

1. OLMESARTAN Y ENTEROPATÍA TIPO ESPRUE: A PROPÓSITO DE UN CASO. 2. MEMORIA DE ACTIVIDADES DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA 2013.

1. OLMESARTÁN Y ENTEROPATÍA TIPO ESPRUE: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Varón de 68 años en tratamiento con Capenon® 40/5 mg (olmesartán/amlodipino) para la hipertensión arterial desde enero de 2011, en julio de 2012 presenta enteropatía tipo esprue con atrofia de microvellosidades y pérdida de peso importante y para la cual se descartaron otras posibles causas alternativas como etiología infecciosa, enfermedades inflamatorias, celiacía (biopsia duodenal positiva pero serología negativa). Al paciente se le retiró el tratamiento con Capenon® y el gluten de la dieta, con la consiguiente mejoría, posteriormente se reintrodujo el gluten siguiendo asintomático.

Olmesartán medoxomil es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II), aprobado en julio de 2003 para el tratamiento de la hipertensión. Se trata de un profármaco con estructura benzimidazólica, cuya hidrólisis en el intestino da lugar a la forma activa, el olmesartán. Esta comercializado solo (Ixia®, Olmetec®, Openvas®) o en combinación con hidroclorotiazida (Ixia Plus®, Olmetec Plus®, Openvas Plus®), amlodipino (Balzak®, Capenon®, Sevika®) o amlodipino e hidroclorotiazida (Balzak Plus®, Capenon HCT®, Sevika HCT®).

El olmesartán medoxomilo, al igual que el resto de los ARAII, es un fármaco que suele ser bien tolerado. Las reacciones adversas descritas suelen ser de naturaleza leve y transitoria, desapareciendo al suspender el tratamiento o al cabo de unos pocos días. Se estima que sólo alrededor del 3,7% de los pacientes se ven obligados a suspender el tratamiento como consecuencia de dichas reacciones. Los trastornos digestivos inespecífi-

cos, como dolor abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, gastroenteritis o diarrea están recogidos en la ficha técnica como frecuentes, pero la enteropatía similar a esprue no se recoge.

Los síntomas de la enteropatía similar a esprue incluyen diarrea severa y crónica con considerable pérdida de peso, conlleva una atrofia de las vellosidades del duodeno, con linfocitosis intraepitelial y/o pérdida de proteínas en algunos casos. Se trata de una reacción adversa grave, ya que puede llevar a la hospitalización debido al síndrome de mala absorción, además de posibles manifestaciones extragastrointestinales como anemia, fatiga, cansancio y la realización de una serie de pruebas complejas hasta dar con el diagnóstico.

El 68 % de los síndromes de mala absorción se deben a la celiacía, y el resto pueden ser causas infecciosas, autoinmunes, inflamatorias...

Características clínicas de la enteropatía similar a esprue asociada a olmesartán

-**Síntomas gastrointestinales** (diarrea crónica, pérdida de peso, esteatorrea...)

-**Serología negativa para Ac IgA transglutaminasa.**

-Evidencia de enteropatía (**atrofia de vellosidades**) con o sin deposiciones de colágeno o linfocitosis intraepitelial.

-**Falta de respuesta clínica a la dieta libre en gluten.**

-**Exclusión de causas alternativas** (Enf. Celiaca)

-**Evidencia clínica e histológica de mejoría tras la suspensión del olmesartán.**

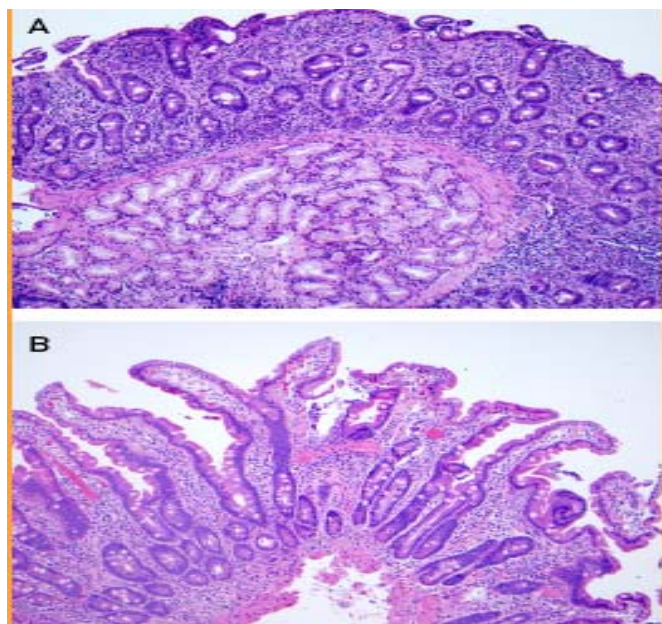


Figura 1. Las siguientes microfotografías muestran una enteropatía similar a esprue reversible asociada a olmesartán. (A) Muestra de la biopsia duodenal durante tratamiento con olmesartán: atrofia vellosa total y linfocitosis intraepitelial. (B) Muestra de la biopsia obtenida 6 meses después de la retirada de olmesartán: recuperación de las vellosidades en la mucosa duodenal.

