

Presentación de un caso de enteropatía *esprue-like* secundaria a olmesartán

Rodríguez-Pérez A¹, Lorenzo N², Plaza-Pérez ML¹, Artilles Vizcaíno J¹, Suárez Ortega S¹

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España

²Service de Médecine Interne et Cancerologie. Centre Hospitalier Saint-Cyr-au-Mont-d'Or. Lyon. France

Recibido: 10/06/2016

Aceptado: 29/11/2016

En línea: 30/12/2016

Citar como: Rodríguez-Pérez A, Lorenzo N, Plaza-Pérez ML, Artilles Vizcaíno J, Suárez Ortega S. Presentación de un caso de enteropatía *esprue-like* secundaria a olmesartán. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2016 (Dic); 1(1): 7-9.

Autor para correspondencia: Noel Lorenzo. noellorenzo@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Olmesartán
- ▷ Esprue
- ▷ Síndrome constitucional

Keywords

- ▷ Olmesartan
- ▷ Sprue
- ▷ Constitutional syndrome

Resumen

Varón de 64 años que ingresa en nuestro hospital por síndrome constitucional secundario a diarrea crónica. En tratamiento previo durante un año con olmesartán. Una amplia batería de pruebas complementarias, que incluyeron estudio analítico y microbiología de heces, así como ecografía y tomografía computarizada (TC) abdominal no aportaron información de la etiología en medio ambulatorio. Por persistencia del cuadro, con marcada pérdida de peso y deshidratación, se decide estudio en medio hospitalario. El antecedente del tratamiento con olmesartán, así como la realización de endoscopias digestivas alta y baja con toma de muestra para biopsia, orientaron al diagnóstico de *esprue-like* por olmesartán, circunstancia que se corroboró con la desaparición de la sintomatología tras la retirada del fármaco. Dos años después, el paciente ha recuperado su peso y permanece asintomático.

Abstract

64-year-old male patient hospitalised because of weight loss and chronic diarrhea. He had been previously on treatment with olmesartan. Outpatient studies including complete blood and stool tests, abdominal ultrasound and CT scan were normal. The diagnosis of sprue like disease in the context of olmesartan treatment was made upon the results of endoscopies with biopsies and the good clinical response once the medication was discontinued. The patient is asymptomatic two years later.

Puntos destacados

- ▷ Ocasionalmente se ha relacionado el olmesartán con el síndrome *esprue-like*, sin evidenciarse este efecto adverso con otros ARA-II.
- ▷ Para su diagnóstico se requiere una anamnesis detallada de la cronología de los síntomas y su relación con antecedentes epidemiológicos.

Introducción

La diarrea se define como el aumento de volumen, fluidez o frecuencia de las deposiciones en relación con el hábito intestinal normal de cada individuo. Se clasifican, en función de la duración, en agudas, subagudas o crónicas y en función del mecanismo fisiopatológico predominante, en osmóticas, secretoras, exudativas o inflamatorias, esteatorricas y motoras o funcionales, siendo múltiples las causas que pueden desarrollarla¹. Se estima que la prevalencia del síndrome diarreico crónico afecta aproximadamente al 5% de la población, cobrando importancia en los últimos años el desencadenado por el uso de fárma-

cos, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular que reciben profilaxis primaria o secundaria². En este sentido, la *Food and Drug Administration* (FDA) o Administración de Alimentos y Medicamentos, a raíz de un estudio realizado en la Clínica Mayo, alertó en junio de 2013 sobre la asociación de enteropatía similar a *esprue* y el uso de olmesartán medoxomilo³. El síndrome constitucional es la expresión de importante pérdida de peso involuntaria de reciente aparición⁴. Se presenta a un paciente afecto de diarrea crónica y síndrome constitucional en relación con olmesartán; diagnóstico sustentado por los estudios endoscópicos con biopsia y la resolución del cuadro clínico con la retirada del fármaco.

Caso clínico

Varón de 64 años con historia previa de hipertensión arterial de unos 20 años de evolución, en tratamiento con olmesartán medoxomilo, bisoprolol y nifedipino, además del tratamiento para otras patologías asociadas con metformina, vildagliptina, simvastatina, AAS y omeprazol. Ingresó un año después

del inicio de tratamiento con olmesartán medoxomilo por un cuadro de aproximadamente 3 meses de evolución, consistente en diarrea, de incremento progresivo, llegando a más de 10 deposiciones diarias, consistencia líquida y sin productos patológicos, asociado a pérdida ponderal de 20 kg. No presentaba tenesmo rectal, melenas, rectorragia, fiebre u otra semiología asociada. Se habían ensayado dietas pobres en lactosa, restricción del gluten y resinolectiramina previamente, sin mejoría clínica.

