



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
www.sba.com.br



## INFORMACIONES CLÍNICAS

# Fármacos que Pueden Provocar Síndrome de Kounis

Maria Catarina Luís Rodrigues<sup>a,\*</sup>, Daniela Coelho<sup>b</sup>, Cristina Granja<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Anestesiología, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

<sup>b</sup> Departamento de Cuidados Intensivos, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Artículo recibido el 21 de febrero de 2013; aceptado el 1° de abril de 2013

### DESCRIPTORES

Antiinflamatorios no  
Esteroides;  
COMPLICACIONES,  
Alergia;  
Diclofenaco;  
DROGAS;  
Síndrome Coronario  
Agudo

### Resumen

El Síndrome de Kounis (SK) es el surgimiento simultáneo de síndromes coronarios agudos (SCA) con reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. En la literatura han sido reportados varios casos asociados con fármacos, picadas de insecto, alimentos, exposiciones ambientales y enfermedades médicas. Ese síndrome se encuentra en la práctica médica diaria con más frecuencia de lo que se cree. Por eso, su descubrimiento podrá contribuir a la mejoría en los fallos de diagnóstico. Presentamos un caso clínico del Síndrome de Kounis secundario a la ingestión de diclofenaco.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

## Introducción

En 1991, Kounis y Zavras describieron por primera vez el “síndrome de la angina alérgica” y el “infarto del miocardio alérgico”, actualmente conocido como el Síndrome de Kounis (SK).<sup>1</sup>

El SK corresponde al surgimiento de un síndrome coronario agudo (SCA) asociado a situaciones clínicas que cursan con la activación de los mastocitos, como ocurre en las reacciones alérgicas, de hipersensibilidad, anafilácticas o anafilactoides. Se cree que el mecanismo fisiopatológico involucrado incluya la activación mastocitaria con la liberación de mediadores inflamatorios inductores de vasoespasmo coronario y /o la ruptura de la placa ateromatosa.<sup>2</sup>

En la literatura se ha venido observando un crescendo en el número de casos reportados y asociados con la patología médica, exposiciones ambientales y varios fármacos.<sup>2,3</sup> Muchos autores creen que no se trata de un síndrome raro, sino poco reportado.<sup>4</sup>

Presentamos un caso clínico de SK asociado con una reacción alérgica a un antiinflamatorio no esteroide (AINE).

## Caso clínico

Enfermo del sexo masculino, obeso, de 62 años, con antecedentes personales de asma brónquica, llega a Urgencias de nuestro hospital posteriormente a un episodio de síncope. A su llegada, estaba confuso, quejándose de dolor precordial,

\*Autor para correspondencia. Hospital Pedro Hispano, ULS Matosinhos, Rua Dr. Eduardo Torres, Matosinhos, Portugal.

E-mail: mcatluis@hotmail.com (M.C.L. Rodrigues)

2255-4963/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjanes.2013.04.008>

diaforético, con *rash* cutáneo generalizado, frecuencia cardíaca de 100 lpm, SpO<sub>2</sub> 96% (FiO<sub>2</sub> 60%) e hipotenso (78/34 mm Hg). A la auscultación pulmonar, presentó un prolongamiento del tiempo de espiración y sibilancia difusa.

En el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones se constató una elevación del segmento ST en las derivaciones inferiores. Se le medicó con metoclopramida 10 mg ev, morfina y aspirina 500 mg ev. Por hipotensión refractaria, se inició la perfusión de dopamina. El estudio analítico arrojó una elevación de los marcadores de necrosis del miocardio (Tpl: 0,8 ng.mL<sup>-1</sup> y CKMB: 7,7 ng.mL<sup>-1</sup>).

Bajo ese contexto se le sometió al cateterismo cardíaco, no siendo observadas lesiones coronarias o alteraciones en la contractilidad cardíaca.

Por el estado de confusión que presentaba a la hora de su llegada, la recopilación de la historia clínica solo se pudo hacer una hora después del evento inicial revelando ingestión de AINE (diclofenaco 75 mg) por dolor en el hombro diez minutos antes del episodio de síncope, seguido de prurito palmoplantar, vómitos, sudoración, palpitaciones y dolor precordial.

El historial personal médico reveló atopía, episodios frecuentes de rinoconjuntivitis alérgica, alergias alimentares (nueces) y asma brónquica. Al sospechar de una reacción alérgica se le medicó con hidrocortisona 200 mg ev y ranitidina 50 mg ev y se le admitió en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

En las primeras horas de su admisión, se verificó una rápida normalización del ECG, mejoría analítica (Tpl: 0,05 ng.mL<sup>-1</sup>; CKMB: 1,2 ng.mL<sup>-1</sup>) y sintomática. Se le hizo el ecocardiograma, sin alteraciones en la motilidad cardíaca u otras. Tuvo alta de la UCI a las primeras 24 horas de su llegada.

Se recogieron niveles de triptasa (7,9 µg.L<sup>-1</sup>), de inmunoglobulina E (IgE) y complemento que dieron normales. Los test intradérmicos provocativos, a pesar de haberse discutido, no fueron hechos por cuestiones de seguridad.