En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) se han registrado, hasta marzo de 2014, un total de 5 casos de mala absorción con olmesartán, no apareciendo ningún caso asociado a otro ARA II. En todos los casos el cuadro comenzó meses e incluso años después del inicio del tratamiento, las secuencias temporales de aparición y recuperación tras la retirada del fármaco fueron coherentes con la existencia de una relación causal fármaco/RAM. Así mismo, la exclusión de otras causas alternativas fue la principal fuerza para esta relación. En todos los casos se produce pérdida de peso de kilos y atrofia vellositaria con mejoría tras la retirada del fármaco (ver tabla 1).

En julio de 2013 la FDA alertó del riesgo de una enteropatía similar a la enfermedad celíaca en pacientes tratados con olmesartán y anunció que se incluiría este riesgo en las fichas técnicas¹. La FDA recibió 23 notificaciones de casos graves de diarrea crónica con pérdida de peso importante y, en algunos, con una atrofia de las vellosidades intestinales en la biopsia. Todos los pacientes mejoraron tras suspender el olmesartán y en 10 casos el cuadro reapareció al reintroducir el fármaco.

En 2012 se publicó una serie de 22 pacientes tratados con olmesartán que presentaron un cuadro de enteropatía similar al esprue². La edad media de los pacientes era de 69,5 años y la mayoría tomaba 40 mg al día de olmesartán durante meses o años antes del inicio del cuadro. Los pacientes presentaron diarrea crónica y pérdida de peso mientras recibían olmesartán, y 14 pacientes (64%) requirieron ingreso en el hospital. Las biopsias intestinales mostraron una atrofia de las vellosidades y grados variables de inflamación de la mucosa en 15 pacientes, y depósito de colágeno subepitelial en 7 casos. No se detectaron anticuerpos transglutaminasa tisular y una dieta sin gluten no mejoró el cuadro;

en todos los casos se descartó la enfermedad celíaca. La retirada del fármaco se asoció a una mejoría clínica, con una ganancia de peso medio de 12,2 kg, en todos los casos. En los 18 pacientes en los que se realizó biopsia intestinal de seguimiento se confirmó la recuperación o mejoría histológica del duodeno tras suspender el olmesartán.

En otra publicación se evaluó una serie de 72 pacientes que presentaban atrofia de vellosidades y serologías negativas para la enfermedad celíaca³. En 20 pacientes (28%) el diagnóstico final fue de enfermedad celíaca seronegativa y en 19 pacientes (26%) la enteropatía se relacionó con el uso de fármacos (16 de los 19 con olmesartán, dos pacientes con micofenolato mofetilo y uno con metotrexato). En 12 de los pacientes con enteropatía relacionada con fármacos, las biopsias eran compatibles con un esprue colagenoso.

Más recientemente se han publicado algunos casos de pacientes tratados con olmesartán que presentaron un cuadro de enteropatía^{4-6,8}, y también de un paciente tratado con olmesartán durante 3 años que presentó hallazgos histopatológicos de enfermedad celíaca, pero sin síntomas de enteropatía⁷. En algunos casos se trata de pacientes ingresados por una diarrea refractaria de varias semanas con una biopsia compatible con una enfermedad celíaca u otro proceso similar al esprue, que durante el ingreso mejoraron de manera espontánea porque no habían recibido tratamiento con olmesartán.

