

## Síndrome de Kounis como manifestación de anafilaxia

### Kounis Syndrome as a manifestation of anaphylaxis

Javier Orozco Chinome<sup>1</sup>, Yelson Picón Jaimes<sup>2</sup>, Leec Ortega Uribe<sup>3</sup>

#### Resumen

**Introducción:** el síndrome de Kounis corresponde a la isquemia miocárdica aguda relacionada con la liberación de mediadores inflamatorios que llevan a vasoespasmo coronario y/o complicación de una placa ateromatosa durante una reacción alérgica. La incidencia de eventos coronarios en procesos alérgicos en Estados Unidos es de 8 casos por 100000 habitantes por año. **Métodos:** describimos el caso de una mujer que desarrolla síndrome de Kounis, posterior a múltiples picaduras de abeja, recibiendo manejo en una unidad de cuidado intensivo de una institución de salud de Colombia. La paciente presentó un síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, con arteriografía coronaria en la cual se evidenció ausencia de lesiones vasculares o vasoespasmo, con presencia de un trombo flotante en la arteria descendente anterior, sin evidencia de enfermedad aterosclerótica. **Resultados:** el síndrome de Kounis es frecuente en los pacientes con anafilaxia, sin embargo, se informa poco en la literatura, debido a la falta de sospecha diagnóstica y al poco reconocimiento clínico. Los síntomas de este síndrome pueden ser típicos como el dolor torácico opresivo de gran intensidad irradiado a miembro superior izquierdo o a cuello, o atípicos como disnea, náuseas o palpitaciones, los cuales pueden confundirse con las manifestaciones del proceso anafiláctico. **Conclusiones:** en la actualidad no existen guías para el tratamiento del síndrome y depende de la forma de presentación, comorbilidades y disponibilidad de un grupo médico interdisciplinario, que incluya monitoria y vigilancia en una unidad de cuidado intensivo.

**Palabras clave:** síndrome de Kounis; anafilaxia; infarto; abejas; ponzoñas; histamina.

#### Abstract

**Introduction:** Kounis syndrome refers to the myocardial ischemia which results from the release of inflammatory-provoking mediators during an allergic reaction thereby causing coronary vasospasm and/or complication brought on by atheromatous plaque. The incidence of coronary disease induced by allergies in the United States is 8 cases per 100000 inhabitants per year. **Methods:** we cite the case of a woman who developed Kounis syndrome after receiving multiple bee stings. She was treated in the intensive care unit of a Colombian health institution. The patient presented with acute myocardial infarction with ST-segment elevation, and with no presence of vascular lesions or vasospasm during the coronary arteriography. It was further noted that there was a floating thrombus in the anterior descending artery without evidence of atherosclerotic disease. **Results:** Kounis syndrome is frequent in patients with anaphylaxis, however, only a few cases are reported in studies due to the lack of diagnostic suspicion and little clinical recognition. Symptoms suggesting this syndrome may be typical, such as oppressive chest pain which radiates to the upper left limb or neck, or atypical such as dyspnea, nausea, or palpitations which may be confused with the manifestations of the anaphylactic process. **Conclusions:** currently there are no directives for the treatment of the syndrome. It depends upon the manner of presentation, comorbidities, and the availability of an interdisciplinary medical group. It requires monitoring and surveillance in an intensive care unit.

**Keywords:** Kounis syndrome; anaphylaxis; infarction; bees; venoms; histamine.

Fecha de envío: 03 de diciembre de 2018 - Fecha de aprobación: 25 de junio de 2019

#### Introducción

El síndrome de Kounis (SK), también conocido como "síndrome de angina alérgica", fue caracterizado por primera vez en 1991 por el

cardiólogo griego Nicholas Kounis, quien describió la importancia de la histamina liberada en las reacciones alérgicas, sobre los

(1) Departamento de Urgencias. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

(2) Atención Prehospitalaria. Empresa de medicina integral, Bogotá Colombia.

(3) Unidad de terapia intensiva. Clínica Chicamocha, Bucaramanga, Colombia.

Autor de correspondencia: [ypicon@unab.edu.co](mailto:ypicon@unab.edu.co)



receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> presentes en las cuatro cámaras cardíacas y las arterias coronarias, generando vasoespasmo, especialmente en pacientes con coronariopatías (Kounis & Zayras, 1991; Kounis, 2016).

