



Universidad  
Internacional  
de Andalucía

## TÍTULO

COMPEJO ATAK (ADRENALINE, TAKOTSUBO, ANAPHYLAXIS,  
KOUNIS) POR SENSIBILIZACIÓN A RANITIDINA. ACTUALIZACIÓN A  
PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

## AUTORA

Azahara Belén López Raigada

**Esta edición electrónica ha sido realizada en 2024**

Tutora	Dra. D <sup>a</sup> . Inmaculada Doña Díaz
Institución	Universidad Internacional de Andalucía
Curso	<i>Máster de Formación Permanente en Alergia a Fármacos (2022/23)</i>
©	Azahara Belén López Raigada
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2023



Universidad  
Internacional  
de Andalucía



**Atribución-NoComercial-SinDerivadas  
4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0)**

Para más información:

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

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



**Universidad Internacional de Andalucía**

**Máster de formación permanente en Alergia a Fármacos  
(2º Edición)**

**Curso académico 2022-2023**

**Trabajo fin de máster: “Complejo ATAK (Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, Kounis) por sensibilización a Ranitidina. Actualización a propósito de un caso clínico.”**

**Autora: Azahara Belén López Raigada**

**Tutora: Inmaculada Doña Díaz**

## **ÍNDICE**

### **1. RESUMEN**

### **2. OBJETIVOS**

### **3. INTRODUCCIÓN**

- ✓ **Reacciones de Hipersensibilidad**
- ✓ **Anafilaxia**
- ✓ **Uso de adrenalina**
- ✓ **Anafilaxia con afectación cardiaca predominante**
  - **Síndrome de Kounis**
  - **Miocardiopatía de Takotsubo**
- ✓ **Complejo ATAK**

### **4. CASO CLÍNICO**

- ✓ **Anamnesis y exploración física**
- ✓ **Estudio alergológico**
- ✓ **Juicio clínico**

### **5. DISCUSIÓN**

- ✓ **Complejo ATAK**
- ✓ **Hipersensibilidad a ranitidina**

### **6. CONCLUSIÓN**

### **7. BIBLIOGRAFÍA**

## 1. RESUMEN

### Objetivo:

El objetivo principal de este trabajo fin de máster es realizar una actualización sobre el complejo ATAK, basándonos en la descripción de un caso clínico.

### Metodología:

Se explicará un caso clínico de patología cardíaca grave de etiología alérgica estudiado previamente por la estudiante del Máster y se realizará una búsqueda bibliográfica sobre el Síndrome de Kounis, la Miocardiopatía de Takotsubo y del Complejo ATAK.

### Resultados:

Se comentarán las técnicas diagnósticas utilizadas, el diagnóstico diferencial y el juicio clínico definitivo del caso estudiado. Tras la búsqueda bibliográfica, se elaborará una revisión narrativa sobre el tema elegido para el presente trabajo.

### Conclusiones:

El conocimiento adecuado de la patología cardíaca grave secundaria a una reacción de hipersensibilidad mejorará el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

### Palabras clave:

Adrenalina, Anafilaxia, Complejo ATAK, Miocardiopatía de Takotsubo, Ranitidina, Síndrome de Kounis.

## 2. OBJETIVOS

### **Principal:**

El objetivo principal de este trabajo consiste en una revisión narrativa basada en un hecho clínico en relación con un proceso clínico de reciente denominación: “Complejo ATAK”.

### **Específicos:**

1. Diferenciar el complejo ATAK del Síndrome de Kounis y de la Miocardiopatía de Takotsubo
2. Identificar los síntomas de un posible Complejo ATAK
3. Describir las pruebas complementarias necesarias para un correcto diagnóstico
4. Describir el tratamiento correcto para disminuir las posibles complicaciones

### 3. INTRODUCCIÓN

#### Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones adversas inducidas por fármacos se clasifican como reacciones de tipo A y de tipo B. Las de tipo A representan efectos predecibles debido a la acción farmacológica del medicamento, mientras que las de tipo B no son predecibles e involucran un mecanismo inmunológico de hipersensibilidad.<sup>1</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad (RHS) se definen como una respuesta inmunitaria excesiva/aberrante provocada por la exposición a un antígeno.<sup>2</sup>

El manejo de las RHS a medicamentos plantean un desafío importante en la práctica clínica. La complejidad y la gravedad de estas reacciones suponen un problema a la hora de tratar al paciente, un aumento en los costes de los tratamientos alternativos y una disminución de la efectividad y aumento de la toxicidad de éstos al no ser un tratamiento de primera elección.

Su prevalencia ha aumentado en los últimos años, en gran parte debido al incremento en el uso de fármacos y a la mayor supervivencia de los pacientes. Actualmente, afectan al 10-20% de los pacientes hospitalizados y hasta al 25% de los pacientes ambulatorios.<sup>3</sup>

Las RHS se clasifican en inmediatas, que ocurren entre 1-6 horas después de la administración de un fármaco y las tardías, que aparecen tras dicho periodo.<sup>4</sup>

En relación con los mecanismos implicados en las RHS inmediatas, se ha considerado que podían intervenir inmunoglobulinas (IgE/IgG), activación del complemento, inhibición de la ciclooxigenasa-1, de la ECA, de la dipeptidil peptidasa IV y de la endopeptidasa P neutra/neprilisina.

También se ha considerado el importante papel de la activación del receptor mastocitario MRGPRX2 como mecanismo inmunológico no específico en el caso de RHS a vancomicina, relajantes musculares y quinolonas (Tabla 1).

En el caso de las reacciones a biológicos o quimioterápicos, la liberación de citoquinas puede ocurrir mediante la activación o lisis directa de células diana, provocando una secreción masiva de citoquinas en la sangre.<sup>5</sup>

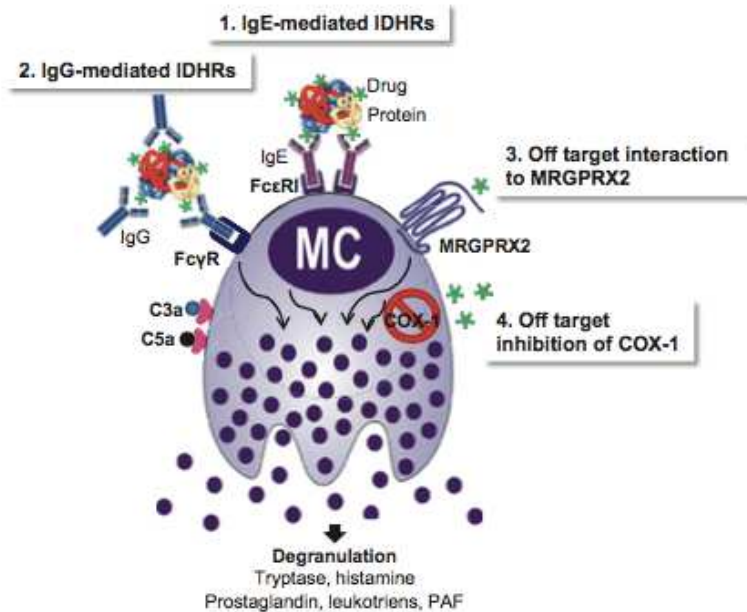


Fig. 1. Vías de activación del mastocito. Tomada de: Mayorga C, et al. Biomarkers of immediate drug hypersensitivity. Allergy. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.15933><sup>6</sup>



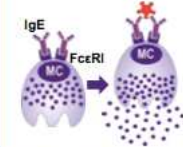
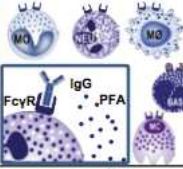

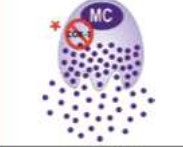

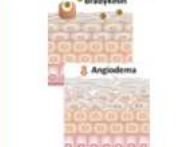
		Effector cells	Phenotyping biomarkers	Endotyping biomarkers	Effect of the dose
IgE-mediated reactions		Mast cells, basophils	Pruritus, erythema, urticaria, angioedema, rhinitis broncospasm, abdominal pain, vomiting, diarrhea, cardiovascular collapse	Tryptase, histamine, histamine metabolites, sIgE, basophil activation markers; skin tests	<ul style="list-style-type: none"> <li>From second dose</li> <li>Low dose</li> </ul>
IgG-mediated reactions		Mast cells, basophils, neutrophils, macrophages, monocytes		<ul style="list-style-type: none"> <li>From second dose</li> <li>Higher dose than IgE-mediated reactions</li> </ul>	
MRGPRX2 mediated reactions		Mast cells, (conditioned) basophils		<ul style="list-style-type: none"> <li>From first dose</li> <li>Higher dose than IgE-mediated reactions</li> </ul>	
NSAIDs cross-hypersensitivity		Mast cells		<ul style="list-style-type: none"> <li>From first dose</li> <li>Higher dose than IgE-mediated reactions</li> </ul>	
Cytokine release syndrome		Monocytes, macrophages, T cells, B cells and NK cells		<ul style="list-style-type: none"> <li>From first dose</li> </ul>	
Bradykinin mediated angioedema		Damaged tissues		<ul style="list-style-type: none"> <li>Higher dose than IgE-mediated reactions</li> </ul>	

Tabla 1: Posibles mecanismos implicados en las reacciones inmediatas a fármacos. Tomada de: Mayorga C, et al. Biomarkers of immediate drug hypersensitivity. Allergy 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.15933><sup>6</sup>

Independientemente del mecanismo implicado en las RHS inmediatas, se inducirá una activación de mastocitos y basófilos que dan lugar a la liberación de mediadores.