## Discusión

El SK posee dos variantes descritas.<sup>5</sup> En el tipo I se incluyen pacientes con arterias coronarias normales, cuyo evento alérgico induce a un vasoespasma coronario. En el tipo II se incluyen pacientes con enfermedad ateromatosa coronaria preexistente, cuyo evento alérgico agudo genera erosión/ruptura de la placa y por ende el consecuente infarto agudo de miocardio (IAM). El caso clínico descrito aquí se clasifica como variante tipo I.

La existencia de mastocitos en el tejido cardíaco<sup>6,7</sup> y la posterior desgranulación durante una reacción anafiláctica o anafilactoide con la liberación de mediadores inflamatorios, parecen ser el mecanismo primario. Esa activación-desgranulación puede ocurrir por varios mecanismos, incluyendo la vía IgE, por factores liberadores de histamina derivados de los macrófagos y linfocitos T o por medio de anafilatoxinas por el sistema de activación de complemento.<sup>8-11</sup> Los mediadores liberados incluyen triptasa, quimasa, histamina, factor activador de plaquetas y citocinas, entre otros, como también prostaglandinas y síntesis de leucotrienos.<sup>2</sup> Esos mediadores demostraron ser capaces de provocar vasoespasma coronario y/o EAM en varios estudios clínicos y experimentales.<sup>12,13</sup>

El SK ha sido asociado con varias condiciones médicas (asma brónquica, urticaria, alergias alimentarias), exposiciones ambientales (picada de víbora, avispa, abeja) y una gran variedad de fármacos, usados como rutina en la práctica clínica, como antibióticos, analgésicos, antitumorales, productos de contraste, corticoides, anestésicos intravenosos y AINE's, entre otros.<sup>5</sup> Recientemente han sido reportados casos de SK asociados con la administración de rocuronio<sup>14</sup> y cisatracurio<sup>15</sup> durante la inducción anestésica. A pesar de que el cisatracurio tiene un menor potencial alergénico que el atracurio, no induce a la liberación de histamina y posee efectos cardiovasculares en dosis ocho veces superiores a su ED95 (0,4 mg.kg<sup>-1</sup>), existen relatos de reacciones anafilácticas severas con ese fármaco. El caso clínico reportado por Ya-Ling Yang y col.<sup>15</sup> demuestra que el cisatracurio puede ser el agente causal de reacciones anafilácticas y de SK y revela incluso la posibilidad de que existan reacciones cruzadas entre los relajantes musculares.

Es difícil aislar un agente causal en una reacción anafiláctica durante el procedimiento anestésico, dada la variedad de fármacos potencialmente alergénicos administrados en un corto tiempo, especialmente durante el período de inducción. Los test cutáneos podrán ser útiles en la identificación del agente implicado.

En el caso clínico descrito, el diagnóstico de SK se apoya en varios factores: antecedentes personales de atopía, asma brónquica y alergias alimentarias, factores de riesgo conocidos para el desarrollo de reacciones anafilácticas; el intervalo de tiempo transcurrido entre la ingestión del fármaco (los AINEs son fármacos a menudo involucrados en las reacciones anafilácticas) y el apareamiento de signos y síntomas de anafilaxia (participación de la piel, del sistema gastrointestinal y respiratorio, hipotensión severa culminando en síncope)<sup>16</sup> e involucración cardíaca. A pesar de los quejidos de dolor precordial, de la elevación del segmento ST en el ECG y de la elevación de los marcadores de necrosis del miocardio, la ausencia de lesiones coronarias en el cateterismo cardíaco favorece la hipótesis de vasoespasma coronario.

La intolerancia a los AINEs aparenta ser no IgE mediada y ocurre a causa de la excesiva producción de leucotrienos y de la liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo la histamina y la triptasa, por los mastocitos y eosinófilos.<sup>17</sup>

Las reacciones parecen ser específicas al fármaco, no ocurrieron reacciones cruzadas con AINEs que no fuesen estructuralmente similares.

El diagnóstico de anafilaxia es clínico y la confirmación analítica no debe atrasar el tratamiento inmediato.

Los niveles elevados de histamina y triptasa favorecen el diagnóstico de una reacción alérgica, sin embargo su uso es poco práctico en la rutina médica diaria, a causa de los tiempos de semivida cortos que permanecen elevados al máximo 10 minutos en el caso de la histamina y 90 minutos para la triptasa.<sup>18</sup> Los niveles de triptasa en el caso clínico eran normales, pero la recogida se hizo varias horas después del evento inicial, por la hipótesis diagnóstica tardía de reacción alérgica. Un resultado negativo para la triptasa, sin embargo, no excluye el diagnóstico de anafilaxia.

El tratamiento del SK puede ser un reto extraordinario, envolviendo el tratamiento simultáneo de una SCA y de una reacción alérgica y los fármacos generalmente usados pueden agravar la reacción alérgica o la función cardíaca.

Cevik y col.<sup>19</sup> proponen un conjunto de recomendaciones para el tratamiento del SK a partir de datos disponibles de los casos reportados.

