

# ENTEROPATÍA SECUNDARIA A OLMESARTAN

R. León-Montañés<sup>1</sup>, I. Gutiérrez-Domingo<sup>2</sup>, Á. Gutiérrez-Domingo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío. <sup>2</sup>Hospital Infanta Luisa. <sup>3</sup>Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), a raíz de un estudio de la Clínica Mayo<sup>1</sup>, advirtió que el medicamento para la presión alta, olmesartán medoxomil, ha sido asociado con problemas intestinales conocidos como enteropatía similar a esprue, cuya sintomatología incluye diarrea severa y crónica con considerable pérdida de peso, que puede empezar meses o años después de empezar a tomar olmesartán, y requerir hospitalización. Con la discontinuación del tratamiento, la enteropatía se resuelve en todos los casos.

**Palabras clave:** Enteropatía, olmesartán, celiaquía.

## Abstract

Following a study published by the Mayo Clinic<sup>1</sup>, the Food and Drug Administration (FDA), has recently warned that olmesartan medoxomil, a medicine used to treat high blood pressure, is associated with known intestinal disorders such as sprue-like enteropathy, whose symptoms include severe and chronic diarrhea with significant weight loss, which can begin months or years after having started taking olmesartan medoxomil and require hospitalization. In all cases enteropathy resolved after the discontinuation of the treatment.

### CORRESPONDENCIA

Rafael Leon Montañés  
rafa\_leon1@hotmail.com

**Keywords:** Enteropathy, olmesartan medoxomil, celiac disease.

## Introducción

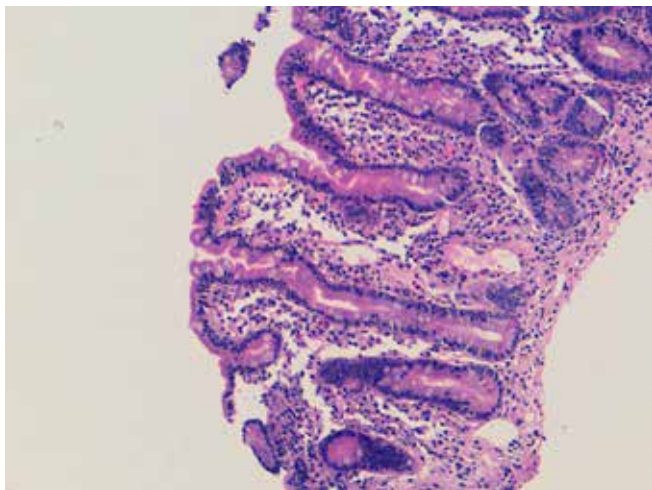
El olmesartán medoximilo es un fármaco que bloquea los receptores de la angiotensina II (ARB por sus siglas en inglés) y está aprobado para el tratamiento de la presión alta, junto con otros agentes antihipertensivos, y es uno de ocho medicamentos ARB actualmente en comercialización. Recientemente la FDA alertó de que éste fármaco puede causar una enteropatía similar a esprue, y que puede llegar a requerir ingreso hospitalario por la gravedad de la misma. Este efecto secundario potencial sólo ha sido detectada con olmesartán y no con los otros medicamentos ARB y es completamente reversible<sup>1</sup>.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 45 años de edad, cuyo único antecedente de interés es HTA esencial, en tratamiento oral con Olmesartán desde los 40 años, con buen control.

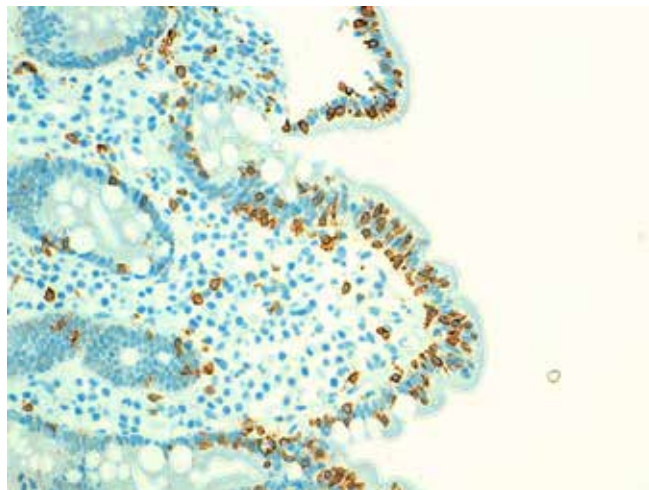
Refiere una historia de varios meses de evolución con dispepsia inespecífica, con elevada flatulencia, que fue empeorando, añadiéndose un cuadro diarreico con 3-4 deposiciones al día sin productos patológicos. El cuadro clínico se acompañaba de una pérdida de 7kg de peso, con una astenia intensa.

Análiticamente destacaba un patrón de colestasis disociada, con cifras de GOT 197 U/L, GPT 139U/L, GGT 1200 U/L y FA



**Figura 1**

Tinción H-E de biopsia duodenal. Cortes de H-E donde se observa una atrofia vellositaria con hiperplasia de criptas y linfocitosis intraepitelial.



**Figura 2**

Inmunohistoquímica de biopsia duodenal. Técnica de Inmunohistoquímica (IHQ) para confirmar la presencia de linfocitos intraepiteliales, CD8 (células amarillentas que aparecen en el epitelio de las vellosidades).

