

# INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO ALÉRGICO: SÍNDROME DE KOUNIS

## ALLERGIC ACUTE CORONARY SYNDROME: KOUNIS SYNDROME

TABATHA RIVAS<sup>1</sup>, JUAN GUZMÁN<sup>1</sup>, TOMÁS VICENTE<sup>1</sup>, JAIME VELAZCO<sup>2</sup>, MIRANDA SPINELLI<sup>3</sup>, DANIEL GASAVE<sup>4</sup>, GUSTAVO COSTA<sup>5</sup>, GUILLERMO SCASSO<sup>6</sup>

### RESUMEN

El síndrome de Kounis (SK) es la presencia de un síndrome coronario agudo, con o sin supradesnivel del ST, en presencia o no de vasoespasm coronario, en relación con la aparición de una reacción anafiláctica secundaria a un determinado alérgeno. Su incidencia se encuentra subestimada, ya que la información disponible se obtiene de la descripción de casos clínicos o pequeñas series. A continuación presentamos el caso de una mujer de 62 años, a la que se le indica antiinflamatorios no esteroideos por dolor articular, evolucionando con una reacción anafiláctica secundaria a la medicación. Posteriormente evoluciona con un síndrome coronario agudo con supradesnivel del segmento ST, interpretado como un infarto alérgico (SK). Se establecerán las características del SK, su forma de presentación, fisiopatología, terapéutica y evolución, basándonos en el caso clínico presente.

**Palabras clave:** síndrome de Kounis; diclofenaco; infarto del miocardio; angina inestable; anafilaxia.

### ABSTRACT

Kounis syndrome (KS) is the presence of an acute coronary syndrome, with or without ST elevation, in the presence or absence of coronary vasospasm, in relation to the appearance of an anaphylactic reaction secondary to an allergen. Its incidence is underestimated, as the information is available. Here we present the case of a 62-year-old woman, who is being prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs for joint pain, evolving with an anaphylactic reaction secondary to the medicine. Subsequently, she presented with an acute coronary syndrome with ST-segment elevation, interpreted as an allergic infarct (KS). The characteristics of the KS, its form of presentation, pathophysiology, therapy and evolution will be established based on the present clinical case.

**Keywords:** Kounis syndrome; diclofenac; myocardial infarction; unstable angina; anaphylaxis.

REVISTA CONAREC 2018;33(144):125-128 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kounis (SK) fue descrito en 1991 por Kounis y Zavras<sup>1</sup>, como la presencia de un síndrome coronario agudo (SCA), con o sin supradesnivel del segmento ST, en presencia o no de vasoespasm coronario, en relación a la aparición de una reacción anafiláctica secundaria a un determinado alérgeno. Se ha dividido el SK en distintos subtipos según antecedentes del paciente. Su incidencia se encuentra subestimada, ya que la información disponible se obtiene de la descripción de casos clínicos o pequeñas series. Esta complicación no se observa en todos los pacientes con *shock* anafiláctico, existiendo un límite determinado para la activación de mediadores de la reacción anafiláctica, que desencadenan espasmo coronario o la erosión/rotura de una placa preexistente, generando el SCA.

Los desencadenantes de este síndrome se ven activados por la presencia de alérgenos como alimentos, contrastes yodados o fármacos que inducen la degranulación de los mastocitos, ocasionando la liberación local y a la circulación sistémica de múltiples mediadores vasoactivos (histamina, leucotrienos, serotonina) causantes de una vasoconstricción coronaria y proteasas (triptasa, quimasa) que desencadenarían la degradación del colágeno e inducirían la erosión o ruptura de una placa preexistente<sup>2</sup>. Los fármacos que con mayor frecuencia se han descrito como implicados en este síndrome son los antibióticos betalactámicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anestésicos generales<sup>3-5</sup>.

Existe un nivel límite en cuanto a la activación de mastocitos y liberación de mediadores por encima del cual ocurre el SCA, que genera que algunos pacientes evolucionen con este síndrome en contexto de una reacción alérgica. Este límite estaría asociado al lugar donde ocurre la reacción antígeno-anticuerpo, el área de exposición, la liberación de mediadores y la gravedad de la reacción alérgica<sup>6</sup>.

