



## REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



### CARTA CIENTÍFICA

#### Diarrea crónica y trombosis venosa profunda durante el tratamiento con olmesartán

#### Chronic diarrhea and deep vein thrombosis during treatment with olmesartan

La diarrea crónica es una de las entidades de mayor reto en la gastroenterología. Desde 2012 el olmesartán se ha reconocido como un agente causal para la diarrea crónica que debería incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes con atrofia vellositaria y serologías celiacas negativas<sup>1</sup>.

Una mujer de 69 años de edad ingresó en urgencias por una disminución progresiva en su nivel de consciencia, junto con edema de miembro inferior. Los familiares de la paciente indicaron que hacía 6 semanas comenzó a experimentar deposiciones acuosas (5-6 episodios/día) progresivas, de gran volumen, sin sangre o dolor abdominal. Debido a la anorexia y pérdida de peso ( $\pm 2$  kg), la paciente fue evaluada previamente por su médico general y se le medicó empíricamente con metronidazol y ciprofloxacino más un probiótico, sin mejoría alguna. También se realizó una colonoscopia que no identificó anomalías macroscópicas (no se realizaron biopsias). Sus antecedentes de interés incluían hipertensión tratada con olmesartán y aliskirén y enfermedad por reflujo gastroesofágico tratada con pantoprazol. La paciente llevaba tomando estos medicamentos aproximadamente un año. No hubo contacto epidemiológico relevante.

Al realizar la exploración física obtuvo 8 puntos en la escala de Glasgow y presentó taquipnea e inestabilidad hemodinámica. Sus mucosas estaban deshidratadas y su abdomen no presentaba dolor. El edema bilateral era más pronunciado en el lado izquierdo. La exploración proctológica no identificó anomalías.

Los resultados de las pruebas sanguíneas iniciales fueron: Hb: 14.5 g/l; GB:  $14.7 \times 10^9$ /l; N: 87.9%; plaquetas:  $213 \times 10^9$ /l; Na: 153 mmol/l; K: 2.7 mmol/l; BUN: 77 mg/dl; creatinina: 3.9 mg/dl; PCR: 16 mg/l; INR: 1.5; albúmina: 2.5 g/dl. La gasometría arterial mostró acidosis metabólica (pH: 7.247; HCO<sub>3</sub>: 5.3 mEq/l).

El ultrasonido subsecuente del miembro inferior reveló una trombosis venosa profunda (TVP) afectando la vena femoral y la vena poplítea izquierda. Se comenzó la anticoagulación intravenosa.

Mejoró el funcionamiento renal, por lo que se realizó una TC (fig. 1) que confirmó la extensión de la TVP. No se observaron otras anomalías. Dadas las características de la diarrea se llevó a cabo una endoscopia alta, la cual no mostró anomalías macroscópicas (se tomaron biopsias).

La evaluación microbiológica de las heces y la prueba de toxinas *Clostridium difficile* fueron negativas. Las pruebas sanguíneas subsecuentes reportaron una deficiencia de hierro (hierro: 28 ug/dl; ferritina: 56 ng/ml; transferrina: 85 mg/dl), un valor de folato bajo (2.0 ng/ml) y un nivel de colesterol total de 103 mg/dl. El cribado de VIH también fue negativo. Las inmunoglobulinas séricas, fibrinógeno, aminotransferasas, vitamina B<sub>12</sub>, TSH, FT4, calcio, magnesio, fósforo y anti-Tg fueron normales.

El examen histológico (fig. 2) mostró atrofia vellositaria subtotal con infiltración linfocítica en la lámina propia. El estudio de factor protrombótico fue negativo.

La causa más común de la atrofia vellositaria es la enfermedad celiaca. Sin embargo, cuando se trata de una serología celiaca negativa se deben considerar otros diagnósticos, como la enfermedad de Crohn, las infecciones entéricas, el esprúe colagenoso/tropical, inmunodeficiencia variable común, enteropatía autoinmune, malignidades hematológicas y enteropatía inducida por fármacos<sup>2</sup>.

Después de descartar otras causas posibles, establecimos el diagnóstico de una enteropatía inducida por olmesartán.

La mejoría fue rápida con la suspensión del olmesartán, y 9 días después de su ingreso la paciente presentaba heces sólidas y formadas con una evacuación por día. El olmesartán se sustituyó por hidroclorotiazida y la paciente fue dada de alta con terapia de hierro por vía oral, suplementación de ácido fólico y apixabán. La reexposición al pantoprazol y aliskirén no condicionó la reaparición sintomática.

