

Caso clínico

Hepatitis autoinmune inducida por metildopa en el embarazo: reporte de caso*Methyldopa-induced autoimmune hepatitis during pregnancy: A case report*

Adrianny Mahelis Arias-Choles¹ , María Victoria Morales-Morales² ,
Marco Antonio Luján-Ramos³ 

Resumen

La hepatitis autoinmune inducida por fármacos (DIAIH, del inglés, *Drug-Induced Autoimmune Hepatitis*) es una causa infrecuente de lesión hepática inducida por medicamentos que puede simular clínica, serológica e histológicamente a la hepatitis autoinmune idiopática. La metildopa, antihipertensivo de uso habitual durante el embarazo, se ha asociado de manera excepcional con hepatotoxicidad inmunomediada. Se presenta el caso de una mujer de 32 años, gestante de 12 semanas, con hipertensión arterial crónica en tratamiento con metildopa, quien consultó por ictericia, coluria y diarrea de una semana de evolución. Los estudios de laboratorio evidenciaron lesión hepática grave con patrón hepatocelular, hiperbilirrubinemia y coagulopatía. Se descartaron causas virales, tóxicas y metabólicas. El estudio inmunológico mostró anticuerpos antinucleares positivos (1:80) con niveles normales de inmunoglobulina G. La biopsia hepática evidenció hepatitis de interfase con infiltrado inflamatorio portal y necrosis lobulillar. Tras la suspensión de la metildopa y el inicio del tratamiento con prednisona, se observó rápida mejoría clínica y bioquímica. Este caso resalta la importancia del reconocimiento temprano de la DIAIH en gestantes tratadas con metildopa, dado que la suspensión oportuna del agente causal y el inicio precoz de terapia inmunosupresora se asocian con un pronóstico favorable.

Palabras clave: hepatitis autoinmune, lesión hepática inducida por fármacos, metildopa, alfametildopa, embarazo, corticoesteroides.

Abstract

Drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) is a rare cause of drug-induced liver injury that closely mimics idiopathic autoimmune hepatitis. Methyldopa, a commonly used antihypertensive during pregnancy, has been rarely associated with immune-mediated hepatotoxicity. We report the case of

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad Simón Bolívar. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.

² Médica, Universidad del Sinú, Seccional Cartagena. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.

³ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología Clínica, Universidad de Antioquia. Clínica de la Costa. Barranquilla, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatology 2026;7:145-151. <https://doi.org/10.59093/27112330.173>.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.

Recibido el 9 de diciembre de 2025; aceptado el 22 de febrero de 2026.

a 32-year-old woman at 12 weeks of gestation with chronic hypertension treated with methyldopa, who presented with jaundice, choloria, and diarrhea. Laboratory tests revealed severe hepatocellular injury with hyperbilirubinemia and coagulopathy. Viral, toxic, and metabolic causes were excluded. Autoimmune testing showed positive antinuclear antibodies (1:80) with normal immunoglobulin G levels. Liver biopsy demonstrated interface hepatitis with portal inflammatory infiltrates and lobular necrosis. Discontinuation of methyldopa and initiation of prednisolone resulted in rapid clinical and biochemical improvement. This case emphasizes the importance of early recognition and prompt management of methyldopa-induced autoimmune hepatitis to prevent severe hepatic complications.

Keywords: autoimmune hepatitis, drug-induced liver injury, methyldopa, pregnancy, corticosteroids.

Introducción

La hepatitis autoinmune inducida por fármacos (DIAIH, del inglés, *Drug-Induced Autoimmune Hepatitis*) representa un subtipo distintivo de lesión hepática idiosincrásica por medicamentos, caracterizado por la presencia de hallazgos clínicos, serológicos e histopatológicos análogos a los observados en la hepatitis autoinmune (HAI). Esta superposición fenotípica sustancial genera importantes desafíos en el diagnóstico diferencial, particularmente en la distinción entre una condición autoinmune primaria y una reacción inmunomediada desencadenada por fármacos. Estudios epidemiológicos estiman que la DIAIH constituye aproximadamente entre el 2,9 % y el 8,8 % de todos los casos de lesión hepática inducida por fármacos (DILI, del inglés, *Drug-Induced Liver Injury*), representando hasta un 18 % de los diagnósticos iniciales de HAI [1]. Entre los agentes farmacológicos más frecuentemente asociados con este fenotipo se encuentran antimicrobianos (nitrofurantoína, minociclina), moduladores inmunológicos como los agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), hipolipemiantes (estatinas) y antihipertensivos como la metildopa [2].

