



Depresión postparto por metildopa

Ayu. Dr Danilo Bentancor, Asist. QF Lucía Lueiro, Prof. Agda. Dra Stephanie Viroga.

Resumen

La metildopa es un antihipertensivo de acción central ampliamente utilizado en el manejo de la hipertensión inducida por el embarazo (HIE), siendo considerada fármaco de primera línea en este contexto por su perfil de seguridad fetal. Sin embargo, evidencia creciente señala su asociación con la aparición de depresión postparto (DPP). Se sugiere monitorización activa del estado de ánimo en toda mujer que reciba metildopa durante el embarazo, considerando la reducción de dosis o sustitución por nifedipina o labetalol cuando sea posible desde el punto de vista clínico y estén disponibles.

Palabras clave. Depresión. Posparto. Metildopa. Reacción adversa.

Introducción

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) constituyen uno de los grupos de patologías obstétricas de mayor relevancia clínica y epidemiológica a nivel mundial. Se presentan aproximadamente en el 8% de los embarazos y se asocian con resultados adversos tanto maternos como perinatales. Su espectro abarca entidades nosológicas diversas que incluyen la hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP e hipertensión crónica con o sin preeclampsia sobreagregada. En nuestro contexto sanitario regional, estos trastornos representan una causa mayor de morbimortalidad materna y fetal, con implicancias directas sobre la toma de decisiones terapéuticas.¹

Desde el punto de vista farmacológico, el manejo de los EHE requiere la utilización de agentes antihipertensivos cuyo perfil de seguridad sea compatible con el embarazo. El tratamiento inicial de los EHE, fuera de las situaciones de urgencia o emergencia hipertensiva, debe instaurarse en monoterapia, considerándose como fármacos de primera línea labetalol, metildopa y nifedipina de acción prolongada, sin diferencias en eficacia entre ellos. En Uruguay, estos tres fármacos están disponibles como opciones terapéuticas. Sin embargo, se recurre principalmente a metildopa y nifedipina, dado que el labetalol por vía oral no forma parte del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), lo que limita su acceso dentro del sistema de salud.²

A pesar de la misma eficacia, su perfil de seguridad no es homogéneo para todos los escenarios clínicos: metildopa, en particular, merece especial atención en el período postparto, dado que entre sus efectos adversos sobre el sistema nervioso central se han descrito episodios de depresión, generalmente leves y reversibles. La ficha técnica del fármaco advierte explícitamente sobre casos notificados de depresión, recomendando precaución en pacientes con antecedentes de este trastorno.³

Este efecto adverso adquiere mayor trascendencia cuando se considera que la depresión post parto es el trastorno de salud mental más frecuente en el puerperio. A pesar de su elevada prevalencia, la depresión postparto es muchas veces infradiagnosticada. Esto genera efectos negativos a nivel físico, mental, emocional y social para la mujer, afectando además el vínculo materno-fetal.⁴

La convergencia entre el uso prolongado de metildopa durante el embarazo, su continuidad en el postparto inmediato en situaciones donde podrían existir alternativas terapéuticas más adecuadas, y la vulnerabilidad neurobiológica propia del puerperio configura un escenario clínico que merece ser analizado y constituye el propósito central del presente boletín.

Perfil farmacológico de metildopa

La metildopa (L- α -metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un profármaco antihipertensivo de acción central perteneciente al grupo de los agonistas alfa-2 adrenérgicos centrales (código ATC: C02AB). Su mecanismo de acción es multifactorial: actúa como sustrato alternativo de la DOPA en el tejido encefálico, donde es metabolizado por la enzima dopa-descarboxilasa hacia alfa-metilnorepinefrina, un falso neurotransmisor que estimula los receptores alfa-2 adrenérgicos centrales, reduciendo el tono simpático y disminuyendo la presión arterial sistémica. Secundariamente, produce una reducción neta de las concentraciones tisulares de serotonina, dopamina, noradrenalina y adrenalina. Su biodisponibilidad oral es solo del 25%, con vida media plasmática de 1,8 horas, lo que implica acumulación de efectos con dosis repetidas.³

