



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Enteropatía *sprue-like* en ancianos tratados con olmesartán



#### *Sprue-like enteropathy in the elderly treated with olmesartan*

Los antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARA-II), son un tratamiento habitual para la hipertensión. En los 4 últimos años ha habido diferentes publicaciones relacionando estos antihipertensivos con la atrofia vellositaria.

La hipertensión arterial constituye el primer factor de riesgo cardiovascular en el paciente mayor de 65 años. Los ARA-II son fármacos de uso extendido en esta población.

En 2012 Rubio-Tapia et al.<sup>1</sup> publicaron los datos de 22 pacientes estudiados en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota, por síndrome diarreico crónico, con biopsia duodenal patológica y 17 de ellos portadores de HLA DQ2/DQ8. Tras no responder a dieta sin gluten, se les retiró el olmesartán obteniendo respuesta clínica e histológica.

Ianiro et al.<sup>2</sup> en 2014 publican una revisión sistemática de 12 artículos con un total de 54 pacientes que desarrollaron enteropatía *sprue-like* durante el tratamiento con olmesartán. Al retirar el tratamiento hubo un 100% de respuesta clínica. Al 93% de los pacientes se les realizó endoscopia de control y se objetivó la normalización histológica.

Posteriormente, han aparecido nuevas publicaciones al respecto. La serie de Marthey et al.<sup>3</sup>, en la cual los autores hacen un llamamiento a los gastroenterólogos franceses, consiguió recoger los datos de 36 pacientes con enteropatía asociada a la toma de olmesartán, y un paciente enteropatía asociada a la toma de irbesartán. Entre estos, 32 presentaban atrofia vellositaria y 4 anomalías en la histología. Previamente a la retirada del olmesartán, aquellos pacientes a los que se les había retirado el gluten, no habían respondido, y solo alguno de ellos había tenido una respuesta parcial a los corticoides e inmunosupresores. Todos ellos tuvieron una respuesta positiva a la retirada del olmesartán o irbesartán tanto clínica como histológica.

En febrero de 2016 gastroenterólogos del Hospital de Terrassa publican los datos de un registro español con 20 casos en tratamiento con olmesartán y enteropatía. El 95% presentaban atrofia

vellositaria, 64% haplotipo HLA DQ2/DQ8+, ninguno respondió a la dieta libre de gluten, y todos mejoraron clínica e histológicamente con la suspensión del antihipertensivo<sup>4</sup>.

En 2013 la FDA publica una alarma donde relaciona dicho medicamento con las alteraciones de la mucosa gástrica, e insta a los clínicos a utilizar otro ARA-II diferente a olmesartán<sup>5</sup>.

Sin embargo, los datos publicados en 2014 en un estudio caso-control retrospectivo que revisa 2.088 esofagogastroskopias y 12.428 colonoscopias de un periodo de 7 años, no muestran asociación estadísticamente significativa entre la toma de ARA-II y la enteropatía *sprue-like* ni con la colitis microscópica<sup>6</sup>.

En resumen, la enteropatía *sprue-like* por ARA-II descrita principalmente por olmesartán, pero no de forma exclusiva, (hay descrita en la literatura la asociación con la toma de valsartán<sup>7</sup> y otros ARA-II), se presenta principalmente por diarrea crónica y pérdida de peso, y generalmente con atrofia vellositaria similar a la enfermedad celíaca, pero sin respuesta a la dieta libre de gluten. Su aparición sería tardía tras el inicio del tratamiento (desde meses a años), y hay una clara mejoría clínica e histológica tras la retirada del fármaco.

Presentamos los datos de 7 pacientes de 65 años o más diagnosticados de enteropatía asociada a la toma de olmesartán en el año 2014 en el Hospital San Jorge de Huesca. Seis eran mujeres y uno varón, edad media 73 años (rango: 65–84). La mayoría tomaba dosis de 40 mg y con una media de tiempo de un año y medio de tratamiento. De los 7 pacientes, 6 presentaban atrofia severa de vellosidades, hiperplasia de criptas y más del 40% de infiltrado linfocítico intraepitelial, y un paciente solo el infiltrado linfocítico CD3+ intraepitelial.