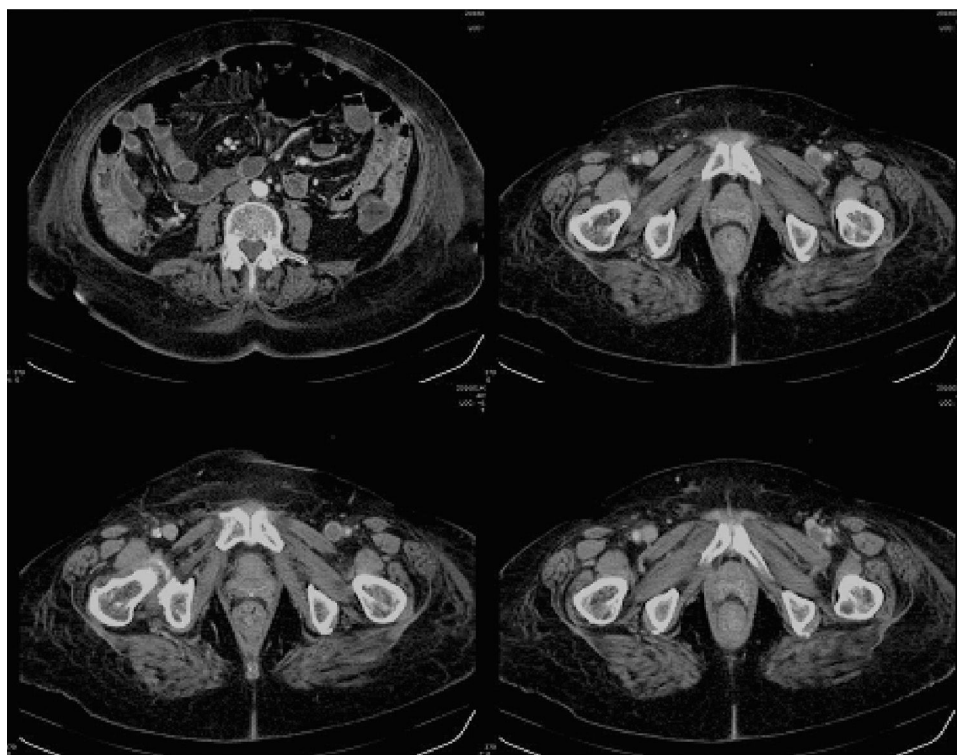
Dos meses después las pruebas sanguíneas confirmaron el buen progreso de la paciente. La endoscopia y la colonoscopia subsecuentes no mostraron anomalías macroscópicas o histológicas.

El olmesartán es un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II) utilizado desde 2002 para el tratamiento de la hipertensión<sup>3</sup>. El primer reporte de enteropatía inducida por olmesartán fue en 2012, y desde entonces se ha publicado una gran cantidad de reportes de casos y revisiones que describen este evento adverso<sup>1,3-7</sup>. La patogénesis de la diarrea inducida por olmesartán permanece poco clara. Sin embargo, el intervalo largo entre el comienzo de la

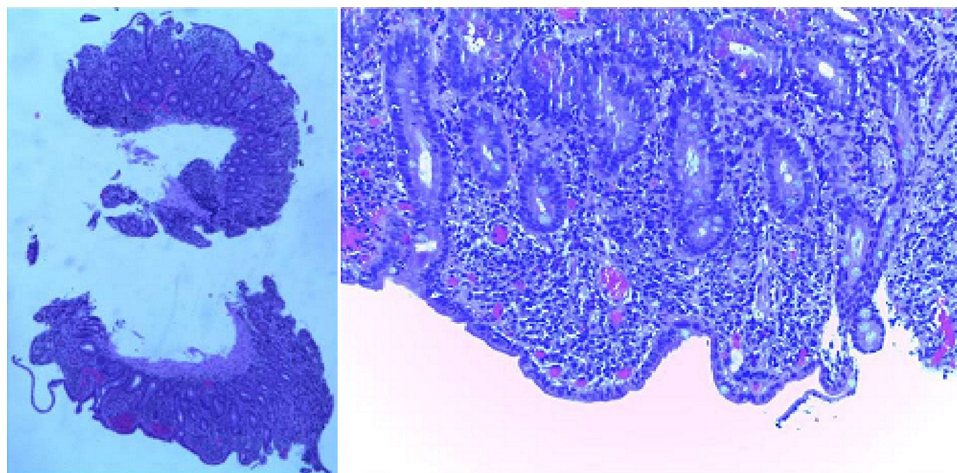
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.011>

