

Hepatitis y enteropatía inducida por olmesartán, una asociación infrecuente. A propósito de un caso

Hepatitis and olmesartan-induced enteropathy: an uncommon association. A case report

Miguel Ramírez Verdyguer¹, Eduardo Tavío Hernández¹, Amanda Rodríguez Villena², Cristian Perna Monroy², Daniel Álvarez de Castro¹, Francisco José Manzano Gómez¹, Sandra Pérez de la Iglesia¹, Agustín Albillos Martínez¹

¹ Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

² Departamento Citología e Histología Normal y Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Recibido: 30/09/2025

Aprobado: 27/11/2025

En línea: 30/12/2025

Contribución de los autores

MRV: Revisión de bibliografía, recopilación de datos clínicos y redacción del manuscrito. ETH: Revisión crítica y aprobación final. ARV: Aportación de imágenes y revisión de anatomía patológica. CPM: Aportación de imágenes y revisión de anatomía patológica. DAC, FJMG y SPI: Revisión de bibliografía. AAM: Revisión crítica y aprobación final.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de intereses con la elaboración de este caso.

Financiamiento

Los autores no han recibido ninguna financiación con la elaboración de este caso.

Citar como

Ramírez Verdyguer M, Tavío Hernández E, Rodríguez Villena A, Perna Monroy C, Álvarez de Castro D, Manzano Gómez FJ, et al. Hepatitis y enteropatía inducida por olmesartán, una asociación infrecuente. A propósito de un caso. Rev Gastroenterol Peru. 2025;45(4):408-12. doi: 10.47892/rgp.2025.454.2079.

RESUMEN

Olmesartan es un fármaco antihipertensivo ampliamente empleado. Aunque sus reacciones adversas más frecuentes son cefalea, síntomas pseudogripales y mareo, se han descrito casos de enteropatía tipo esprúe caracterizados por diarrea crónica y atrofia vellositaria intestinal sin respuesta a dieta sin gluten. Mucho menos conocida es la afectación hepática por olmesartan, habiéndose reportado elevaciones discretas de aminotransferasas en menos del 2% en ensayos clínicos, no superiores a pacientes que recibieron placebo. Sin embargo, en los últimos años, se han notificado casos de hepatitis aguda grave con tiempo de latencia variable. La coexistencia de ambos efectos adversos, potencialmente graves, es muy infrecuente, habiéndose descrito en la literatura únicamente en dos pacientes hasta la fecha. El presente caso clínico trata de una mujer de 66 años, en tratamiento crónico con la asociación de olmesartan medoxomilo/amlodipino/hidroclorotiazida. Más de dos años después de su inicio, presenta clínica de diarrea crónica de 4-6 deposiciones diarias. Meses más tarde, coincidiendo con una reagudización de diarrea crónica con alteraciones hidroelectrolíticas que precisan ingreso hospitalario, desarrolló ictericia y una alteración del perfil hepático grave que llevaron a un estudio completo de ambos cuadros. Tras un estudio completo, se sospechó de esta toxicidad dual infrecuente por olmesartan. Tras su retirada hubo una resolución completa de los síntomas y de las alteraciones analíticas.

Palabras clave: Hepatitis; Olmesartán Medoxomilo; Enfermedades Intestinales (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Olmesartan is a widely prescribed antihypertensive agent. While the most frequent adverse reactions include headache, influenza-like symptoms, and dizziness, sprue-like enteropathy—characterized by chronic diarrhea and intestinal villous atrophy that does not improve with a gluten-free diet—has also been documented. Hepatic involvement attributable to olmesartan is far less well known: clinical trials reported mild aminotransferase elevations in fewer than 2% of participants, a rate comparable to placebo. Nevertheless, in recent years several cases of severe acute hepatitis with variable latency periods have been published. The simultaneous occurrence of both potentially serious adverse effects is exceptionally uncommon, with only two patients described in the literature to date. We report the case of a 66-year-old woman receiving long-term therapy with a fixed combination of olmesartan medoxomil, amlodipine, and hydrochlorothiazide. More than two years after treatment initiation she developed chronic diarrhea (4–6 bowel movements per day). Months later, during an exacerbation of the diarrhea that produced hydro-electrolyte disturbances requiring hospitalization, she experienced jaundice and profound liver function test abnormalities, prompting an exhaustive investigation of both clinical pictures. After an extensive work-up, concomitant olmesartan-induced enteropathy and hepatotoxicity was suspected. Cessation of the drug led to complete resolution of symptoms and normalization of all laboratory parameters.