No se cuentan con guías de práctica clínica puntuales para el SK y la base del tratamiento consiste en el manejo específico del SCA y la anafilaxia, con la agravante que los fármacos indicados en cada entidad pueden presentar interacciones deletéreas cuando se utilizan conjuntamente<sup>7</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 62 años con antecedentes de hipertensión arterial, sobrepeso e hipotiroidismo, y es portadora de enfermedad de Chagas.

1. Residente de Cardiología.

2. Cursista de Cardiología.

3. Jefe de Residentes.

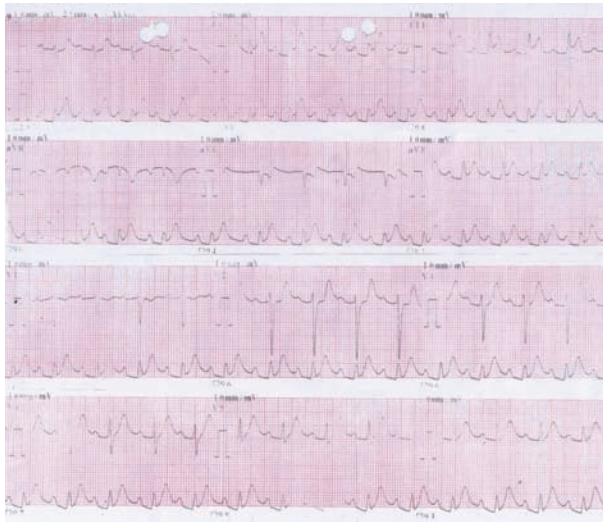
4. Jefe de Unidad Coronaria.

5. Médico especialista en Electrofisiología.

6. Médico de planta de Servicio de Cardiología.

Hospital Nac. Prof. A. Posadas. Provincia de Buenos Aires. Argentina

✉ **Correspondencia:** Dra. Tabatha Rivas. Hospital Nac. Prof. A. Posadas. Pte. Illia s/n y Marconi, El Palomar, Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina, C1684 Argentina. Email: tabyrivas@gmail.com



**Figura 1.** Electrocardiograma de ingreso.

Consultó al Servicio de Traumatología por gonalgia izquierda de 5 meses de evolución, por lo que se indicó diclofenac, evolucionando con *rash* cutáneo, disnea súbita y sibilancias. Se interpretó el cuadro como una reacción anafiláctica secundaria al diclofenac. Posteriormente presentó dolor epigástrico de intensidad 9/10 sin irradiación. Se realizó electrocardiograma que evidenció supradesnivel del segmento ST en cara inferior y bloqueo auriculoventricular de primer grado (**Figura 1**), con curva de enzimas cardíacas positiva, troponina I primer juego 0,003 ng/ml, y segundo de 0,183 ng/ml.

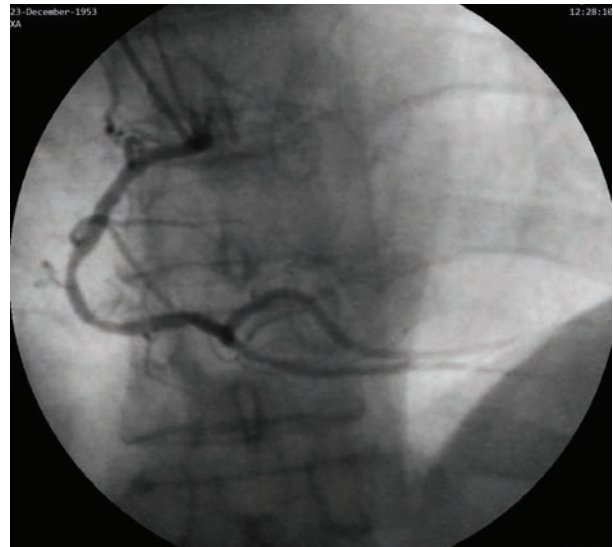
Se realizó cinecoronariografía (CCG), que mostró arterias coronarias epicárdicas sin lesiones significativas (**Figuras 2 y 3**). Se interpretó como SCA con elevación del ST, tipo A de la clasificación Killip-Kimball, en contexto de reacción anafiláctica.