Se administra por vía oral con una biodisponibilidad de 25%, dada su absorción variable e incompleta. La unión a proteínas plasmáticas es baja. Su metabolismo es hepático y la excreción es principalmente renal (50-70% como conjugado sulfato). La dosis habitual en el embarazo oscila entre 250 mg y 2 g/día en dosis fraccionadas.³

Su uso está contraindicado en pacientes con depresión severa, enfermedad hepática activa, antecedentes de hepatitis inducida por metildopa, anemia hemolítica o feocromocitoma. Entre sus efectos adversos más frecuentes se describen somnolencia, boca seca, hipotensión ortostática, retención de líquidos y fatiga. Los efectos psiquiátricos, incluyendo depresión y alteraciones del sueño, son reconocidos aunque históricamente sub reportados, con una incidencia estimada de alrededor de 2% en población general, cifra que asciende notoriamente en el postparto.³

Evidencia sobre sus riesgos de depresión

Los primeros reportes de casos que vinculan la metildopa con trastornos del estado de ánimo datan de la década de 1960-1970. En 1967, McKinney y Kane describieron en el *American Journal of Psychiatry* un caso de depresión asociada al tratamiento con alfa-metildopa, donde el paciente tenía antecedentes de alteraciones anímicas previas con otros fármacos que también modifican los niveles de catecolaminas, lo que reforzó la hipótesis catecolaminérgica de la depresión.⁵ En 1990, Tchen, Luchins y Rose volvieron a publicar en la misma revista la posibilidad de depresión como efecto adverso de la metildopa.⁶

La primera evidencia epidemiológica moderna y sistemática fue aportada por Nayak y Nachane (2018) en un estudio prospectivo publicado en *Asian Journal of Psychiatry*, que evaluó 100 mujeres en el puerperio. El hallazgo central fue que el 78% de las mujeres que recibieron alfa-metildopa durante el embarazo desarrollaron DPP significativa, con un riesgo estadísticamente significativo (OR = 6,45; p = 0,026) respecto a las que no la recibieron. El estudio descartó un incremento del riesgo de ideación suicida (p = 1,00). Los autores concluyeron que el hallazgo respalda la hipótesis catecolaminérgica de la depresión y que los obstetras deben ejercer cautela al prescribir alfa-metildopa en mujeres con EHE, dado que la predisposición previa no es un requisito para desarrollar DPP.⁷

En 2020 Wiciński *et al.* publicaron en *Biomedicine & Pharmacotherapy* una revisión sistemática de las bases de datos PubMed, Scopus, Google Scholar, Cochrane y ClinicalKey, que buscó delinear los mecanismos por los cuales la metildopa induce trastornos del estado de ánimo. Esta revisión consolidó los datos epidemiológicos disponibles e integró múltiples vías fisiopatológicas: alteración de factores neurotróficos, deterioro del flujo sanguíneo cerebral, reducción dopaminérgica con deterioro del sistema de recompensa, hiperprolactinemia y neurotoxicidad por óxido nítrico.⁸

En 2022 una revisión comprensiva publicada en *Cureus* reafirmó que metildopa puede considerarse un factor de riesgo e inductor de DPP, señalando que los ISRS, especialmente la sertralina, son efectivos en el manejo agudo, y que la escala de Depresión Postparto de Edimburgo (EPDS) constituye la herramienta de tamizaje poblacional más adecuada. La base de datos *Drugs.com* lista la depresión como efecto adverso psiquiátrico poco frecuente de la metildopa (2% en población general), con reportes adicionales de paranoia y deterioro de la memoria. La ficha técnica del medicamento publicada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) incluye las perturbaciones psíquicas, como depresión leve reversible y pesadillas, dentro de los efectos adversos del sistema nervioso/psiquiátrico.⁹