Keywords: Hepatitis; Olmesartan Medoxomil; Intestinal Diseases (source: MeSH NLM).

Correspondencia:

Miguel Ramírez Verdyguer
Teléfono: +34 664766817
E-mail: miguelramirezverdyguer@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Olmesartan medoxomilo es un profármaco antihipertensivo que actúa como antagonista del receptor tipo 1 (AT1) de la angiotensina II. Gracias a esterasas en la mucosa intestinal y a su metabolismo hepático se convierte en su metabolito farmacológicamente activo, el olmesartán. Su uso fue aprobado en 2002 por la FDA y actualmente se puede emplear en monoterapia o en combinación con otros fármacos antihipertensivos (olmesartan/amlodipino, olmesartan/hidroclorotiazida u olmesartan/amlodipino/hidroclorotiazida) ⁽¹⁾. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, síntomas pseudogripales y mareo. Los efectos secundarios gastrointestinales son menos frecuentes, aunque se han descrito casos de enteropatía tipo esprúe. Los primeros casos de enteropatía asociada al uso de olmesartan fueron descritos por Rubio-Tapia *et al.* en 2012. En dicho artículo presenta a 22 pacientes con diarrea de más de 4 semanas de duración y pérdida de peso. Los anticuerpos antitransglutaminasa IgA en todos ellos fueron negativos y no respondieron a dieta sin gluten. El tiempo de latencia desde la introducción del fármaco a la aparición de síntomas fue variable, de algunos meses o incluso años. Las biopsias intestinales mostraron atrofia vellositaria duodenal en la mayoría de los pacientes, con un grado variable de infiltración linfocitaria intraepitelial ⁽²⁾. Este efecto adverso no es exclusivo de olmesartan, sino que se han reportado casos de enteropatía tipo esprúe en otros inhibidores de los receptores de la angiotensina como valsartan, telmisartán o irbesartan ⁽³⁾.

El mecanismo exacto que desencadena la enteropatía inducida por olmesartan sigue siendo desconocido a día de hoy. No obstante, se sugiere que podría tratarse de un daño inmunitario mediado por células. Algunas teorías señalan un posible papel inhibidor de olmesartan sobre el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), un elemento clave en la regulación de la homeostasis del tracto gastrointestinal ⁽⁴⁾. Asimismo, se ha planteado que la activación del receptor de angiotensina II por su ligando (angiotensina II) ejerce un efecto proapoptótico en el tejido intestinal, el cual quedaría bloqueado cuando olmesartán actúa sobre los receptores de angiotensina I a nivel intestinal ⁽⁵⁾. Por otra parte, también se ha sugerido que olmesartán favorece la sobreexpresión de linfocitos CD8+ y de interleucina (IL) 15, además de alterar las proteínas que conforman las uniones estrechas entre las células epiteliales, lo que constituiría otro mecanismo patogénico implicado en esta entidad ⁽⁶⁾.

Menos frecuente es la afectación hepática por olmesartan. Se han descrito discretas elevaciones de aminotransferasas (<2%) en ensayos clínicos, no superiores a pacientes que recibieron placebo ⁽⁷⁾. Sin embargo, en los últimos años han surgido reportes de casos de hepatitis aguda grave inducida por olmesartan, con un tiempo de latencia variable de meses ⁽⁸⁾ o incluso años ⁽⁹⁾. El mecanismo es desconocido, aunque se cree que, al igual que en la enfermedad celiaca, la permeabilidad intestinal secundaria a un estado inflamatorio crónico permite el

paso de metabolitos o sustancias hepatotóxicas hacia la circulación portal, lo que provoca el daño hepatocitario ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, otros autores abogan por un mecanismo autoinmune ⁽¹¹⁾.

