

# Reacție paradoxală la salbutamol la un pacient astmatic

## Abstract

### **Paradoxical reaction to salbutamol in an asthma patient**

Bronchial asthma is a disease with increasing incidence worldwide, being an important cause of morbidity and mortality. The diagnosis and management of the disease are subject to international guidelines, GINA being updated periodically, according to the latest findings about the disease. The recommendations include the use in all severity stages of short acting beta-2-agonists as reliever of asthma symptoms. We present the case of an asthma patient presenting a life-threatening paradoxical bronchospasm at salbutamol, as well as discussions on the possible pathogenesis of this situation. Paradoxical bronchospasm to salbutamol is a rare situation but can turn into a serious problem for the patient, as well as for the physicians who underestimate this possibility.

**Keywords:** bronchial asthma, salbutamol, paradoxical bronchospasm

## Rezumat

Astmul bronșic reprezintă o maladie cu incidență în creștere în întreaga lume, fiind o cauză importantă de mortalitate și morbiditate. Diagnosticul și managementul bolii fac obiectul ghidului internațional GINA, reactualizat periodic o dată cu acumularea de noi informații despre boală. Recomandările de tratament prevăd utilizarea în toate treptele de severitate a beta-adrenergicelor cu acțiune de scurtă durată pentru combaterea simptomelor astmatice. Prezentăm cazul unui pacient astmatic cu o reacție bronhospastică paradoxală la salbutamol, amenințătoare de viață, precum și discuții legate de patogenia posibilă a acestei situații. Bronhospasmul paradoxal la salbutamol, deși rar, poate deveni o problemă serioasă pentru pacienții afectați, ca și pentru medicii care trebuie să fie conștienți de această posibilitate.

**Cuvinte-cheie:** astm bronșic, salbutamol, bronhospasm paradoxal

Irina Strâmbu<sup>1,3</sup>,  
Roxana  
Bumbăcea<sup>2,3</sup>

1. Institutul de Pneumologie  
"Marius Nasta"; 2. Secția  
Dermatologie-Alergologie,  
Spitalul Clinic de Urgență  
Elias, București, 3. UMF  
"Carol Davila" București

Contact:  
Dr. Irina Strâmbu,  
Institutul de Pneumologie  
„Marius Nasta” București,  
Șos. Viiilor nr. 90, Sector 5,  
București,  
e-mail: istrambu@yahoo.com

## Introducere

Astmul bronșic este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene caracterizată prin hiperreactivitate bronșică la diverși factori, ce determină obstrucție bronșică. Astmul este o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în toată lumea, aparent cu o incidență în creștere<sup>1</sup>. Diagnosticul și managementul astmului este obiectul ghidului internațional Global Initiative for Asthma, ce suferă actualizări periodice în concordanță cu progresele cunoașterii în domeniu, ultima reactualizare făcându-se în decembrie 2011<sup>1</sup>.

Indiferent de gradul de severitate al bolii și de schema de medicamente „controller” indicate, tuturor pacienților astmatici li se recomandă folosirea unui bronhodilatator cu acțiune scurtă ca „reliever”, pentru tratamentul simptomelor astmatice. Cel mai folosit bronhodilatator cu durată scurtă de acțiune este salbutamolul în administrare inhalatorie, cel mai adesea în dispozitiv pMDI (aerosol presurizat dozat).

Salbutamolul, aflat în uz de peste 40 de ani, este eficient în combaterea rapidă a bronhospasmului și a simptomelor astmatice. Reacțiile sale adverse sunt considerate în general minore la administrarea inhalatorie și respectând dozele maxime zilnice. Cel mai des pot apărea palpitații, tahicardie (prin efect de stimulare beta insuficient selectiv beta-2), tremurături ale musculaturii scheletice (prin efect direct beta-2). Mult mai rar se întâlnesc efecte adverse de genul hipokaliemiei, aritmiilor cardiace<sup>2</sup>. Prin urmare, salbutamolul inhalator ca „reliever” este considerat prin excelență un medicament bine tolerat și cu efect terapeutic ce depășește cu mult riscurile.