Algunos de estos **mediadores están preformados y** almacenados en los gránulos, pudiendo ser liberados en el momento de la activación célula (Fig. 1):

- **Histamina:** aumenta la permeabilidad vascular, provoca la contracción del músculo liso, tiene acción quimiotáctica para eosinófilos y estimula la síntesis de prostaglandinas, el sistema parasimpático y la secreción de moco. Los niveles plasmáticos de histamina se correlacionan con la

gravedad del cuadro.<sup>7</sup>

- **Serotonina:** parece jugar un papel poco importante en las RHS.
- **Heparina:** ejerce una función anticoagulante.
- **Enzimas como la hidrolasa y la triptasa** Pueden activar al C3. La triptasa es la única proteína que se concentra de forma selectiva en los gránulos de los mastocitos humanos. Los niveles plasmáticos de triptasa son un indicador de la actividad de los mastocitos y se correlacionan con la gravedad clínica de la reacción.<sup>7</sup>

También se producen **mediadores generados de novo**. Generalmente son derivados del metabolismo del ácido araquidónico, tras la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>. Algunos de ellos serían:

– **Tromboxano A<sub>2</sub>, prostaglandinas F<sub>2</sub> y D<sub>2</sub>:** contraen el músculo liso bronquial

– **Leucotrienos: LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>** producen una contracción del músculo liso bronquial más tardía pero más duradera que la producida por la histamina. Además aumentan la permeabilidad vascular y facilitan la migración de células inflamatorias.

**Otros mediadores** importantes serían el factor activador de plaquetas (PAF) que es un mediador bioquímico, que actúa como activador de fosfolípidos y es un mediador de los leucocitos, entre otras funciones, promueve la liberación por parte de las plaquetas de factores quimiotácticos para eosinófilos y neutrófilos.<sup>8</sup>

Los fármacos que desencadenan con mayor frecuencia las RHS inmediatas serían los AINEs, los antibióticos, los medios de contraste radiológico, los relajantes musculares, los agentes quimioterapéuticos, los anticuerpos monoclonales y los agentes biológicos.<sup>9</sup> Desde el punto de vista clínico, los síntomas varían desde la afectación exclusivamente cutánea (urticaria y/o angioedema) a episodios de anafilaxia en los que se afectan varios órganos y que pueden comprometer la vida del paciente.<sup>4</sup>

## Anafilaxia

La anafilaxia es una RSH aguda, sistémica, de instauración rápida, y en la que los síntomas suelen aparecer de forma simultánea en los diferentes sistemas/órganos. Siempre es una reacción grave, que puede llegar a producir manifestaciones como la insuficiencia respiratoria o cardiovascular, amenazando la vida y llegando a ser mortal en algunos casos.<sup>10</sup>

Se estima que la prevalencia de la anafilaxia se sitúa entre el 0,3% y el 5,1%.<sup>11</sup> Si nos centramos en las reacciones más graves, las catalogadas como *shock* anafiláctico, la incidencia varía entre 3,2 y 10 casos por 100.000 personas/año, con una mortalidad que llega hasta el 6,5%.<sup>12-13</sup> La incidencia de anafilaxia mortal es muy baja, situándose entre 0,12 y 1,06 muertes por millón de personas/año.<sup>14</sup>

Las causas más frecuentes de la anafilaxia son los medicamentos, los alimentos y las picaduras de himenópteros.<sup>15</sup> La etiología es variable según la edad: en los adultos, la principal causa son los fármacos, especialmente los antibióticos betalactámicos, seguidos en frecuencia por los AINEs. El segundo lugar lo ocuparían los alimentos (melocotón, frutos secos y marisco). En los niños, la causa más frecuente son los alimentos (huevo, leche, frutos secos, pescado y marisco). (Fig. 2)

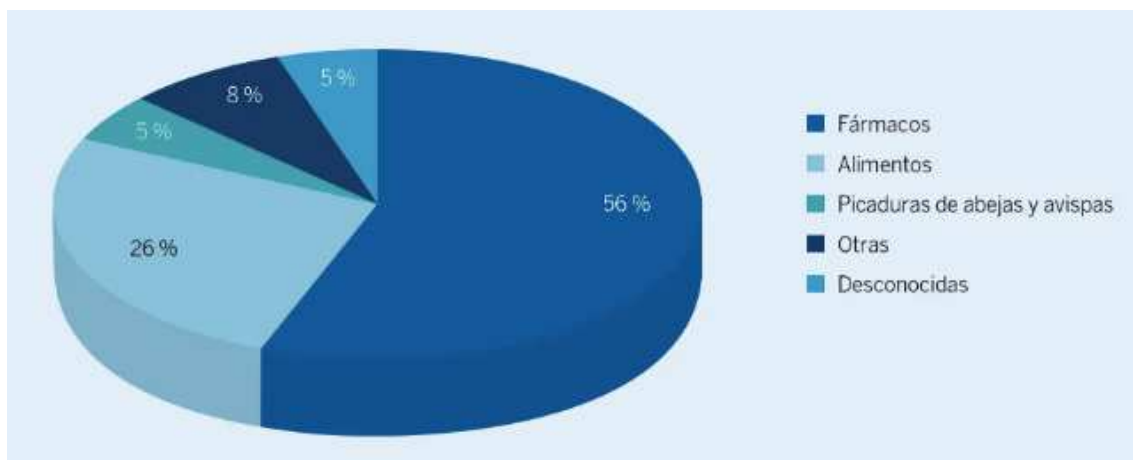


Fig. 2: Causas de anafilaxia en pacientes adultos. Tomada de: Zubeldia JM, et al. El libro de las enfermedades alérgicas. La anafilaxia y el choque anafiláctico.

Los síntomas de la anafilaxia pueden ser muy variados. En general, para que una RHS pueda ser considerada una anafilaxia tiene que afectar a dos o más sistemas del organismo. Los síntomas aparecen rápidamente y la duración puede ser variable, hasta unas horas, dependiendo del tratamiento administrado. En hasta el 20% de los casos puede producirse una reaparición de los síntomas transcurridas 1-72 horas del inicio de los síntomas. Es lo que se denomina anafilaxia bifásica, estas reacciones conllevan una mayor gravedad.<sup>17</sup>

La piel es el órgano más frecuentemente afectado en la anafilaxia, hasta en el 80% de los casos. Sin embargo, hay otras formas de presentación más atípicas que no presentan lesiones cutáneas (hasta un 20%). Pueden verse afectados otros sistemas como el respiratorio, digestivo o vascular, tal como se muestra en la Figura 3.<sup>18</sup>

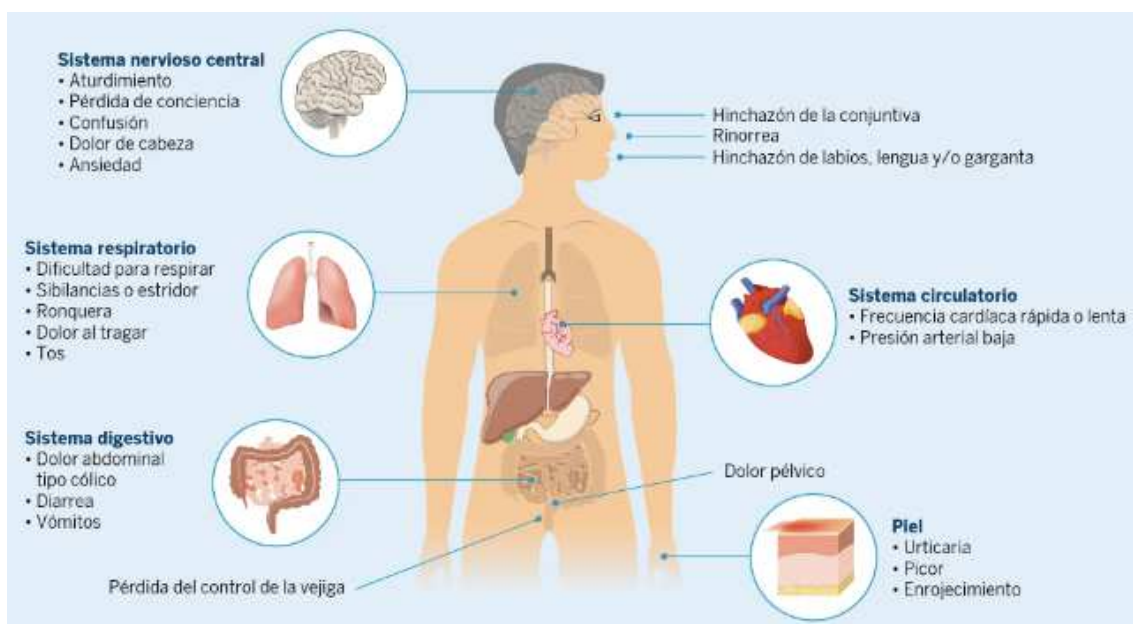


Fig. 3. Signos y síntomas de anafilaxia. Tomada de: Zubeldía JM, et al. El libro de las enfermedades alérgicas. La anafilaxia y el choque anafiláctico. BBVA. 2023<sup>16</sup>

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se sospechará que un paciente presenta una anafilaxia cuando manifieste síntomas de una RHS que afecta a más de un sistema del organismo que se ha instaurado de manera rápida (minutos o pocas horas).<sup>15</sup>

Existen algunas pruebas de laboratorio que pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de anafilaxia, como son la medición de histamina o de triptasa en sangre, siendo esta última la más utilizada en la actualidad.<sup>19</sup>

La triptasa es una endoproteasa presente de forma exclusiva en los mastocitos, de manera que resulta ser un marcador selectivo para identificar la activación de estas células. Además la triptasa tiene una vida media de 2 horas en sangre, con niveles pico en 1-2 horas y volviendo a su nivel basal en circulación periférica a partir de 4-6 horas de la liberación.<sup>20</sup>