La coexistencia de estos efectos adversos, potencialmente graves, es muy infrecuente habiéndose descrito en dos pacientes. Odak *et al.* ⁽¹²⁾ describieron en 2021 un paciente varón de 79 años en tratamiento con Olmesartan que acudió a Urgencias con diarrea e ictericia de 4 semanas de evolución. Los análisis sanguíneos mostraron una alteración llamativa del perfil hepático (bilirrubina total 9,6 mg/dL (0,2-1,2), aspartato aminotransferasa (AST) 191 U/L (4-50), alamina aminotransferasa (ALT) 331 U/L (5-40), fosfatasa alcalina (FA) 98 U/L (42-128)). Durante su ingreso hospitalario se realizó una endoscopia digestiva alta con biopsias duodenales que mostraron una atrofia vellositaria completa, hiperplasia de criptas, linfocitosis intraepitelial y un infiltrado celular mixto crónico en la lámina propia. La biopsia hepática mostró un infiltrado inflamatorio crónico en el espacio portal, predominantemente constituido con linfocitos, escasos agregados focales de células plasmáticas, con colestasis y esteatosis leve, sugiriendo un patrón similar a la hepatitis autoinmunes. El resto de pruebas, incluida una colonoscopia no mostraron hallazgos relevantes. Tras la retirada del fármaco, el paciente presentó mejoría clínica y analítica desde el primer mes.

En el caso reportado por Tan *et al.* ⁽¹³⁾ en 2024 describen a una paciente de 43 años que presentaba diarrea no sanguinolenta (hasta 13 deposiciones diarias) de 2 semanas de duración. Como antecedentes relevantes destacaba una hipertensión arterial (HTA) tratada con la combinación de olmesartan-amlodipino cuya dosis aumentó dos semanas antes. Los análisis sanguíneos mostraron una alteración de los test de función hepática con un patrón de daño hepatocelular predominantemente (bilirrubina total 5.09mg/dL, ALT 1,337 U/L, AST 725 U/L, FA 343 U/L y gamma-glutaril transferasa (GGT) 408 U/L (5-35 U/L)). Junto con un estudio analítico completo, se realizó una gastroscopia y ileocolonoscopia. En la gastroscopia con toma de biopsias se objetivó una duodenitis con una linfocitosis intraepitelial y marcada atrofia vellositaria. En las biopsias de ileon terminal se objetivó una distorsión vellositaria leve y linfocitosis intraepitelial dispersa. Tras la retirada del fármaco, hubo una mejoría clínica y del perfil hepático, por lo que no llegó a realizarse una biopsia hepática.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 66 años con antecedentes personales de dislipemia, hipotiroidismo e hipertensión arterial, en tratamiento con ezetimiba 10 mg, levotiroxina 25 mcg y olmesartan medoxilo/ amlodipino/ hidroclorotiazida 40/5/12,5 mg 1 comprimido diario desde el 2020.

La paciente había sido estudiada en otro centro por diarrea líquida de más de 10 deposiciones diarias, sin

