



Rabdomiólisis asociada al tratamiento con telbivudina: a propósito de un caso

Rhabdomyolysis associated with telbivudin therapy: report of a case

Sr. Director:

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por un daño muscular grave y agudo, con liberación de los componentes intracelulares a la circulación sanguínea. Los síntomas incluyen mialgia, debilidad muscular y malestar general. A nivel bioquímico, el diagnóstico se basa en la detección de mioglobinuria o niveles de creatina quinasa (CK) plasmáticos superior a cinco veces el límite normal. Otros parámetros que también pueden encontrarse elevados en suero son transaminasas (GOT, GPT), lactato deshidrogenasa (LDH), mioglobina, creatinina y urea. Su expresión clínica puede variar desde un cuadro asintomático hasta uno potencialmente mortal, asociado a elevaciones extremas de CK, alteraciones electrolíticas, fallo renal agudo y coagulación intravascular diseminada¹. Las causas que lo producen pueden ser hereditarias, o bien adquiridas, como medicamentos, drogas de abuso, ejercicio intenso, traumatismos, quemaduras, cirugías o infecciones. Los fármacos que inducen con mayor frecuencia miopatías son los glucocorticoides, la colchicina, los antipalúdicos, las estatinas y la cocaína².

Descripción del caso

Varón de 25 años con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en tratamiento con telbivudina desde noviembre de 2008, manteniendo una buena respuesta viral. Como antecedentes clínicos de interés destaca un hipotiroidismo subclínico y dislipemia desde hace dos años sin tratamiento farmacológico (colesterol total en la última analítica: 285 mg/dL). No presenta alergias medicamentosas conocidas, es fumador de 6 cigarrillos diarios, con hábito enólico de fines de semana y ex-toxicómano. Acude al Servicio de Urgencias por un cuadro de dolores musculares generalizados, dolor centro-torácico opresivo de repetición, rigidez y sensibili-

dad a la palpación en gemelos y cuádriceps. Presenta un carácter depresivo junto con astenia y somnolencia. Niega cualquier tipo de ejercicio físico (vida muy sedentaria), no golpes ni caídas, ni realiza trabajo de fuerza. Tampoco ha ingerido drogas ni alcohol la noche previa, así como productos de herbolario. Únicamente toma telbivudina como tratamiento farmacológico. El análisis de sangre revela niveles de CK=32.131 U/L [38-174], LDH=585 U/L [135-225], GOT=290 U/L [5-40] y GPT=106 U/L [2-41] así como, una mioglobina sérica=1.103 ng/ml [28-72]. La creatinina al ingreso se encuentra en el rango normal (1,13 mg/dL). Se realizan pruebas complementarias para hacer un diagnóstico diferencial: electrocardiograma, radiografía de tórax, radiografía de abdomen y ecografía abdominal sin evidenciar hallazgos patológicos. Los cultivos microbiológicos también son negativos. Se diagnostica de un cuadro de rabdomiólisis secundario al tratamiento con telbivudina, por lo que se suspende dicho fármaco, aplicándose sueroterapia intensa y analgesia intravenosa. Durante el ingreso las cifras de creatinina aumentan hasta 1,29 mg/dL, pero con buen mantenimiento de la diuresis. El día +5 comienza con fiebre alta (PCR=3,81), siendo positivo el test rápido para el virus Influenza A. Ante la mejora de parámetros bioquímicos y ausencia de criterios de gravedad se decide alta hospitalaria ese mismo día (CK al alta: 1.022 U/L). Dos semanas después acude a la consulta de Digestivo donde se prescribe tratamiento con tenofovir disoproxil fumarato para el control del VHB.

Discusión

La telbivudina es un análogo nucleósido sintético de la timidina, con actividad contra la ADN polimerasa del VHB. Los efectos adversos más frecuentes detectados en los ensayos clínicos fueron mareos y cefaleas, tos, fatiga, erupciones y elevación de las enzimas hepáticas, amilasa y CK sanguínea. También se han registra-



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:

[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

do varios casos de miopatía y polineuropatía asociada al tratamiento con telbivudina³. Sin embargo, la rabdomiólisis es una reacción adversa rara (frecuencia de aparición $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), que se identificó durante la vigilancia post-comercialización, pero no se observó en los ensayos clínicos controlados. La categoría de frecuencia se estimó a partir de un cálculo estadístico basado en el número total de pacientes expuestos a telbivudina en los ensayos clínicos ($n = 8.914$)⁴. La Agencia Europea del Medicamento informó de seis casos de rabdomiólisis dos años después de la comercialización del fármaco⁵. En la bibliografía se dispone de un caso publicado con desenlace fatal⁶. El mecanismo por el cual la telbivudina puede producir rabdomiólisis se desconoce. La aparición de miopatía puede deberse a la depleción del DNA y a disfunción mitocondrial⁷. No obstante, podrían existir mecanismos autoinmunes subyacentes por sobreexpresión del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I⁸, o variantes genéticas que pudieran predisponer a la aparición de este efecto adverso⁹.