La evidencia sobre **duración mínima de exposición** que predice DPP es escasa y no concluyente. Sin embargo un ensayo clínico aleatorizado con 172 mujeres con hipertensión postparto que habían recibido metildopa durante el embarazo (mínimo 750 mg/día por al menos una semana antes del parto) mostró que, en las primeras 48 horas postparto, no hubo

diferencias significativas en los puntajes de depresión entre quienes continuaron con metildopa y quienes cambiaron a captopril. Esto indica que suspender la metildopa en el momento del parto no produce un beneficio inmediato detectable sobre el riesgo de depresión postparto, al menos en el período evaluado.¹⁰

NICE sugiere que si una mujer tratada con metildopa durante el embarazo necesita continuar tratamiento antihipertensivo, la metildopa debería suspenderse dentro de los dos días del parto y reemplazarse por otro fármaco, precisamente por el riesgo aumentado de depresión.¹¹

No se dispone de estudios que establezcan una **dosis umbral** específica para el riesgo de DPP. La evidencia disponible señala que **reducir la dosis de metildopa** podría disminuir los cambios patológicos que median la DPP y el *baby blues*, por lo que se plantea encontrar un punto de equilibrio entre la reducción de presión arterial y la aparición de efectos adversos. Como alternativa, se sugiere el uso de **nifedipina**.⁸

La evidencia **no establece diferencias claras por trimestre** en cuanto al riesgo de DPP. Los datos disponibles no demuestran aumento del riesgo global de malformaciones congénitas o aborto con el uso en el **primer trimestre**, aunque asociaciones con anomalía de Ebstein y defectos digestivos/genitourinarios han sido reportadas en estudios aislados sin confirmación posterior. El uso más frecuente ocurre en el **segundo y tercer trimestre**, cuando habitualmente se diagnostica la hipertensión gestacional o preeclampsia, y la exposición acumulada en ese período es la que se asocia al riesgo de DPP.^{7,8}

Dentro de las limitaciones que se desprenden de la evidencia encontrada está en que la farmacoterapia durante el embarazo es el factor de riesgo de DPP **menos estudiado** entre todos los conocidos. Los estudios existentes son mayormente observacionales, con muestras pequeñas, heterogeneidad metodológica y sin control adecuado por confusores (como la propia hipertensión y sus efectos sobre el eje HHA). No existen ensayos aleatorizados que evalúen específicamente el efecto de la dosis o el trimestre sobre el riesgo de DPP.⁷

Determinar la causalidad

La evaluación de causalidad constituye un componente fundamental en farmacovigilancia para determinar la probabilidad de que un acontecimiento adverso esté relacionado con la exposición a un medicamento. Entre las herramientas disponibles, el Algoritmo de Naranjo/Naranjo modificado, es uno de los métodos más utilizados para la evaluación sistemática de reacciones adversas a medicamentos (RAM).¹²

El algoritmo consta de diez preguntas estructuradas que exploran aspectos como la secuencia temporal entre la exposición y el evento adverso, la existencia de evidencia previa, la respuesta a la retirada del medicamento, la reexposición y la presencia de causas alternativas. La puntuación obtenida permite clasificar la relación causal como definitiva (≥ 9 puntos), probable (5–8 puntos), posible (1–4 puntos) o dudosa (≤ 0 puntos).

En el contexto de la depresión postparto asociada al uso de metildopa, el algoritmo de Naranjo puede considerarse una herramienta complementaria para la valoración individual de casos sospechosos. Sin embargo, su aplicación presenta limitaciones inherentes a este escenario clínico, dado que varios de sus criterios son difíciles de evaluar o no resultan éticamente aplicables, como la reexposición al fármaco, la administración de placebo o la determinación de concentraciones plasmáticas tóxicas. Asimismo, la depresión postparto posee una etiología multifactorial, con factores hormonales, psicológicos y sociales que pueden actuar como causas alternativas. Por estas razones, la evaluación de causalidad debe interpretarse en conjunto con la evidencia clínica disponible, los antecedentes de exposición y los datos provenientes de estudios epidemiológicos.

