



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## SESIÓN 3: ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO

### Enteropatía por olmesartán

**Maria Esteve**

*Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Universitat de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Terrassa, Barcelona, España*

La enfermedad celíaca (EC) es la causa de atrofia duodenal más frecuente en el mundo occidental. Sin embargo, es bien sabido que hay pacientes que presentan atrofia duodenal no inducida por el gluten. La frecuencia de esta situación se ha evaluado poco, pero en un estudio reciente realizado en un hospital referente en EC, la atrofia no celíaca representó el 2% de 1.200 casos de atrofia duodenal. Las causas más frecuentes son la enteropatía inmune mediada, la duodenitis péptica y el esprúe colágeno. En esta serie, publicada en 2012, no se sospechó de ningún caso de atrofia por fármacos<sup>1</sup>.

La asociación entre olmesartán y enteropatía grave se describió por primera vez en 2 pacientes que habían sido referidos a la Clínica Mayo con la sospecha de EC refractaria por falta de respuesta a la dieta sin gluten. Los pacientes mejoraron espontáneamente durante el ingreso solo con medidas de soporte. Olmesartán se retiró durante el ingreso debido al mal estado general con hipotensión. La relación causa-efecto se estableció al reaparecer el cuadro clínico tras el alta, coincidiendo con la reintroducción del fármaco<sup>2</sup>.

En 2012, los mismos autores describieron el cuadro clínico de enteropatía por olmesartán con la primera serie de 22 pacientes. Una gran proporción de ellos requirió hospitalización y ocasionalmente ingresó en cuidados intensivos por la gravedad del cuadro clínico con diarrea, pérdida de peso, deshidratación, hipotensión y trastornos hidroelectrolíticos. Muchos pacientes presentaban lesión histológica en otros tramos del intestino además del duodeno, consistente en gastritis o colitis colágena o linfocítica, sugiriendo que la totalidad del intestino puede verse afectada por la toxicidad a olmesartán. Ningún paciente tenía serología celíaca positiva y es de remarcar que el 77% de los pacientes fueron DQ2 o DQ8 positivos, porcentaje claramente superior al de la población de referencia<sup>3</sup>.

En Francia se realizó un registro de casos mediante contacto por correo electrónico con todos los gastroenterólogos

del país e identificaron un total de 36 pacientes con enteropatía por olmesartán pero también por otros sartanes como irbesartán<sup>4</sup>. La enteropatía por otros sartanes no suele ser tan grave, y produce enteropatía linfocítica. Este hecho sugiere, por una parte, la existencia de un efecto clase de este tipo de fármacos y, por otra, que los sartanes pueden ocasionar una enteropatía con todo el espectro histológico de gravedad, tal como ocurre en la EC. El cuadro clínico de los pacientes del registro francés fue similar. Es de destacar que un 61% fueron DQ2 y/o DQ8 positivos y, aunque sigue siendo un porcentaje alto, es más bajo que el de los pacientes de la Clínica Mayo, lo que hace suponer que el hecho de tener estudio genético positivo fue un sesgo para decidir hacer biopsia duodenal. También es remarkable que 7 pacientes tenían historia previa de autoinmunidad o enfermedades autoinflamatorias, lo cual es otro factor clínico de similitud con la EC, en la que se observa también una prevalencia aumentada de enfermedades autoinmunes<sup>4</sup>.

También en Francia se realizó un estudio de cohortes observacional sobre la base de datos de la Seguridad Social francesa que incluyó más de 4.000.000 de pacientes tratados con distintos antihipertensivos entre 2007 y 2012. Se observó que la incidencia cruda de hospitalización con el diagnóstico de malabsorción grave fue significativamente superior en los pacientes que tomaban olmesartán en comparación con los que tomaban otros antihipertensivos, tanto ARA II (antagonistas de los receptores de la angiotensina II) como IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina)<sup>5</sup>. La gravedad de la enteropatía por olmesartán determinó que la FDA (Food and Drug Administration) lanzase una alerta de potencial toxicidad en el año 2013 y que en Francia se haya retirado olmesartán de la prescripción de fármacos.

