Biomédica 2018;38:303-7
doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3813

PRESENTACIÓN DE CASO

Mioclonías inducidas por salbutamol

María Alejandra Montoya-Giraldo, Dayana Vanessa Montoya, David Alexander Atehortúa, Jefferson Antonio Buendía, Andrés Felipe Zuluaga

Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

El salbutamol es un agonista adrenérgico β_2 ampliamente empleado en pacientes con enfermedades pulmonares obstructivas y restrictivas. Sus principales efectos secundarios son la taquicardia y el temblor. Las mioclonías son contracciones musculares involuntarias, irregulares, bruscas, breves y repentinas, y pueden ser generalizadas, focales o multifocales.

Se presenta el caso de un paciente de 61 años con mioclonías de difícil manejo que solo presentó mejoría tras la suspensión definitiva del agonista adrenérgico β_2. Se describen los hallazgos clínicos, las intervenciones y el resultado en las mioclonías asociadas con el uso de salbutamol y se discuten la posible génesis y la importancia de este efecto adverso. Para documentar el caso, se siguieron las recomendaciones de las guías para el reporte de casos (*CAse REport,* CARE).

Aunque en diversos estudios se han descrito mioclonías secundarias al uso de diferentes fármacos, hasta donde se sabe, este sería el cuarto reporte de un caso asociado específicamente con el uso del salbutamol.

Palabras clave: mioclonía; albuterol; farmacovigilancia; efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamento; farmacología; toxicología.

doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3813

Myoclonus induced by salbutamol: A case report

Salbutamol is a β_2 adrenergic agonist widely prescribed in patients with obstructive and restrictive lung diseases. The main side effects associated with its use are tachycardia and tremor. Myoclonus is an involuntary, irregular, abrupt, brief and sudden muscular contraction, which can be generalized, focal or multifocal.

We report the case of a 61-year-old patient presenting with myoclonus difficult to treat who showed improvement only after the definitive discontinuation of the β_2 adrenergic agonist. We describe the clinical findings, the interventions, and the outcomes related to the onset of myoclonus secondary to the use of salbutamol, as well as the possible genesis and importance of this adverse effect. We used the CARE guidelines to delineate the clinical case.

Although myoclonus secondary to the use of different drugs has been described in the literature, as far as we know this is the fourth report of salbutamol-induced myoclonus to date.

Key words: Myoclonus; albuterol; pharmacovigilance; drug-related side effects and adverse reactions; pharmacology; toxicology.

doi: https://doi.org/10.7705/biomedica.v38i3.3813

Durante los últimos 40 años el salbutamol (albuterol) se ha utilizado especialmente para el tratamiento de pacientes asmáticos o con enfermedades obstructivas pulmonares, y en varios países se encuentra entre los veinte medicamentos más vendidos (1). Su eficacia en enfermedades pulmonares de tipo obstructivo y restrictivo se relaciona con su capacidad para relajar el músculo liso bronquial por la unión a los receptores adrenérgicos β_2 (2).

Según VigiBase™, la base de datos global sobre reacciones adversas a medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a la cual

Correspondencia:
María Alejandra Montoya-Giraldo, Carrera 51D N° 62-42, oficina 210, Medellín, Colombia
Teléfono: (574) 219 6046
maria.montoya4@udea.edu.co

Recibido: 07/03/17; aceptado: 19/02/18

Contribución de los autores:
María Alejandra Montoya-Giraldo: asesoría en el diagnóstico y manejo del paciente
Dayana Vanessa Montoya y David Alexander Atehortúa: consecución de la información adicional relevante
Jefferson Antonio Buendía y Andrés Felipe Zuluaga: discusión del caso
Todos los autores participaron en la escritura del manuscrito.

puede accederse mediante la herramienta gratuita en línea VigiAccess™, en febrero de 2017 había 41.918 reportes de casos de reacciones adversas relacionadas con el salbutamol, de los cuales 23.043 (55 %) ocurrieron en mujeres y 15.389 (37 %) en hombres, siendo el continente americano donde se originaron 29.016 (69 %) de todos los reportes.

Entre los signos y síntomas adversos que se reportan con mayor frecuencia, se mencionan la disnea y el asma en 6.743 (16 %) casos, la taquicardia o las palpitaciones en 3.465 (8 %), el temblor en 3.326 (8 %), la tos en 1.865 (4 %), la cefalea en 1.072 (3 %) y la neumonía en 1.028 (2 %). Solo se encontraron 30 reportes de alteraciones motoras en dicha base de datos. Las mioclonías inducidas por fármacos, aunque infrecuentes y poco reportadas en la literatura médica, pueden afectar de forma significativa la salud de los pacientes.

En este reporte se describe el caso de un paciente de 61 años con múltiples comorbilidades y sin antecedentes de alteraciones motoras, el cual presentó un cuadro de mioclonías probablemente asociadas con el salbutamol.