Presentó posteriormente taquicardia ventricular sostenida monomorfa sin descompensación hemodinámica (**Figura 4**) con posterior reversión a ritmo sinusal espontáneamente. El hemograma con frotis evidenció leucocitosis a predominio de eosinófilos. Se realizó ecocardiograma transtorácico (ETT) en el que se evidenció diámetros y espesores conservados, con función sistólica ventricular izquierda preservada (fracción de eyección 55%), con hipoquinesia inferior basal del ventrículo izquierdo, con insuficiencia mitral leve, sin otras alteraciones.

Se inició tratamiento con enalapril, diltiazem y difenhidramina, con buena evolución clínica y electrocardiográfica (**Figura 5**). Pasó a sala de clínica médica donde se le otorgó el alta a las 24 horas, bajo tratamiento con carvedilol, amlodipina, paracetamol y difenhidramina. La paciente evolucionó favorablemente con control ambulatorio al mes mediante ETT, sin evidencias de trastornos en la motilidad ventricular.

## DISCUSIÓN

El SK es aún poco conocido, obteniendo la mayor información a partir de la descripción de casos clínicos. Se conocen alrededor de 300 casos actualmente en la bibliografía, correspondientes en un gran porcentaje a adultos<sup>8</sup>. Es fundamental conocer los antecedentes alérgicos de la paciente, basándose en un exhaustivo interrogatorio para



**Figura 2.** Cinecoronariografía en proyección frente caudal de la arteria coronaria derecha, en la que no se evidencian lesiones angiógraficamente significativas.

relacionar el SCA y el cuadro anafiláctico. El diagnóstico se basa en la aparición de un síndrome coronario típico con alteraciones electrocardiográficas y/o elevación de biomarcadores cardíacos, acompañado por síntomas de una reacción anafiláctica: hipotensión en el contexto de contacto con alérgeno conocido, síntomas cutáneos (*rash*, urticaria, angioedema), respiratorios (disnea, sibilancias, disfonía, estridor) y/o digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos)<sup>9</sup>.

Existen distintos tipos clínicos de este síndrome<sup>10</sup>:

- Tipo I (sin enfermedad coronaria): dolor torácico en contexto de una reacción alérgica aguda en pacientes sin factores de riesgo ni lesiones coronarias por lo que el evento alérgico induce un espasmo coronario que produce dolor torácico y cambios electrocardiográficos secundarios a isquemia, siendo los biomarcadores cardíacos normales o reflejando la progresión hacia un SCA. Se concluye que existiría una disfunción endotelial y/o angina microvascular.

- Tipo II (con enfermedad coronaria): dolor torácico durante una reacción alérgica aguda, en pacientes con enfermedad ateromatosa preexistente, conocida o no. La liberación aguda de mediadores puede inducir la erosión o rotura de la placa, produciendo SCA.

- Tipo III: pacientes con trombosis de los *stents* farmacoactivos<sup>11</sup> en quienes la tinción con Giemsa y hematoxilina-eosina muestra la presencia de mastocitos y eosinófilos<sup>12</sup>.

En nuestro caso clínico los cambios electrocardiográficos, la positividad de los biomarcadores cardíacos y la eosinofilia en el hemograma guiaron el diagnóstico. La realización de la CCG permitió descartar la presencia de enfermedad ateromatosa preexistente, compatible con el Tipo I del SK.

