

Enteropatía asociada a olmesartán

Olmesartan-associated enteropathy

Virginia González-Hidalgo¹, Víctor José Vega-Rodríguez², Ana Isabel de la Cruz-Iglesias¹

¹Unidad de Medicina Interna del Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres). Servicio Extremeño de Salud (SES). Plasencia (Cáceres). España. ²Unidad de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Sanidad de Castilla y León (SACYL), Salamanca. España

RESUMEN

La toma de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) puede desarrollar una enteropatía similar a la enfermedad celíaca, compartiendo incluso el mismo patrón histopatológico. El desconocimiento de esta entidad puede llevar a errores diagnósticos y terapéuticos. Se presenta el caso de un varón de 69 años, hipertenso en tratamiento con olmesartán, que es valorado por presentar diarrea de dos semanas de evolución, junto con pérdida ponderal de 5 kilogramos. Se realizó una biopsia de duodeno, donde se objetivó un patrón Marsh 3c. Tras la retirada del fármaco se confirma la mejoría clínica. Una segunda biopsia evidenció una regresión histológica a patrón Marsh 3.

Palabras clave: olmesartán, enteropatía, enfermedad celiaca, histopatología.

Keywords: olmesartan, enteropathy, coeliac disease, histopathology.

INTRODUCCIÓN

La toma de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) se ha asociado a una entidad iatrogénica conocida como enteropatía *esprue-like*. Esta tiene una presentación clínica similar a la enfermedad celiaca, consistente en diarrea crónica, cuadro malabsortivo y pérdida de peso. A diferencia de esta patología, el estudio genético de celiaquía resulta negativo y no se produce una mejoría clínica tras la retirada de gluten en la dieta. Anatomopatológicamente, ambas entidades comparten el mismo patrón histopatológico.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente varón de 69 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA) en tratamiento con olmesartán, hipertrofia benigna de próstata (HBP) e hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo. Acudió al servicio de urgencias por cuadro clínico de diarrea de dos semanas de evolución, en número de 8-9 deposiciones diarias, acuosas, sin productos patológicos, junto con pérdida ponderal de 5 kilogramos. El paciente negaba la introducción de algún nuevo tratamiento farmacológico o viajes al extranjero.

En la exploración física destacaba palidez cutánea y abdomen con dolor generalizado a la palpación superficial, sin signos de irritación peritoneal y con ruidos algo aumentados. En el resto de exploración física no se evidenciaron otros hallazgos de interés. Ante el cuadro clínico que presentaba el paciente, se decidió su ingreso en el servicio de Medicina Interna.

Análíticamente, al ingreso, destacaba hipopotasemia (3,17 mEq/l) y un leve deterioro de la función renal (creatinina 1,24 mg/dL).

Se realizaron estudios microbiológicos de bacterias, parásitos, virus entéricos o *C. difficile*, que resultaron negativos.

El estudio genético y los anticuerpos para enfermedad celiaca (HLA-DQ2/DQ8) fueron negativos.

Así mismo, se realizaron una serie de pruebas complementarias, como colonoscopia, tomografía computarizada abdominopélvica o entero-resonancia magnética, con resultados

dentro de la normalidad. Posteriormente se le realizó una endoscopia digestiva alta (EDA), con toma de biopsia de las vellosidades intestinales a nivel duodenal. El estudio anatomopatológico demostró un patrón histológico Marsh 3c (Figura 1 a y 1 b).

Dado que los estudios de celiaquía resultaron negativos, se realizó un diagnóstico diferencial entre las diferentes entidades que pudiesen justificar la asociación de dicho cuadro clínico y patrón histopatológico, encontrándose entre ellos la toma de olmesartán.

Se procedió a la retirada del fármaco, con evolución favorable tras la misma presentado clara ganancia ponderal y descenso de los episodios diarreicos. Tras la estabilización clínica del paciente fue dado de alta hospitalaria con revisión dos meses después en consultas externas, previa realización de nueva EDA con toma de biopsia, demostrándose una lesión histológica Marsh 3a (Figura 2 a y 2 b), llegando al diagnóstico definitivo de enteropatía asociada a Olmesartán.