808 U/L. El proteinograma mostraba una hipoalbuminemia discreta (albúmina 2g/dl). El resto de la bioquímica hepática, hemograma, inmunoglobulinas, serología viral, ANOEs, Ac celiaca, reactantes de fase aguda, estudio de heces (coprocultivos y parásitos), hormonas tiroideas, CPK, marcadores tumorales, metabolismo del hierro, estudio de coagulación normales. El HLA DQ2 era positivo.

Se realizó una endoscopia oral que fue informada como normal, aunque el estudio de anatomía patológica de las biopsias duodenales (Figuras 1 y 2) mostraron una atrofia vellositaria parcial (MARSH IIIb) y con biopsias gástricas normales. Además se realizó una ecografía, radiografía, TAC, entero-RM de abdomen y colonoscopia mas ileoscopia con biopsias que fueron normales.

A pesar de la negatividad de los anticuerpos para celiaca, dada la clínica compatible, la atrofia vellositaria presente, y la positividad para HLA-DQ2, se diagnosticó de enfermedad celíaca, instaurándose dieta sin gluten. A pesar de dieta sin gluten estricta, en la revisión posterior, persistía la misma sintomatología, con pérdida total de 15kg de peso, e incremento de la diarrea (10-12 veces/día, sin respetar sueño), por lo que se barajaron otras opciones diagnósticas de causa de atrofia vellositaria duodenal, entre ellas la farmacológica, por lo que se suspendió el Olmesartán, con lo que la paciente mejoró clínicamente, recuperando peso, cesando la diarrea, normalizando todos los parámetros analíticos, y con una biopsia duodenal normal en la endoscopia oral de control a los 3 meses de la suspensión del tratamiento.

## Discusión

La atrofia vellositaria de la mucosa duodenal es un hallazgo típico aunque no patognomónico de la enfermedad celíaca sin tratar, y puede verse en una amplia variedad de trastornos entéricos, como en infecciones (giardiasis), duodenitis péptica, enfermedad de Crohn, sobrecrecimiento bacteriano, radiación o quimioterapia tóxica, malnutrición grave, enteropatía

autoinmune, gastroenteritis eosinofílica, inmunodeficiencia común variable, déficit de IgA, vasculitis, amiloidosis, mastocitosis, abetalipoproteinemia, esprúe tropical, intolerancia a proteínas alimentarias, isquemia crónica de intestino delgado, linfomas, enfermedad injerto contra huésped y fármacos. Por tanto, la atrofia vellositaria en las biopsias de intestino delgado no es suficiente para diagnosticar el esprúe celíaco, siendo necesario comprobar que el paciente presenta una respuesta clínica, serológica y/o inequívoca a la dieta sin gluten, por lo que cuando no se pueda establecer el diagnóstico de certeza, deben tenerse en cuenta otras etiologías, cobrando cada vez mayor importancia causa farmacológica (olmesartán, mofetil micofenolato)<sup>1, 2</sup>.

En un reciente estudio de la Clínica Mayo, 22 pacientes con diarrea crónica inexplicada, atrofia vellositaria, enteropatía con pérdida de peso y sin respuesta a los tratamientos para la enfermedad celíaca experimentaron mejoría clínica después de la suspensión de olmesartán. Todos los pacientes tenían atrofia de las vellosidades duodenales, ya sea parcial o total, objetivando en 6 una banda colágeno engrosado. Además, 7 pacientes tenían gastritis colágena o linfocítica y 5 pacientes tenían colitis microscópica. Muchos de estos pacientes estaban en tratamiento con olmesartán durante meses o incluso años antes de que aparecieran los síntomas. Durante el seguimiento endoscópico con biopsias se confirmó la mejoría histológica del duodeno en 18 pacientes, lo que demuestra que la enteropatía pudiera ser inducida por una respuesta autoinmune a las drogas y que el patrón morfológico de la lesión no es necesariamente indicativa de subyacente de etiología específica como la enfermedad celíaca. Al igual que en nuestro caso, el 68% de estos pacientes tenían HLA- DQ2, que es significativamente mayor que la notificada en la población general (25% -30%).

Varios artículos posteriores lo reafirmaban<sup>3</sup>, saliendo un comunicado el 03/06/13 de la FDA que alertaba de este efecto secundario potencial, pudiendo pasar meses o años para su aparición desde la introducción del fármaco.

En conclusión, se presenta un caso claro enteropatía severa secundaria al tratamiento con olmesartán, con manifestaciones clínicas, analíticas y anatomopatológicas muy similares a los de la enfermedad celíaca, por lo que los clínicos debemos tener un alto índice de sospecha en esta entidad dado caracter reversible tras la suspensión del fármaco<sup>1, 3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Wu TT, Murray JA. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:732–738- Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA).
2. Ducloux D, Ottignon Y, Semhoum-Ducloux, et al. "Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy". *Transplantation.* 1998 Oct 27; 66 (8): 1115-6 .
3. Jennifer A Nielsen, Anita Steephen, Matthew Lewin. Angiotensin-II inhibitor (olmesartan)-induced collagenous sprue with resolution following discontinuation of drug. *World J Gastroenterol.* Oct 28, 2013; 19(40): 6928–6930.