A la exploración física presentaba buen aspecto general, tensión arterial de 130/86 mmHg, piel laxa a nivel de pliegue tricóptico, abdomen y cara anterior de muslos, sugiriendo importante pérdida de peso. Resto de exploración física sin datos relevantes. En las pruebas complementarias realizadas destacaba un deterioro de función renal secundario a deshidratación (creatinina 2 mg/dl), con ligera hipopotasemia e hipoalbuminemia y calprotectina fecal elevada (> 1.000 mg/kg). Los anticuerpos antitransglutaminasa IgA negativos, con niveles normales de inmunoglobulinas. Se realizaron estudios serológicos, cultivos y búsqueda de parásitos y antígeno de *Helicobacter pylori* en heces, siendo todos los resultados negativos. Los estudios de imagen previamente realizados en medio ambulatorio (ecografía y TC abdominal) sin datos patológicos. La endoscopia digestiva baja no mostró hallazgos relevantes y en la endoscopia digestiva alta se observó atrofia vellositaria, obteniéndose muestra de mucosa duodenal para biopsia en la que se objetivaron datos de enteropatía *esprue-like*, con atrofia parcial de las vellosidades intestinales y duodenitis linfocítica (Figura 1). Los síntomas cedieron de forma progresiva en el curso de un mes tras la retirada del fármaco, recuperando el peso en los 6 meses siguientes y permaneciendo el paciente asintomático a los 2 años de seguimiento.

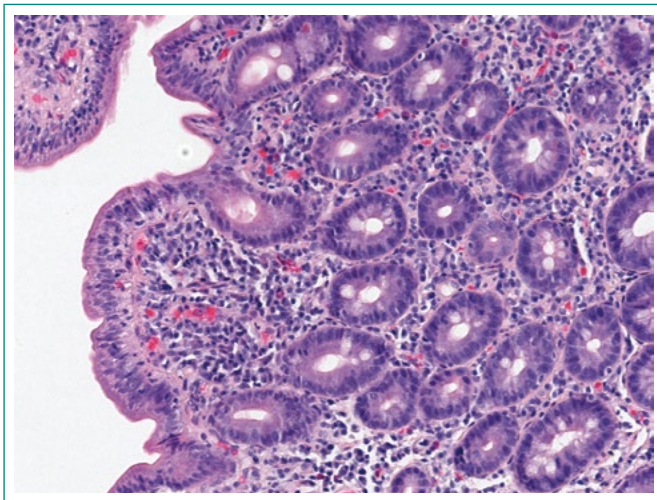


Figura 1. Biopsia duodenal: se observa atrofia parcial de las vellosidades, ileos e hiperplasia criptica

Discusión

El diagnóstico de la enfermedad celíaca, o esprue no tropical, se apoya en cuatro pilares básicos: la clínica, inmunidad (anticuerpos), genética y anatomía patológica. En cuanto a la clínica, las manifestaciones son muy variadas, siendo la diarrea crónica una de las más importantes. Por otro lado, a nivel morfológico, predomina la afectación de la mucosa intestinal en diversos grados, provocando atrofia de las vellosidades intestinales, sobre todo en duodeno, yeyuno e íleon terminal¹¹.

Sin embargo, la atrofia de las vellosidades de la mucosa intestinal puede verse en una amplia variedad de trastornos entéricos, tales como procesos infeccio-