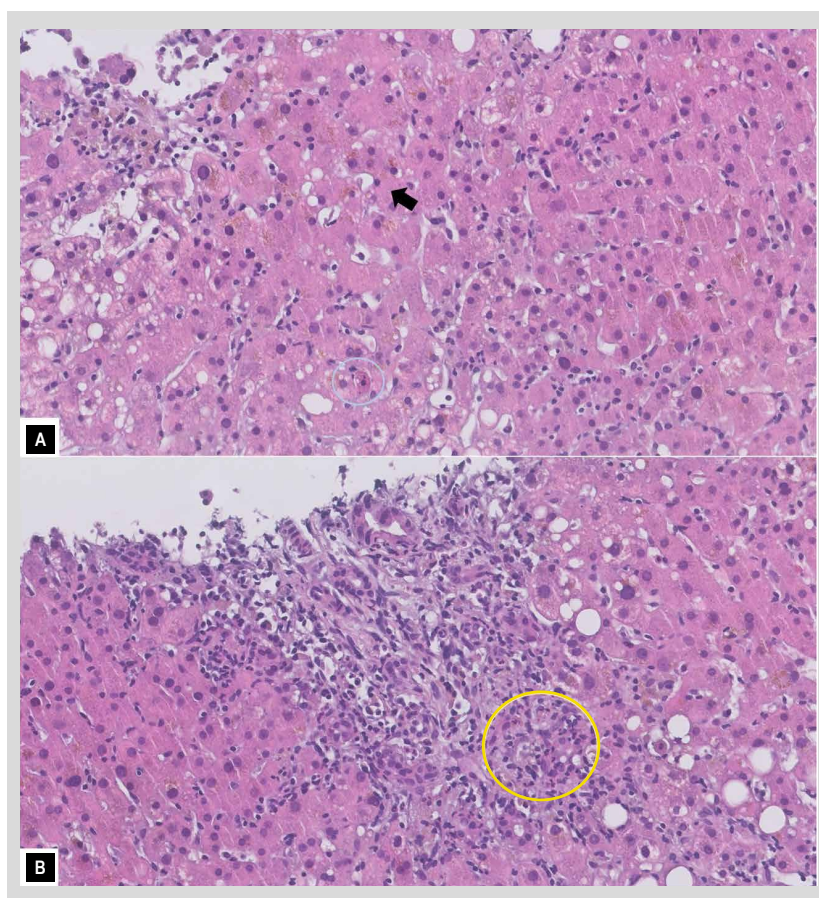


Figura 1. Biopsia hepática en la que se evidencia un patrón bifenotípico, hepatítico y colestásico. Se identifica actividad citolítica en el lobulillo con presencia de hepatocitos apoptóticos (cuerpos de Councilman, **A**, círculo). Además, signos de colestasis, con bilis intra y extracelular (**A**, flecha) y proliferación ductular (**B**), ensanchamiento de los espacios porta, que muestran ligero edema, actividad en sacabocados e inflamación, compuesta de linfocitos y neutrófilos (**B**, círculo).

productos patológicos, pérdida de peso, fiebre o dolor abdominal. Se realizaron estudios microbiológicos que resultaron negativos y colonoscopia con biopsias colónicas seriadas que mostraron inflamación inespecífica. A pesar de no haber datos concluyentes de colitis microscópica se pautó tratamiento empírico con budesonida oral con mejoría inicial, pero empeoramiento al reducir la dosis y retirarlo.

En octubre del 2023 acude a Urgencias de nuestro centro por presencia de ictericia mucocutánea de 10 días de evolución y empeoramiento de la diarrea. En la analítica extraída en Urgencias destaca una bilirrubina de 18mg/dL de predominio directo (11,33 mg/dL) así como aumento de cifras de citólisis (GOT 185 U/L, GPT 176 U/L) y de colestasis (GGT 288 U/L y FA 327 U/L). Además, una coagulopatía con un tiempo de protrombina (TP) de 18 s. (9,8-12,8) con un INR de 1,9 (0,8-1,2). Se realiza ecografía abdominal en Urgencias que descarta etiología biliar e ingresa para completar estudio tanto de la diarrea como de la hepatitis.

Durante la hospitalización se suspende olmesartan ante sospecha de enteropatía y se realiza un estudio completo de otras causas de hepatopatía. En el mismo destaca unos anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos a títulos altos 1/320 homogéneo nuclear (AC-1), siendo el resto de los anticuerpos negativos (AMA, anti-LC-1, anti M2 piruvato deshidrogenasa, anti-LKM, anti-SLA). El cobre sérico, la ceruloplasmina, los niveles de alfa-1-antitripsina, las inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) y el estudio férrico en sangre fueron normales. Los niveles de TSH dentro de los límites establecidos. Las serologías de VHA, VHB, VHC, VHE y VIH fueron negativas. La paciente negaba consumo de alcohol, productos de herbolario, consumo de alimentos de dudosa procedencia o cambios de medicación recientes (a excepción de ciclos de corticoides).

Ante la presencia de hepatitis aguda de etiología desconocida, se realiza biopsia transyugular hepática (Figura 1). En ella se evidencia una arquitectura general conservada, sin fibrosis significativa. Se identifica un componente inflamatorio bifenotípico. Por un lado, se