Seis pacientes presentaban diarrea, dolor abdominal, pesadez e hinchazón posprandial, y los 7 referían pérdida de peso. Tres pacientes tuvieron insuficiencia renal aguda con acidosis metabólica severa. Todos ellos precisaron ingreso hospitalario, uno de ellos precisó nutrición parenteral y 2 nutrición enteral.

A todos los pacientes se les realizó despistaje de enfermedad celíaca, todos los pacientes eran HLA DQ2+/HLA DQ8–, y presentaban negativos los anticuerpos específicos. Se les retiró el gluten a todos, y a 2 de ellos además la lactosa, sin respuesta. Tras la retirada del olmesartán hubo una respuesta clínica y analítica en todos ellos. A un paciente se le repitió la gastroscopia a los 6 meses,

**Tabla 1**

Características de los pacientes a estudio

N.º	Edad	Sexo	Dosis	Duración del tratamiento	Diarrea	Dolor abdominal posprandial	PP	IR
1	84	V	10 mg	8 meses	Sí	Sí	Sí	Sí
2	65	M	20 mg	2 años	Sí	Sí	Sí	No
3	69	M	40 mg	2 años	Sí	Sí	Sí	Sí
4	74	M	40 mg	2 años	Sí	Sí	Sí	No
5	65	M	40 mg	2 años	Sí	Sí	Sí	No
6	81	M	40 mg	2 años	Sí	Sí	Sí	Sí
7	73	M	20 mg	Un año	No	No	Sí	No

IR: insuficiencia renal; M: mujer; PP: pérdida de peso; V: varón.

objetivando la resolución completa de la alteración histológica. Las características de los pacientes se describen en la [tabla 1](#).

El espectro clínico de nuestros pacientes es similar a lo descrito en la literatura, destacando en nuestra serie la edad de los pacientes. La gravedad de la sintomatología en la población anciana pluripatológica debe de poner en alerta al médico clínico, ya que una rápida corrección del factor desencadenante puede disminuir la morbimortalidad de manera muy importante.

Concluimos que se debe investigar la toma de ARA-II, principalmente olmesartán, en aquellos pacientes con diarrea crónica con biopsia duodenal patológica.

## 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;87:732-8.
2. Ianiro G, Bibbo S, Montalto M, Ricci R, Gasbarrini A, Cammarota G. Systematic review: Sprue-like enteropathy associated with Olmesartan. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:16-23.
3. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, Poudereux P, Lacroute J, Skinazi F, et al. Olmesartan associated enteropathy: Results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1003-9.
4. Esteve M, Temiño R, Carrasco A, Batista L, del Val A, Michel Blé, et al. Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: A population-based study. *Dig Liver Dis.* 2016;48:154-61.

5. FDA Drug Safety Communication: FDA approves laves changes to include intestinal problems (sprue-like enteropathy) linked to blood pressure medicine olmesartan medoxomil. [consultado 19 Sep 2016] Disponible en: <http://www.fda.gov>
6. Greywoode R, Braustein ED, Arquelles-Grande C, Green PH, Lebwohl B. Olmesartan, other antihypertensives, and chronic diarrhea among patients undergoing endoscopic procedures: A case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1239-43.
7. Herman ML, Rubio-Tapia A, Wu TT, Murray JA. A case of severe sprue-like enteropathy associated with valsartan. *ACG Case Rep J.* 2015;2:92-4.

Eva Calvo Beguería\*, Claudia Martinez Huguet,  
María Pilar Gonzalez García y Teresa Omiste SanVicente

Servicio de Medicina Interna, Hospital General San Jorge, Huesca, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [ebegueria2@gmail.com](mailto:ebegueria2@gmail.com)  
(E. Calvo Beguería).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.09.002>  
0211-139X/

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## El doctor Pío Baroja y Nessi, un intelectual con síndrome de fragilidad



### Doctor Pío Baroja y Nessi, an intellectual with a fragility syndrome

En octubre de 2016 se cumplen 60 años del fallecimiento del Dr. Pío Baroja, uno de los escritores nacionales más prestigiosos, estudiado y traducido a otras lenguas, y encuadrado en la *Generación del 98*. Nació en 1872 en un país en que la expectativa de vida al nacer era de 29,1 años<sup>1</sup>. Contraviniendo las previsiones oficiales falleció a los 83 años y 10 meses, en un momento en que menos del 1,2% de la población nacional superaba los 80 años<sup>1</sup>, lo que actualmente se da en el 5,3%<sup>2</sup>, tras sufrir un declinar funcional progresivo. El síndrome de fragilidad, era una situación clínica no descrita entonces, siendo identificada como una entidad nosológica concreta a finales del siglo XX. Este síndrome es muy frecuente hoy día en la población anciana, llegando a darse hasta el 50% en algunos grupos concretos<sup>3</sup>.

