, 999 Sector A, 1.^{er} piso. Santiago. Chile.
Correo electrónico: evaldes@vtr.net

Fecha de recepción: 11/1/2008.

Aceptado para su publicación: 28/10/08.

RESUMEN

La alfa-metildopa (AMD) es un fármaco de uso común durante en el tratamiento del síndrome hipertensivo crónico del embarazo. La hepatotoxicidad de este medicamento está descrita en forma excepcional en las gestantes. Se presenta el primer caso clínico reportado en Chile de hepatitis secundaria al uso de AMD durante el segundo trimestre del embarazo. Se propone una aproximación a su diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE

Hepatitis. Embarazo. Alfa-metildopa.

ABSTRACT

Alpha-methyldopa (AMD) is a centrally-acting antihypertensive drug frequently used for the treatment of chronic hypertension during pregnancy. Acute hepatitis in pregnancy due to AMD is rare. We present the first case reported in Chile of AMD-induced hepatitis in the second trimester of pregnancy. An approach to the diagnosis and treatment of this entity is proposed.

KEY WORDS

Hepatitis. Pregnancy. Alpha-methyldopa.

INTRODUCCIÓN

La alfa-metildopa es un medicamento frecuentemente utilizado en la terapia de la hipertensión crónica del embarazo. Este antihipertensivo de efecto central se caracteriza por presentar baja frecuencia de efectos colaterales maternos y ha demostrado ser seguro para el feto y el neonato. La hepatitis aguda medicamentosa durante el embarazo asociada a este fármaco se presenta de forma excepcional y existiendo solo un caso reportado en la literatura científica bien documentado¹⁻³. Se presenta el primer caso clínico documentado en Chile de esta patología.

CASO CLÍNICO

Primigesta de 36 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, en quien se encontraron cifras tensionales altas en forma repetitiva (160/100 mmHg) a partir de las 12 semanas de gestación. Se realizó una evaluación de la etiología del cuadro y compromiso de órgano blanco. Se catalogó como hipertensión

474

crónica esencial sin compromiso mesenquimático de órganos. Se inició esquema de AMD en dosis de 750 mg/día, a partir de las 13 semanas de gestación, con lo que se consiguieron los objetivos terapéuticos tensionales propuestos. A las 20 semanas comenzó con un cuadro clínico caracterizado por astenia, adinamia y coluria. En la evaluación destacó ictericia de piel y mucosas (+++), con examen obstétrico dentro de los límites normales, por lo que se indicó hospitalización. En el estudio de laboratorio destacaban: bilirrubinemia total de 23,6 mg/dl de predominio directo; transaminasa glutamicoxalacética 1.217 U/l; transaminasa glutamicopirúrica 1.118 U/l; protrombinemia 70%, glucemia 80 mg/dl, y serologías para los virus de la hepatitis virales A, B, C y E, toxoplasmosis, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, negativas. El estudio autoinmunitario fue negativo (factor reumatoideo, anti-ADN, anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, prueba de Coombs indirecta, negativos, y *venereal disease research laboratory*, negativo). Frente a la negatividad de los hallazgos infecciosos y autoinmunitarios, se planteó el diagnóstico de hepatitis aguda por fármacos (AMD). Se suspendió la AMD y el cuadro se resolvió espontáneamente. Con posterioridad, la paciente cursó un embarazo complicado por diabetes gestacional; se lograron los objetivos metabólicos terapéuticos con dietoterapia. A las 34 semanas se evidenció la detención de la velocidad de la curva de crecimiento fetal, y se encontró una caída de ésta hasta el percentil 9, conservando la hemodinamia fetal dentro de límites normales. A las 38,5 semanas debutó con crisis hipertensiva (170/105 mmHg), por lo que se interrumpió el embarazo por operación cesárea.

DISCUSIÓN

La AMD, introducida en la práctica clínica en 1963, sintetizada como análogo de la 3,4-dihidroxifenilalanina y de efecto central, produce su acción antihipertensiva por medio de la reducción de la

resistencia vascular, sin modificación del gasto ni de la frecuencia cardíacos. Por lo anterior, y porque no presenta riesgos demostrados en el feto y recién nacido, se considera de utilidad en el tratamiento de la hipertensión crónica esencial durante la gestación humana^{4,5}.

El potencial efecto hepatotóxico en pacientes no embarazadas es conocido; aproximadamente, el 5% de las pacientes en edad fértil presentan un aumento transitorio de las transaminasas, efecto que aparece alrededor de los 2 meses de iniciado el tratamiento. Basado en el estudio histopatológico, la hepatitis inducida por AMD es indistinguible de la viral y, generalmente, esta disfunción hepática es reversible al suspender el fármaco (caso índice)⁶⁻⁸.

Además de la hepatitis, la AMD se ha relacionado con trombocitopenia, anemia hemolítica, leucopenia, aplasia eritrocítica y síndromes similares al lupus eritematoso.

Durante el embarazo, la hepatitis aguda secundaria a este fármaco ocurre de forma infrecuente y se dispone solo de un reporte debidamente documentado en la literatura científica mundial. Cabe destacar que en este primer reporte nacional se hizo un acabado estudio para excluir las etiologías más frecuentes (infecciosas, autoinmunitarias y las que provocan fallo hepático fulminante). La hepatotoxicidad se relacionaría con un error en la metabolización de AMD por medio del citocromo P450 y con una reacción inmunitaria al metabolito resultante¹. Es importante destacar que los títulos de transaminasas > 300 pueden asociarse a cualquier hepatopatía, pero valores superiores a 1.000 sólo se observan en patologías con extenso daño hepatocelular, como las asociadas a hepatitis virales, injuria hipóxica, exposición a toxinas o por reacción adversa a fármacos, como en el caso presentado. Por último, el daño hepático por AMD es autolimitado y reversible después de la suspensión del fármaco.

El diagnóstico de hepatitis aguda medicamentosa debe considerarse como diagnóstico diferencial en embarazadas tratadas con AMD, ante la sospecha clínica de disfunción hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Phadnis S, Sangay M, Sanusi F. Alpha-methyldopa-induced acute hepatitis in pregnancy. *J Compil.* 2006;46:254-60.
2. Smith GN, Piercy WN. Methyldopa, hepatotoxicity in pregnancy: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:22-24.
3. Thomas LA, Cardwell MS. Acute reactive hepatitis in pregnancy induced by alpha-methyldopa. *Obstet Gynecol.* 1997;90:658-9.
4. Kyle PM, Redman CW. Comparative risk-benefit assessment of drugs used in the management of hypertension in pregnancy. *Drug Saf.* 1992;7:223-34.
5. Gerber J, Nies A. Agentes antihipertensivos y farmacoterapia de la hipertensión. En: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8.a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1994. p. 771-3.
6. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol.* 2006;5:231-6.
7. Gutkowski K, Gutkowska D, Lepiech J. Viral hepatitis during pregnancy. *Ginekol Pol.* 2006;77:804-10.
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Hepatitis and reproduction. *Fertil Steril.* 2006;86:S131-41.