

OLMESARTÁN COMO CAUSA INFRECUENTE DE ENTEROPATÍA

Olmesartan as an uncommon cause of enteropathy

Mendoza Rodríguez R, Fernández Cano MC, Carrero Castaño A, Redondo Cerezo E

HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Resumen

La diarrea es el síntoma cardinal de múltiples patologías en aparato digestivo, con múltiples etiopatogenias. Entre sus causas crónicas destacan patologías como la enfermedad celíaca, principal responsable de la atrofia vellositaria en el intestino delgado. Sin embargo, la diarrea también puede aparecer como reacción adversa a fármacos, en ocasiones teniendo como base fisiopatológica la enteropatía no celíaca, provocando síndromes malabsortivos. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, como el Olmesartán, utilizados para tratar hipertensión, nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca, pueden causar enteropatía. Aunque infrecuente, esta condición debe considerarse en pacientes con diarrea grave y pérdida de peso. La fisiopatología exacta es desconocida, pero se sospecha una respuesta inmunitaria tipo I y la inhibición del TGF- β , una molécula clave en la homeostasis intestinal.

La enteropatía por Olmesartán se presenta en ambos sexos, principalmente en personas mayores, caracterizándose por diarrea crónica, pérdida de peso y esteatorrea. Las alteraciones analíticas son variables, los hallazgos histológicos inespecíficos y no existe respuesta a dieta sin gluten. La mejora clínica tras suspender el fármaco confirma el diagnóstico.

El tratamiento consiste en suspender el Olmesartán, lo que generalmente resulta en la resolución completa de los síntomas. El pronóstico es excelente, y no se requiere endoscopia de control si los síntomas mejoran tras la retirada del fármaco y no existen dudas diagnósticas con otra entidad.

Palabras clave: olmesartán, enteropatía, diarrea.

Raúl Mendoza Rodríguez
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
rmendozar770@gmail.com

Mendoza Rodríguez R, Fernández Cano MC, Carrero Castaño A.
Olmesartán como causa infrecuente de enteropatía.
RAPD 2024;47(4):165-167. DOI: 10.37352/2024474.3

Abstract

Diarrhoea is the cardinal symptom of multiple pathologies in the digestive system, with multiple aetiopathogenesis. Chronic causes include pathologies such as coeliac disease, the main cause of villous atrophy in the small intestine. However, diarrhoea can also appear as an adverse reaction to drugs, sometimes with a pathophysiological basis in non-coeliac enteropathy, causing malabsorptive syndromes. Angiotensin II receptor antagonist antihypertensives, such as Olmesartan, used to treat hypertension, diabetic nephropathy and heart failure, can cause enteropathy. Although rare, this condition should be considered in patients with severe diarrhoea and weight loss. The exact pathophysiology is unknown, but a type I immune response and inhibition of TGF- β , a key molecule in intestinal homeostasis, are suspected.

Olmesartan enteropathy occurs in both sexes, mainly in the elderly, and is characterised by chronic diarrhoea, weight loss and steatorrhoea. Laboratory abnormalities are variable, histological findings are non-specific and there is no response to a gluten-free diet. Clinical improvement after discontinuation of the drug confirms the diagnosis.

Treatment consists of discontinuation of Olmesartan, which usually results in complete resolution of symptoms. The prognosis is excellent, and follow-up endoscopy is not required if symptoms improve after withdrawal of the drug and there is no diagnostic uncertainty with another entity.

Keywords: olmesartan, enteropathy, diarrhoea.

Introducción

La diarrea es una de las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes. Una de las principales causas de diarrea crónica es la enfermedad celíaca; asimismo, ésta supone la principal causa de atrofia vellositaria de intestino delgado. No obstante, y de forma mucho menos frecuente, existen otras enteropatías no celíacas que conforman un grupo heterogéneo, extenso y caracterizado por diarrea y malabsorción^{1,2}. El origen medicamentoso de la diarrea es una causa no desdeñable de la misma que debemos considerar en el diagnóstico diferencial.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II son un grupo de fármacos ampliamente utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial, nefropatía diabética e insuficiencia cardíaca. El Olmesartán (como uno de sus principales representantes) es una causa infrecuente de enteropatía y que

debe ser considerado en el estudio de un paciente con diarrea grave y pérdida de peso. A continuación, se expone un caso clínico que ilustra esta asociación.

Caso clínico

Mujer de 62 años con hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad renal crónica grado 3A que se encontraba en tratamiento crónico con Olmesartán 40 mg desde hace cinco años junto con Pantoprazol 20 mg y Diltiazem 120 mg. Comenzó con diarrea de 15-20 deposiciones al día de tres meses de evolución junto con pérdida de 12 Kg de peso y dolor en fosa ilíaca derecha de carácter cólico, que se aliviaba con la defecación. Entre sus antecedentes familiares destacaba una hija con enfermedad celíaca.