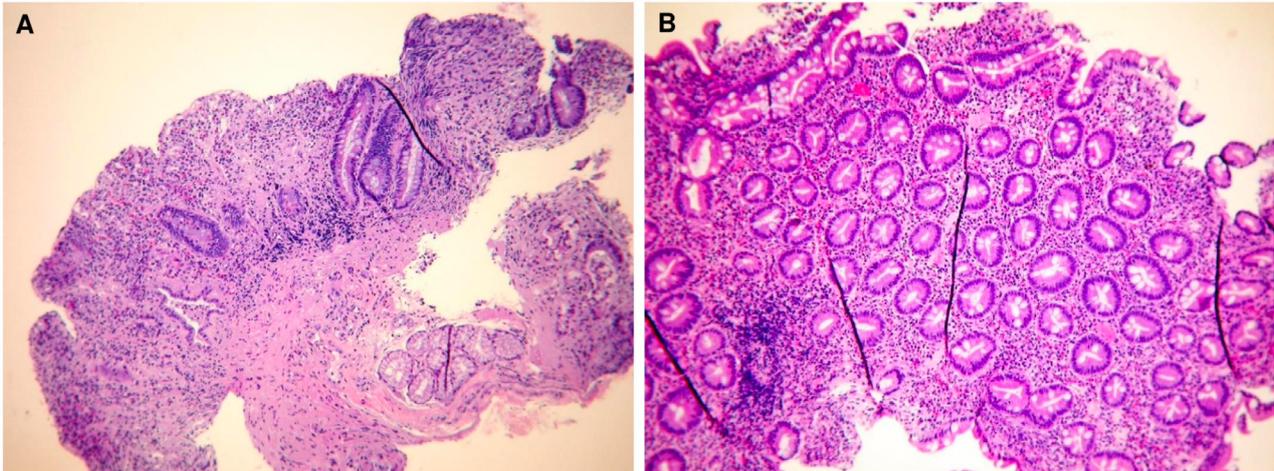
DISCUSIÓN

Olmesartán es un tratamiento antihipertensivo perteneciente a la familia de los ARAlI, el cual es empleado como tratamiento de primera línea en pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal¹.

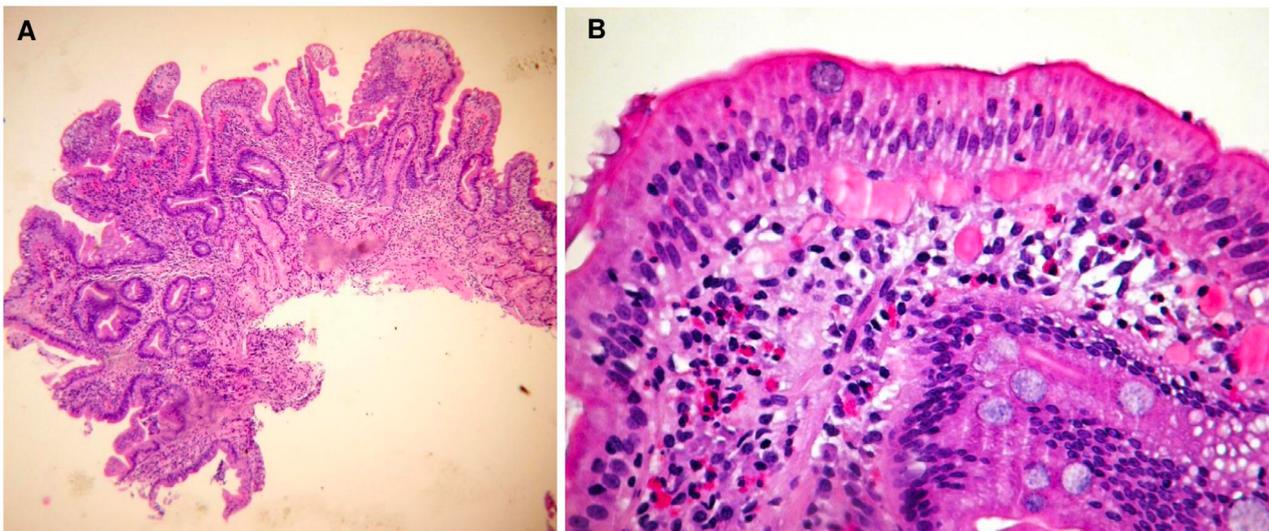
Su uso se ha relacionado en los últimos años con el desarrollo de enteropatía, cuyo cuadro clínico se caracteriza por diarrea crónica, pérdida de peso y cuadro de malabsorción intestinal. Dicha entidad comparte aspectos clínicos e histológicos con la celiaquía, salvo por la negatividad de los anticuerpos característicos y el HLA predisponente (HLA DQ2/DQ8) de la enfermedad celíaca, además de no presentar una mejoría sintomática tras la retirada del gluten².