- 1) La aspirina puede agravar la reacción alérgica por medio de la producción excesiva de leucotrienos, por eso todavía no es un consenso su uso en el SK.
- 2) Los nitratos pueden cursar con hipotensión y taquicardia y agravar la reacción alérgica, sin embargo aparentan ser seguros, siempre que no sean administrados a los enfermos hipotensos.
- 3) Los bloqueantes-beta pueden agravar el vasoespasmos a causa de los efectos alfa-adrenérgicos sin oposición, como también bloquear los efectos benéficos de la adrenalina.
- 4) El vasoespasmos coronario generalmente responde a los bloqueantes de los canales de calcio, por eso deben ser considerados los fármacos antiisquémicos de elección en enfermos con SK.
- 5) La morfina y la petidina pueden inducir a la desgranulación de los mastocitos con el agravamiento del evento alérgico. El fentanilo y sus derivados, al exhibir una menor activación de los mastocitos, podrán ser fármacos más apropiados en la necesidad del uso de opioides para el control del dolor coronario.
- 6) Los corticosteroides desempeñan un papel fundamental en el tratamiento de las reacciones alérgicas y pueden prevenir su recurrencia. Un metaanálisis referente al uso de corticosteroides en el tratamiento de EAM reportó seguridad y un aparente beneficio en la mortalidad. Su uso parece ser seguro e indicado.
- 7) La adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia, pero en el caso de la SK los riesgos parecen suplantar los beneficios. La adrenalina puede agravar la isquemia e inducir al vasoespasmos coronario y a las arritmias. La mayor parte de las formulaciones contienen sulfitos preservativos que por sí solo pueden causar reacciones anafilácticas. Todavía no se ha llegado a un consenso sobre su uso en el SK.
- 8) Estabilizadores de membrana de los mastocitos pueden ser usados.

Se hacen necesarios estudios prospectivos para el establecimiento de directrices definitivas del tratamiento de la SK.

La involucración cardíaca durante una reacción anafiláctica, se conoce y un número in crescendo de casos ha sido reportado en la literatura. A pesar de que el mecanismo exacto de la SK todavía no sea completamente comprendido, el SK debe ser una hipótesis diagnóstica a ser tenida en cuenta cuando nos deparamos con enfermos sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, y que se presentan con un SCA, especialmente cuando vienen seguidos de una sintomatología anafiláctica y de un historial de exposición reciente a un alérgico potencial.

El tratamiento de esos enfermos puede ser un reto y desdichadamente todavía no existen directrices para su implementación.<sup>19</sup>

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. Kounis NG, Zavras GM - Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45:121-128.
2. Kounis NG - Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol.* 2006;7(110):7-14.
3. Mazarakis A, Koutsojannis CM, Kounis NG, Alexopoulos D - Cefuroxime-induced coronary artery spasm manifesting as Kounis syndrome. *Acta Cardiol.* 2005;60:341-345.
4. Kumar A, Berko N, Gothwal R, Tamarin F, Jesmajian S - Kounis syndrome secondary to ibuprofen use. *Int J Cardiol.* 2009;137:39-40.
5. Nikolaidis LA, Kounis NG, Grandman AH - Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. *Can J Cardiol.* 2002;18:508-11.
6. Galli SJ, Nakae S, Tsai M - Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2005;6:135-142.
7. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldeston MA et al. - Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:749-786.
8. Ishizaka T, Ishizaka K - Activation of mast cells for mediator release through IgE receptors. *Prog Allergy.* 1984;34:188-235.
9. Liu MC, Proud D, Lichtenstein LM et al. - Human lung macrophage-derived histamine-releasing activity is due to IgE-dependent factors. *J Immunol.* 1986;136:2588-2595.
10. Sedgwick JD, Holt PG, Tunner KJ - Production of a histamine-releasing lymphokine by antigen- or mitogen-stimulated human peripheral T cells. *Clin Exp Immunol.* 1981;45:409-418.
11. Metcalfe DD, Kaliner M, Donton MA - The mast cell. *Crit Rev Immunol.* 1981;3:23-74.
12. Genovese A, Spadaro G - Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy.* 1997;52(suppl 34):67-78.
13. Christian EP, Udem BJ, Weinreich D - Endogenous histamine excites neurones in guinea-pig superior cervical ganglion in vitro. *J Physiol.* 1989;409:297-312.
14. Fagley R, Woodbury A, Visuara A, Wall M - Rocuronium-induced coronary vasospasm - "Kounis syndrome". *Int J Cardiol.* 2009;137:e29-e32
15. Yang YL, Huang HW, Yip HK, Jawan B, Tseng CC, Lu HF - Acute coronary syndrome in cisatracurium-induced anaphylactic shock: Kounis Syndrome. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2008;46(4):184-186.
16. Brown AFT - Current management of anaphylaxis - review article. *Emergencias.* 2009;21:213-223.
17. Schwartz B, Daulat S, Kuiper J - The Kounis-Zavras syndrome with the Samter-Beer triad. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2011;24(2):107-109.
18. Kounis NG - Serum tryptase levels and Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;14:407-408.
19. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):223-226.