Estas dos características hacen que la triptasa sea útil en el diagnóstico a posteriori de anafilaxia. Puesto que la concentración plasmática de triptasa es máxima a los 45 minutos de haberse iniciado la reacción, la extracción de la muestra se recomienda realizarla con tres muestras seriadas, la primera tras la instauración del tratamiento, la segunda a las dos horas del inicio de los síntomas y la tercera a las 24 horas de la reacción para obtener una determinación de triptasa basal. Estas mediciones seriadas aumentarían la sensibilidad y especificidad de la prueba.<sup>21</sup> La concentración normal de triptasa total en suero es inferior a 11,4 mcg/L. Un incremento de la triptasa basal del 20% y al menos 2 mcg/L (triptasa basal x 1,2 + 2), se consideraría sugestivo de anafilaxia.<sup>22</sup>

Con respecto a la histamina, los niveles elevados se correlacionan con la clínica de anafilaxia mejor que la triptasa sérica total. Sin embargo, alcanzan un pico a los 5-10 minutos del comienzo de los síntomas de anafilaxia y disminuyen a los 60 minutos como consecuencia de su rápido metabolismo por las enzimas N-metiltransferasa y la diaminoxidasa, lo que hace prácticamente imposible su utilización en la práctica clínica habitual.<sup>7</sup>

La gravedad de la anafilaxia se relaciona con la rapidez en la progresión de los síntomas, con el tipo de antígeno y la vía de entrada, y con los órganos afectados. En cuanto a los factores relacionados con el paciente que agravan la reacción encontramos la edad avanzada, antecedentes de patología respiratoria (especialmente asma), antecedentes cardiovasculares, tratamiento con IECA o betabloqueantes o mastocitosis.<sup>19</sup>

Un cuadro de anafilaxia siempre se debe considerar como grave. La clasificación más utilizada para la clasificar la gravedad de las reacciones anafilácticas es la propuesta por Brown:

Grado	Severidad	Descripción
1	Leve	Solo piel o tejido subcutáneo
2	Moderado	Respiratorio, cardiovascular o gastrointestinal
3	Grave	Alteración de constantes vitales o síntomas neurológicos

Otra de las clasificaciones que se utilizan actualmente y que completan a la anterior es la propuesta por el grupo del Hospital Ramón y Cajal, utilizada sobre todo en reacciones con quimioterápicos:<sup>23</sup>

I. Leve	II. Moderado	III. Severo	IV. Shock anafiláctico
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eritema</li> <li>- Prurito</li> <li>- Urticaria local/ angioedema</li> <li>- Fiebre &lt;38°C/escalofríos</li> <li>- Leve dolor de espalda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comienzo lento (&gt;15 min)</li> <li>- Urticaria generalizada/ angioedema</li> <li>- Rinitis</li> <li>- Tos irritativa</li> <li>- Disnea (SatO2 &gt;92%)</li> <li>- Opresión faríngea</li> <li>- Nauseas</li> <li>- Dolor abdominal</li> <li>- Intenso dolor de espalda</li> <li>- Fiebre &gt;38°C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comienzo rápido (&lt;15 minutos)</li> <li>- Urticaria generalizada/ angioedema</li> <li>- Rinitis</li> <li>- Tos irritativa y/o manifestaciones de opresión faríngea con disnea y/o disfonía y/o estridor</li> <li>- Sibilancias</li> <li>- Opresión torácica</li> <li>- Vómitos</li> <li>- Diarrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmediato (o rápida progresión)</li> <li>- Hipotensión</li> <li>- Cianosis</li> <li>- Sensación de muerte inminente</li> <li>- Debilidad</li> <li>- Pérdida del control de esfínteres</li> <li>- Paro cardíaco y/o respiratorio</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- SatO2 &lt;92%</li> <li>- Diaforesis</li> <li>- Mareo</li> <li>- Hipertensión</li> </ul>	
--	--	--	--

Una vez diagnosticado una anafilaxia, independientemente de su etiología, se debe iniciar el tratamiento adecuado de la forma más precoz posible. El fármaco de elección siempre será la adrenalina intramuscular.<sup>24</sup>

## Adrenalina

Las acciones de la adrenalina se pueden clasificar de la siguiente manera:<sup>25-26</sup>

1. A través de los receptores  $\alpha_1$  pueden inducir vasoconstricción periférica
2. A través de los receptores  $\beta_1$  pueden aumentar la frecuencia y la fuerza de las contracciones del corazón
3. A través de los receptores  $\beta_2$  pueden revertir la broncoconstricción y reducir la liberación de mediadores inflamatorios
4. Promueve la activación plaquetaria a través de receptores específicos que se encuentran en la superficie de las plaquetas
5. Induce la agregación plaquetaria aumentando la producción tromboxano
6. Mejora la sensibilidad plaquetaria a la adenosinadifosfonato
7. Promueve la unión de plaquetas al fibrinógeno inducida por trombina, por lo que puede agravar la isquemia miocárdica, prolongar el intervalo QT e inducir vasoespasmos coronarios y arritmias.

Los receptores  $\alpha$  y  $\beta_1$  están presentes en las arterias coronarias. La actuación de la adrenalina sobre los receptores  $\alpha$  coronarios puede inducir vasoconstricción, disminuir el flujo sanguíneo coronario y aumentar la demanda de oxígeno del miocardio, empeorando tanto la isquemia como la función miocárdica. En los

receptores  $\beta_1$  provoca aumento de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de las contracciones cardíacas. Por lo tanto, dosis adecuadas de adrenalina intramuscular de 0.01 mg/kg de una solución 1:1000 (1 mg/ml) puede contribuir a espasmos coronarios.<sup>11</sup>

## **ANAFILAXIA CON AFECTACIÓN CARDÍACA PREDOMINANTE**

Durante un proceso de anafilaxia se produce alteración de múltiples órganos, incluyendo afectación cardíaca. Sin embargo, en ocasiones, el corazón es el único órgano diana que se afecta durante una reacción de hipersensibilidad.

Los dos síndromes descritos de afectación cardíaca más reconocidos durante las RHS son el Síndrome de Kounis (SK) y el Miocardiopatía de Takotsubo (MTK).

### **Síndrome de Kounis**

El SK, también denominado angina alérgica o síndrome coronario alérgico, fue descrito por primera vez por Nicholas Kounis y Zavras en el año 1991.<sup>27</sup> Es un síndrome coronario agudo en el contexto de una RHS, que se produce tras la liberación de mediadores endógenos.

Se han definido 4 tipos de Síndrome de Kounis:<sup>28</sup>

- I) Espasmo coronario en pacientes con arterias coronarias normales
- II) Espasmo coronario o ruptura de placa en pacientes con enfermedad arterial coronaria preexistente
- III) Espasmo en paciente portador de stent farmacoactivo, que a su vez se subdivide en: tipo IIIa con trombosis de stent y tipo IIIb con reestenosis de stent



#### IV) Trombosis del by-pass en la arteria coronaria

Los mastocitos están omnipresentes en el tejido cardíaco y se localizan preferentemente en sitios de placas coronarias. Los mastocitos pueden infiltrar áreas de erosión o ruptura de la placa y actuar sobre las células del músculo liso subyacente. La carga de mastocitos cardíacos de pacientes con placas coronarias es hasta 200 veces mayor que en las arterias coronarias de pacientes sanos.<sup>29</sup> El SK tipo I es el más común (72,6%), y el tipo III es el menos frecuente (5.1%).<sup>30</sup>

Este síndrome es más frecuente en hombres con una edad entre 40-70 años, e incluye como factores de riesgo antecedentes de historia previa de alergia, los síndromes de activación mastocitaria, el tabaquismo, la hiperlipemia y la hipertensión arterial.<sup>30</sup>

Las causas más frecuentes de producirse un SK es la alergia a fármacos (los más frecuentes son AINEs y Antibióticos Betalactámicos), contrastes radiológicos, veneno de himenópteros, alimentos o exposiciones ambientales.<sup>31</sup>

La presentación clínica incluye signos y síntomas del cuadro cardíaco isquémico asociado a lo del cuadro de hipersensibilidad. Para el diagnóstico es necesario una clínica compatible, alteraciones agudas en el electrocardiograma (ECG) (elevación del segmento ST es la más frecuente), elevación de enzimas cardíacas (niveles normales de troponina T 0-14 ng/L y del péptido natriurético cerebral (BNP (del inglés, *brain natriuretic peptide*) 0.5-30 pg/ml) y la realización de un cateterismo para diferenciar entre los tipos de SK según la afectación de las arterias coronarias.<sup>30</sup>

El manejo terapéutico consistiría en el tratamiento del cuadro isquémico, así como de la RHS con antihistamínicos, corticoides y adrenalina, aunque el uso de ésta última es controvertido ya que podría agravar el cuadro isquémico.<sup>30</sup>

El pronóstico del SK, y especialmente el tipo I (sin lesión coronaria), suele ser bueno. El shock cardiogénico ocurre en el 2,3%, el paro cardíaco ocurre en el

6.3% y la mortalidad es del 2.9%. Es característica la completa resolución de las alteraciones cardíacas en semanas, pero debemos tener en cuenta que la exposición repetida al alérgeno podría causar de nuevo el cuadro clínico.<sup>32</sup>

## **Miocardopatía de Takotsubo**

El segundo síndrome más conocido es la miocardopatía de Takotsubo (MTK) también conocida como disfunción apical transitoria, discinesia apical transitoria, síndrome de balonamiento apical transitorio, síndrome del corazón roto o miocardopatía por estrés. Es una forma de enfermedad poco frecuente caracterizada por la aparición de una disfunción ventricular independiente de enfermedad coronaria obstructiva, que fue descrita por Dote y cols. Se adjudicó este nombre debido a la similitud entre la imagen cardíaca con una trampa para pulpos muy utilizada en Japón.<sup>33</sup> En algunas ocasiones se produce una MTK inverso, en el que hay una hipercinesia apical con hipoquinesia basal/inferior.