sos, enfermedades inflamatorias, enteropatías autoinmunes, enfermedades de depósito, inmunodeficiencias, neoplasias hematológicas, intolerancia a proteínas, estados de malnutrición, esprue tropical, enfermedad celíaca (en la que constituye un hallazgo típico aunque no patognomónico), radioterapia, quimioterapia o toxicidad debida a otros fármacos⁵. En relación con este último supuesto, en junio de 2013, la FDA emitió un comunicado alertando de la asociación de trastornos intestinales de tipo enteropatía similar a esprue con el uso de olmesartán medoxomilo, pudiendo aparecer dichas alteraciones meses o años después de la introducción del fármaco⁶. Este comunicado se emitió a raíz de un estudio realizado por la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, en el que se incluyeron 22 pacientes con síndrome diarreico crónico y pérdida ponderal, en tratamiento con olmesartán medoxomilo, que no respondían correctamente al tratamiento con la eliminación del gluten de la dieta y, sin embargo, sí mostraron mejoría clínica con la suspensión del fármaco³. De los 22 pacientes, 18 tuvieron hallazgos sugestivos de enteropatía similar a esprue en los estudios anatomopatológicos (6 banda de colágeno engrosada, 7 gastroduodenitis colágena o linfocítica, 5 colitis microscópica) y todos ellos tuvieron atrofia de las vellosidades duodenales, total o parcial (Marsh 3a-c), como es el caso de nuestro paciente. Además, se encontró una alta asociación con HLA-DQ2/8, siendo ésta significativamente mayor que en la población general (25-30%).

Olmesartán medoxomilo es un antagonista de los receptores de angiotensina (ARA-II) utilizado en el tratamiento de la hipertensión arterial. Se han desarrollado líneas de investigación para determinar si estas alteraciones podrían asociarse también a otros fármacos de la misma familia, sin encontrarse evidencias al respecto hasta el momento. Actualmente, se desconoce el mecanismo por el que se produce la enteropatía similar a esprue con el uso de este fármaco. Sin embargo, los largos periodos de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición de síntomas, el hallazgo de colitis colágena o linfocítica y la alta asociación con HLA-DQ2/8, sugieren un mecanismo de hipersensibilidad localizada o una respuesta inmunológica dirigida contra el profármaco⁶.

Dado el incremento de diarrea crónica en la población y el aumento de diagnósticos como enfermedad celíaca y síndromes diarreicos relacionados con lactosa o sales biliares, se aconseja, antes de atribuirlos a otras causas, retirar la lactosa, suprimir la dieta con gluten y realizar un ensayo con resinolectiramina^{7,8,9}. Excluidas todas las causas potenciales, queda el considerar el colon irritable como noxa del evento en estudio¹⁰. No obstante, la enteropatía *esprue-like* secundaria a olmesartán es una entidad que debe plantearse el médico clínico, especialmente por el aumento en el perfil de pacientes con factores de riesgo cardiovascular que pudieran estar en tratamiento con estos fármacos y el posible incremento de la aparición de este síndrome en los próximos años, dado el largo tiempo de desarrollo de la enfermedad.

Bibliografía

1. Headstrom PD, Surawicz CM. Chronic diarrhea. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 734-7.
2. Boudet Barraca JM. Protocolo diagnóstico de la diarrea crónica. Medicine. 2016; 12(4): 197-202.
3. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, Kelly DG, Mangan TF, Murray JA. Severe Sprue-like Enteropathy Associated With Olmesartan. Mayo Clin Proc. 2012; 87(8): 732-8.
4. Suárez-Ortega S, Puente-Fernández A, Santana-Báez S, Godoy-Díaz D, Miriam Serrano-Fuentes A, Sanz-Peláez O. Síndrome constitucional: entidad clínica o cajón de sastre. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013; 51(5): 532-5.
5. Verdú EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1587-94.
6. U.S Food and Drug Administration – Drug Safety and Availability. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: FDA aprueba

cambios en la etiqueta para problemas intestinales (enteropatía similar a esprue) asociada con el medicamento olmesartán medoxomilo para la presión alta. 12-7-2013.

7. Fernández Bañares F, Esteve M, Salas A, Alsina M, Farré C, González C, Buxeda M, Forné M, Rosinach M, Espinós JC, María Viver J. Systematic evaluation of the causes of chronic watery diarrhea with functional characteristics. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 2520-8.
8. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010; 123: 691-3.
9. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 923-39.
10. Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Smyrk T, et al. A controlled trial of gluten-free diet in irritable bowel syndrome-diarrhea: effect on bowel frequency and intestinal functions. *Gastroenterology.* 2013; 144: 903-11.
11. Miranda Díaz M, Alonso Romero L, De Castro Ochoa M, Millán Jiménez A. Sección de Gastroenterología Pediátrica. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y Neonatología. Hospital Universitario de Valme-Sevilla. Enfermedad celíaca: nuevos criterios diagnósticos. *Vox Paediatrica.* 2012; XIX(2): 28-33.