Reacția paradoxală de tip bronhospastic la salbutamol este extrem de rară, dar poate fi la fel de periculoasă dacă nu este recunoscută, având în vedere că bronhospasmul sever la un astmatic poate determina și mai mult tratament cu salbutamol.

Prezentăm în cele ce urmează un astfel de caz.

## Prezentarea cazului

Pacientul C.N., în vârstă de 67 de ani, fost fumător (30 de pachete-an, sevrat de 10 ani), a fost diagnosticat cu astm bronșic cu 8 ani în urmă. Fiul pacientului suferă de asemenea de astm. Dintre comorbidități enumerăm o dislipidemie și hipertensiune arterială esențială controlată. Nu a relatat antecedente heredo-colaterale sau personale alergice semnificative, inclusiv reacții de hipersensibilitate post-medimentoase.

Astmul a fost diagnosticat în 2003 și încadrat în treapta de astm moderat. La momentul diagnosticului, pacientul prezenta reversibilitate la bronhodilatator și a și fost inclus într-un studiu clinic de astm. Tratamentul cronic al pacientului a constat în combinații fixe de corticoid inhalator și beta-2-adrenergic cu durată lungă de acțiune (în ultimii ani: fluticazonă propionat 250 μg/salmeterol 50 μg bid), tratament pe care îl tolera bine, cu control bun pe termen lung al astmului. Pacientul a urmat ani de zile, cu conștiinciozitate, tratamentul „controller”, având desigur și recomandarea de a folosi salbutamol inhalator pentru combaterea simptomelor astmatice. Relatarea sa ulterioară a fost că nu a simțit niciodată o ușurare a simptomelor după salbutamol, drept care nu prea l-a folosit.

În 2011, pacientul nu a mai urmat tratamentul cronic cu aceeași conștiinciozitate, deoarece simptomele astma-



**Figura 1.** Radiografie pulmonară la internare

tice erau atât de rare, încât a dezvoltat impresia că boala sa fie nu a fost prea severă, fie poate că s-a vindecat, în contextul în care fiul său, cu o formă mai ușoară de astm, putea face pauze îndelungate de tratament „controller“ fără a se agrava. Din mai 2011 a început să se plângă de reducerea toleranței la efort, pusă de pacient pe seama vârstei, precum și de crize severe, paroxistice, de tuse însoțite de wheezing.

În iunie 2011 a solicitat un consult la un alt coleg pneumolog care, având în vedere antecedentele de fumător, toleranța redusă la efort și prezența obstrucției bronșice, a reconsiderat diagnosticul ca BPOC moderat. VEMS era 75% din prezis, cu raport VEMS/CV de 0,6. I s-a recomandat atunci tratament cu tiotropium inhalator și, desigur, salbutamol la nevoie.

Evoluția în următoarele două luni a fost fără nici o ameliorare, cu crize de tuse severă însoțită de dispnee și anxietate. Pacientul a acuzat lipsa de eficacitate a tiotropiumului; a folosit salbutamol doar în patru ocazii, prezentând după administrare crize de tuse, pe care le puneau, de asemenea, pe seama lipsei de eficacitate a medicamentelor.

Pe 1 septembrie 2011, pacientul s-a prezentat la consult pentru simptomele sale agravate și a fost internat în Institutul de Pneumologie „Marius Nasta”, nu din cauza severității simptomelor, ci pentru investigarea unui eventual diagnostic alternativ ca o cauză a tusei persistente. Pacientul, fost fumător, putea dezvolta o tumoră bronșică; puteau intra în discuție o aspergiloză bronho-pulmonară alergică la un pacient tratat cronic cu corticoizi inhalatori, bronșiectazii sau o boală de reflux gastroesofagian.

Examenul clinic obiectiv la internare nu a evidențiat raluri bronșice sau wheezing. Pacientul era afebril, fără cianoză, iar saturația hemoglobinei măsurată percutan ( $\text{SaO}_2$ ) era de 98%.

Hemograma și testele biochimice uzuale erau în limite normale. S-a făcut o radiografie pulmonară (figura 1), care pune în evidență o opacitate triunghiulară cu vârful la hil în lobul superior drept, sugestivă de pneumonie. Având în vedere absența semnelor clinice de infecție, puteau intra în discuție o atelectazie produsă de un dop aderent

de mucus sau de un proces proliferativ endobronșic. Au fost planificate celelalte investigații: spirometrie cu test bronhodilatator, bronhoscopie, tranzit baritat digestiv în antiflexie, consult cardiologic.