La reacción detectada se notificó al Centro Regional de Farmacovigilancia y, además, se realizó una consulta sobre los casos notificados de rabdomiólisis secundaria a fármacos. En la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) existen,

hasta mayo del 2016, un total de 740 notificaciones de casos de rabdomiólisis que recogen 1.413 medicamentos sospechosos o sospechosos por interacción (en una misma notificación pueden existir varios fármacos sospechosos). La distribución por grupo terapéutico de dichos fármacos se indica en la Tabla 1. En cuanto a la gravedad de las notificaciones, 52 reacciones fueron clasificadas como no graves y 688 como graves, resultando 44 de ellas mortales. Únicamente se ha notificado un solo caso posiblemente secundario a telbivudina (el que presentamos) y otro caso más, si se amplían los criterios de búsqueda a aquellos síntomas sugestivos de poder estar relacionados con rabdomiólisis y/o miopatía.

Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado¹⁰, la reacción adversa a telbivudina fue clasificada como "posible", apoyándonos en la secuencia temporal y el resultado de la retirada del fármaco sospechoso.

Existen causas alternativas que podrían explicar la rabdomiólisis en nuestro caso. Por un lado, la infección por el virus Influenza A diagnosticada el día +5 del ingreso, agente relacionado con la aparición de miositis y rabdomiólisis, aunque la frecuencia de aparición no está clara¹¹. Dado que el test diagnóstico fue positivo varios días después de producirse el síndrome, consideramos menos probable que sea el agente causal de este. Por otro lado, el consumo de alcohol también se ha identificado como uno de los factores productores de rabdomiólisis; no obstante, el paciente afirmó no consumirlo de forma previa, reforzando así la asociación entre el tratamiento con telbivudina y la aparición del cuadro.

Tabla 1. Distribución por grupo terapéutico de los medicamentos sospechosos o sospechosos por interacción de rabdomiólisis según datos recogidos en FEDRA*

Grupo terapéutico	N (%)
C- Aparato cardiovascular	651 (46,07)
N- Sistema nervioso	231 (16,35)
J- Terapia antiinfecciosa, uso sistémico	203 (14,37)
L- Terapia antineoplásica y agentes inmunomoduladores	185 (13,09)
A- Tracto alimentario y metabolismo	55 (3,89)
M- Sistema musculoesquelético	40 (2,83)
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	15 (1,06)
H- Terapia hormonal	14 (0,99)
D- Terapia dermatológica	9 (0,64)
R- Aparato respiratorio	6 (0,43)
P- Antiparasitarios insecticidas y repelentes	2 (0,14)
G- Terapia genitourinaria	1 (0,07)
V- Varios	1 (0,07)
S- Órganos de los sentidos	-
TOTAL	1.413 (100)

*FEDRA: Base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia.

Referencias

- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J.* 2015 Spring; 15(1):58-69.
- Olivé A. Miopatías farmacógenas. *Reumatol Clin.* 2010;6(S2):25-27.
- Fung J, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Extrahepatic effects of nucleoside and nucleotide analogues in chronic hepatitis B treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar;29(3):428-34.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA (centro de información de medicamentos). Ficha técnica SEBIVO® 600 mg comprimidos recubiertos con película (telbivudina) [Internet]. España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 23/05/2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000713/WC500049337.pdf
- No authors listed] Telbivudine: rhabdomyolysis and neuropathy. *Prescrire Int.* 2010 Aug;19(108):171.
- Dang S, Gao N, Zhang X, Jia X. Rhabdomyolysis in a 48-year-old man with hepatitis B-induced cirrhosis. *Am J Med Sci.* 2011 Jul;342(1):73-5.
- Xu H, Wang Z, Zheng L, Zhang W, Lv H, Jin S, Yuan Y. Lamivudine/telbivudine-associated neuromyopathy: neurogenic damage, mitochondrial dysfunction and mitochondrial DNA depletion. *J Clin Pathol.* 2014 Nov;67(11):999-1005.

8. Ambang T, Tan JS, Ong S, Wong KT, Goh KJ. Clinicopathological Features of Telbivudine-Associated Myopathy. PLoS One. 2016 Sep 9;11(9):e0162760.
9. Hernández-Laín A, Guerrero AM, Domínguez-González C., Fernández-Vázquez I, Maya DG, Delmiro A, et al. A novel RRM2B gene variant associated with Telbivudine-induced mitochondrial myopathy. J Neurol Sci. 2015 Nov 15;358(1-2):481-3.
10. Aguirre C, García M. [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. Med Clin (Barc). 2016;147(10):461-4.
11. Fadila MF, Wool KJ. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. N Am J Med Sci. 2015 Mar;7(3):122-4.

Almudena Mancebo-González¹, María José Peñalver Jara², Laura Menéndez Naranjo¹ y Ana Patricia Navarro Egea³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. ²Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica, Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. ³Área de calidad y seguridad del paciente, Sistemas de información sanitarios, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: almudena.mancebo@carm.es
(Almudena Mancebo González).

Recibido el 15 de diciembre de 2016; aceptado el 25 de enero de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10732