Consideraciones éticas

Se obtuvo la firma del consentimiento informado del paciente para la publicación del caso clínico. Además, se solicitó el permiso del Hospital La María E.S.E. de Medellín y del médico tratante, para recolectar y usar los datos clínicos.

Caso clínico

El caso se documentó siguiendo las recomendaciones de las guías CARE (*CAse Report*) (3). Se trataba de un paciente de sexo masculino de 61 años de edad, caucásico, que consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de dos días de evolución de temblor en reposo y en movimiento, que afectó primero las extremidades superiores, se extendió luego a los miembros inferiores y, posteriormente, se acompañó de movimientos bruscos, involuntarios, de corta duración, asociados con temblor postural.

El paciente presentaba enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desde hacía 11 años, con disnea de mínimos esfuerzos, y en el momento de la atención en urgencias, requirió oxígeno. Además, había sufrido un infarto agudo de miocardio 20 años antes, el cual no había dejado secuelas, tenía hipertensión arterial sistémica esencial y, ocho meses antes de que comenzaron los temblores, había manifestado dolor neuropático en la zona precordial izquierda irradiado a la espalda, la faringe y el cuello, el cual requería tratamiento diario con hidromorfona.

Entre los antecedentes toxicológicos, el paciente refirió haber consumido cocaína, marihuana y heroína hasta los 30 años, y hasta 11 años antes, solía ingerir 750 ml de aguardiente (alcohol al 29 %) y dos paquetes de cigarrillos diarios.

En el momento de su ingreso a urgencias, el paciente consumía diariamente acetaminofén (3 g), enalapril (10 mg), propanolol (40 mg), omeprazol (20 mg), lorazepam (4 mg), fluoxetina (20 mg) y bromuro de tiotropio (18 µg), así como salmeterol y fluticasona dos veces al día (50/250 µg) y salbutamol según necesidad. El paciente refirió que, en los cuatro días previos al ingreso, había hecho cinco inhalaciones de salbutamol cada dos a tres horas.

En el examen físico de ingreso presentaba estabilidad hemodinámica, estaba alerta, orientado y recibía oxígeno al 40 % a razón de 12 l/minuto utilizando una mascarilla de Ventury. En cuanto a los signos neurológicos, presentaba disartria y movimientos generalizados, bruscos e involuntarios que le impedían permanecer sedente. Las pupilas eran isocóricas y con reacción normal, sin desviación de la mirada ni pérdida de la conciencia. No tenía hemiparesia ni parálisis de nervios craneales.

Los médicos tratantes señalaron inicialmente que presentaba temblor, el cual estaba en estudio, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada. Solicitaron exámenes de sangre y solo se encontró elevación del potasio a 5,48 mmol/L (valores de referencia entre 3,5 y 4,5). Además, se le practicó una tomografía computadorizada de cráneo, en la cual no se encontró ninguna anormalidad. El electrocardiograma tampoco evidenció anomalías y no hubo reportes de exámenes adicionales.

Cuando se intentó retirar el oxígeno, el paciente no lo toleró y, como continuaba presentando disnea, se le administraron 0,5 ml de salbutamol al 0,5 % (5 mg/ml) diluido en 2,5 ml de solución salina normal en forma de vaporización, la cual se repitió cada 15 minutos hasta alcanzar una dosis de 2,5 mg/hora. Posteriormente, se le administraron 10 gotas del medicamento (equivalentes a 2,5 mg) diluidas en 2,5 ml de solución salina normal, para un total de

2,5 mg/hora durante cuatro horas más y, después, se le prescribió una dosis de mantenimiento de dos inhalaciones de salbutamol (200 µg en total) cada dos horas durante 24 horas más.

El paciente recibió, asimismo, vaporizaciones con 0,25 mg de bromuro de ipratropio mg y 0,5 mg de fenoterol, así como 10 gotas de los medicamentos en 3 ml de solución salina cada ocho horas (0,375 y 0,75 mg/día, respectivamente), 500 mg de metilprednisolona en ampolla cada ocho horas y 2 mg de lorazepam cada 12 horas.

Las siguientes fueron las dosis diarias totales de agonistas β_2: en vaporización, 2,5 mg de salbutamol, y en gotas, 10 mg de salbutamol; y con inhalador, 2,4 mg de salbutamol y 0,75 mg de fenoterol, es decir, 15,65 mg de agonistas β_2 en 24 horas, aproximadamente; la cantidad diaria de salbutamol administrada fue equivalente a la mitad de la dosis diaria máxima recomendada.

Ante la persistencia de las mioclonías y la ausencia de mejoría clínica, el médico tratante se contactó con el Centro de Información y Estudio de Medicamentos y Tóxicos (CIEMTO) y solicitó asesoría. Los médicos expertos en farmacología y toxicología sugirieron que las mioclonías podían deberse a las altas dosis de agonistas adrenérgicos β_2, por lo que recomendaron suspenderlos.