Spirometria, efectuată în aceeași zi, a pus în evidență (prebronhodilatator) o disfuncție ventilatorie obstructivă cu volume normale (capacitatea vitală – CV: 3,44 l – 89,3% din prezis, VEMS 2,32 l – 81% din prezis și VEMS/CV 67%). Pacientului i s-au administrat apoi două pufuri de salbutamol (200 mcg via volumatic), ceea ce a indus o criză severă de bronhospasm, cu dispnee severă, wheezing, polipnee și anxietate extremă.

Pacientul a fost dus de urgență în terapie intensivă. Clinic, prezenta dispnee extremă, expir prelungit, utilizare a mușchilor respiratori accesorii, iar la auscultare s-a constatat absența totală a zgomotelor respiratorii. Progresiv, a devenit obnubilat. Saturația transcutană a oxigenului s-a menținut între 96 și 98% sub oxigen pe sondă nazală la debit de 4 l/minut. Fiind considerat în „stare de rău astmatic” de cauză neprecizată, a fost tratat cu cortizon intravenos (400 mg hemisuccinat de hidrocortizon) și nebulizare cu salbutamol. Starea de conștiență a continuat să se altereze, devenind precomatos, cu flapping tremor, iar gazometria arterială a arătat o  $\text{PaCO}_2$  de 90 mmHg. Nu a prezentat rash sau urticarie, tensiunea arterială era de 180/90 mmHg.

Pacientul a fost intubat oro-traheal și ventilat mecanic, inițial cu mare dificultate din cauza rezistenței la flux în căile aeriene ce impunea presiuni ventilatorii foarte mari. În suspiciunea dezvoltării unor dopuri de mucus, s-a făcut bronhoscopie în urgență prin sonda de intubație, care însă nu a evidențiat decât un aspect intens inflamator al mucoasei bronșice, fără leziuni de mucoasă și fără mularje bronșice. A exclus totodată și o neoplazie endobronșică.

Evoluția sub ventilație mecanică a fost favorabilă, saturația oxigenului s-a menținut constant peste 95%, iar  $\text{PaCO}_2$  s-a normalizat după două ore. Fiind sedat superficial, pacientul a putut fi detubat după trei ore. S-a menținut în continuare în respirație spontană cu gazometrie normală, fără raluri și cu stare de conștiență normală. Prima remarcă a pacientului a fost să ne reamintească că salbutamolul nu-i face bine.

A doua zi, pacientul se menținea spontan în parametri ventilatori normali, fără simptome de astm, (fără wheezing, fără tuse), iar examenul obiectiv pulmonar a fost normal; s-a început o cură de antibiotic (amoxicilină/clavulanat 3 g/zi) și prednison oral 40 mg/zi.

După o săptămână, starea pacientului era stabilă, simptomele inițiale (crizele de tuse și dispneea de efort) se amelioraseră substanțial, iar spirometria evidenția valori normale (VEMS/CV 74%). Radiologic, opacitatea se resorbe în întregime (figura 2). Prednisonul a fost întrerupt și s-a reluat terapia cronică cu salmeterol/fluticazon 50/500. Sub supraveghere medicală, a fost administrat un alt bronhodilatator cu acțiune scurtă: combinația fenoterol/ipratropium, care a fost foarte bine tolerat, recomandându-se utilizarea acestuia pentru combaterea simptomelor de astm. Mai puteau intra în discuție ca terapie pe termen lung combinația formoterol/budesonid, cu posibilitatea de a



Figura 2. Radiografie pulmonară după 7 zile

folosi același preparat și ca „reliever” (strategia terapeutică „smart”). S-a ținut însă cont de preferința pacientului de a relua medicația cu care s-a putut menține sub control anterior.