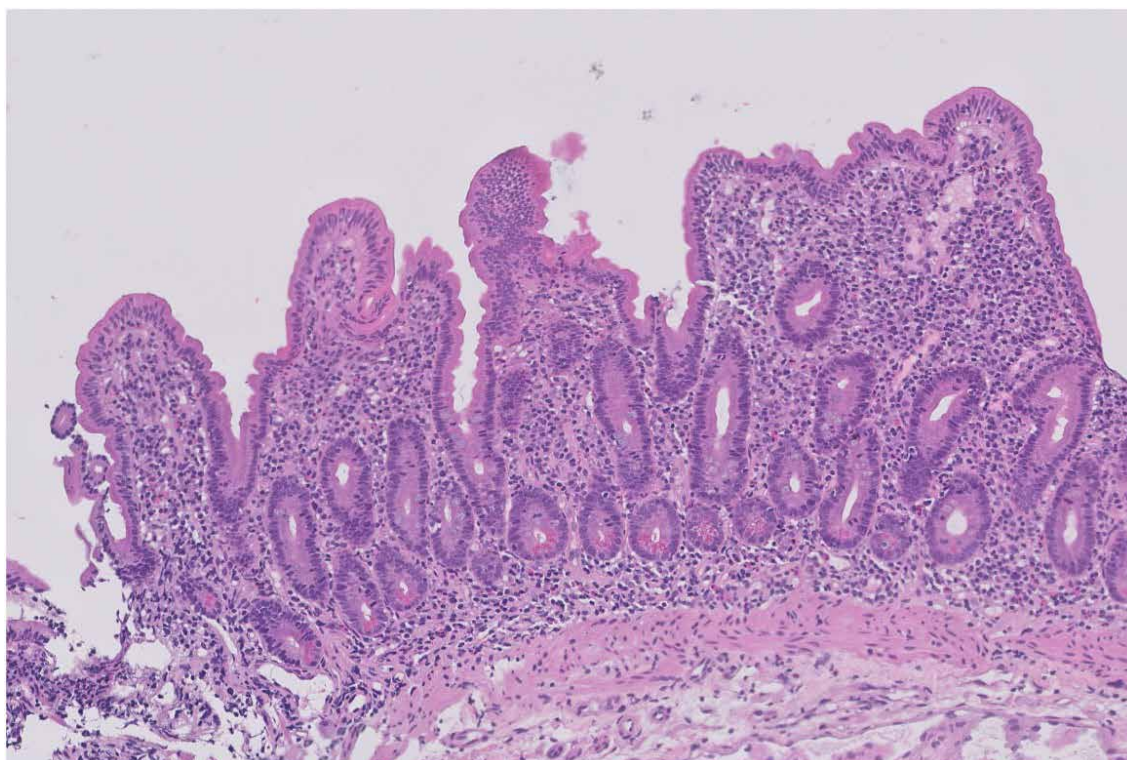


Figura 2. Mucosa correspondiente a segunda porción duodenal con atrofia severa. Se observa acortamiento y ensanchamiento de las vellosidades, con hiperplasia de las criptas. El epitelio de superficie presenta cambios regenerativos, con pérdida del reborde en chapa. La celularidad de la lámina propia está aumentada, con infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario crónico

observa actividad citolítica evidente a nivel del lobulillo, con presencia de cuerpos de Councilman y nódulos de células de Kupffer con macrófagos ceroides. Además, se identifica cierto patrón colestásico, con unos espacios porta con ligero edema y con inflamación en la que se observan linfocitos y neutrófilos, con cierta actividad en sacabocados. No objetivando células plasmáticas ni emperipolesis, granulomas ni daño primario del conducto biliar. La esteatosis macrovesicular es focal, representando el 3% de los hepatocitos. Por tanto, desde Anatomía Patológica se informa que la etiología más plausible es la hepatotóxica, con similitudes morfológicas a otros casos inducidos por olmesartan descritos en la literatura.

Asimismo, se realiza una gastroscopia con toma de biopsias duodenales (Figura 2). En ella, se objetiva atrofia severa mucosa, acortamiento y ensanchamiento de las vellosidades e hiperplasia críptica. El epitelio de superficie presenta cambios regenerativos, con pérdida del reborde en chapa. La celularidad de la lámina propia está aumentada con infiltrado inflamatorio linfocitario crónico. La serología de celiaquía fue negativa y no presentaba los haplotipos asociados a enfermedad celiaca.

Al mes de la suspensión de olmesartan, la paciente se encuentra sin diarrea, con descenso de cifras de bilirrubina

(2,97 mg/dL), citólisis (GOT 100 U/L, GPT 73 U/L) y colestasis (GGT 204 U/L, FA 218 U/L). A los 6 meses la paciente permanecía asintomática y presentaba una bioquímica hepática rigurosamente normal.

DISCUSIÓN

La asociación simultánea de enteropatía y tipo esprúe y hepatitis aguda grave secundaria a olmesartan es excepcional. Con el presente caso serían tres los casos descritos en la literatura. Su reconocimiento temprano exige un diagnóstico diferencial amplio y estudio exhaustivo.