Entre estos agentes farmacológicos, la metildopa constituye un caso paradigmático por su distintivo perfil cronológico y características clínicas particulares. Este agente antihipertensivo de acción central,

cuyo uso se encuentra particularmente extendido en el manejo de la hipertensión gestacional, ha demostrado capacidad para desencadenar un cuadro de HAI clinicopatológicamente indistinguible de la forma idiopática. El espectro clínico de la lesión hepática inducida por metildopa va desde elevaciones leves y transitorias de aminotransferasas hasta cuadros de hepatitis fulminante o progresión a enfermedad hepática crónica [3].

Las características principales que definen a la HAI son títulos altos de autoanticuerpos (>1/40), predominantemente anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antimúsculo liso (ASMA) y anticuerpos antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 (LKM1), así como hipergammaglobulinemia policlonal, sobre todo a expensas de inmunoglobulina G (IgG), generalmente con valores de entre 1, 2 y 3 veces por encima de los valores normales; sin embargo, valores normales de IgG no excluyen el diagnóstico de HAI [3]. Esta hipergammaglobulinemia se asocia generalmente con la presencia de autoanticuerpos circulantes, que son especialmente útiles para realizar el diagnóstico. En el ámbito bioquímico, la elevación de los valores de transaminasas es la alteración más frecuentemente encontrada.

El abordaje diagnóstico requiere una evaluación integral que incluya la historia de exposición farmacológica, la evolución clí-



nica tras la suspensión del agente causal y el perfil de respuesta al tratamiento inmunosupresor [4]. El reconocimiento temprano de esta entidad resulta fundamental, dado que la discontinuación oportuna del fármaco responsable generalmente conduce a la resolución del cuadro, mientras que la exposición prolongada puede resultar en daño hepático irreversible. El tratamiento suele incluir inmunosupresores, principalmente corticosteroides, con el fin de atenuar la respuesta inmune y prevenir la progresión de la enfermedad [3].

Se presenta un caso de HAI en una gestante con hipertensión arterial en tratamiento con metildopa. Este caso destaca la aparición temprana de manifestaciones clínicas tras la exposición al fármaco y subraya la importancia de la farmacovigilancia y del reconocimiento de efectos adversos de medicamentos de uso habitual. Asimismo, evidencia que un diagnóstico precoz y preciso se asocia con una respuesta terapéutica favorable en la fase inicial del tratamiento.

Caso clínico

Paciente femenina de 32 años con antecedente de hipertensión arterial crónica y preeclampsia en su primer embarazo, en tratamiento intermitente desde entonces con metildopa a dosis de 250 mg cada 12 horas. Durante su embarazo actual, con 12 semanas de gestación, consultó al servicio de urgencias por un cuadro de una semana de evolución caracterizado por ictericia generalizada, coluria y múltiples deposiciones diarreicas. Negó consumo concomitante de otros fármacos, ingesta de alcohol o exposición a factores de riesgo para hepatitis viral o enfermedad hepática previa. Al examen físico se evidenció ictericia en piel y mucosas, abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, sin evidencia de visceromegalias ni otros hallazgos patológicos relevantes.

Los análisis de laboratorio de ingreso evidenciaron una alteración marcada del perfil hepático con patrón hepatocelular. Se observaron niveles significativamente elevados de aminotransferasas: aspartato aminotransferasa (AST) en 2.359 U/L y alanina aminotransferasa (ALT) en 1.748 U/L, acompañados de elevación de fosfatasa alcalina (FA) en 226 U/L, hiperbilirrubinemia total (21,3 mg/dL) con fracciones directa (17,3 mg/dL) e indirecta (4,0 mg/dL) aumentadas. Adicionalmente, se documentó coagulopatía con tiempo de protrombina (23,3 segundos), INR 1,79 y tiempo parcial de tromboplastina prolongado de 50 segundos (tabla 1). En el abordaje etiológico se descartó hepatitis viral aguda mediante pruebas serológicas, las cuales resultaron negativas para anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (IgM), antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra hepatitis C. Asimismo, se excluyó la etiología tóxica, dado que la paciente no reportó consumo de alcohol, fármacos distintos a metildopa ni exposición a otras sustancias hepatotóxicas.