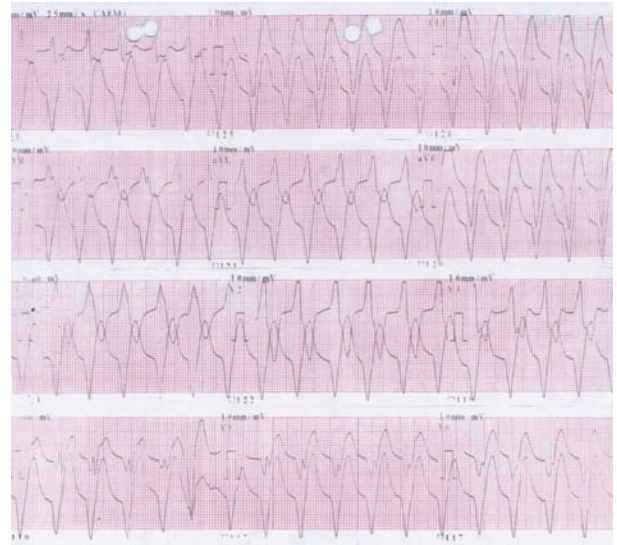
Es importante mencionar, que debe considerarse como diagnóstico diferencial a la miocardiopatía inducida por estrés (*síndrome de tako-tsubo*), también conocida como *apical ballooning*. Esta entidad, que mimetiza un SCA, fue descrita a principios de la década de los noventa por Sato y Dote<sup>13</sup>. Tendría como fisiopatología la acción de mediadores inflamatorios al igual que el SK<sup>14</sup>. Se caracteriza por la presencia de hiperquinesia en la base e hipoquinesia en la parte media y el ápex del ventrículo izquierdo, a diferencia de lo que se eviden-



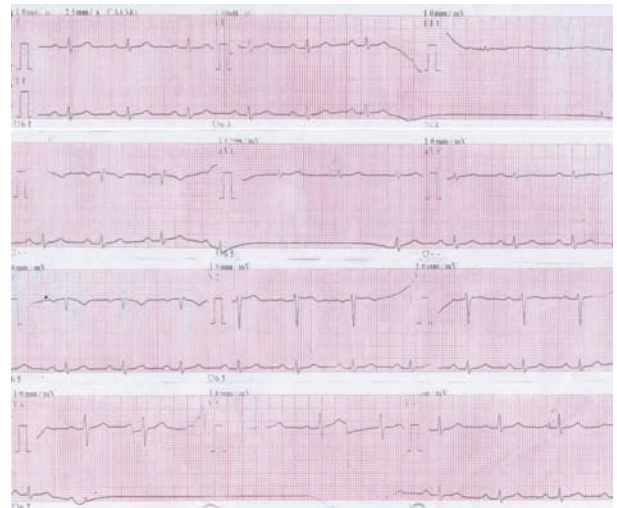
**Figura 3.** Cinecoronariografía en proyección oblicua derecha observándose la arteria circunfleja y la descendente anterior, en la que no se evidencian lesiones angiográficas significativas.

ciaba en el ETT de nuestra paciente. Clínicamente, estas entidades pueden ser difíciles de distinguir, llegando en ocasiones a ser necesaria la realización de resonancia magnética nuclear y/o biopsia cardíaca para el diagnóstico diferencial<sup>15</sup>.

Se debe insistir en la importancia del conocimiento previo del SK, ya que de otra manera se dificulta el diagnóstico. En relación a la terapéutica en el SCA<sup>16</sup>, el uso de ácido acetilsalicílico, clopidogrel, nitroglicerina y betabloqueantes debe ser valorado teniendo en cuenta la posibilidad existente de agravar la reacción anafiláctica. En cuanto al manejo de la anafilaxia, la administración de adrenalina intramuscular sería la terapéutica de elección; sin embargo, ante un SCA podría agravar la isquemia, prolongar el intervalo QT e inducir vasoespasmo coronario y arritmias<sup>17</sup>. En el caso presentado, la paciente fue tratada con betabloqueantes y antagonistas de canales de calcio, considerados como primera línea en el tratamiento antiisquémico en pacientes con SK. Para su cuadro anafiláctico se indicaron bloqueantes de receptores de histamina H1 bajo lenta administración, evitándose la hipotensión y el compromiso del flujo coronario. Posiblemente los fármacos y las moléculas naturales que estabilizan la membrana de los mastocitos y los anticuerpos monoclonales que protegen la superficie de estas células, podrían ser capaces de prevenir estos eventos coronarios<sup>18</sup>. Hay medicamentos como el nedocronilo sódico, el cromolicoato de sodio, ketotifeno, lodoxamida y otros, que actualmente se usan experimentalmente en cuadros inflamatorios alérgicos, estabilizando la membrana de los mastocitos. Existe también evidencia de que los polifenoles, compuestos biosintetizados por plantas, los cuales contienen flavonoides, podrían bloquear el accionar de basófilos e inhibir la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos<sup>19</sup>. Un estudio reciente evidencia que la terapia con anticuerpos monoclonales inmunoglobulina G1 humanizados, permiten reconocer y bloquear un epítipo en la región de la inmunoglobulina E responsable de la unión al receptor de alta afinidad en mastocitos y basófilos, evitando de esta forma su degranulación<sup>20</sup>. Ante estas últimas evidencias, debe considerarse como una posible estrategia tera-



**Figura 4.** Electrocardiograma en el que se evidencia taquicardia ventricular sostenida.



**Figura 5.** Electrocardiograma de egreso.

peútica para pacientes que cursan esta entidad y ya han experimentado un primer SK.