Desde la descripción original de Rubio-Tapia *et al.* en 2012, la enteropatía inducida por olmesartan se caracteriza por diarrea acuosa, pérdida ponderal y atrofia vellositaria refractaria a la dieta sin gluten, con una latencia variable de meses a años. La normalización clínica e histológica tras la retirada del fármaco es un criterio mayor de causalidad. Esta se caracteriza por una atrofia vellositaria duodenal en la mayoría de los pacientes, con un grado variable de infiltración linfocitaria intraepitelial ⁽²⁾. En nuestro caso, durante la hospitalización se descartaron otras causas de atrofia como la enfermedad celiaca, causas infecciosas o

la enfermedad de Crohn. A los 6 meses se repitieron las biopsias duodenales, que no mostraron ningún grado de atrofia vellositaria.

En cuanto a la alteración del patrón analítico hepático, se realizó un estudio completo de otras causas de hepatopatía incluidas causas virales u otras menos frecuentes. El hallazgo de unos anticuerpos antinucleares positivos a 1/320 podrían sugerir un mecanismo autoinmune como fue ha sido descrito por otros autores ^(9,14). En la biopsia hepática realizada a nuestra paciente pone en evidencia un infiltrado inflamatorio crónico lobulillar, con actividad de interfase, con colestasis y esteatosis leve, sugiriendo un patrón de autoinmune hepatitis-like, ya descrito para el caso de olmesartan ^(9,12). La normalización del daño hepático tras la retirada del fármaco apoya nuestra sospecha clínica. En este caso no se volvió a administrar olmesartan como reexposición debido a la gravedad del cuadro inicial.

En conclusión, olmesartan es un fármaco ampliamente utilizado como tratamiento de HTA. Algunos autores proponen un posible mecanismo autoinmune como responsable del daño hepático, similar a lo ocurrido con la enteropatía tipo sprue inducido por olmesartan. En casos excepcionales estas 2 toxicidades pueden coexistir. El índice de sospecha debe ser alto ante la presencia de diarrea o hepatitis de causa desconocida. La suspensión del fármaco es mandatorio para la reversión del cuadro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Choi EYK, McKenna BJ. Olmesartan-Associated Enteropathy: A Review of Clinical and Histologic Findings. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(10):1242-7. doi: 10.5858/arpa.2015-0204-RA.
- Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, *et al.* Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):732-8. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.06.003.
- Kamal A, Fain C, Park A, Wang P, Gonzalez-Velez E, Leffler DA, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and gastrointestinal adverse events of resembling sprue-like enteropathy: A systematic review. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2019;7(3):162-167. doi: 10.1093/gastro/goz019.
- Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Erp C, Loch D, *et al.* Circulating transforming growth factor- β in marfan syndrome. *Circulation.* 2009;120(6):526-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.841981.
- Du H, Liang Z, Zhang Y, Jie F, Li J, Fei Y, *et al.* Effects of angiotensin II type 2 receptor overexpression on the growth of hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013;8(12):e83754. doi: 10.1371/journal.pone.0083754.
- Marietta E V., Nadeau AM, Cartee AK, Singh I, Rishi A, Choung RS, *et al.* Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(11-12):1303-14. doi: 10.1111/apt.13413.
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado el 7 de Agosto de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- De Célis CR, Serrano R, García-Buey L. Acute hepatitis due to olmesartan: An uncommon entity. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(3):223-224. doi: 10.17235/reed.2020.7236/2020.
- Barge S, Ziol M, Nault JC. Autoimmune-like chronic hepatitis induced by olmesartan. *Hepatology.* 2017;66(6):2086-8. doi: 10.1002/hep.29228.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):167-176. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.001.
- 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(3):853-866. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.033.
- Odak M, Udongwo N, Alfrazi N, Zheng M, Zaidi S. Sprue-Like Enteropathy and Liver Injury: A Rare Emerging Association with Olmesartan. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2021;9:23247096211037463. doi: 10.1177/23247096211037463.
- Tan R, Abasszade JH, Dhillon H, Kuan CC, Worland T, Tabatabai S. Severe Hepatitis Complicating Olmesartan Enteropathy: A Case Report. *Case Rep Gastroenterol.* 2024;18(1):238-43. doi: 10.1159/000538552.
- De La Torre-Aláez M, Iñarrairaegui M. Drug liver injury induced by olmesartan mediated by autoimmune-like mechanism: A case report. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(1):001407. doi: 10.12890/2020_001407.