Con base en estos valores bioquímicos, se calculó el factor R, definido como la relación entre ALT y FA expresadas como múltiplos del límite superior de la normalidad (LSN): $R = [ALT/LSN] \div [FA/LSN]$, el cual fue >5 , confirmando un patrón de lesión hepatocelular.

Se realizó una colangiorresonancia magnética, la cual reportó vesícula biliar con pared engrosada y edema perivesicular, sin evidencia de litiasis en su interior. La vía biliar intra y extrahepática era de calibre normal. El hígado presentó tamaño y contornos normales, sin lesiones focales. Los hallazgos fueron compatibles con colecistitis alitiásica, descartando obstrucción biliar mecánica. Ante este contexto clínico y bioquímico, se solicitó estudio serológico de autoinmunidad, el cual evidenció ANA positivos (1:80), ASMA negativos e IgG normal.

Tabla 1. Variación de los parámetros bioquímicos hepáticos durante la hepatitis.

Momento clínico (semanas tras la suspensión del fármaco)	AST (U/L)	ALT (U/L)	BT (mg/dL)	BD (mg/dL)	BI (mg/dL)	GGT (U/L)	FA (U/L)	TP (s)	TPT (s)	INR
Momento de la consulta	2.359	1.748	21,3	17,3	4,0	109	226	23,3	70	1,79
1 semana	2.324	1.670	11,2	8,2	3,0	100	198	19	50	1,70
2 semanas	227	50	9,70	7,5	2,20	83	103	13,4	28,4	1,20
3 semanas	22	34	3,19	1,19	2,0	43	48	12,2	21,2	0,94
4 semanas	13	16	0,96	0,46	0,50	16	50	10,9	33,3	0,97

U/L: unidades por litro; mg/dL: miligramos por decilitro; s: segundos; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BT: bilirrubina total; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; GGT: gamma-glutamil transferasa; FA: fosfatasa alcalina; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; INR: índice internacional normalizado.

Con estos resultados se planteó la realización de una biopsia hepática, que mostró un infiltrado inflamatorio linfocítico portal de moderada intensidad, con compromiso de la placa limitante (hepatitis de interfase), que se extendía al lobulillo y producía desorganización lobulillar y focos de necrosis en zona 3, compatible con HAI versus lesión similar a la HAI (figura 1).

Dados los hallazgos histopatológicos compatibles con DAIH, se procedió a suspender la metildopa e iniciar tratamiento con prednisolona a dosis de 50 mg/día. La paciente mostró una evolución clínica y bioquímica favorable. A las dos semanas de seguimiento se evidenció una disminución significativa de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, con ALT 50 U/L, AST 227 U/L, FA 103 U/L y bilirrubina total 9,7 mg/dL (tabla 1), lo que confirmó una adecuada respuesta terapéutica. Se mantuvo un control ambulatorio estrecho para el ajuste y la reducción gradual de la dosis de corticosteroides.

Discusión

La metildopa continúa siendo uno de los antihipertensivos de elección durante el embarazo debido a su reconocido perfil de seguridad materno-fetal, aunque su uso en la población general ha disminuido frente a fármacos más modernos. No obstante, se ha documentado su asociación con hepatotoxicidad aguda y crónica, un evento infrecuente pero potencialmente grave e incluso letal. La incidencia de hepatotoxicidad clínicamente significativa es baja, y sus manifestaciones pueden variar desde elevaciones transitorias de aminotransferasas hasta hepatitis fulminante con progresión a falla hepática aguda (FHA) [3,5-8]. En este contexto, la FHA es una entidad clínica poco común, pero de gran relevancia por su elevada mortalidad. Se trata de un síndrome multisistémico de inicio súbito y evolución rápida, definido por daño hepático grave que ocurre en menos de 26 semanas en individuos sin hepatopatía previa, acompañado de encefalopatía hepática y coagulopatía (INR >1,5). Aun-