Si bien se desconoce el mecanismo que asocia olmesartán con la enteropatía similar a esprue, la larga latencia antes de la aparición de síntomas, el hallazgo de colitis colágena o linfocítica y la alta asociación con HLA-DQ2/8, sugieren una hipersensibilidad localizada latente o una respuesta inmunológica a nivel celular contra el pro-medicamento olmesartán medoxomil. Se

Tabla 1. Casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia

SEXO EDAD	FÁRMACOS	TIEMPO DE INDUCCIÓN	RAM	DATOS COMPLEMENTARIOS
Varón 69 años	Ixia Plus 20/12,5 mg 28 comp. (Olmesartan Medoxomilo + Hidroclorotiazida)	3 años	Síndrome tipo Esprue Diarrea Insuf. Renal Acidosis Metabólica	Biopsia duodenal (BD): atrofia vellositaria parcial, Ac antitransglutaminasa negativo. Recuperado tras retirada del fármaco (RF)
Mujer 70 años	Ixia 40 mg 28 comp. (Olmesartan Medoxomilo)	2 años	Síndrome tipo Esprue	BD: atrofia vellositaria severa y linfocitos intraepiteliares. Histología colon: inflamación inespecífica. Serología de Esprue negativa, Ac antienterocito negativos y anticélulas calciforme positivos. BD (tras RF): atrofia parcial y escasos linfocitos intraepiteliares (en recuperación)
Varón 59 años	Ixia 40 mg 28 comp. (Olmesartan Medoxomilo)	5 años	Síndrome tipo Esprue	BD: atrofia vellositaria e hiperplasia folicular linfoide, serología sprue negativa. BD (tras RF): remisión de la atrofia.
Varón 68 años	Capenon 40/5 mg 28 comp. (Olmesartan Medoxomilo/Amlodipino)	19 meses	Gastroenteropatía NEOM Síndrome tipo Esprue	BD: atrofia vellosidades, Serología celiaquía negativa, Retirada dieta con gluten y posterior reexposición al gluten sin sintomatología. Recuperado tras RF.
Varón 65 años	Olmesartan Medoxomilo	19 meses	Enterocolitis Sínd. de malabsorción	Biopsia de la colonoscopia: colitis microscópica. No respuesta a la retirada del gluten, recuperado tras RF, sin sintomatología con la reexposición al gluten .

ha sugerido que la inhibición con ARA II del TGF- β , un importante mediador de la homeostasis intestinal, es un posible mecanismo para la enteropatía similar a esprue asociada con olmesartán, si bien no está claro por qué este efecto no se observa con otros ARA II.

Respecto a la consistencia de la asociación, los medicamentos son una causa muy poco frecuente de enteropatía y demostrar su causalidad se basa a menudo en un proceso de eliminación de las causas alternativas, así como la evidencia clínica e histológica de mejoría tras la suspensión del tratamiento con olmesartán. Las características clínicas de esta asociación se basan en la presencia de síntomas gastrointestinales (diarrea crónica, pérdida de peso...), no presencia de anticuerpos IgA transglutaminasa, evidencia de enteropatía (atrofia de vellosidades) con o sin deposiciones de colágeno, linfocitosis intraepitelial, falta de respuesta clínicas a la dieta sin gluten, y evidencia de mejoría tras la retirada del olmesartán.

En la actualidad, la modificación de las fichas técnicas de los medicamentos que contienen olmesartán, para incluir esta asociación, esta siendo tramitada en la Agencia Europea de Medicamentos. Por tanto, en caso de que un paciente tratado con olmesartán presente estos síntomas sin otras causas que lo expliquen, se recomienda retirar el fár-

maco, cambiar a otro antihipertensivo y notificar la sospecha al Centro Regional de Farmacovigilancia.

Referencias Bibliográficas:

1. FDA Drug Safety Communication. 3 de julio de 2013. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm359477>.
2. Rubio-Tapia A et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012 Aug;87(8):732-8.
3. DeGaetani M et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):647-53.
4. Nielsen JA et al. Angiotensin-II inhibitor (olmesartan)-induced collagenous sprue with resolution following discontinuation of drug. *World J Gastroenterol.* 2013 Oct 28;19(40):6928-30.
5. Dreifuss SE et al. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. *Case Rep Gastrointest Med.* 2013.
6. Stanich PP et al. Olmesartan-associated sprue-like enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Nov-Dec;47(10):894-5.
7. Talbot GH. Small bowel histopathologic findings suggestive of celiac disease in an asymptomatic patient receiving olmesartan. *Mayo Clin Proc.* 2012 Dec;87(12):1231-2.
8. Théophile H et al. Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. *Dig Liver Dis.* 2014 Jan 25.

2. MEMORIA DE ACTIVIDADES DEL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA 2013.

Durante el año 2013 se recibieron en el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia un total de 362 notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Del total de notificaciones recibidas 82 fueron informes de seguimiento de casos notificados previamente, 26 fueron duplicadas y 5 casos se calificaron como no evaluables por no recoger la información mínima necesaria para llevar a cabo la evaluación. Las 362 notificaciones recibidas suponen 262 casos individuales de sospechas de RAM y recogen un total de 584 reacciones adversas y 517 medicamentos sospechosos implicados. La relación reacción/notificación se establece en 2.23 y la relación medicamento/notificación en 1.97.