Seguimiento y monitoreo. Recomendaciones.

Dada la evidencia acumulada sobre la asociación entre metildopa y DPP, se sugiere implementar una estrategia de monitorización activa y escalonada en todas las mujeres que reciben este fármaco durante el embarazo:

1. **Tamizaje prenatal de salud mental.** Antes de iniciar el tratamiento con metildopa, se debe realizar una evaluación basal del estado de ánimo y de los factores de riesgo psicosociales, utilizando la EPDS u otra escala validada. Puntajes ≥ 10 en la EPDS constituyen tamizaje positivo y requieren evaluación clínica; puntajes ≥ 13 indican probable depresión de variada severidad. Estudio reciente señala que puntajes entre 5 y 8 en el día 3 postparto constituyen un grupo de riesgo latente que también merece seguimiento.¹³
2. **Monitorización postparto.** Se sugiere reevaluar el estado de ánimo entre las 2 y 6 semanas postparto mediante la EPDS. En mujeres tratadas con metildopa, el seguimiento debe ser más estrecho y proactivo. El equipo de salud (obstetra, médico de familia, enfermería) debe estar familiarizado con los síntomas de DPP: tristeza persistente, anhedonia, fatiga, trastornos del sueño más allá de los propios del puerperio, irritabilidad, dificultad para vincularse con el recién nacido y, en casos severos, ideación suicida.^{13, 14}
3. **Estrategias farmacológicas preventivas.** Cuando el control de la presión arterial permita, se puede considerar la reducción de la dosis de metildopa en el postparto inmediato o la sustitución del fármaco por alternativas con menor perfil depresor, como nifedipina de liberación prolongada o labetalol. Estudios comparativos entre metildopa y nifedipina no mostraron diferencias significativas en el control tensional, aunque los hijos de madres tratadas con nifedipina presentaron con mayor frecuencia puntajes de Apgar más bajos, por lo que la decisión farmacoterapéutica debe individualizarse. Asimismo, en el puerperio debe reevaluarse la necesidad de tratamiento antihipertensivo, dado que muchas mujeres pueden no requerir su continuación. En aquellas que sí precisan tratamiento, existen alternativas terapéuticas adecuadas para este período, por lo que la continuidad de metildopa no debería asumirse de forma automática. Si bien su suspensión o sustitución no

elimina el riesgo de depresión posparto, puede contribuir a reducir la exposición a un factor potencialmente asociado con alteraciones del estado de ánimo.¹¹

4. **Tratamiento de la DPP establecida.** Una vez confirmada la DPP, el abordaje debe ser multimodal en todos los escenarios, incluyendo interconsulta con psiquiatría, psicoterapia (terapia cognitivo-conductual), apoyo social en todos los casos y tratamiento farmacológico cuando esté indicado.¹⁴
5. **Reporte de farmacovigilancia.** Todo caso de DPP asociado al uso de metildopa debe ser notificado al sistema de farmacovigilancia nacional correspondiente (en Uruguay: Unidad de Farmacovigilancia del MSP/CUFAR (el cual se accede a través del siguiente link: <https://primaryreporting.who-umc.org/UY>); en la región: Centros PARF-OPS). El reporte promueve la acumulación de evidencia local y regional, contribuye a actualizar las fichas técnicas del medicamento y permite detectar señales de seguridad en poblaciones específicas.

En suma

La metildopa es un antihipertensivo de acción central ampliamente utilizado en los estados hipertensivos del embarazo, con un perfil de seguridad fetal establecido. Sin embargo, su uso se asocia con un riesgo aumentado de depresión postparto (DPP).