En 1995, algunos autores mencionaron que aun en las reacciones alérgicas no complicadas las placas ateromatosas presentes en las arterias coronarias se pueden erosionar, ya que los precursores de los mastocitos circulantes penetran las uniones abiertas entre las células endoteliales que recubren estas placas. En 1998 el cardiólogo estadounidense Eugene Braunwald clasificó la angina alérgica en un subgrupo de lesiones dinámicas de oclusión coronaria afirmando que mediadores inflamatorios como la histamina o los leucotrienos actúan sobre el músculo liso vascular induciendo angina vasoespástica (Kounis, 2016). Fue en 2015, cuando Lippi y sus colaboradores encontraron que en los pacientes con anafilaxia, angioedema y urticaria los niveles de troponina I aumentan significativamente, constituyendo así lesiones miocárdicas (Lippi *et al.*, 2015). Finalmente, la relación entre trombosis de un *stent* coronario medicado y la hipersensibilidad a los componentes de este, fue descrita en 2016 por el doctor Kounis (Kounis, 2016).

La literatura actual define el SK como la isquemia miocárdica aguda relacionada con la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos activados que llevan a vasoespasmo coronario y/o complicación de una placa ateromatosa (Villamil-Munévar & Sánchez-Solanilla, 2016; Abdelkader *et al.*, 2017). También se define como la aparición de un evento coronario agudo secundario a una reacción anafiláctica, la cual puede ser desencadenada por cualquier alérgeno, induciendo la degranulación de los mastocitos a nivel local y sistémico con secreción de histamina, leucotrienos y serotonina. Todas estas moléculas pueden inducir espasmo de las arterias coronarias y progresar a infarto agudo de miocardio o generar trombosis coronaria inmediata (Martínez *et al.*, 2016; Molina *et al.*, 2016).

Como agentes etiológicos se han propuesto una serie de elementos como medicamentos, alimentos y factores ambientales. En general, cualquier sustancia que pueda llevar a una reacción alérgica, tiene el potencial para inducir un SK (Kounis, 2016). Dentro de los medicamentos con capacidad alérgica se encuentran los analgésicos no esteroideos, anestésicos, inductores de anestesia, relajantes musculares, antibióticos, antineoplásicos, medios de contrastes, inhibidores de bomba de protones y trombolíticos (Di-Landro *et al.*, 2015; Kounis, 2016). El consumo

de alimentos como pescado en mal estado, camarones, kiwi, vegetales, nueces, exposición al césped recién cortado, contacto con látex, mordeduras de serpientes y picaduras de insectos pueden desencadenar también este síndrome (Sánchez *et al.*, 2014; Kounis, 2016).

El SK es frecuente en los pacientes que se presentan con anafilaxia en los servicios de emergencia, sin embargo, se informa poco en la literatura, debido a la falta de sospecha diagnóstica y al poco reconocimiento clínico. La aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con anafilaxia reportado en un estudio realizado en Suiza en 2004 demostró una incidencia de 7,9 a 9,6 por 100000 habitantes por año (Helbling *et al.*, 2004), situación similar a la evidenciada en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos que reveló una incidencia de 8 casos por 100000 habitantes por año (Yocum *et al.*, 1999; Memon *et al.*, 2015).

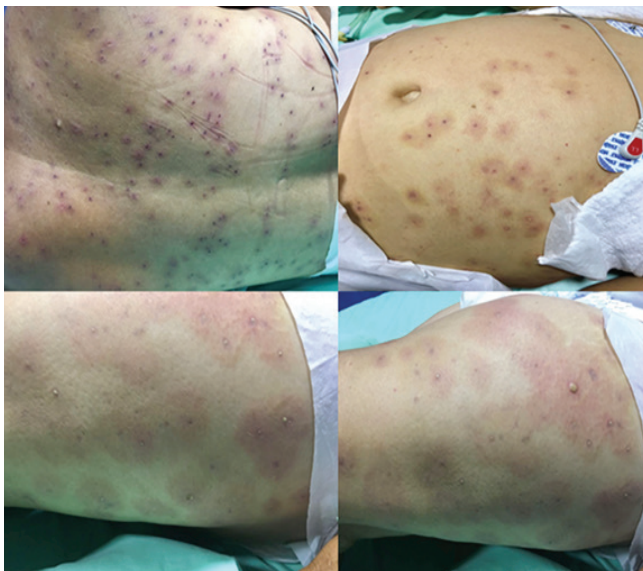
El objetivo de este manuscrito fue reportar un caso de SK con la finalidad de ilustrar a los lectores sobre la importancia de la sospecha diagnóstica y el reconocimiento oportuno del cuadro clínico para enfocar el tratamiento.