El mecanismo del daño producido por olmesartán tiene un enorme interés fisiopatológico y permitiría entender en

parte el mecanismo de lesión en la EC. Parece que olmesartán actúa como desencadenante y reproduce un patrón de lesión intestinal prototipo tanto desde un punto de vista local, produciendo atrofia, como sistémico, dando lugar a fenómenos de autoinmunidad. El mecanismo subyacente en el intestino parece ser el de un daño inmunológico mediado por linfocitos citotóxicos e igual como se han detectado en la EC incrementos de interleucinas (IL-15, IL-15-R) y de células reguladoras FoxP3<sup>6</sup>. Respecto a los fenómenos de autoinmunidad asociados a olmesartán, parecen ser un efecto paradójico porque olmesartán es un agonista del receptor de la vitamina D (VDR). La disfunción de VDR ocasiona enfermedades autoinmunes y, por tanto, teóricamente olmesartán podría revertir enfermedades autoinmunes, restaurando la función VDR. Otro estudio reciente, realizado en un número limitado de pacientes, sugiere que las alteraciones inmunológicas de la enteropatía por olmesartán se asemejan más a las de la enteropatía autoinmune que a las de la EC<sup>7</sup>. Otro aspecto no aclarado es la prevalencia de esta enteropatía, que no fue detectada en los grandes ensayos clínicos de fase III en los que se incluyó a más de 4.000 pacientes seguidos durante más de 3 años, lo cual sugiere que se trata de un efecto adverso poco frecuente. Recientemente se ha publicado en nuestro medio el único estudio de base poblacional que evalúa la incidencia de esta enteropatía. La incidencia de 2011 a 2014 se calculó según el consumo del fármaco en el área del Hospital Universitari Mútua de Terrassa<sup>8</sup>. Las tasas de incidencia anual (2011-2014) oscilaron entre 0 y 22 casos por cada 10<sup>4</sup> pacientes tratados. En este mismo estudio se evaluaron marcadores de celiaquía potencial. El estudio de predisposición genética HLA-DQ2 y/o DQ8 fue positivo en el 64% de los pacientes y en la mitad de los pacientes evaluados se detectaron marcadores de EC potencial (depósitos positivos anti-TG2 y/o aumento de CD3+TCR $\gamma\delta$  y reducción de CD3-)<sup>8</sup>. Todo ello sugiere la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes con

la EC, y dificulta el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Por tanto, en pacientes tratados con olmesartán y manifestaciones clínicas e histológicas del espectro celíaco el diagnóstico de enteropatía por olmesartán tiene que prevalecer sobre el de EC, incluso en los pacientes que presentan marcadores de EC potencial.

## Bibliografía

1. Pallav K, Leffler DA, Tariq S, Kabbani T, Hansen J, Peer A, et al. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:380-90.
2. Rubio-Tapia A, Talley NJ, Gurudu SR, Wu TT, Murray JA. Gluten-free diet and steroid treatment are effective therapy for most patients with collagenous sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:344-9.
3. Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:732-8.
4. Marthey L, Cadiot G, Seksik P, et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:1103-9.
5. Basson M, Mezzarobba M, Weill A, Ricordeau P, Allemand H, Alla F, et al. Severe intestinal malabsorption associated with olmesartan: a French nationwide observational cohort study. *Gut.* 2016;65:1664-9.
6. Marietta EV, Nadeau AM, Cartee AK, Singh I, Rishi A, Choung RS, et al. Immunopathogenesis of olmesartan-associated enteropathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1303-14.
7. Scialom S, Malamut G, Meresse B, Guegan N, Brousse N, Verkarre V, et al. Gastrointestinal disorder associated with olmesartan mimics autoimmune enteropathy. *PLoSOne.* 2015;10:e0125024.
8. Esteve M, Temiño R, Carrasco A, Batista L, Del Val A, Blé M, et al. Potential coeliac disease markers and autoimmunity in olmesartan induced enteropathy: a population-based study. *Dig Liver Dis.* 2016;48:154-61.