A los dos días, el paciente presentó una mejoría clínica parcial, por lo que, tras una nueva consulta a dicho Centro, se estableció que solo le habían suspendido el salbutamol, no el fenoterol, y se les recomendó suspender este también. No hubo ningún otro cambio ni sugerencia sobre la medicación que venía recibiendo el paciente.

Las mioclonías desaparecieron espontáneamente al día siguiente de la suspensión del fenoterol y el paciente pudo ser dado de alta. Durante los siguientes siete meses, no volvió a presentar mioclonías, pero al cabo de este tiempo falleció como consecuencia de una neumonía complicada asociada con su enfermedad de base.

Discusión

Las mioclonías son alteraciones motoras hipercinéticas, consistentes en contracciones musculares involuntarias, repentinas, breves y rápidas, cuyo origen principal está en el sistema nervioso central (4). Estas pueden ser la manifestación de una extensa variedad de condiciones médicas con diferentes localizaciones y mecanismos fisiopatológicos, y varios tipos pueden coexistir en un mismo paciente. Se clasifican según la zona del sistema nervioso en que se originan, como corticales, subcorticales o reticulares y espinales. Las corticales se deben a una descarga neuronal situada en la corteza motora, sin que la lesión o el agente desencadenante se encuentre necesariamente en el mismo lugar; además, pueden tener diferentes etiologías, como enfermedades degenerativas, mitocondriales o por depósito en los lisosomas, y encefalopatías posteriores a lesiones anóxicas, de origen tóxico, metabólicas o causadas por fármacos (5).

Existen una gran variedad de fármacos cuya acción se focaliza en el sistema nervioso central y que se relacionan con la aparición de mioclonías. Poco se sabe sobre la frecuencia de esta reacción adversa, ya que la mayoría de los datos proviene de reportes de casos espontáneos. Entre los medicamentos que pueden inducir mioclonías, se encuentran anestésicos como el etomidato, con una frecuencia de 32 % (6), los medicamentos para el Parkinson, los antidepresivos, los agentes bloqueadores de dopamina, los opiáceos y los ansiolíticos, entre otros (7).

En un estudio en Francia en el que se analizaron las bases de datos nacionales sobre las reacciones adversas a los medicamentos, se encontraron 185.634 eventos reportados en un periodo de 20 años, catalogados como posibles, probables o definitivos, de los cuales solo 423 (0,2 %) correspondieron a mioclonías (8).

La revisión de artículos en Pubmed/Medline, utilizando los términos “myoclonus” y “albuterol” (salbutamol), permitió detectar dos artículos relacionados con el tema. En el primero, la aparición de mioclonías se asoció con altas concentraciones de gabapentina en suero (9). En el segundo, Mícheli, *et al.*, describieron tres casos en los cuales el inicio y la remisión de las mioclonías se asociaron con el uso y la posterior suspensión de las altas dosis de salbutamol.

Estos autores consideraron que otros factores que coexistían en los pacientes (enfermedad cardiovascular, hipoxia, hematomas subdurales y tumores malignos), podían haber contribuido a la aparición de la reacción adversa. Señalaron, asimismo, que los pacientes habían recibido las dosis de salbutamol debido a episodios graves de crisis respiratorias y que, a las pocas horas, habían comenzado a presentar mioclonías que cedieron cuando el medicamento se suspendió. De todas maneras, en ningún caso se hicieron mediciones de las concentraciones séricas del fármaco (10).

Al comparar el caso que se presenta con los reportados en estos artículos, se evidencian varias características en común: la presencia de comorbilidades, la edad avanzada de los pacientes, las altas dosis diarias acumuladas de salbutamol y la remisión de las mioclonías con la suspensión del fármaco, así como la ausencia de medición de las concentraciones séricas del medicamento, lo que en nuestro medio se debe a las limitaciones para la realización oportuna de dicho examen.

Aunque en este caso el paciente recibió otros medicamentos, como los opioides, que también podrían haber estado asociados con la aparición de las mioclonías, solo con la suspensión de los agonistas beta-adrenérgicos se obtuvo su resolución clínica y, dado que el paciente siguió siendo tratado ambulatoriamente con otros medicamentos sin que reapareciera la sintomatología, la posibilidad de atribuirle la reacción adversa a un producto diferente al salbutamol se redujo.

Según la clasificación de causalidad de la OMS, las reacciones adversas se categorizan como probables cuando los signos clínicos tienen una secuencia temporal acorde con la administración del medicamento y la posterior recuperación al suspender el fármaco. Consideramos que este caso clínico se ajusta a dicha definición (11).