Se han recibido 44 notificaciones (16.8% del total de casos) en las que el conocimiento previo de la relación fármaco-RAM de algún fármaco sospechoso fue clasificado como poco conocido o desconocido.

La tasa global de notificación para 2013 se establece en 179 notificaciones por millón de habitantes. Casi el 50% de las notificaciones recibidas proceden de las Áreas I y VI.

Procedencia de las notificaciones		
Tarjeta Amarilla (TA)	Nº Notificaciones (%)	Tasa x 10 ⁵ hab.
Médico de hospital	24 (25.81)	1.63
Farmacéutico de hospital	67 (72.04)	4.55
DUE hospitalario	2 (2.15)	0.14
TOTAL TA hospitalaria	93 (100)	6.32
Médico AP	77 (85.50)	5.23
Farmacia extrahospitalaria	8 (9.09)	0.54
DUE extrahospitalario	3 (3.41)	0.20
TOTAL TA extrahosp.	88 (100)	5.98
TOTAL Tarjeta Amarilla	181	12.29
TOTAL Ind. Farmacéutica	95	6.45

El total de notificaciones por procedencia es mayor al total de notificaciones recibidas debido a que un mismo caso puede ser notificado por más de un notificador.

Distribución geográfica de las notificaciones.		
Área de Salud	%	Tasa notificación (x 10 ⁵ hab.)*
I	21	22.1
II	10	9.4
III	5	7.5
IV	1	4.1
V	3	14.8
VI	27	30.2
VII	8	10.5
VIII	5	12.6
IX	2	10.9
Desconocida	18	—

*La Tasa de notificación se ha calculado en función de la población adscrita a cada Área.

Durante el año 2013 se han sumado 63 nuevos notificadores de la Región al Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de RAM.

El 25% de las notificaciones han sido recibidas vía online.

Reacciones Adversas.

Durante el año 2013 se han cargado en FEDRA un total de 157 casos graves (60%). La mayoría de las notificaciones graves proceden del ámbito intrahospitalario (63%).

Criterios de Gravedad	Notificaciones
No Graves	105
Graves	157
Mortal	8
Pone en peligro la vida	10
Preciso ingreso hospitalario	68
Prolonga hospitalización	12
Discapacidad/Incapacidad	6
Anomalías congénitas	0
Medicamento significativo	89

Las reacciones más frecuentes estuvieron relacionadas con trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración, seguidas de trastornos de tipo gastrointestinal, de la piel y tejido subcutáneo y de las relacionadas con el sistema nervioso.

NOTIFICACIÓN ON LINE DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS:

www.notificaRAM.es

Otras actividades del Centro de Farmacovigilancia.

- Colaboración con la AEMPS en el seguimiento y consolidación de la base de datos BIFAP para la realización de estudios farmacoepidemiológicos y para reforzar las garantías del uso seguro de los medicamentos.
- Contribución a la evaluación de la implementación y cumplimiento del programa de prevención de embarazos de isotretinoína (Estudio EVITA) en el ámbito de la Oficina de Farmacia.
- Mantenimiento y gestión del Programa de Alertas de Farmacovigilancia en Atención Primaria a través del programa de gestión OMI .
- Colaboración con los grupos de trabajo: "Criterios de utilización de los inhibidores de proteasa en hepatitis C en la R. de Murcia" y "Recomendaciones de utilización de los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular en la Región de Murcia".
- Apoyo y asesoramiento a la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica (CRFT) en los distintos grupos de trabajo.
- Actualización y mantenimiento de la página web www.murciasalud.es/ciems.

SUSCRIPCIÓN A BOLETINES

Envíe un e-mail a ciemps@listas.carm.es facilitando su nombre y apellidos, lugar de trabajo y dirección de correo electrónico.

Se recuerda a los profesionales sanitarios el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de RAM, incluidas aquellas derivadas de cualquier uso al margen de los términos de la autorización de comercialización y abuso, así como errores de medicación, mediante los medios disponibles a tal efecto, según el art. 53 de la Ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el Art. 6 del RD 577/2013 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga cocimiento durante la práctica habitual y con prioridad:

- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o pongan en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen una discapacidad o invalidez significativa o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- Reacciones adversas relacionadas con **medicamentos sujetos a un seguimiento adicional**.

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).

Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Teléfono: 968 36 66 45/44 Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Pinares nº6 bajo 30001—Murcia

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud: www.murciasalud.es/ciems

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.

ISSN: 1135-2647 - D.L.: MU-1834-1993