

Actualización sobre epidemiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Kounis

Update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of Kounis syndrome

Ingrid Verónica Ostaiza Véliz

Médico general, Centro de Salud El Cisne II Tipo C, ingridmd28@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7998-1264>

Víctor Hugo Mora Granda

Médico general, Hospital General Manuel Ygnacio Monteros de Loja, vhm1992@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2689-7795>

Susana del Rocío Latorre Segovia

Médico general, Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román, susilatorre07@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0003-4320-791X>

Wellington Patricio Arce Charíguaman

Médico general, Hospital General Riobamba IESS, wellingtonarcepch@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7260-3327>

Guayaquil - Ecuador
<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Julio - Diciembre vol. 4. Num. 2 - 2021
1-13

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 18 DE MARZO 2020
ACEPTADO: 5 DE FEBRERO 2021
PUBLICADO: 4 DE JULIO



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

El síndrome de Kounis se ha establecido como un trastorno coronario de hipersensibilidad inducido por diversas afecciones, fármacos, exposiciones ambientales, alimentos y stents coronarios. Las reacciones alérgicas, de hipersensibilidad, anafilácticas y anafilactoides están asociadas con este síndrome. La angina alérgica vasoespástica, el infarto alérgico de miocardio y la trombosis del stent con trombo oclusivo infiltrado por eosinófilos y/o mastocitos constituyen las tres variantes reportadas, hasta el momento, de este síndrome. El síndrome de Kounis parece no ser una enfermedad rara sino una entidad clínica diagnosticada con poca frecuencia que ha revelado que los mismos mediadores liberados de las mismas células inflamatorias también están presentes y en eventos coronarios agudos de etiología no alérgica. Por tanto, el conocimiento de la etiología, epidemiología, patogenia y manifestaciones clínicas parece ser importante para su pronóstico, diagnóstico, tratamiento y prevención. Esta revisión tiene como objetivo conocer la importancia clínica en la identificación y manejo de esta patología. Se emplearon motores de búsqueda como Pubmed, Elsevier, Scielo y Scopus usando palabras clave específicas e instrumentos de filtro como los operadores booleanos. Se analizaron artículos con vigencia de 10 años de publicación que resultaron de la búsqueda avanzada de la información científica.

PALABRAS CLAVE: alergia; anafilaxia; espasmo coronario; Trombosis coronaria; Síndrome de Kounis; trombosis del stent.

ABSTRACT

Kounis syndrome has been established as a hypersensitivity coronary disorder induced by various conditions, drugs, environmental exposures, foods and coronary stents. Allergic, hypersensitivity, anaphylactic and anaphylactoid reactions are associated with this syndrome. Vasospastic allergic angina, allergic myocardial infarction and stent thrombosis with occluding thrombus infiltrated by eosinophils and/or mast cells constitute are the three reported, so far, variants of this syndrome. Kounis syndrome seems to be not a rare disease but an infrequently diagnosed clinical entity which has revealed that the same mediators released from the same inflammatory cells are also present and in acute coronary events of non allergic etiology. Therefore, awareness of etiology, epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations seems to be important for its prognosis, diagnosis, treatment, prevention. This review aims to know the clinical importance

in the identification and management of this pathology. Search engines such as Pubmed, Elsevier, Scielo and Scopus were used using specific keywords and filter instruments such as Boolean operators. Articles with a validity of 10 years of publication that resulted from the advanced search of scientific information were analyzed.

KEYWORDS: allergy; anaphylaxis; coronary spasm; coronary thrombosis; Kounis syndrome; stent thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones cardiovasculares alérgicas y anafilácticas a varios alérgenos están bien establecidas durante muchos años. En 1938, Eugene Clark informó de arteritis y carditis reactivas en un paciente joven después de recibir grandes dosis de suero antineumococo (1). En 1950, Pfister y Plice informaron del primer infarto de miocardio agudo asociado con urticaria secundaria al tratamiento con penicilina. Sin embargo, no fue hasta 1991 cuando Kounis y Zavras describieron el "síndrome de angina alérgica" a medida que el espasmo coronario progresaba a infarto de miocardio alérgico agudo (2).