Pentru a evidenția o eventuală reacție de hipersensibilizare la salbutamol, s-a efectuat testul degranulării bazofilului (BDT), folosindu-se ca alergen soluția de salbutamol pentru nebulizare. Testul a fost negativ (cantitatea de leucotriene induse de alergen: 90  $\mu\text{g/ml}$ , normal < 200  $\mu\text{g/ml}$ , cu menținerea intactă a vitalității celulare).

## Discuții

Am considerat că pacientul prezenta reducerea toleranței la efort și crize de tuse cu wheezing din cauza lipsei de control a astmului în absența tratamentului antiastmatic eficace, și nu din cauza unui diagnostic alternativ. Această ipoteză este susținută și de evoluția rapid favorabilă sub o cură scurtă de corticoid sistemic.

În ceea ce privește „starea de rău astmatic” amenințătoare de viață apărută imediat după administrarea de salbutamol, și agravată de nebulizarea cu salbutamol, ea poate fi interpretată ca o reacție paradoxală bronhospastică severă la salbutamol, particulară acestui pacient.

Mecanismul producerii acestui bronhospasm paradoxal rămâne să fie discutat. Putea fi o reacție iritativă determinată de propellantul din aerosolul presurizat dozat folosit pentru testul bronhodilatator. Dar starea pacientului s-a agravat și ulterior, după folosirea unei alte formulări a salbutamolului, soluția pentru nebulizare. Prin urmare, probabil că nu propellantul, ci chiar salbutamolul a determinat reacția.

O altă întrebare este dacă pacientul prezenta o reacție strict la salbutamol sau la clasa de bronhodilatatoare beta-mimetice. Această ipoteză este contrazisă de toleranța bună pe termen lung la salmeterol și formoterol, ca și toleranța acută la fenoterol.

Bronhospasmul ar fi putut fi parte a unei reacții sistemice de hipersensibilitate la salbutamol? În timpul episodului acut, pacientul nu a prezentat nici o altă manifestare sugestivă pentru aceasta: tensiunea arterială nu a scăzut, nu a prezentat rash sau alte reacții urticariene, nici

edem glotic sau tulburări digestive. În plus, pacientul nu avea istoric sugestiv în acest sens, boala astmatică fiind de altfel diagnosticată la o vârstă înaintată (58 de ani). Pentru a verifica această ipoteză, s-a efectuat testul serologic de degranulare a bazofilului la salbutamol, care a fost negativ.

Testul de degranulare a bazofilului (BDT) este un test simplu, dezvoltat încă din 1981, care pune în contact in vitro alergenul suspectat cu sângele pacientului, urmărindu-se degranularea bazofilelor prin măsurarea cantității de leucotriene induse de alergen. BDT explorează sensibilizarea alergică la nivel celular, probabil pe calea sensibilizării IgE dependente a bazofilului. Testul se corelează pozitiv cu eliberarea de histamină și cu testul RAST folosit anterior introducerii BDT<sup>3,4</sup>.

Se poate comenta că utilizarea BDT la acest pacient nu a generat indicii pentru o sensibilizare de tip I sau o pseudoalergie (degranulare mastocitară direct) față de antigenul testat. Aceasta nu exclude însă o sensibilizare de tip II sau cu alt mecanism imuno-alergic mai greu de dovedit. De asemenea, folosirea soluției de nebulizare ca alergen nu poate înlătura în totalitate suspiciunea unei alergii/ intoleranțe la una din componentele (excipienții) conținute în aerosolul presurizat dozat.

Reacția bronhospastică paradoxală la beta-2-agoniștii inhalatori este rară, dar extrem de periculoasă și în același timp spectaculoasă. Există o multitudine de cazuri publicate în literatura de specialitate. Astfel, un studiu retrospectiv a acumulat informații despre 126 de cazuri de reacții paradoxale raportate la Food and Drug Administration între 1974 și 1988<sup>5</sup>, 58 dintre ele fiind raportate la soluții pentru nebulizare. Pentru un interval de 14 ani, la o boală frecventă și cu milioane de utilizatori de beta-mimetice, acest număr este destul de mic.

Diversele cazuri raportate în literatură fac referire la administrarea de albuterol, levalbuterol, pirbuterol, salbutamol, metaproterenol, formoterol, dar și ipratropium sau tiotropium; excipienți cu lecitină de soia sau cu edetat disodiu, existând referiri atât pentru aerosoli presurizați dozați, cât și pentru soluțiile de nebulizare<sup>6,7,8,9,10,11</sup>.