Se realizó analítica en la que se observaba una discreta anemia ferropénica, siendo los anticuerpos anti-transglutaminasa normales; además de coprocultivo y estudio de toxina de *Clostridioides difficile*, que resultaron ser negativos. Asimismo, se solicitó endoscopia digestiva alta donde a nivel macroscópico se observaron únicamente signos de gastritis crónica con duodeno con leve eritema puntiforme (Figura 1), y colonoscopia donde se visualizaron tres úlceras superficiales en ciego. En las biopsias duodenales se observó una marcada atrofia vellositaria con infiltrado linfocitario pan-mucoso y linfocitosis intraepitelial prominente (Figuras 2 y 3), encontrando un infiltrado inflamatorio crónico inespecífico en las biopsias del ciego. Se decidió retirar Olmesartán, tras lo cual la paciente experimentó una importante mejoría clínica, disminuyendo el número de deposiciones hasta normalizarse y recuperando el peso perdido.

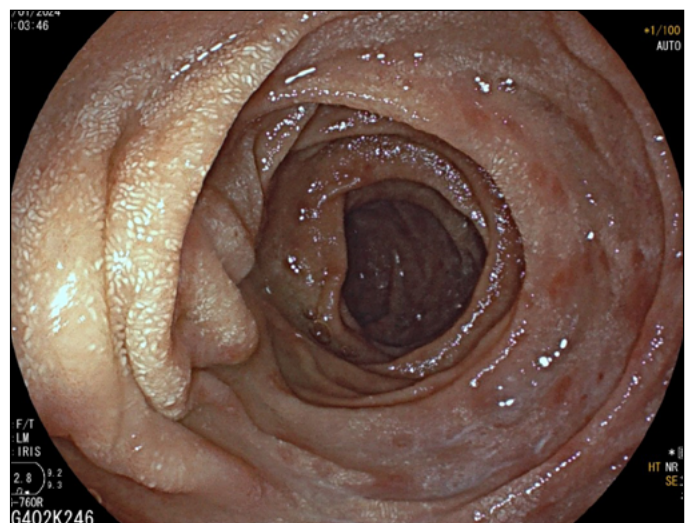


Figura 1. Segunda porción duodenal con leve eritema puntiforme, al diagnóstico.

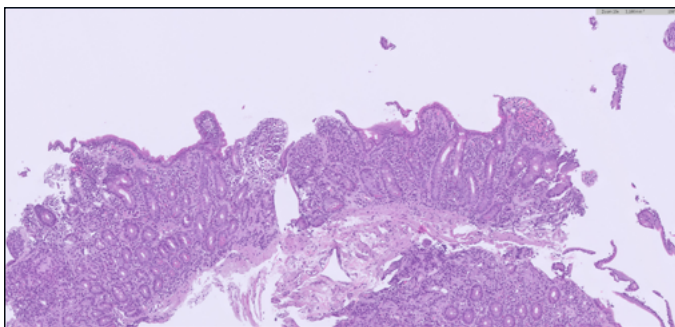


Figura 2. Biopsias incisionales endoscópicas de la segunda porción duodenal, al diagnóstico. Marcada atrofia vellositaria y acortamiento vellositario con infiltrado linfocitario crónico panmucoso.

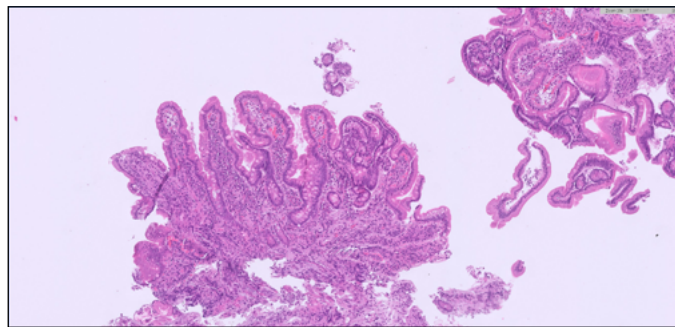


Figura 5. Biopsias incisionales endoscópicas de la segunda porción duodenal, tras dos meses de retirada de Olmesartán. Mucosa duodenal con arquitectura vellositaria conservada, leve inflamación crónica panmucosa en ausencia de linfocitosis intraepitelial.