La MTK puede producirse por aminas endógenas (estrés emocional o físico) o exógenas, que van a inducir una hiperactivación de los  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenoreceptores cardíacos, con alteración microvascular coronaria difusa y sobrecarga de calcio intracelular. Estos cambios producen una perturbación en la funcionalidad miocárdica secundaria a un incremento del estrés oxidativo con formación de radicales libres, induciéndose una disfunción del retículo sarcoplásmico de los miocitos y necrosis miocárdica mediada por AMP cíclico.<sup>34</sup>

La presentación clínica típica de la MTK es la aparición brusca de insuficiencia cardíaca congestiva o dolor torácico, con/sin síntomas de hipersensibilidad acompañantes. Para el diagnóstico es necesario una clínica compatible, alteraciones agudas en el ECG (elevación anterolateral del segmento ST es la más frecuente), elevación discreta de troponina T (menor que en SK) y gran elevación de BNP (mayor que en SK).<sup>33</sup> El BNP es un péptido de 32

aminoácidos excretado principalmente en los miocitos ventriculares en respuesta al aumento en la presión de llenado ventricular y estiramiento miocárdico (marcador de insuficiencia cardíaca).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante una prueba de imagen, habitualmente mediante un ecocardiograma, en el que se observa un abultamiento del ápex del ventrículo izquierdo junto con una hipercontractilidad de la base del ventrículo izquierdo. En el cateterismo se confirma que no hay lesión coronaria aguda.<sup>35</sup>

Los Criterios de la Clínica Mayo para el diagnóstico de una MTK fueron los primeros criterios que se introdujeron y los más comúnmente utilizados. Se muestran en la tabla 2:

<b>Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo</b>
Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva y/o ruptura aguda de la placa durante la angiografía coronaria.
Anormalidad transitoria en el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo más allá de un solo territorio de perfusión de la arteria coronaria.
Nuevas anomalías electrocardiográficas y/o elevaciones de las troponinas cardíacas.
Ausencia de miocarditis o feocromocitoma

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Clínica Mayo. Tomada de: Prasad A, et al. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J 2008;155:408-17. <http://doi.org/ccdpjr><sup>35</sup>

Los criterios convencionales proponían la exclusión de estenosis significativa de la arteria coronaria, pero los más recientes aceptan la presencia de enfermedad coronaria previa en pacientes con MTK.

A pesar de que los criterios de diagnóstico convencionales han excluido al feocromocitoma como causa específica de MTK, las características clínicas de la MTK coinciden con las de este tumor.<sup>37</sup>

En la tabla 3 se muestran los criterios actualmente utilizados:

<p><b>Declaración de la Posición del Equipo de Síndrome de Takotsubo de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Las anomalías de motilidad parietal regional transitoria del miocardio ventricular izquierdo o derecho están frecuentemente, pero no siempre, precedidas por un desencadenante de estrés (emocional o físico).</li> <li>2. Las anomalías de motilidad parietal regional generalmente se extienden más allá del territorio de distribución de un vaso epicárdico en particular, y a menudo producen disfunción circunferencial de los segmentos ventriculares involucrados.</li> <li>3. Ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica culpable, incluyendo ruptura de placa aguda, formación de trombo y disección coronaria u otras condiciones patológicas que expliquen el patrón de disfunción ventricular izquierda transitoria observado (por ej. miocardiopatía hipertrófica, miocarditis viral).</li> <li>4. Nuevas alteraciones electrocardiográficas reversibles (elevación o descenso del segmento ST, bloqueo de rama izquierda, inversión de la onda T y/o prolongación del intervalo QTc) durante la fase aguda (3 meses).</li> <li>5. Péptido natriurético sérico (BNP o NT-proBNP) significativamente elevado durante la fase aguda.</li> <li>6. Elevación positiva pero relativamente pequeña de la troponina cardíaca evaluada mediante un ensayo convencional (es decir, disparidad entre el nivel de troponina y la cantidad de miocardio disfuncional).</li> <li>7. Recuperación de la función ventricular sistólica en estudios de imágenes cardíacas durante el seguimiento (3-6 meses).</li> </ol>
<p><b>Consenso Internacional de Expertos (aceptado en 2018)</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes con disfunción ventricular izquierda transitoria (hipocinesia, acinesia o discinesia) que se presenta como balonamiento apical o anomalías de la motilidad parietal medio ventricular, basal o focal. Puede haber presencia de compromiso ventricular derecho. Además de estos patrones de motilidad parietal regional, pueden existir transiciones entre todos los tipos de disfunción. La anomalía de la motilidad parietal regional generalmente se extiende más allá de una única distribución vascular epicárdica; no obstante, pueden existir casos raros donde haya presencia de lesión coronaria en el territorio miocárdico comprendido por la anomalía parietal. Por lo tanto, la enfermedad coronaria no es una contradicción en el síndrome de takotsubo.</li> <li>2. Un desencadenante emocional, físico o combinado puede preceder el evento de síndrome de takotsubo,</li> </ol>

aunque no obligatoriamente.

3. La presencia de alteraciones neurológicas (por ej. hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular/episodio isquémico transitorio, o convulsiones) así como el feocromocitoma no excluyen el diagnóstico de síndrome de takotsubo.

4. Presencia de nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación o descenso del segmento ST, inversión de la onda T o prolongación del intervalo QTc); sin embargo, existen casos raros que no presentan cambios electrocardiográficos.

5. Los niveles de biomarcadores cardíacos (troponina y creatina cinasa) se encuentran moderadamente elevados en la mayoría de los casos; es común un aumento del péptido natriurético cerebral.

6. Los pacientes no presentan evidencia de miocarditis infecciosa.

7. Las mujeres postmenopáusicas son predominantemente afectadas

Tabla 3. Criterios de diagnósticos. Tomada de: AKASHI, YOSHIHIRO J Modificación de los criterios diagnósticos en el síndrome de Takotsubo Revista Argentina de Cardiología, vol. 86, núm. 2, 2018, Marzo-, pp. 81-83 Sociedad Argentina de Cardiología Argentina DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v86.i2.13151> ISSN:0034-7000<sup>37</sup>

Alrededor del 90% de los pacientes son mujeres y más del 90% de éstas son mayores de 50 años.<sup>35</sup>

Hasta un 80% de pacientes con MTK presentan algún grado de insuficiencia cardíaca por alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, desarrollándose shock cardiogénico en un 12.4% de los casos. El aumento del intervalo QT puede favorecer la aparición de arritmias (incluida la Torsade de Pointes). Otras complicaciones descritas que empeoran el pronóstico son la fibrilación ventricular (1.5%), shock cardiogénico (4.2%), bradiarritmias, regurgitación mitral y muerte (0-8%).<sup>38</sup>

El tratamiento de la MTK consiste en el control de la inestabilidad hemodinámica debida a la alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mediante la aplicación de medidas de sostén cardíaco. En algunos casos se precisa la utilización de un balón de contrapulsación intraórtico o medidas de

soporte ventricular. Se puede también utilizar fármacos para el control de la ansiedad, IECAs para reducir la actividad simpática y el tratamiento necesario para las complicaciones descritas previamente. El uso de fármacos inotrópicos y betabloqueantes es controvertido.<sup>39</sup>

El pronóstico de la MTK suele ser bueno, con una resolución rápida completa en 3-4 semanas, aunque hasta un 21.8% presentan complicaciones, que son más frecuentes en el sexo masculino, con una mortalidad del 1-5% (2.5 veces mayor en hombres). Tienen mejor pronóstico las MTK desencadenadas por estrés emocional, y peor pronóstico los casos relacionados con estrés físico, enfermedad neurológica o psiquiátrica aguda, con nivel alto de troponina T, sexo masculino, fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja o edad avanzada.<sup>40</sup>

## **COMPLEJO ATAK**

Cuando se produce una alteración cardiaca con isquemia en el contexto de RHS, es relativamente sencillo realizar el diagnóstico diferencial entre una MTK (que no presenta afectación coronaria) y un SK tipo II o III ( que presenta una obstrucción de la arteria coronaria o una rotura de placa). Sin embargo, es más complicado diferenciar un MTK de un SK tipo I, en el que tampoco hay lesión en el árbol coronario. En la Tabla 2 se especifican las características más importantes de ambas entidades.

Características	S. de Kounis tipo I	S. De Takotsubo
Tipo de Síndrome	Cardiopatía isquémica	Miocardopatía de stress (puede asociarse isquemia)
Sexo	Hombres	Mujeres
Edad	40-70	>50 (Postmenopáusicas)
Desencadenante	Reacción alérgica	Reacción alérgica + Causas físicas + Estrés emocional
Mediador	Aminas endógenas	Aminas endógenas/exógenas
Efecto subyacente	Vasoespasmo	Alteración microvascular coronaria difusa sobrecarga de calcio intracelular
Isquemia miocárdica	Isquemia subendocárdica	Isquemia subepicárdica
Clínica	Afectación miocárdica aguda	Afectación miocárdica aguda
<b>Biomarcadores</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aumento de triptasa</li> <li>✓ Aumento de Troponina T (+++)</li> <li>✓ BNP normal o leve aumento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Puede no haber aumento de triptasa</li> <li>✓ Aumento de Troponina T (+)</li> <li>✓ Aumento de BNP (+++)</li> </ul>
<b>Cateterismo</b>	Normal	Normal (flujo distal disminuido)
<b>ECG</b>	Afectación miocárdica correspondiente a irrigación de una arteria coronaria	Afectación miocárdica <b>no ajustada</b> a una zona coronaria
<b>Ecocardiograma</b>	Normal	Imagen típica. ↓ fracción de eyección
<b>RM</b>	Normal	Imagen típica
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sintomatología alérgica</li> <li>✓ Sintomatología isquémica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Insuficiencia cardiaca + Complicaciones</li> <li>✓ Sintomatología isquémica?</li> <li>✓ Sintomatología alérgica?</li> </ul>
<b>Pronóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Inmediato:</b> Bueno</li> <li>✓ <b>Largo plazo:</b> Bueno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Inmediato:</b> Bueno → Grave (Exitus)</li> <li>✓ <b>Largo Plazo:</b> Bueno</li> </ul>

Tabla 2. Comparación entre SK y MTK

Ambas condiciones son difíciles de diferenciar, por lo que actualmente se les integra en un nuevo proceso clínico denominado Complejo ATAK (Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, Kounis) y sobre esto hecho versará la discusión final del presente trabajo.