Es conocido que una de las principales consecuencias del síndrome de fragilidad es la discapacidad, pero también aumenta el riesgo de sufrir enfermedades de alta prevalencia en ancianos, caídas, hospitalización y muerte<sup>4,5</sup>. A la discapacidad se puede llegar a través de 2 mecanismos; uno de presentación súbita, como ocurre en la enfermedad cerebrovascular aguda, o de un modo paulatino, dependiente de la disminución en la reserva funcional. Esta última situación en la que el riesgo de desarrollar la discapacidad es cierto y progresivo, es el denominado síndrome de fragilidad<sup>6</sup>. El diagnóstico precoz de la fragilidad es muy importante porque sus secuelas son potencialmente prevenibles<sup>7</sup>. Este problema es de especial importancia en los mayores de 85 años, que es en quienes se estima una mayor prevalencia, que oscila entre el 25-50% según los estudios<sup>3</sup>. Al tratarse de un síndrome sin una manifestación clínica o analítica patognomónica, se han propuesto diferentes criterios y escalas diagnósticas<sup>6,8,9</sup>.

En los años cincuenta no estaba descrita esta condición clínica por lo que diagnosticarla y tratarla era imposible. Nos hemos

permitido la licencia de hacer un juego intelectual trasladándonos al pasado y viendo, a la luz del conocimiento actual, un episodio clínico sufrido por uno de los más prestigiosos escritores nacionales, intelectual reconocido y doctor en medicina como fue Pío Baroja.

El 28 de diciembre de 1955 cumplió 83 años. En el relato de la celebración de ese cumpleaños se apuntan trastornos de memoria y episodios de agnosias visuales<sup>10</sup>. Sus amigos médicos le diagnosticaron arterioesclerosis cerebral. El año anterior a su fallecimiento, perdió vitalidad, limitó sus paseos, su aspecto general era peor y la marcha se tornó inestable<sup>11</sup>. El apetito era bueno. En los 6 meses previos a su fallecimiento, aun no pudiendo aseverar que tuviera una demencia leve, sí que sufría esporádicos trastornos de memoria y de la orientación. Su sobrino, Julio Caro Baroja, describe en las últimas semanas de su vida disnomias, anosognosias y desorientación nocturna, aunque sus capacidades ejecutivas y de juicio, interés por lectura y tertulias parecían normales<sup>11</sup>. No tenemos evidencias de que padeciera factores de riesgo vascular modificables o enfermedades crónicas salvo dolores articulares típicos según él de *Un Viejo Fauno Reumático*. Tras el verano del 1953 cada vez caminaba menos, prácticamente no salía de casa y sufrió alguna caída, inicialmente sin secuelas. No estaba anoréxico y las referencias con respecto a su peso son confusas. Con el tiempo aparecieron alteraciones del sueño más severas y episodios de vagabundeo nocturno.

Una mañana en mayo de 1956, sufrió una caída fracturándose la cadera. Sus amigos médicos, Val y Vera, Arteta y Marañón aconsejaron el ingreso hospitalario. En la clínica mejoró su estado general, recobrándose de un cuadro acompañante que en su día diagnosticaron como *Coma urémico*. Pasados unos días fue intervenido, realizando una osteosíntesis con implantación de un tornillo, técnica quirúrgica indicada en aquellos días<sup>12</sup>. La operación fue considerada técnicamente un éxito, pero el paciente no volvió a caminar y su situación empeoró progresivamente llegando a estar confuso todo el día; aunque no podemos aseverarlo, probablemente padeció episodios de *delirium*. Con el paso de los días aparecieron complicaciones más severas y su estado se agravó, especialmente