El pronóstico una vez superada la fase aguda, es muy bueno, con baja incidencia de falla cardíaca y normalización de las alteraciones de la contractilidad<sup>21</sup>.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico de SK es clínico, enfocado en el reconocimiento de síntomas y signos que hacen al cuadro anafiláctico y al SCA coincidentes en el tiempo. Se trata de un síndrome subdiagnosticado, obteniéndose información principalmente de casos clínicos. La creación de un registro global de esta entidad permitiría establecer pautas consensuadas sobre su prevención y tratamiento, así como seguir profundizando en estudios de investigación que desarrollen nuevas terapéuticas que podrían llegar a implementarse en estos casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;45(2):121-8.
2. Vivas D, Rubira JC, Ortiz AF, Macaya C. Coronary spasm and hypersensitivity to amoxicillin: Kounis or not Kounis syndrome?. *Int J Cardiol* 2008;128(2):279-81.
3. Tavit Y, Turfan M, Türkoğlu S, Abacı A. Kounis syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use. *Int J Cardiol* 2008;124(1):e4-7.
4. Mazarakis A, Koutsojannis CM, Kounis NG, Alexopoulos D. Cefuroxime-induced coronary artery spasm manifesting as Kounis syndrome. *Acta Cardiol* 2005;60(3):341-5.
5. Almpanis G, Siahos S, Karogiannis NC, Mazarakis A, Niarchos C, Kounis GN, et al. Kounis syndrome: two extraordinary cases. *Int J Cardiol* 2011;147(2):e35-8.
6. Zavras GM, Papadaki PJ, Kokkinis CE, Kalokairinov K, Kouni SN, Batsolaki M, et al. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int J Clin Pract* 2003;57(7):622-4.
7. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2010;143(3):223-6.
8. Gomez Canosa MS, Castro Orjales MJ, Rodríguez Fariñas FJ, García Jimenez A, Gutiérrez Cortes JM. Tratamiento del síndrome de Kounis. *Med Intensiva* 2011;35(8):519-20.
9. Kogias JS, Sideris SK, Anifadis SK. Kounis syndrome associated with hypersensitivity to hymenoptera stings. *Int J Cardiol* 2007;114(2):252-255.
10. López PR, Peiris AN. Kounis Syndrome. *Sout Med J* 2010;103(11):1148-55.
11. Kounis NG, Filippatos GS. Takotsubo and Kounis syndrome: is there any association? *Circ J* 2007;71(1):170.
12. Chen JP, Hou D, Pendyala L, Goudevenos JA, Kounis NG. Drug-eluting stent thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2(7):583-93.
13. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsya; 1990:56-64.
14. Yanagawa Y, Nishi K, Tomiharu N, Kawaguchi T. A case of Takotsubo cardiomyopathy associated with Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2009;132(2):e65-7.
15. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gokdeniz T, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):27-9.
16. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, King 3rd SB, Anderson JL, Antman EM, et al. 2009 focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009;120(16):2271-306.
17. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):S483-S523.
18. Nemmar A, Hoet PH, Vermeylen J, Nemery B, Hoylaerts MF. Pharmacological stabilization of mast cells abrogates late thrombotic events induced by diesel exhaust particles in hamsters. *Circulation* 2004;110(12):1670-1677.
19. Theoharides TC, Bielory L. Mast cells and mast cell mediators as targets of dietary supplements. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(2):S24-34.
20. Leung DYM, Sampson HA, Ynginger JW, Burks AW Jr, Schneider LC, Wortel CH, et al. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348(5):986-93.
21. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(5):777-88.