## 4. CASO CLÍNICO:

### **Anamnesis y exploración física**

Mujer de 32 años, enfermera del SUMMA de profesión, con antecedentes personales de epigastralgia en tratamiento con omeprazol y alergia a sulfamidas (sin aportar informe de estudio alergológico).

El 15 de agosto de 2021, estando trabajando en el SUMMA, comienza con epigastralgia irradiada en cinturón, similar a su sintomatología digestiva habitual.

El médico del SUMMA administra por vía intravenosa 1 vial de Ranitidina 10 mg/ml, presentando de forma inmediata malestar general, cefalea, urticaria generalizada, dolor centrotorácico opresivo y vómitos. No presentó síntomas respiratorios. La paciente había tolerado previamente de forma repetida ranitidina vía oral en otros episodios de epigastralgia.

Es trasladada al Servicio de Urgencias donde se objetiva tensión arterial (TA) 69/44 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 93 lpm, saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) 84%, frecuencia respiratoria (FR) 24 rpm, palidez cutánea y frialdad acral. A su llegada a urgencias la auscultación cardiopulmonar era normal.

En la analítica destaca leucocitosis con neutrofilia (22880 miles/mm<sup>3</sup>) y elevación de troponina T (27,11 ng/L, positiva >14) y en el ECG a su llegada se objetiva un descenso del ST en cara inferolateral (Fig. 4).



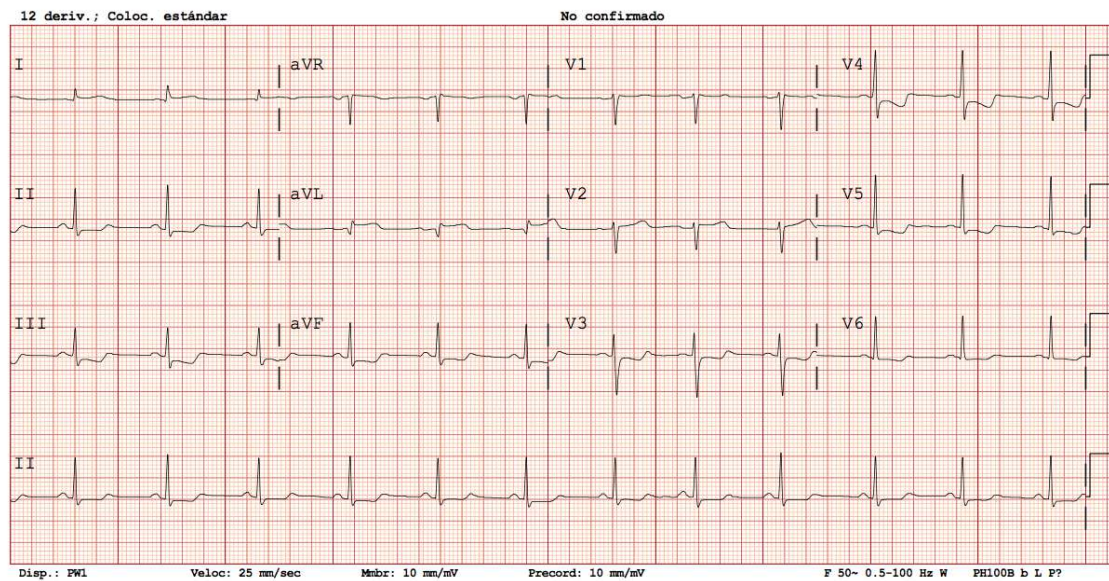


Fig. 4: ECG a su llegada al Servicio de Urgencias

Tras resultado de EKG y de analítica, administran 0,5 cc de adrenalina IM, metilprednisolona 80 mg y paracetamol 1g vía intravenosa y oxigenoterapia con VMK 60%. A los 30 minutos se produce una mejoría de la TA y la SatO<sub>2</sub> pero la paciente persiste con dolor torácico por lo que 30 minutos después, administran una nueva dosis de 0,5 cc de adrenalina IM y 1500 mL de suero salino fisiológico.

Unas horas después de este tratamiento, la paciente presenta un esputo rosado, por lo que realizan una tomografía computerizada (TC) de abdomen y Angio-TC de aorta para descartar un posible sangrado. El TC de abdomen no muestra alteraciones, sin embargo en el Angio-TC de aorta se objetivan extensos infiltrados bilaterales en vidrio deslustrado, sugestivos de hemorragia alveolar difusa o neumonía vírica (Fig. 5).

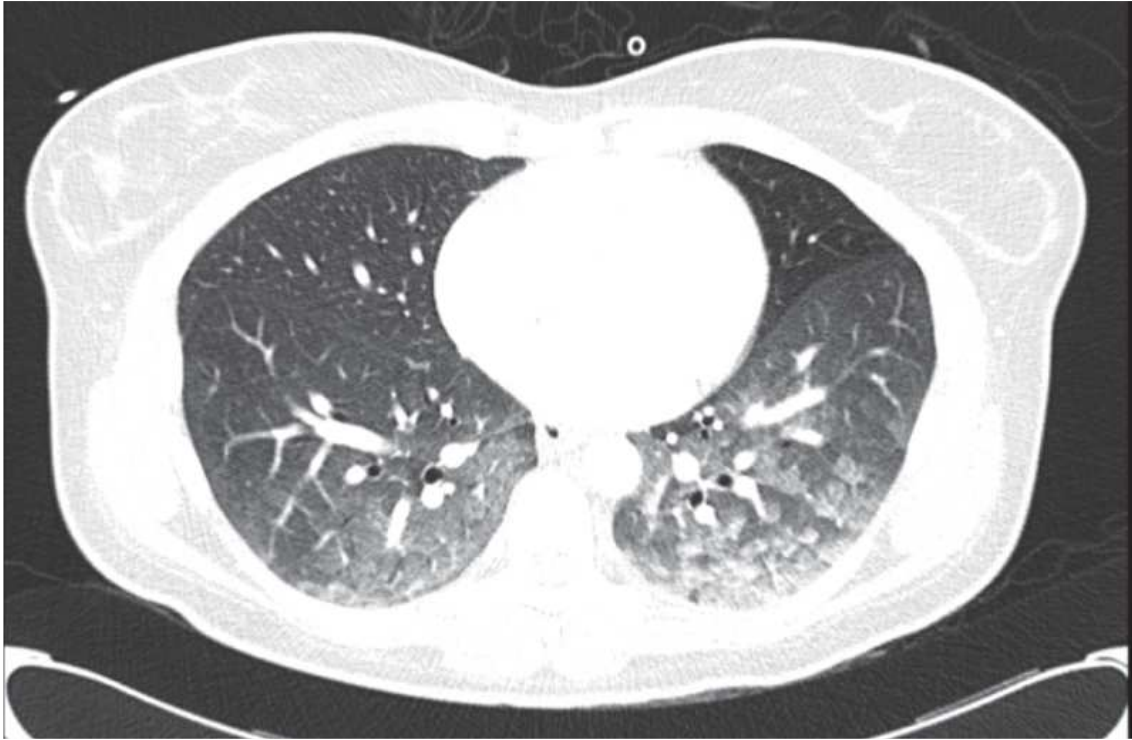


Fig. 5: AngioTAC torácico de la paciente donde se observan extensos infiltrados bilaterales en vidrio deslustrado.

Se realiza una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el virus SARS-CoV2 con resultado negativo. Tras varias horas, aún permaneciendo en la sala de urgencias, la paciente ya no presenta dolor torácico pero comienza con disnea, ortopnea y autoescucha de crepitantes. Se repite el ECG, que ya no presenta alteraciones agudas.

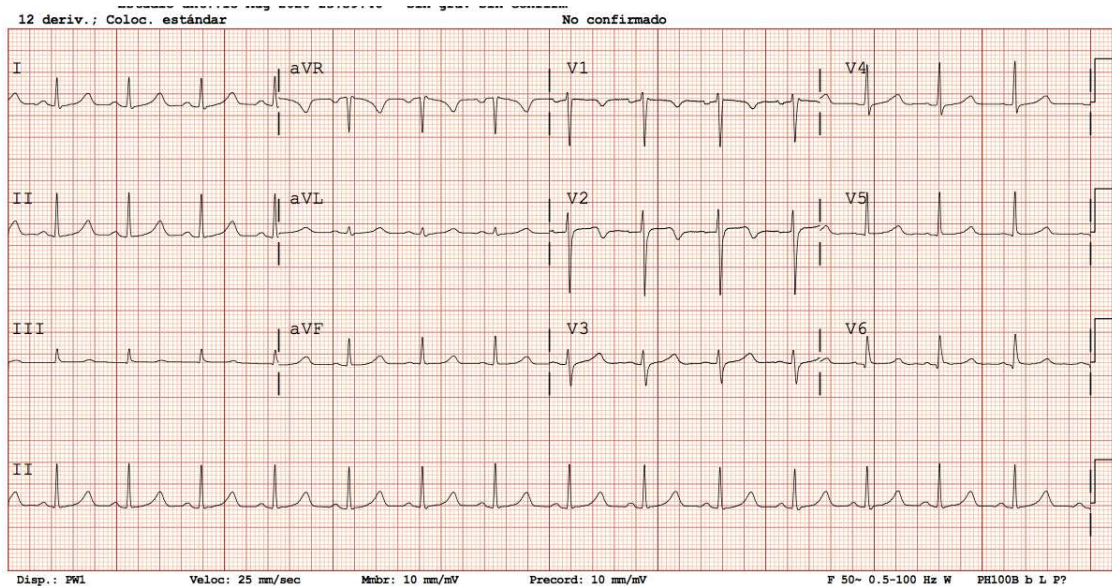


Fig. 6: Electrocardiograma en Servicio de Urgencias tras ceder el dolor torácico

La paciente mantiene intensa disnea con trabajo respiratorio y una auscultación pulmonar con crepitantes bilaterales hasta campos medios. Ante la sospecha de hemorragia alveolar, se ingresa a cargo de Neumología con cobertura antibiótica empírica.