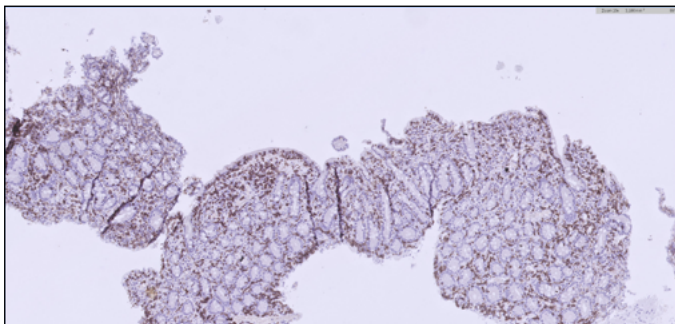


Figura 3. Biopsias incisionales endoscópicas de la segunda porción duodenal. relevante linfocitosis intraepitelial cuantificados mediante la técnica inmunohistoquímica CD3.

Tras dos meses de evolución, y teniendo en cuenta los antecedentes familiares de la paciente, se decidió realizar nueva EDA (Figura 4) con toma de biopsias en la que se objetivó una normalización de los hallazgos histológicos a nivel duodenal (Figura 5).



Figura 4. Segunda porción duodenal sin alteraciones reseñables, tras dos meses de retirada de Olmesartán.

Discusión

La atrofia vellositaria duodenal con infiltrado inflamatorio seronegativo para enfermedad celíaca supone un reto diagnóstico. Dentro del diagnóstico diferencial debemos considerar la enteropatía autoinmune, enfermedad de Crohn, enteritis eosinofílica, giardiasis, esprúe tropical, enfermedad de Whipple, enfermedad de injerto contra huésped, inmunodeficiencia variable común, sobrecrecimiento bacteriano, patología neoplásica (linfomas) y origen medicamentoso (azatioprina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, etc.)³⁻⁶.

Desde el estudio de Rubio-Tapia J *et al.* en el año 2012¹ en el que por primera vez se describió la asociación entre el Olmesartán y enteropatía, y a pesar de que algunos estudios han puesto en duda la misma⁷, se han sucedido múltiples trabajos en la literatura que han expuesto dicha relación^{2,3,5,6,8-18}.

Los mecanismos fisiopatológicos que sustentan dicha asociación son aún desconocidos. Debido al periodo prolongado de latencia entre la introducción de Olmesartán y la aparición de diarrea, parece que la respuesta inmunitaria involucrada es fundamentalmente de tipo IV.

Por otra parte, parece que los ARA-II inhiben el TGF- β , molécula implicada en el mantenimiento de la homeostasis intestinal. Asimismo, la enteropatía asociada a Olmesartán comparte muchas características inmunológicas con la enfermedad celíaca no tratada, como el incremento de linfocitos T CD8+, sobreexpresión de IL-15 o disrupción de la proteína zonulina-1^{2,15}. Otra teoría postula que la inhibición mayoritaria de los receptores de angiotensina tipo 1 (AT-1) debido a elevada especificidad del Olmesartán por los mismos, produce que la angiotensina se una al receptor AT-2, que tiene una función pro-apoptótica de los enterocitos ampliamente conocida⁶.

Por otra parte, algunos trabajos sugieren la enteropatía asociada a Olmesartán puede exhibir otro fenotipo endoscópico e histológico relacionado con una reacción de hipersensibilidad de tipo I, con aparición de nódulos ileales con duodeno normal, así como un infiltrado histológico monocitario y eosinofílico sin evidencia de atrofia vellositaria¹⁰.

La enteropatía asociada al Olmesartán afecta a ambos sexos por igual y se presenta fundamentalmente en la séptima y octava décadas de la vida⁴. Se caracteriza por la presencia de diarrea crónica, pérdida de peso y esteatorrea, pudiendo presentar otros síntomas de la esfera digestiva como náuseas, vómitos, distensión abdominal y astenia, la ausencia de anticuerpos asociados a celiacía así como la nula respuesta a dieta sin gluten; además, deben observarse hallazgos histológicos de enteropatía (linfocitosis intraepitelial, atrofia vellositaria y depósito de colágeno subepitelial)⁴, que no solo aparecen en el duodeno sino que pueden presentarse a lo largo de todo el tracto gastrointestinal; no obstante, parece que principalmente son las alteraciones histológicas en el duodeno las que determinan el fenotipo clínico de esta entidad, siendo los cambios patológicos gástricos y colónicos de menor importancia².

Asimismo, deben excluirse otras causas de enteropatía y es necesario evidenciar una mejoría clínica tras la retirada del Olmesartán¹. Las alteraciones analíticas son inespecíficas, siendo lo más frecuente la aparición de anemia normocrómica normocítica e hipoalbuminemia⁴.

El tiempo medio de aparición de la enteropatía es de 3,1 años (rango de 6-120 meses), por lo que es necesario considerar esta entidad independientemente del tiempo en el que el paciente ha estado en tratamiento con Olmesartán⁹.