Cauzele bronhospasmului paradoxal pot fi multifactoriale și depind de variabilitatea individuală. Poate fi vorba despre o idiosincrazie adevărată; bronhospasmul ar putea fi datorat inspirului profund impus de administrarea medicamentului; în cazul soluțiilor de nebulizare e posibil ca soluția să altereze osmolaritatea sau aciditatea mucoasei, generând iritație; e posibil ca nu bronhodilatatorul, ci excipienții să determine iritația mucoasei<sup>12</sup>.

## Concluzii

Chiar dacă este rară, nu trebuie să uităm că reacția paradoxală la bronhodilatatoare la pacienții astmatici poate fi amenințătoare de viață! Într-un articol publicat în 2007, Cathy Benninger sugerează o serie de reguli (pe care le numește „Clinical Pearls”) care ar trebui respectate pentru a putea identifica precoce reacțiile paradoxale la bronhodilatatoare și a le evita repercusiunile severe<sup>12</sup>:

- Testul spirometric la bronhodilatator ar trebui făcut cu medicamentul folosit curent de pacient.

- Reevaluați pacientul dacă prezintă evoluție nefavorabilă, în ciuda tratamentului corect.
- Evaluați testele bronhodilatatoare „negative” – cu scăderea VEMS după administrarea bronhodilatatorului.
- Scăderea VEMS după bronhodilatator impune reevaluarea cu un alt bronhodilatator.

- Evaluați regulat percepția pacientului privind eficacitatea medicației folosite.

## Declarația conflictelor de interes

Dr. Irina Strâmbu este redactor-șef al revistei „Pneumologia”. ■

## Bibliografie

1. Global Initiative for Asthma, <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.
2. Newhouse MT, Chapman KR, McCallum AL, Abboud RT, Bowie DM, Hodder RV, Paré PD, Mesic-Fuchs H, Molfino NA. Cardiovascular Safety of High Doses of Inhaled Fenoterol and Albuterol in Acute Severe Asthma; *Chest*. 1996; 110(3):595-603.
3. Benveniste J. The human basophil degranulation test as an in vitro method for the diagnosis of allergies. *Clin Allergy*. 1981 Jan;11(1):1-11.
4. Du Buske LM. Introduction: basophil histamine release and the diagnosis of food allergy. *Allergy Proc*. 1993 Jul-Aug; 14(4):243-9.
5. Nicklas RA. Paradoxical bronchospasm associated with the use of inhaled beta agonists, *J Allergy Clin Immunol*. 1990 May; 85(5):959-64
6. Mutlu GM, Moonjelly E, Chan L, Olopade CO. Laryngospasm and paradoxical bronchoconstriction after repeated doses of beta 2-agonists containing edetate disodium. *Mayo Clin Proc*. 2000 Mar;75(3):285-7.
7. Broski SE, Amundson DE. Paradoxical response to levalbuterol. *J Am Osteopath Assoc*. 2008 Apr;108(4):211-3.
8. Raghunathan K, Nagajothi N. Paradoxical bronchospasm: a potentially life threatening adverse effect of albuterol. *South Med J*. 2006 Mar; 99(3):288-9.
9. Facchini G, Antonicelli L, Cinti B, Bonifazi F, Massei V. Paradoxical bronchospasm and cutaneous rash after metered-dose inhaled bronchodilators. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1996 Jun; 51(3):201-3.
10. Cocchetto DM, Sykes RS, Spector S. Paradoxical bronchospasm after use of inhalation aerosols: a review of the literature. *J Asthma*. 1991; 28(1):49-53.
11. Spooner LM, Olin JL. Paradoxical bronchoconstriction with albuterol administered by metered-dose inhaler and nebulizer solution. *Ann Pharmacother*. 2005 Nov; 39(11):1924-7. Epub 2005 Sep 20.
12. Benninger C, Mastrorarde JG, Exline MC. A 39-Year-Old Woman With Intractable Asthma, *Chest* October 2007 vol. 132 no. 4, 1397-1400