### Caso clínico

Se describe el caso de una mujer en la sexta década de vida, sin antecedentes mórbidos, familiares, ni alérgicos conocidos, quien ingresó al servicio de urgencias de una institución de salud por somnolencia, astenia, adinamia, disnea y epigastralgia, síntomas que aparecieron quince minutos luego de ser atacada por un enjambre de abejas. Al examen físico inicial presentaba taquicardia, hipotensión, taquipnea, edema palpebral, múltiples lesiones tipo habón de diámetros variables en cuero cabelludo, tórax, abdomen y extremidades (**Figura 1**); evidenciándose además restos de abejas en el cabello. Se inició fluidoterapia con lactato de ringer en bolo a 20 mL/kg, se dio manejo a los síntomas alérgicos con hidrocortisona 200 mg e hidroxicina 100 mg y ranitidina 50 mg; en el abordaje inicial no se administró adrenalina por taquicardia de la paciente. Los resultados de los exámenes de laboratorio iniciales revelaron hemoglobina de 14g/dL, hematocrito 44%, plaquetas 310000/mm<sup>3</sup>, glutamato-piruvato transaminasa en 51, aspartato aminotransferasa de 78, gases arteriales con pH 7,34, pCO<sub>2</sub> 22, HCO<sub>3</sub> 15, PaFi 302, lactato 2,06 (**Tabla 1**). También se le realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones, el cual reflejó taquicardia sinusal con elevación del segmento ST en cara anterior y lateral (**Figura 2**).

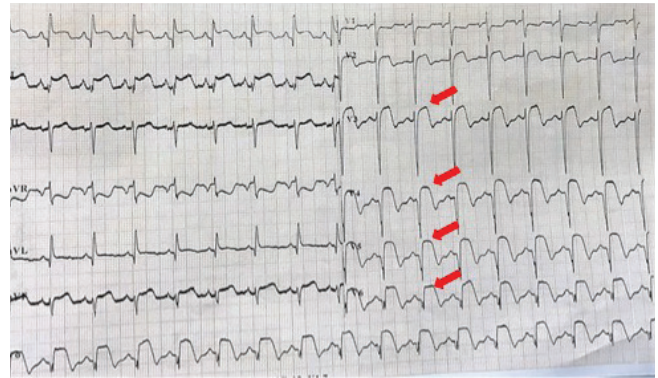
**Tabla 1:** Exámenes de laboratorio iniciales.

Nombre del examen	Resultado	Unidades
Hemoglobina	14	g/dL
Hematocrito	44	%
Leucocitos	11000	mm <sup>3</sup>
Plaquetas	310000	mm <sup>3</sup>
VHS	45	mm/H
Glutamato-piruvato transaminasa	51	U/L
Aspartato aminotransferasa	78	U/L
Gamma glutamil transpeptidasa	35	U/L
Fosfatasas alcalinas	96	U/L
Bilirrubina total	0,80	mg/dL
Bilirrubina directa	0,20	mg/dL
Tiempo de protrombina	12,3	s
INR	1,0	
Creatinina	1,10	mg/dL
pH	7,34	
PaCO <sub>2</sub>	22	mmHg
HCO <sub>3</sub>	15	mEq/L