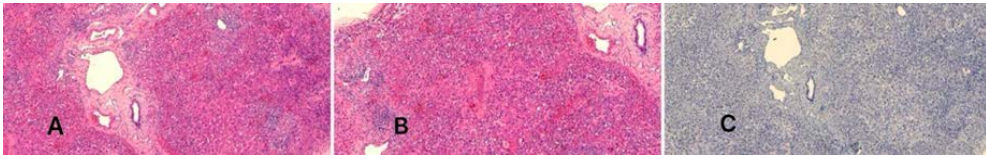


Figura 1. Biopsia hepática. A: coloración de hematoxilina y eosina (H&E), se aprecia un patrón de lesión hepática dado por infiltrado inflamatorio linfocítico portal, hepatitis de interfase extensa que se extiende al lobulillo, asociada a desorganización lobulillar. B: coloración de H&E, en el centro se aprecia la vena central con necrosis de hepatocitos en zona 3, asociada a un infiltrado inflamatorio. C: coloración de CD38, se observa daño de los hepatocitos acompañado de congestión perisinusoidal y lesión endotelial, además de un infiltrado inflamatorio.

que rara, constituye una urgencia médica potencialmente reversible si se reconoce y trata de manera oportuna. Sus principales etiologías incluyen infecciones virales, hepatotoxicidad inducida por fármacos o productos herbolarios, enfermedades autoinmunes, alteraciones metabólicas y genéticas, trastornos vasculares y, con menor frecuencia, neoplasias [9].

En relación con la metildopa, la lesión hepática aguda suele presentarse entre 2 y 12 semanas tras el inicio del tratamiento, con un patrón predominantemente hepatocelular caracterizado por elevaciones marcadas de ALT y AST (5-100 veces sobre el límite superior normal) y aumentos discretos de FA. En menor proporción, se observa un patrón mixto o colestásico. La mayoría de los pacientes desarrollan ictericia y síntomas semejantes a una hepatitis viral aguda, como fiebre, cefalea, fatiga, anorexia y náuseas. Aunque algunos casos se acompañan de colestasis marcada e ictericia prolongada, la evolución más frecuente es hacia la recuperación en un plazo de 4 a 12 semanas tras la suspensión del fármaco [3,6,10].

La paciente del presente caso presentó un cuadro de hepatitis aguda grave con patrón hepatocelular, evidenciado por transaminasas >5 veces el límite normal, hiper-

bilirrubinemia significativa y coagulopatía (INR >1,5), aunque sin criterios de FHA por ausencia de encefalopatía. Ante este escenario, se descartaron otras posibles causas, incluyendo consumo de alcohol, infecciones virales y trastornos metabólicos. Este cuadro clínico y bioquímico pudo semejar la HAI, caracterizada por elevaciones moderadas a marcadas de ALT y AST, incrementos discretos de FA, aumentos en los niveles de IgG y títulos altos de autoanticuerpos como los ANA y los ASMA [3, 11]. Por ello, la biopsia hepática constituye una herramienta clave para confirmar el diagnóstico de DIAIH, al evidenciar hallazgos característicos de HAI, como infiltrados linfoplasmocíticos, necrosis lobulillar, rosetas hepatocitarias, emperipolesis, fibrosis portal y células plasmáticas, que afectan la interfase, por lo que se describen comúnmente como hepatitis de interfase. Esta nomenclatura se ha aplicado debido al aparente contraste agudo entre la zona inflamatoria y el parénquima hepático normal. La hepatitis de interfase se asocia con el desarrollo de fibrosis periportal y puede progresar a fibrosis en puente y, en última instancia, conducir a cirrosis. La acumulación de células plasmáticas en áreas centrales ocurre durante la fase aguda de la HAI y no es visible en la hepatitis aguda causada por virus y fármacos [12]. En el caso descrito, la histología reveló un infil-

trado inflamatorio linfocítico portal de moderada intensidad con compromiso de la placa limitante (hepatitis de interfase), que se extendía al lobulillo y producía desorganización lobulillar y focos de necrosis en zona 3. La relación causal fue considerada probable con base en estos hallazgos, la temporalidad, la exclusión de otras etiologías y la respuesta favorable tras la retirada del fármaco [6,7,13]. La histología no solo confirma el diagnóstico de HAI, sino que además evalúa la severidad de la enfermedad y orienta la intensidad del tratamiento inmunosupresor [3,12].