EL papel de la genética en la patogenia de esta entidad es desconocido. La presencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 ocurre hasta en el 70% de los pacientes, sin que dicha ello sea necesario para la aparición de la enteropatía. La mayor parte de pacientes son seronegativos frente a los anticuerpos anti-enterocito^{1,5,6}.

En relación con el diagnóstico endoscópico solo es necesario realizar endoscopia digestiva alta en un primer abordaje. En el caso de que no se objetiven alteraciones endoscópicas ni histológicas en el duodeno, se podrá plantear la relación de colonoscopia para identificar posibles alteraciones mucosas e histológicas en el colon compatibles o no con esta entidad.

La enteropatía asociada a Olmesartán no es un efecto adverso único de este ARA-II, sino que también ha sido descrito en el caso de Telmisartán, Valsartán e Irbesartán².

El tratamiento de la enteropatía asociada a Olmesartán consiste en la suspensión inmediata del fármaco, respondiendo la totalidad de los pacientes siempre que el diagnóstico y asociación causal inicial hayan sido correctos, con normalización de las deposiciones, alteraciones analíticas y ganancia de peso. En aquellos casos infrecuentes en los que el paciente presente una mejoría lenta, algunos trabajos señalan la posible utilidad de Budesonida⁹.

El pronóstico a corto y largo plazo de los pacientes es excelente, cediendo completamente los síntomas al suspender el fármaco. Debido a ello, y en el caso de una adecuada respuesta al cese del fármaco, no es necesario realizar una endoscopia de control para observar la resolución de las alteraciones histológicas iniciales, siendo esto una estrategia coste-efectiva.

Bibliografía

1. 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.
2. Schieppatti A, Minerba P, Puricelli M, Maimaris S, Arpa G, Biagi F, et al. Systematic review: Clinical phenotypes, histopathological features and prognosis of enteropathy due to angiotensin II receptor blockers. Vol. 59, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 432-44.
3. Onteddu NK, Pulivarthi VSKK, Ginnavaram M, Kedika R. Olmesartan-induced enteropathy. *BMJ Case Rep.* 2018;2018.
4. Choi EYK, McKenna BJ. Olmesartan-associated enteropathy a review of clinical and histologic findings. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 Oct 1;139(10):1242-7.
5. Ebrahim VS, Martin J, Murthy S, Odstrcil E, Huang H, Polter D. Olmesartan-Associated Enteropathy. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2017 Jul 1;30(3):348-50.
6. Ianaro G, Bibbò S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: Sprue-like enteropathy associated with olmesartan. Vol. 40, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2014. p. 16-23.

7. Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. Vol. 87, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2012. p. 1230-1.
8. Shahzad MA, Harding D, Ruszkiewicz A, Tran E, England G, Philpott H. Gastrointestinal: Olmesartan-induced enteropathy. Vol. 33, *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. Blackwell Publishing; 2018. p. 1691.
9. Adike A, Corral J, Rybnicek D, Sussman D, Shah S, Quigley E. 230 houstonmethodist.org/debakey-journal. 2016.
10. Famularo G, Aglitti A, Magrini L. Olmesartan-induced enteropathy: More than one entity? *Eur J Intern Med*. 2022 Nov;105:113.
11. Kajihara Y. An unusual cause of severe watery diarrhea. *Eur J Intern Med*. 2022 Aug 1;102:110-1.
12. Socorro Briongos-Figuero L, Cuevas-González J. Clinical Picture Olmesartan-associated sprue-like enteropathy [Internet]. Vol. 402, *www.thelancet.com*. 2023. Available from: www.thelancet.com
13. Jadvani D, Jha P, Singh M. Olmesartan-Induced Enteropathy: A Case Report. *Cureus*. 2023 Jun 13.
14. Matos ARF, Coelho E, Caridade S. Olmesartan-induced enteropathy: A case of recurrent diarrhoea. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(8).
15. Marietta E V., Nadeau AM, Cartee AK, Singh I, Rishi A, Choung RS, et al. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Dec 1;42(11-12):1303-14.
16. Sasaki S, Hashimoto S, Yamamoto K, Sakaida I. Olmesartan-associated enteropathy mimics endoscopic findings of celiac disease. Vol. 59, *Internal Medicine*. Japanese Society of Internal Medicine; 2020. p. 1777-8.
17. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudoux P, Lacroute J, Skinazi F, et al. Olmesartan-associated enteropathy: Results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1103-9.
18. Dong YH, Jin Y, Tsacogianis TN, He M, Hsieh PH, Gagne JJ. Use of olmesartan and enteropathy outcomes: a multi-database study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Mar 1;47(6):792-800.
19. Kempnaers S, Bogaert J, De Maeyer M, Hauthem P Van, Ramael M, Schoeters P. Olmesartan-induced enteropathy treated with budesonide [Internet]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-286_Benicar.cfm.