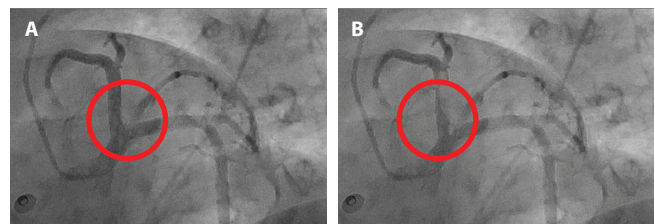
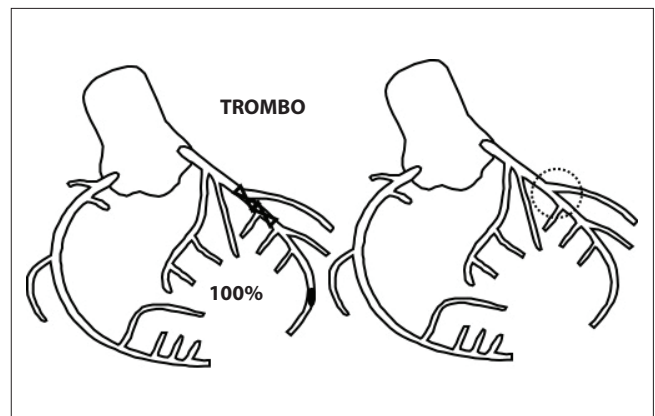
**Figura 1:** Lesiones en piel por picaduras de abeja. Foto tomada del historial médico de la paciente previo consentimiento informado.

Fuente: Tomado del historial clínico de la paciente previa toma de consentimiento informado.



**Figura 2:** Electrocardiograma con supra desnivel del ST V3 a V6.

Por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en el contexto de paciente con anafilaxia se decide trasladar a sala de hemodinamia donde se realiza arteriografía coronaria, documentándose presencia de arteria descendente anterior (ADA) tipo II con ectasia, flujo sanguíneo lento e imagen compatible con trombo en segmento proximal a medio y oclusión en la porción apical, con colaterales permeables (**Figura 3**). Se realizó angioplastia con aspiración de trombo, con un flujo TIMI final de 3, terminando el procedimiento sin complicaciones.



**Figura 3:** A) Coronariografía inicial de la paciente. B) Coronariografía posterior a procedimiento.

La paciente fue llevada a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de SK. Al día siguiente del evento se realiza ecocardiograma transtorácico, con hallazgo de hipertrofia concéntrica moderada del ventrículo izquierdo con fracción de eyección del 50%. Posterior a siete días de recuperación en UCI y luego de terminar programa de rehabilitación cardiaca, es dada de alta por adecuada evolución clínica, sin signos de falla cardiaca.

## Discusión

El SK puede suceder a cualquier edad, sin embargo, la mayoría de los reportes se han descrito en individuos de 40 a 70 años. Los factores de riesgo incluyen antecedentes de alergia, hipertensión, tabaquismo, diabetes e hiperlipidemia (Abdelghany *et al.*, 2017).

La fisiopatología del SK implica el vasoespasmo de las coronarias y/o complicación de una placa ateromatosa durante una reacción alérgica. Las principales células inflamatorias involucradas son los mastocitos que interactúan con macrófagos y linfocitos T. En los tejidos cardíacos, los mastocitos son abundantes y se ubican especialmente en los lugares de formación de las placas ateromatosas y tienen el potencial de infiltrarse en las áreas de erosión o rotura de la placa y actuar sobre el músculo liso vascular (Abdelghany *et al.*, 2017; Biteker *et al.*, 2017).

La degranulación y liberación de mediadores inflamatorios es iniciada por la reacción antígeno-anticuerpo sobre la superficie de basófilos o mastocitos, aunque también puede ser mediada por el sistema de complemento. Los mediadores inflamatorios incluyen histamina, proteasas, quimasas, triptasa, heparina y catepsina-D. La histamina genera vasoconstricción, edema de la túnica íntima de los vasos sanguíneos y activación de las plaquetas; las proteasas llevan a la erosión y ruptura de la placa; la heparina y la triptasa degradan el fibrinógeno generando desestabilización y maduración de los trombos (Abdelghany *et al.*, 2017).

La descripción actual del SK contempla tres variantes; la tipo I se presenta en pacientes con arterias coronarias normales sin antecedente de enfermedad ateromatosa, en la cual se genera vasoespasmo con o sin elevación de enzimas cardíacas y troponinas; la variante tipo II se da en sujetos con enfermedad aterosclerótica complicada con erosión, ruptura y trombosis de la placa, manifestándose propiamente como un infarto agudo del miocardio y la III incluye a usuarios de *stent* coronario, en los que las reacciones de hipersensibilidad provocan trombosis de este (Di-Landro *et al.*, 2015; Memon *et al.*, 2015; Abdelghany *et al.*, 2017).