Respecto a la sintomatología, Tapia *et al*¹ realizaron un estudio en el que se incluyeron 22 pacientes, observándose como clínica más frecuente, una media de deposiciones 6 al día, con pérdida ponderal, distensión abdominal y malabsorción asociada. Esta clínica es compatible con la que presentaba

Figuras 1 A y B. Biopsia de vellosidades intestinales con tinción de hematoxilina-eosina coincidiendo con la administración de olmesartán. Se objetiva un patrón histológico Marsh 3c, observándose, en menor y mayor aumento respectivamente, atrofia total de las vellosidades con infiltrado linfocitario a nivel intraepitelial junto a algunos eosinófilos.



Figuras 2 A y B. Biopsia de vellosidades intestinales con tinción de hematoxilina-eosina tras la retirada de olmesartán. Se objetiva un patrón histológico Marsh 3A, observándose a menor y mayor aumento respectivamente, atrofia parcial de las vellosidades con infiltrado linfocitario a nivel intraepitelial junto a algunos eosinófilos.



nuestro caso, con una media de 8-9 deposiciones, junto con pérdida de peso y cuadro malabsortivo.

Histológicamente, al igual que hemos podido observar en el caso que nos acontece, se caracteriza por la afectación vellositaria de duodeno, estómago o colon, la cual sufre una atrofia junto a un aumento del infiltrado linfocitario intraepitelial³.

Dentro del diagnóstico diferencial de enteropatía con atrofia de vellosidades en que el estudio de celiaquía resulta negativo, debemos tener en cuenta, entre otras, las siguientes entidades: linfoma, gastritis eosinofílica, colagenosis o infección por *Giardia lamblia*².

El mecanismo por el que el uso de ARAII produce esta patología no está aún totalmente dilucidado. Éstos podrían inhibir el factor de crecimiento transformante que se ocupa de mantener la homeostasis del sistema inmune⁴. El tiempo que tarda

en producirse los síntomas desde el inicio de tratamiento y la aparición de la sintomatología nos sugiere que dicho daño inmunomediado por células en lugar de reducirse por una respuesta de hipersensibilidad tipo 1⁵.

En segundo lugar, existen dos receptores de angiotensina (AT1 y AT2) los cuales se expresan por todo el tracto gastrointestinal. Los tipo AT1 mantienen la homeostasis intestinal y los tipo AT2 inducen apoptosis a nivel de las células epiteliales. Se descubrió que Olmesartán tiene mayor afinidad por los receptores AT1, por lo que pueden producir una saturación de los mismos, y como consecuencia permitir que la angiotensina circulante se una a los AT2 lo que ocasiona una apoptosis celular intestinal y a una atrofia vellositaria^{4,6}.

La literatura recoge con gran frecuencia casos de enteropatía asociada al uso de olmesartán. Con la intención de descubrir si esta entidad acontece con el uso de otros ARAII, Kamal

et al realizaron una revisión sistemática de todos los casos de enteropatía asociada no solo al uso de olmesartán, sino también de otros ARAl. El resultado fue que, de las 248 casos que encontraron, un 94 % de los casos (233), se debieron a la toma de olmesartán, seguido de telmisartán, irbesartán, valsartán, losartán y eprosartán respectivamente.

El tratamiento de dicha entidad consiste en la retirada del fármaco, como puede observarse en caso de nuestro paciente, el cual, tras la retirada de este, presenta una mejoría no sólo clínica, sino también histológica.

CONCLUSIONES

La enteropatía por olmesartán es una entidad poco frecuente, aunque con un aumento de su incidencia en los últimos años. Es importante tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de un paciente con cuadro de diarrea crónica con pérdida de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):732-738.
2. Melis C, Struyve M, Steelandt T, Neuville B, Deraedt K. Sprue-like enteropathy, do not forget olmesartan!. *Dig Liver Dis.* 2018;50(6):621-624.
3. Burbure N, Lebwohl B, Arguelles-Grande C, Green PH, Bhagat G, Lagana S. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy: a systematic review with emphasis on histopathology. *Hum Pathol.* 2016;50:127-134.
4. Eusébio M, Caldeira P, Antunes AG, et al. Olmesartan-Induced Enteropathy: An Unusual Cause of Villous Atrophy. *GE Port J Gastroenterol.* 2015;23(2):91-95.
5. 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;47(6):792-800.
6. Sun L, Wang W, Xiao W, Liang H, Yang Y, Yang H. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424(4):663-668.
7. Kamal A, Fain C, Park A, 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.