En la literatura se han descrito distintos escenarios clínicos dentro de la DIAIH, que incluyen HAI asociada a DILI, HAI inducida por fármacos (DHAI) y DILI inmunomediada (IM-DILI). Existen además casos mixtos, lo que dificulta diferenciar si se trata de una HAI subclínica precipitada por el fármaco o de DILI con rasgos autoinmunes. Esta situación constituye un desafío diagnóstico que demanda la integración de la evolución clínica, los hallazgos serológicos y el análisis histopatológico, con el fin de diferenciar adecuadamente entre DILI y HAI [2,10,13,14].

Finalmente, el manejo de la DIAIH se basa en la suspensión inmediata del agente causal. Aunque muchos pacientes presentan recuperación espontánea, en formas graves o persistentes está indicada la terapia inmunosupresora. Los corticosteroides (prednisona o prednisolona, en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día) constituyen la primera línea, reservándose para casos con actividad significativa o sin resolución tras la retirada del fármaco. El objetivo es lograr la remisión clínica y bioquímica, con reducción progresiva de la dosis para minimizar efectos adversos. En pacientes refractarios o con recaídas frecuentes, la adición de inmunomoduladores como la azatioprina puede optimizar el control y reducir la dependencia de esteroides [4,7,14].

Conclusión

En conclusión, la DIAIH representa un reto diagnóstico y terapéutico debido a su capacidad de mimetizar la HAI idiopática. La identificación temprana del agente causal, la evaluación cuidadosa de la clínica, los marcadores serológicos y los hallazgos histopatológicos son esenciales para diferenciar entre DILI con rasgos autoinmunes. La suspensión inmediata del fármaco implicado constituye la medida inicial fundamental, mientras que la terapia inmunosupresora con corticosteroides y, en casos seleccionados, inmunomoduladores como la azatioprina, permite controlar la inflamación hepática y optimizar la recuperación clínica y bioquímica. Este enfoque integral es clave para prevenir complicaciones graves, incluida la progresión a FHA o fibrosis crónica, y para asegurar un pronóstico favorable en pacientes afectadas.

Referencias

1. **Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R.** Drug-induced autoimmune hepatitis: A minireview. *World J Gastroenterol* 2022;28:2654-2666. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i24.2654>.
2. **Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, Liberal R, Gerbes A, Regev A, et al.** Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *J Hepatol* 2023;79:853-866. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033>.
3. **LiverTox.** Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales; 2012. Metildopa. Actualizado el 10 de enero de 2020. Disponible en <http://www.livertox.nih.gov/>.
4. **Manchame-Moreno RF, Borraro-Alvarado CA.** Hepatitis autoinmune inducida por drogas: asociación con nitrofurantoína. *Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI)* 2024;9:130-133. <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a8>.
5. **Lohse AW, Mieli-Vergani G.** Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011;55:171-182. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.012>.



6. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010 Jun;51:2040-2048. <https://doi.org/10.1002/hep.23588>.
7. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-1588. <https://doi.org/10.1002/hep.21424>.
8. Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: Refining the role of transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2520-2526. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03301.x>.
9. Martínez-Martínez LM, Rosales-Sotomayor G, Jasso-Baltazar EA, Torres-Díaz JA, Aguirre-Villarreal D. Falla hepática aguda: manejo actual y pronóstico. *Rev Gastroenterol Mex* 2024;89:404-417. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.05.005>.
10. Björnsson ES, Hoofnagle JH. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports. *Hepatology* 2016;63:590-603. <https://doi.org/10.1002/hep.28323>.
11. Czaja AJ. Current concepts in autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2005;4:6-24.
12. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune hepatitis-immunologically triggered liver pathogenesis-diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res* 2019;2019:9437043. <https://doi.org/10.1155/2019/9437043>.
13. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2021;116:878-898. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>.
14. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol* 2014;6:160-168. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i4.160>.