A su llegada a la planta de Neumología, se repite analítica en la que destaca aumento de troponina T con respecto a la previa (340 ng/L), creatinquinasa (CK) 156 U/L y BNP 974 pg/ml, por lo que se realiza un ecocardiograma transtorácico (ETT), visualizándose hipoquinesia del segmento mediobasal de la cara lateral, inferior e inferolateral con ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrófico y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.

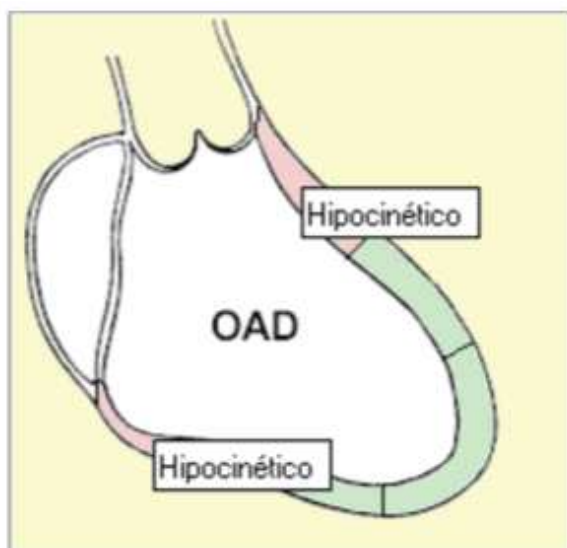


Fig. 7: Representación gráfica de imagen de ETT

Tras el resultado del ETT, se decide ingreso en la Unidad Coronaria y se realiza un cateterismo urgente, en el que se objetivan arterias coronarias sin lesiones y ventrículo izquierdo con aquinesia marcada en la región anterolateral, hipoquinesia inferobasal e hipercontractilidad apical, por lo que finalmente se diagnostica a la paciente de miocardiopatía de estrés (MTK inverso) en contexto de reacción anafiláctica y episodio de insuficiencia cardíaca en contexto de sobrecarga hídrica.

La paciente quedó asintomática en menos de 24 horas. Posteriormente, a los 3 días se le realizó una resonancia magnética cardíaca de control en la que no había alteraciones de la contractilidad por lo que recibió el alta hospitalaria. A los 2 meses se realizó resonancia magnética cardíaca de control y continuaba sin alteraciones de la contractilidad.

### Estudio alergológico

Tras 4 semanas del alta hospitalaria, se realizaron pruebas cutáneas intraepidérmicas con ranitidina (10 mg/ml) con resultado negativo y pruebas intradérmicas con ranitidina a una dilución 1/10 (1 mg/ml) con resultado positivo (8 mm<sup>2</sup>) en lectura inmediata a los 20 minutos (Fig. 8). Las concentraciones se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Academia Europea de Alergia en Inmunología Clínica (EAACI).<sup>41</sup>



Fig. 8: IDR con ranitidina

Se realizaron controles de intradermorreacción con ranitidina a la misma dilución que la usada en la paciente en 5 sujetos sanos con resultado negativo.

La determinación de triptasa basal fue de 4.1  $\mu\text{g/L}$  aunque no disponíamos de la determinación en el momento agudo.

Posteriormente se realizó un test de activación de basófilos (TAB) con concentraciones crecientes de ranitidina (0.06, 0.1, 1, 10 y 100  $\mu\text{g/ml}$ ) en el que no se demostró una degranulación significativa de basófilos (Fig. 9). Se realizó un TAB con un paciente control sin demostrarse degranulación.

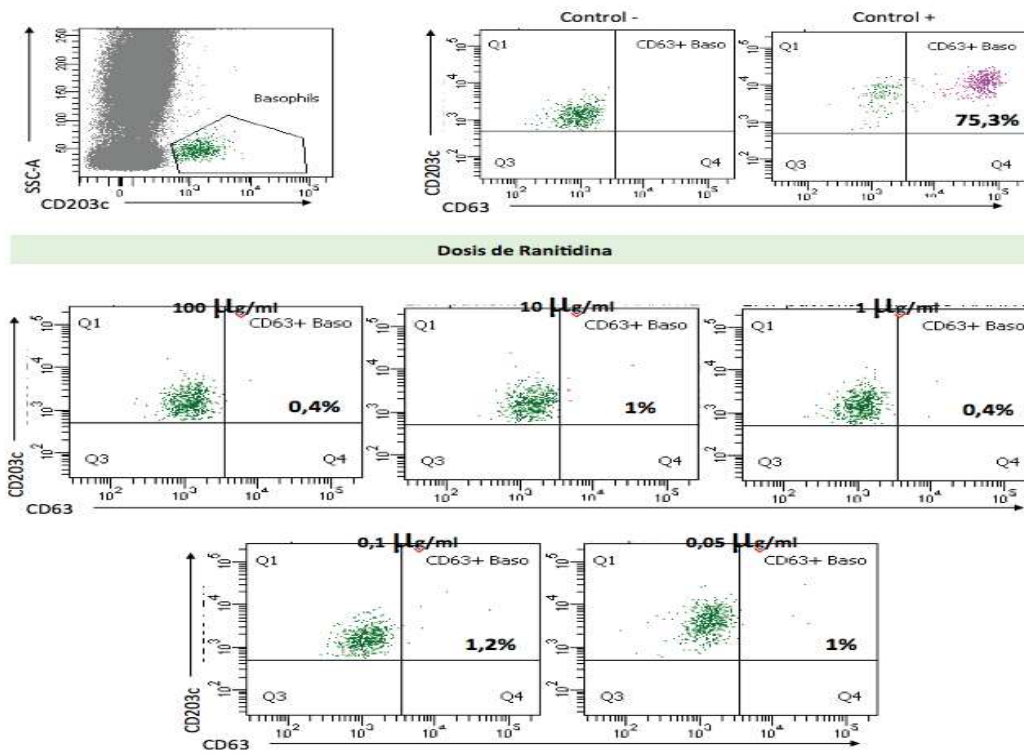


Fig. 9: Análisis del test de activación de basófilos con ranitidina mediante citometría de flujo.

### Juicio clínico

El juicio clínico en nuestra paciente fue el de Complejo ATAK (SK tipo I – MTK inverso) por alergia a ranitidina.

## 5. DISCUSIÓN:

En el caso presentado, la paciente cumplía criterios de SK tipo I (Troponina T 340 ng/mL, ECG con isquemia miocárdica en el territorio de la coronaria descendente anterior y reacción de hipersensibilidad (anafilaxia) por aminas endógenas). Además, cumplía criterios de MTK (BNP 974 pg/mL, ETT con aquinesia inferobasal, administración de amina exógena (adrenalina) y Angio-TC con infiltrados alveolares compatibles con insuficiencia cardíaca). Al cumplir ambos criterios, el diagnóstico de la paciente fue de Complejo ATAK.

Este solapamiento entre síndromes ha sido descrito previamente, pudiendo presentarse varios escenarios diferentes:<sup>42-43</sup>

1. Presencia de un SK de inicio, y tras administración de adrenalina como tratamiento de la hipotensión del SK se desencadena una MTK
2. La liberación de mediadores en una RHS induce ambas entidades a la vez, o uno de los tipos de síndrome deriva en la aparición del otro
3. Parece un tipo de síndrome, pero también cumple criterios del otro.

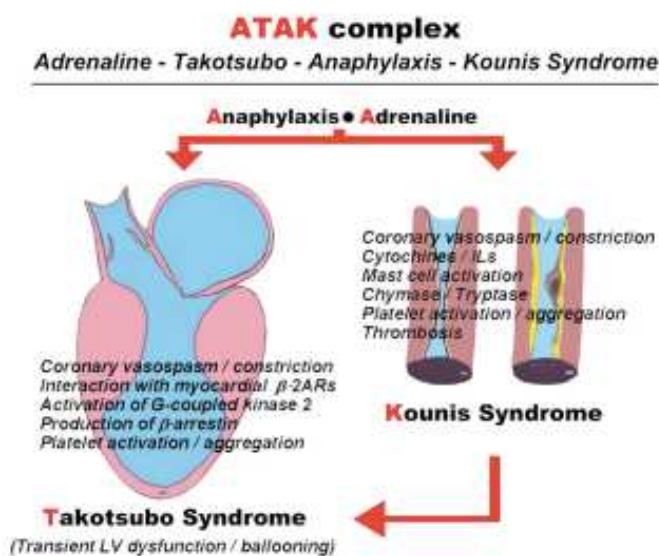


Fig. 10: Tomada de: Kounis NG, et al. Attack the ATAK; A challenging contemporary

complex: Pathophysiologic, therapeutic, and preventive considerations. *Balkan Med J* 2023;40(5):308–11. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-4-96><sup>44</sup>

Ante esta dificultad para diferenciar entre estos síndromes, en 2007 se propuso el término Complejo ATAK (Adrenalina + Takotsubo + Anafilaxia + Kounis) para denominar a aquellos episodios de afectación cardíaca predominante, en los que existe datos de solapamiento entre ambos síndromes, excluyendo los casos en los que claramente se determina la presencia de un SK o una MTK.<sup>45</sup>

El uso de esta terminología se ha generalizado, facilitando la catalogación adecuada de cuadros clínicos complejos.