El diagnóstico del SK es clínico, no obstante, la medición de triptasa sérica es la prueba más útil en sospecha de anafilaxia, así como la medición niveles plasmáticos de histamina. Estas pruebas no

son imprescindibles y en ocasiones pueden encontrarse niveles normales en pacientes con clínica sugestiva de anafilaxia (Rico *et al.*, 2012; Kounis, 2016). Los síntomas del SK pueden ser típicos como el dolor torácico opresivo de gran intensidad irradiado a miembro superior izquierdo o a cuello, o por el contrario atípicos representados por disnea, debilidad, náuseas o palpitaciones, los cuales pueden confundirse con las manifestaciones propias del proceso anafiláctico (Rico *et al.*, 2012).

Dentro del espectro del síndrome coronario agudo del SK, se encuentra la angina inestable, con o sin datos de vasoespasmo y/o infarto agudo de miocardio. Dada la manifestación atípica y la frecuencia relativamente elevada en pacientes con reacciones alérgicas graves, a todos los pacientes con anafilaxia se les debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones, tan pronto sea posible, así como biomarcadores cardíacos, ecocardiograma y arteriografía coronaria como diagnóstico y eventual tratamiento (Soar *et al.*, 2011; Muraro *et al.*, 2014; Lippi *et al.*, 2015; Kounis, 2016). Actualmente no se encuentra estandarizado el manejo de este síndrome por tratarse de una patología desafiante que necesita tratar síntomas cardíacos y alérgicos simultáneamente, con la agravante que algunos medicamentos pueden generar efectos paradójicos (Kounis, 2016). Así, por ejemplo, el tratamiento inicial de la anafilaxia es la adrenalina intramuscular y su uso puede inducir vasoespasmo, generar arritmias y aumentar la progresión hacia la isquemia miocárdica. (Rico *et al.*, 2012; Memon *et al.*, 2015). Pese a estos efectos, el uso de adrenalina en contexto de anafilaxia no está contraindicado aún en pacientes con antecedentes cardiovasculares de importancia (Muraro *et al.*, 2014). Los antihistamínicos anti-H<sub>1</sub> son seguros, pero requieren precaución en pacientes inestables hemodinámicamente, pues pueden generar hipotensión. Los corticoides sistémicos desempeñan un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad debido a que pueden prevenir o acortar reacciones prolongadas (Kounis, 2016; Kounis, 2016).

Los pacientes con SK del tipo I pueden mejorar sus síntomas cardíacos al tratar las manifestaciones alérgicas; corticoides como la hidrocortisona en dosis de 1-2 mg/kg/ día detiene la hiperactividad arterial, mejorando el vasoespasmo coronario. Los antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> pueden ser usados en forma sinérgica para potenciar su efecto antialérgico. Finalmente, la administración de vasodilatadores como bloqueadores de calcio y nitratos puede resolver el vasoespasmo inducido por hipersensibilidad (Abdelghany *et al.*, 2017).

En el SK tipo II debe darse el manejo para el infarto agudo del miocardio y tratar los síntomas alérgicos con corticoides y antihistamínicos. En el SK tipo III el tratamiento también debe orientarse por las guías actuales para el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del ST (Abdelghany *et al.*, 2017).

En el presente manuscrito se logró la rápida identificación del cuadro clínico desencadenado por la picadura de un insecto, situación similar a la reportada por otro autor, en la literatura médica, llevando a la paciente a cateterismo cardiaco temprano, donde los hallazgos fueron compatibles con un SK tipo I (García et al., 2018). Llama la atención en este caso el descubrimiento de arterias coronarias sanas con la aparición de un trombo sin evidencia de enfermedad aterosclerótica de base, lo cual se asemeja a lo reportado por Gallego y sus colaboradores en 2017 quienes describieron un caso de SK tipo I, a quien se le realizó cateterismo sin encontrar evidencia de lesiones coronarias (Gallego et al., 2017).

### Conclusión

El SK es una patología subdiagnosticada y de gran importancia clínica; sus síntomas pueden ser confundidos con los de la reacción alérgica, lo cual puede hacer que pase de manera inadvertida con complicaciones graves e incluso letales por falta de manejo oportuno.

En la actualidad no existen guías específicas para el tratamiento de este síndrome, motivo por el cual su abordaje depende de la forma de presentación, comorbilidades y disponibilidad de un grupo medico interdisciplinar, que incluya monitoria y vigilancia en una unidad de cuidado intensivo.