0375-0906/© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Gião Antunes A, et al. Diarrea crónica y trombosis venosa profunda durante el tratamiento con olmesartán. Revista de Gastroenterología de México. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.011>



**Figura 1** TC revelando una TVP extensiva afectando la vena femoral y la vena poplítea izquierda ( $\times 10$ ).



**Figura 2** Biopsias del intestino delgado mostrando atrofia vellositaria e infiltración linfocítica crónica de la lámina propia (hematoxilina-eosina  $\times 15$ ).

terapia con olmesartán y el desarrollo sintomático sugiere un mecanismo inmune mediado por células<sup>8,9</sup>.

El hecho de que sea un efecto de clase sigue siendo dudoso, dado que hay reportes que describen efectos similares en pacientes tomando otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, aunque aquellos eventos parecen ser menos frecuentes<sup>10</sup>.

Su espectro clínico es vasto, pero la mayoría de los pacientes experimentan diarrea, pérdida de peso y fatiga<sup>1,3-7</sup>. Un hallazgo de interés en nuestro caso fue el episodio de TVP. La TVP es un efecto secundario poco común del olmesartán, y según nuestro conocimiento no existen

reportes en la literatura médica que correlacionen la enteropatía inducida por olmesartán con la TVP. La explicación más plausible podría ser el estado protrombótico secundario a la deshidratación e inmovilidad de la paciente.

La anemia normocítica normocrómica y la hipoalbuminemia son las anomalías de laboratorio más frecuentes en la presentación de esta entidad. La endoscopia alta puede ser normal, o mostrar una apariencia nodular de la mucosa duodenal. El hallazgo histopatológico más común es el aplastamiento del patrón vellositario duodenal (tanto total como parcial) y el incremento de linfocitos intraepiteliales (LIE) en la mucosa del duodeno. Contrario a la enfermedad celiaca,

el aplanamiento del patrón veloso duodenal no siempre se asocia con los LIE<sup>1,3-7</sup>.

Con respecto al tratamiento, los reportes de la literatura han demostrado que la suspensión del olmesartán condicionó la remisión clínica en todos los pacientes, y en la mayoría de ellos una recuperación duodenal histológica<sup>1,3-7</sup>.

Nuestro caso es un ejemplo típico de la falta de conciencia por parte de los médicos de esta nueva entidad. Debido al diagnóstico tardío se continuó el curso clínico y condicionó a un conjunto de eventos clínicos catastróficos que incluyeron deshidratación severa, shock hipovolémico, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica y TVP.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Referencias

- Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:732-8.
- DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowitz B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: A diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:647-53.
- The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, US Department of Health and Human Services; 2004. NIH Publication No. 04-5230.
- Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, et al. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: An unusual case of severe diarrhea. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013;2013:618071.
- Abdelghany M, Iii LG, Slater J, et al. Case report: Olmesartan associated sprue-like enteropathy and colon perforation. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014:3-6.
- Heerasing N, Hair C, Wallace S. Olmesartan-induced enteropathy. *Intern Med J.* 2015;45:117-8.
- Théophile H, David X-R, Miremont-Salamé G, et al. Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. *Dig Liver Dis.* 2014;46:465-9.
- Fändriks L. The angiotensin II type 2 receptor and the gastrointestinal tract. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2010;11:43-8.
- Sun L, Wang W, Xiao W, et al. Angiotensin II induces apoptosis in intestinal epithelial cells through the AT2 receptor, GATA-6 and the Bax pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424:663-8.
- Herman ML, Rubio-Tapia A, Wu T-T, et al. A case of severe sprue-like enteropathy associated with valsartan. *ACG Case Rep J.* 2015;2:92-4.

A. Gião Antunes<sup>a,\*</sup>, A.M. Vaz<sup>a</sup>, J. Cadillá<sup>b</sup>, B. Peixe<sup>a</sup> y H. Guerreiro<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Gastroenterología, Centro Hospitalar do Algarve EPE, Faro, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Patología, Centro Hospitalar do Algarve EPE, Faro, Portugal

\* Autor para correspondencia. Departamento de Gastroenterología, Centro Hospitalar do Algarve, EPE; Rua Leão Penedo, 8000-386 Faro, Portugal.

Teléfono: 00351968220961.

Correo electrónico: [sergiogiao@hotmail.com](mailto:sergiogiao@hotmail.com)

(A. Gião Antunes).