Según el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una reacción adversa por medicamentos, el caso alcanzó un puntaje de 6, que también lo categoriza como un efecto probable (12). Debido a que no hubo una nueva exposición a un agonista adrenérgico β_2, no fue posible calificar el efecto como definitivo.

Otra consideración relevante en el presente caso es la posibilidad de interacciones medicamentosas debido a los múltiples fármacos administrados, lo cual podría explicar parcialmente el cuadro clínico. Sin embargo, ninguna de las interacciones con los otros medicamentos, ni ninguna condición neurológica del paciente, pudieron explicar las mioclonías.

Aunque poco se sabe sobre la asociación entre las mioclonías y el salbutamol (10,13), es posible que el mecanismo de acción de este medicamento en el sistema nervioso central esté involucrado en la génesis de las mioclonías. Aunque en las dosis terapéuticas el blanco molecular del salbutamol es el músculo liso bronquial, dicha selectividad se pierde con dosis (concentraciones) altas que desencadenan la acción del salbuta-mol como agonista selectivo de los receptores β_2 en dicho tejido, estimulando masivamente todo los tipos de receptores beta, lo que deriva en un aumento de la actividad adrenérgica corporal (10). Se ha propuesto que el estímulo excesivo de los receptores catecolaminérgicos del sistema nervioso central, induce convulsiones y, por supuesto, mioclonías (13-15).

Se deben mencionar las limitaciones que hubo en este caso como fue la imposibilidad de seguir recabando información por la muerte del paciente, lo que tampoco permitió obtener muestras sanguíneas cuyo análisis pudiera haber correlacionado algún defecto genético con los hallazgos clínicos. Además, no fue posible establecer si la presencia de comorbilidades y el consumo de otros medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central, contribuyeron o no a la aparición de la reacción adversa.

Hasta donde se sabe, este sería el cuarto reporte de un caso de mioclonías asociadas con salbutamol, lo cual resalta la importancia de esta reacción adversa, y debería estimular a los profesionales de la salud a incluirla entre los posibles diagnósticos diferenciales cuando observen el inicio de mioclonías *de novo*, sin otra asociación clara, en un paciente adulto con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que reciba altas dosis de salbutamol.

Agradecimientos

Al Hospital La María, a los médicos tratantes de dicha institución y a la familia del paciente por manifestar su interés en aportar al conocimiento médico con la firma del consentimiento informado para la publicación de este caso.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses relacionados con el contenido del manuscrito.

Referencias

1. **Palmer E.** Top 20 generic molecules worldwide: Fierce Pharma. Fecha de consulta: 30 de enero de 2018. Disponible en: https://www.fiercepharma.com/special-report/top-20-generic-molecules-worldwide
2. **Cazzola M, Page CP, Rogliani P, Matera MG.** β2-agonist therapy in lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187:690-6. https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1739PP
3. **Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, *et al.*** The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. BMJ Case Rep. 2013. https://doi.org/10.1136/bcr-2013-201554

4. **Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K.** Myoclonic disorders: A practical approach for diagnosis and treatment. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4:47-62. https://doi.org/10.1177/1756285610395653

5. **Fahn S, Marsden CD, van Woert MH.** Definition and classification of myoclonus. Adv Neurol. 1986;43:1-5.

6. **Forman SA.** Clinical and molecular pharmacology of etomidate. Anesthesiology. 2011;114:695-707. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ff72b5

7. **Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M.** Drug-induced myoclonus: Frequency, mechanisms and management. CNS Drugs. 2004;18:93-104.

8. **Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL.** Drug-induced myoclonus: A French pharmacovigilance database study. Neurophysiol Clin. 2006;36:333-6. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.12.003

9. **Pierce DA, Holt SR, Reeves-Daniel A.** A probable case of gabapentin-related reversible hearing loss in a patient with acute renal failure. Clin Ther. 2008;30:1681-4. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.09.004

10. **Mícheli F, Cersósimo MG, Scorticati MC, Vélez M, González S.** Myoclonus secondary to albuterol (salbutamol) instillation. Neurology. 2000;54:2022-3.

11. **Holloway K, Green T, World Health Organization.** Drug and therapeutics committees: A practical guide. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2003. p. 146.

12. **Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.*** A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239-45. https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154

13. **Levy A, Chen R.** Myoclonus: Pathophysiology and treatment options. Curr Treat Options Neurol. 2016;18:21. https://doi.org/10.1007/s11940-016-0404-7

14. **Toro C, Hallett M.** Pathophysiology of myoclonic disorders. En: Movement disorders: Neurologic principles and practice. Tercera edición. Watts RL, Koller WC (editores) New York: McGraw-Hill; 2004. Capítulo 38.

15. **Hagen N, Swanson R.** Strychnine-like multifocal myoclonus and seizures in extremely high-dose opioid administration: Treatment strategies. J Pain Symptom Manage. 1997;14:51-8. https://doi.org/10.1016/S0885-3924(97)00001-8