### Agradecimientos

A la clínica que participó en el desarrollo de la investigación con el aporte de la información correspondiente con el caso.

### Consideraciones éticas

Este manuscrito corresponde a una forma de publicación sin riesgo ya que se basa en la descripción de un evento clínico, sin modificación de variables biológicas, sociales o geográficas. El texto se elaboró luego de la obtención del consentimiento informado por parte de la paciente, en el cual se especificó que los datos de identidad no serían revelados con la finalidad de mantener el anonimato.

### Conflictos de interés

No existe conflicto de intereses

### Referencias

Abdelkader JE, Oumaima A, Nawal D, Jamila Z, Taoufiq D & Mohammed C. (2017). Kounis-Zavras Syndrome: from Pathogenesis to Management. *Journal of Cardiology & Cardiovascular Therapy* **6**, 01-03.

Abdelghany M, Shah S, Subedi R & Kozman H. (2017). New classification of Kounis Syndrome. *International Journal of Cardiology* **247**, 14.

Abdelghany M, Subedi R, Shah S & Kozman H. (2017). Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology* **232**, 1-4.

Biteker M, Sungur F, Özbek B, Özbek E & Başaran N. (2017). Classification of Kounis syndrome. *International Journal of Cardiology* **247**, 13.

Di-Landro F, Korytnicki D, Artucio C, Soto E, Lluberas R & Mallo D. (2015). Síndrome coronario agudo en contexto de reacción alérgica. Síndrome de Kounis. *Revista Uruguaya de Cardiología* **30**, 338-342.

Gallego C, Ferreira F, Guerrero N & Olmos L. (2017). Síndrome de Kounis secundario a la picadura de una avispa. *Revista de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos: Rev Ofil* **27**, 312-314.

García F, Valdés A, Henry G & Ducuara C. (2018). Síndrome de Kounis Tipo I. A propósito de un Caso Clínico. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc* **24**, 51-59.

Helbling A, Hurni T, Mueller UR & Pichler WJ. (2004). Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clinical & Experimental Allergy: Clin Exp Allergy* **34**, 285-90.

Kounis NG & Zavras GM. (1991). Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *British Journal of Clinical Practice* **45**, 121-128.

Kounis NG. (2016). Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **54**, 1545-1559.

Kounis N. (2016). Natural Paradigm: Kounis Hypersensitivity-associated Acute Coronary Syndrome. *Achaiki Iatriki* **35**, 16-21.

Lippi G, Buonocore R, Schirosa F & Cervellin G. (2015). Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. *International Journal of Cardiology* **194**, 68-69.

Martínez J F, Ruíz T, González R, Blasco P & Altemir J. (2016). Complicações cardíacas em síndrome de Kounis tipo I induzida por metamizol. *Revista Brasileira de Anestesiologia* **66**, 194-196.

Memon S, Chhabra L, Masrur S & Parker M. (2015). Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Proc Bayl Univ Med Cent* **28**, 358-362.

Molina M, García C, Méndez Y & Galindo P. (2016). Síndrome de Kounis, urgencia diagnóstica. *Semergen* **42**, 133-135.

Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò M, Brockow K, Fernández M, Santos A, Zolkipli Z, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark A, Demoly P, Dubois A, Dunn A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra B, Werfel T, Dhami S, Panesar S, Akdis C & Sheikh A. (2014). Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* **69**, 1026-1045.

National Institute for Health and Clinical Excellence NICE (2011). Emergency treatment of anaphylactic reactions. *NICE Clinical Guideline* **134**, December 2011.

Rico P, Palencia E & Rodríguez M. (2012). Síndrome de Kounis. *Revista Medicina Intensiva: Med Intensiva* **36**, 358-364.

Sánchez V, Roca L & Moreno A. (2014). Síndrome de Kounis intraoperatorio con mejoría de las alteraciones electrocardiográficas y de la situación hemodinámica después de la administración de nitroglicerina. *Revista Brasileira de Anestesiología* **64**, 281-285.

Villamil-Munévar PA & Sánchez-Solanilla LF. (2016). Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Revista Colombiana de Cardiología* **373**,1-6.

Yocum MW, Butterfield JH & Klein JS. (1999). Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: J Allergy Clin Immunol* **104**, 452-456.