D. Margonato y cols, publicaron en 2020 un caso de una mujer de 60 años que presentó un complejo ATAK tras la administración de adrenalina intramuscular por shock anafiláctico con la administración de expansores de plasma.<sup>46</sup>

P. L. Minciullo y cols. describen en 2023 un caso de complejo ATAK tras administración de vacuna RNAm COVID19, la paciente de 54 años presentó una MTK junto con elevación del ST sin alteraciones estructurales en las arterias coronarias (SK tipo 1).<sup>47</sup>

R. Vazirani Ballesteros y cols, publican en 2023 un paciente de 50 años que presentó un complejo ATAK (S. Kounis tipo I + M. Takotsubo) tras shock anafiláctico a alérgeno desconocido. Si bien en este caso el EKG con elevación del segmento ST lo realizaron tras la administración de la adrenalina, aunque el paciente presentaba dolor torácico desde el inicio de los síntomas.<sup>48</sup>

E. Alarcon Gallardo y cols, publican en 2023 un paciente de 77 años que presentó un complejo ATAK (S. Kounis tipo I + M. Takotsubo) tras toma de amoxicilina por proceso dental, durante el estudio alergológico el paciente presentó pruebas cutáneas positivas para amoxicilina, bencilpenicilina e imipenem.<sup>42</sup>

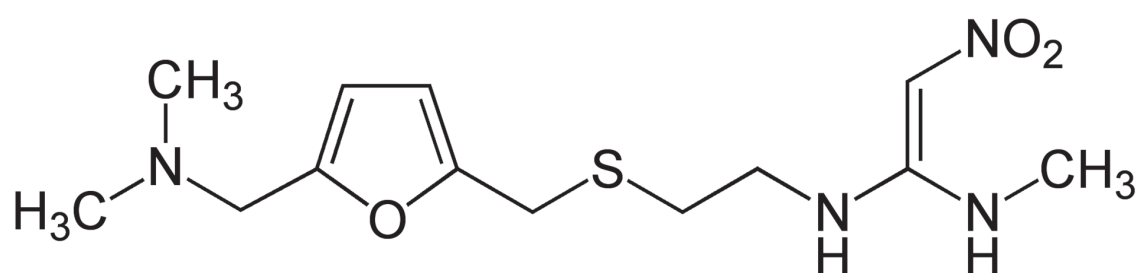
Nuestro caso sería el primer caso de Complejo ATAK por ranitidina, en el que además ha sido confirmada la hipersensibilidad a ranitidina mediante pruebas



cutáneas positivas frente a esta.

## Hipersensibilidad a Ranitidina

La ranitidina es un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, comercializada en 1981 para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y los síndromes hipersecretorios gástricos. La ranitidina actúa inhibiendo competitivamente el receptor H<sub>2</sub> de las células parietales gástricas, inhibiendo así la síntesis de histamina, un potente estimulador de la secreción ácida.



Desde entonces ha sido ampliamente utilizada por su efectividad y baja toxicidad. La incidencia de reacciones adversas a este fármaco es alrededor del 2% y las más frecuentemente descritas son cefalea, fatiga y diarrea. También puede producir reacciones cutáneas inespecíficas, con una incidencia del 0,1-0,6% en los sujetos tratados.<sup>49-51</sup>

Considerando los efectos secundarios de los antagonistas del receptor, únicamente el 0.2-0.7% de los casos notificados eran anafilaxia.<sup>52</sup>

Se han descrito casos de reacción anafiláctica, urticaria o urticaria asociada a edema facial o laringoespasma que obligan a la retirada del tratamiento y que presentan reexposición positiva.<sup>49-50</sup> El mecanismo implicado en su presentación parece ser la elevación de los valores de histamina, mecanismo descrito con la administración de ranitidina intravenosa. Si bien, en Estados Unidos S. Weissman y

cols en 2018 publicaron un caso de un paciente de 34 años que presentó un episodio de anafilaxia con urticaria, dolor torácico y disnea tras administración de ranitidina oral por epigastralgia. En este caso el ECG, la radiografía de tórax y analítica eran normales, a diferencia de en nuestra paciente. En este paciente no le realizaron estudio alergológico, solo le prohibieron la toma de ranitidina en un futuro<sup>53</sup>. En nuestra paciente, las pruebas cutáneas sí resultaron positivas con ranitidina.

V. H. Vyas y Cols publican en 2011 el caso de un paciente de 65 años que sufre un episodio de anafilaxia perioperatoria en el que posteriormente realizan un estudio alergológico y presenta pruebas cutáneas en intradermorreacción positivas para ranitidina, aunque no publicaron a que concentración las realizaron.<sup>54</sup>

Los pacientes con urticaria relacionada con ranitidina pueden presentar reacciones cruzadas de hipersensibilidad con fármacos que comparten en su estructura química un anillo furano, como la nitrofurantoína.<sup>52</sup>

La medición de la triptasa en la fase aguda es muy útil para el diagnóstico de anafilaxia como hemos comentado anteriormente ya que los niveles plasmáticos se correlacionan con la actividad de los mastocitos y la gravedad de la anafilaxia. En el caso de nuestra paciente no le realizaron la extracción en urgencias, si bien, la triptasa basal en nuestra consulta era normal.

Para el estudio alergológico se realizaron pruebas in vivo como fueron las pruebas cutáneas (intraepidérmicas e intradérmicas) con ranitidina a las concentraciones anteriormente nombradas, la prueba intradérmica fue positiva confirmando así la hipersensibilidad a ranitidina en la paciente. El test de exposición controlada se considera el gold standard para el diagnóstico de las RHS a medicamentos. Sin embargo, dada la clínica de gravedad y las pruebas cutáneas positivas, esta prueba está contraindicada.

El test de activación de basófilos (TAB) es un ensayo de laboratorio de citometría de flujo que mide la expresión de marcadores de activación en la superficie de los basófilos sanguíneos. Ha ido ganando importancia en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades alérgicas. Es una técnica útil en el

diagnóstico de RHS a fármacos, se ha demostrado eficaz en antibióticos betalactámicos (Sensibilidad (S) 55%, especificidad (E) 80%), relajantes musculares (S: 90%, E: 96%)<sup>55</sup>, metamizol (S: 42.3% y E: 100%)<sup>56</sup>, quinolonas (S: 41.7-79.2% y E: 88%)<sup>57</sup>, Lysina-Asa (S: 16.7-33.3% y E: 79.2-91.7%), Diclofenaco (S: 16.7-22—2% y E: 100%)<sup>58</sup>, ASA (S: 79% y E: 70%)<sup>59</sup>, medio de contraste (S: 46-61.5% y E: 88-100%)<sup>60</sup>... El resultado del TAB suele correlacionarse con los resultados de los tests cutáneos, pero hay pacientes con test cutáneos negativos y TAB positivos.

En el caso de nuestra paciente presentaba TAB negativo frente a ranitidina y test cutáneos positivos. Nuestros resultados negativos en TAB frente a ranitidina pueden estar justificados. La ranitidina es un inhibidor de los receptores de histamina H2, estos receptores se encuentran en los basófilos. J. Hofman y cols.<sup>61</sup> publican en 1987 un estudio donde ven en pacientes con asma que la cimetidina y la ranitidina a bajas concentraciones inhiben la degranulación de basófilos, pero que a altas concentraciones pueden activarla de forma independiente de la IgE. Por este motivo, en nuestro caso, al estudiar una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE específica a Ranitidina teníamos que trabajar con concentraciones inferiores a 300 ug/mL, ya que con concentraciones superiores a esta cifra se ha visto estimulación de los basófilos independiente de IgE.

Las concentraciones con las que realizamos el TAB se decidieron basándose en un artículo publicado en el que realizaron TAB a una paciente que presentó urticaria y angioedema tras administración de cimetidina intravenosa con prueba intradérmica y TAB positivo. En este artículo refieren que con concentraciones de cimetidina de 0.01 ug/mL-1 ug/mL la expresión de CD203 ya es un 50% menor que el control sin el fármaco.<sup>62</sup>

En el estudio de SY Kim y cols. de 2016, realizan TAB a 19 pacientes alérgicos a diferentes fármacos que habían presentado una anafilaxia, entre estos fármacos incluían cefalosporinas de primera y segunda generación, inhibidores H2 y relajantes musculares. De estos 19 pacientes, 3 habían tenido anafilaxia severa con ranitidina con prick test positivo con ranitidina y resultado de TAB negativo, si bien no especifican que concentraciones utilizaron.<sup>63</sup>

En nuestro caso, realizamos un control en paralelo con un control no alérgico a ranitidina, siendo estos resultados también negativos a todas las concentraciones testadas.

## 6. CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro caso clínico se trata de una enfermedad coronaria aguda en el contexto de un episodio de hipersensibilidad alérgica con síntomas y signos compatibles con SK y MTK. Es el primer caso descrito de complejo ATAK por ranitidina, en el que además se confirmó la alergia a ranitidina mediante pruebas cutáneas. El SK puede ser un posible desencadenante de la MTK y hay que considerarlo cada vez que un paciente acude a urgencias con una enfermedad coronaria aguda tras un episodio alérgico agudo. Estas consideraciones apoyan el concepto de que los dos síndromes pueden considerarse en conjunto como un nuevo escenario denominado Complejo ATAK.