El mecanismo fisiopatológico más plausible involucra la reducción de las concentraciones cerebrales de serotonina, dopamina y norepinefrina, junto con alteraciones en factores neurotróficos, hiperprolactinemia y neurotoxicidad por óxido nítrico. La evidencia disponible no permite establecer una dosis umbral ni un trimestre de mayor riesgo, aunque la exposición acumulada en el segundo y tercer trimestre es la que se asocia principalmente al desarrollo de DPP.

Suspender la metildopa en el momento del parto no produce un beneficio inmediato detectable sobre el riesgo de DPP, por lo que las estrategias preventivas deben iniciarse antes. Cuando el control tensional lo permita, se recomienda considerar la sustitución por nifedipina de liberación prolongada o labetalol, fármacos con menor perfil depresor.

El manejo requiere un enfoque escalonado: tamizaje del estado de ánimo antes de iniciar el tratamiento con la Escala de Edimburgo (EPDS), monitorización estrecha entre las 2 y 6 semanas postparto, y ante DPP establecida, tratamiento multimodal que incluya psicoterapia y valorar necesidad de tratamiento farmacológico. Todo caso sospechoso debe reportarse al sistema de farmacovigilancia nacional.

Cómo citar este artículo

[Bentancor, D, Lueiro, L, Viroga, S]. [Depresión postparto por metildopa]. Boletín Farmacológico. [Internet]. 2026. [Citado: 2026, junio] 2026; 17 (2). 7 páginas.

Bibliografía

1. **Ministerio de Salud Pública (UY)**. Manual para la atención a la mujer en el proceso de embarazo, parto y puerperio. Montevideo: Ministerio de Salud Pública; 2014. 177 p. Disponible en: [Manual para la atención a la mujer en el proceso de embarazo, parto y puerperio](#)
2. **Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M, et al.** 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165-3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
3. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Aldomet 250 mg comprimidos recubiertos con película: ficha técnica [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2026 jun 8]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/37932/37932_ft.pdf
4. **World Health Organization**. *Guide for integration of perinatal mental health in maternal and child health services* [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado 2026 jun 8]. Disponible en: [WHO guide for integration of perinatal mental health in maternal and child health services](#)
5. **McKinney WT, Kane FJ**. Depression with the use of alpha-methyl dopa. *Am J Psychiatry*. 1967;124(1):80-81.
6. **Tchen JY, Luchins DJ, Rose LI**. Depression associated with methyl dopa. *Am J Psychiatry*. 1990;147(12):1708-1709.
7. **Nayak AS, Nachane HB**. Risk analysis of suicidal ideations and postpartum depression with antenatal alpha methyl dopa use. *Asian J Psychiatry*. 2018;38:42-44. doi:10.1016/j.ajp.2018.10.024.
8. **Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Socha M, Słupski M**. Methyl dopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomed Pharmacother*. 2020;127:110196. doi:10.1016/j.biopha.2020.110196.
9. **Suryawanshi O, Pajai S**. A comprehensive review on postpartum depression. *Cureus*. 2022;14(12):e32745. doi:10.7759/cureus.32745.
10. **Bortolotto L, Marques R, Maia S, Araujo A**. Management of hypertension in the early postpartum: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2024;42 Suppl 1:e57. doi:10.1097/01.HJH.0001019808.48902.A3.
11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Guideline NG133. London: NICE; 2019 [updated 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133>
12. **Grupo de Farmacología Clínica**. Algoritmo de causalidad de Naranjo [Internet]. 2021 [citado 9 jun 2026]. Disponible en: <https://www.farmacologiaclinica.es/2021/01/08/algoritmo-naranjo/>
13. **Ono M, Kurihara Y, Kitada K, Tahara M, Hamuro A, Nakano A, et al.** Early postpartum screening: predictive value of Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) scores on day 3 for depression at one month. *Cureus*. 2025;17(10):e94716. doi:10.7759/cureus.94716.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. NICE Guideline CG192. London: NICE; 2020.