El uso del término “Complejo ATAK” permite etiquetar de forma adecuada los casos de solapamiento entre un SK y MTK, es necesario conocer este síndrome para dilucidar su etiología y fisiopatología e implementar medidas preventivas y terapéuticas adecuadas

El complejo “ATAK” plantea interrogantes clínicos como cuál es el pronóstico a medio y largo plazo de estos pacientes o si existen terapias específicas a largo plazo para evitar las recurrencias. Se necesitan estudios para conocer su etiología y fisiopatología e implementar medidas preventivas y terapéuticas.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf.* 2000;23(6):483–50
2. Cianferoni A. Non-IgE-mediated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(4):1123–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2021.02.012>
3. Mayorga C, Celik G, Rouzair P. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103–34.
4. Demoly P, Castells M. Important questions in drug allergy and hypersensitivity: consensus papers from the 2018 AAAAI/WAO international drug allergy symposium. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40413-018-0224-1>
5. Jakubovic BD, Sanchez-Sanchez S, Hamadi S, Lynch DM, Castells M. Interleukin-6: a novel biomarker for monoclonal antibody and chemotherapy-associated hypersensitivity confirms a cytokine release syndrome phenotype-endotype association. *Allergy.* 2021;76(5):1571–3.
6. Mayorga C, Ariza A, Muñoz-Cano R, Sabato V, Doña I, Torres MJ. Biomarkers of immediate drug hypersensitivity. *Allergy.* 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.15933>
7. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(1 Pt 1):65–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2000.107600>
8. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(3):341–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.126811>
9. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019;74(8):1457–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13765>
10. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World*

- Allergy Organ J. 2020;13(10):100472. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>
11. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013;68(11):1353–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12272>
  12. Michael, Peng M. *Archives of internal medicine*. *Archives of internal medicine*. 2004;164(3):317–9.
  13. Currie M. Crisis management during anaesthesia: anaphylaxis and allergy. *Qual Saf Health Care*. 2005;14(3):e19–e19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/qshc.2002.004465>
  14. Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Múgica García MV. Epidemiology of anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(6):1027–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cea.12418>
  15. Antonella Muraro M, Worm C, Alviani V, Cardona A, Dunngalvin LH, Garvey C, et al. Anaphylaxis Guidelines Group, European Academy of Allergy, Clinical Immunology Food Allergy. *Clinical Immunology Food Allergy*. 2022;77(2):357–77.
  16. Zubeldía JM, Baeza ML, Chivato T, Jauregui I, Senet CJ. *El libro de las enfermedades alérgicas. La anafilaxia y el choque anafiláctico*. BBVA. 2023
  17. Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(1):64–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206\(10\)60861-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60861-7)
  18. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(2):371–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.029>
  19. Ariza A, Torres MJ, Moreno-Aguilar C, Fernández-Santamaría R, Fernández TD. Early biomarkers for severe drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des*. 2019;25(36):3829–39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1381612825666191107105440>
  20. Alter SC, Schwartz LB. Tryptase: an indicator of mast cell-mediated allergic reactions. En: Spector SL, editor. *Provocative Challenge Procedures Background and Methodology*. NY: Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco; 1989. p. 167–83.

21. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estesó O, Garriga T, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):192–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000339749>
22. Valent P, Bonadonna P, Hartmann K, Broesby-Olsen S, Brockow K, Butterfield JH, et al. Why the 20% + 2 tryptase formula is a diagnostic gold standard for severe systemic mast cell activation and mast cell activation syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019;180(1):44–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000501079>
23. Madrigal-Burgaleta R, Bernal-Rubio L, Berges-Gimeno MP, Carpio-Escalona LV, Gehlhaar P, Alvarez-Cuesta E. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):618–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.031>
24. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò K, Brockow M, Rivas F, et al. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy*. 2014;69(8):1026–45.
25. Kounis NG, Koniari I, Tsigkas G, Soufras GD, Plotas P, Davlouros P, et al. Angina following anaphylaxis: Kounis syndrome or adrenaline effect? *Malays Fam Physician*. 2020;15(3):97–8.
26. Francuzik W, Dölle-Bierke S, Knop M, Scherer Hofmeier K, Cichocka-Jarosz E, García BE, et al. Refractory anaphylaxis: Data from the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol*. 2019;10:2482. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02482>
27. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(10):1545–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2016-0010>
28. Giovannini M, Koniari I, Mori F, Barni S, Novembre E, Kounis NG. Kounis syndrome: Towards a new classification. *Int J Cardiol*. 2021;341:13–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.04.018>
29. Ferreira RM, Villela PB, Almeida JCG, Sampaio PPN, Albuquerque FN, Pinheiro FMC, et al. Allergic recurrent coronary stent thrombosis: A mini-review



- of Kounis syndrome. *Cardiovasc Revasc Med*. 2018;19(7 Pt B):890–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carrev.2018.03.001>
30. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;232:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.124>
  31. Vargas FJ, Mendoza J, Sánchez-Calderón P. Shock cardiogénico secundario a síndrome de Kounis tipo II inducido por metamizol. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:1134–42.
  32. Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J*. 1996;17(7):1015–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014996>
  33. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. Takotsubo cardiomyopathy: A brief review. *J Med Life*. 2020;13(1):3–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.25122/jml-2018-0067>
  34. Matta AG, Carrié D. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and principles of management of takotsubo cardiomyopathy: A review. *Med Sci Monit*. 2023;29:e939020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.939020>
  35. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J*. 2018;39(22):2032–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy076>
  36. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17. <http://doi.org/ccdpjr>
  37. AKASHI, YOSHIHIRO J Modificación de los criterios diagnósticos en el síndrome de Takotsubo *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 86, núm. 2, 2018, Marzo-, pp. 81-83 Sociedad Argentina de Cardiología Argentina DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v86.i2.13151> ISSN:0034-7000
  38. Sealove BA, Tiyyagura S, Fuster V. Takotsubo cardiomyopathy. *J Gen Intern Med*. 2008;23(11):1904–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-008-0744-4>

39. Yayahd K, Belle L. Management of Takotsubo cardiomyopathy in non-academic hospitals in France: The observational French syndromes of takotsubo (OFSETT) study. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:4–12.
40. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, et al. Long-term prognosis of patients with takotsubo syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(8):874–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.016>
41. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2002;57(1):45–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.13027.x>
42. Alarcón Gallardo E, Escudero Apesteguía R, Sanz Bescós C. ATAK complex due to amoxicillin. A case report. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;34(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18176/jiaci.0921>
43. Badami KG. Transfusion double whammy? Adrenaline-takotsubo-anaphylaxis-Kounis complex post transfusion? *Vox Sang.* 2022;117:862–5.
44. Kounis NG, Mplani V, Gregorio C de, Koniari I. Attack the ATAK; A challenging contemporary complex: Pathophysiologic, therapeutic, and preventive considerations. *Balkan Med J.* 2023;40(5):308–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-4-96>
45. Soufras GD, Kounis NG. Adrenaline administration for anaphylaxis and the risk of takotsubo and Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):281–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.075>
46. Margonato D, Abete R, Giovine D, Delfino G, Grillo P, Mazzetti M, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with Kounis syndrome: A clinical case of the "ATAK complex". *J Cardiol Cases.* 2019;20(2):52–6.
47. Minciullo PL, Amato G, Vita F, Pioggia G, Gangemi S. ATAK Complex (Adrenaline, Takotsubo, Anaphylaxis, and Kounis Hypersensitivity-Associated Coronary Syndrome) after COVID-19 Vaccination and Review of the Literature. *Vaccines (Basel).* 2023;11.
48. Ballesteros RV, Polo JCG, Olmos C, Vilacosta I. Kounis and takotsubo, two syndromes bound by adrenaline: The "ATAK" complex. *Case Rep Cardiol.* 2023;2023:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2023/7706104>
49. Vial T, Goubier C, Bergeret A, Cabrera F, Evreux JC, Descotes J. Side ef-

- fects of ranitidine. *Drug Saf.* 1991;6(2):94–117. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2165/00002018-199106020-00002>
50. Wormsley KG. Safety profile of ranitidine. A review. *Drugs.* 1993;46(6):976–85.
51. Lázaro M, Compaired JA, De La Hoz B, Igea JM, Marcos C, Dávila I, et al. Anaphylactic reaction to ranitidine. *Allergy.* 1993;48(5):385–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1993.tb02412.x>
52. Demirkan K, Bozkurt B, Karakaya G, Kalyoncu AF. Anaphylactic reaction to drugs commonly used for gastrointestinal system diseases: 3 case reports and review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16(3):203–9.
53. Weissman S, Siu M, Ferm S, Hassan A. Common antacid medication—ranitidine causing a rare serious adverse effect. *Cureus.* 2018; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.3578>
54. Khatavkar S, Vyas V, Mohite S, Jagtap S. Ranitidine anaphylaxis: A rare occurrence. *Indian J Anaesth.* 2011;55(4):425. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5049.84826>
55. Santos AF, Alpan O, Hoffmann H-J. Basophil activation test: Mechanisms and considerations for use in clinical trials and clinical practice. *Allergy.* 2021;76(8):2420–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.14747>
56. Sanz M. L., García M.C., Caballero M.R., Diéguez I., Gamboa P.M. Basophil activation test in the diagnosis of allergy to medicines. *An. sis. sanit. Navar.* 2003; 26 (Supl. 2): 39-47.
57. Aranda A, Mayorga C, Ariza A, Dona I, Rosado A, Blanca-Lopez N, et al. In vitro evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy.* 2011;66(2):247-54. <http://doi.org/d4cpnw>.
58. Bavbek S, Ikinçiogullari A, Dursun AB, Guloglu D, Arikan M, Elhan AH, et al. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(3):261-70. <http://doi.org/cg73hv>.
59. Korosec P, Mavsar N, Bajrovic N, Silar M, Mrhar A, Kosnik M. Basophil responsiveness and clinical picture of acetylsalicylic acid intolerance. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(3):257-62. <http://doi.org/bw3hvg>.

60. Pinnobphun P, Buranapraditkun S, Kampitak T, Hirankarn N, Klaewsongkram J. The diagnostic value of basophil activation test in patients with an immediate hypersensitivity reaction to radiocontrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(5):387-93. <http://doi.org/ctd2sg>.
61. Hofman J, Michalska I, Kuczevska B, Chyrek-Borowska S. The influence of Cimetidine and Ranitidine on basophil histamine release and bronchial reactivity in asthmatic patients. *Agents and Actions.* 1987;20(3-4):317-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/bf02074701>
62. Cho HJ, Yoo HS, Park SY, Yang EM, Yoon MG, Park HS, et al. A case of cimetidine-induced immediate hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22(3):216-8.
63. Kim SY, Kim J-H, Jang Y-S, Choi J-H, Park S, Hwang YI, et al. The basophil activation test is safe and useful for confirming drug-induced anaphylaxis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(6):541. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4168/aair.2016.8.6.541>