Los síntomas coronarios asociados con afecciones relacionadas con la activación de los mastocitos y las interacciones de las células inflamatorias, como las que involucran a los linfocitos T y los macrófagos, que inducen aún más agresiones alérgicas, de hipersensibilidad, anafilácticas o anafilácticas, se conocen actualmente como síndrome de Kounis (SK). El SK es causado por mediadores inflamatorios liberados durante agresiones alérgicas, activación celular posinflamatoria e interacciones a través de estímulos multidireccionales (3). En este proceso también participa un subconjunto de plaquetas del 20% con receptores de superficie de IgE de alta y baja afinidad.

El SK no es solo un órgano, sino también una afección clínica arterial compleja multisistémica y multiorgánica; afecta las arterias coronarias, mesentéricas y cerebrales y se acompaña de

alergia-hipersensibilidad-anafilaxia que afecta a la piel, vías respiratorias, y sistemas vasculares en el contexto de la anestesia, cirugía, radiología, oncología o incluso medicina dental y psiquiátrica; además, tiene una influencia significativa tanto en la morbilidad como en la mortalidad (2,3,4).

El objetivo de este trabajo fue hacer una revisión completa de la literatura actual sobre definición, etiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Kounis que ayude a guiar el diagnóstico y el tratamiento, con lo cual se pretende aumentar la conciencia clínica para mejorar la detección y el tratamiento temprano de este diagnóstico a veces difícil de alcanzar.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se buscó síndrome de Kounis en la base de datos Pubmed y Web of Science del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020, incluidos estudios de revisión narrativa, análisis de datos y análisis de casos clínicos. También se empleó y buscó alergia; anafilaxia; espasmo coronario; Trombosis coronaria; Síndrome de Kounis; trombosis del stent como palabras claves en la base de datos Pubmed y se redujo el rango según el artículo de revista publicado, tipo de informe y se analizó la literatura recuperada. Se excluyó la literatura duplicada e inapropiada en función del título y el resumen. Finalmente, se excluyeron artículos con solo un resumen y los que no tenían un tema relevante. Los datos obtenidos se sintetizaron en el presente artículo. No se requirió aprobación ética para esta revisión de artículos revisados por pares existentes.

RESULTADOS

Definición del síndrome de Kounis

El síndrome de Kounis se define como la concurrencia de síndromes coronarios agudos que incluyen espasmo coronario, infarto agudo de miocardio y trombosis del stent, con afecciones asociadas con la activación de mastocitos y plaquetas y que involucran células inflamatorias interrelacionadas e interactuantes, como macrófagos y linfocitos T, en el escenario de alergias o hipersensibilidad y agresiones anafilácticas o anafilactoides (1,2). Este síndrome es causado por mediadores inflamatorios como la histamina, el factor activador de plaquetas, productos de ácido araquidónico, proteasas neutras y una variedad de citocinas y quimiocinas liberadas durante el proceso de activación alérgica (3).

En esta cascada de activación, también tiene lugar un subconjunto de plaquetas a través de los receptores FcγRI, FcγRII, FcεRI y FcεRII situados en la superficie de las plaquetas. Aunque los mastocitos son numéricamente una minoría en esta cascada inflamatoria, influyen de manera decisiva en el proceso inflamatorio. Todas estas células inflamatorias participan en un círculo vicioso inflamatorio en el que pueden activarse entre sí mediante señales multidireccionales y co-activarse (4,5). Por ejemplo, los mastocitos pueden activar los macrófagos y pueden mejorar la activación de las células T.

La proteína de macrófagos inducible 1a puede activar los mastocitos, mientras que los macrófagos CD169 activan las células T CD8. Las células T pueden mediar en la activación y

proliferación de mastocitos y regular la actividad de los macrófagos. Investigaciones recientes han demostrado que los síndromes similares a Kounis pueden afectar las arterias mesentéricas y cerebrales (1). Las arterias coronarias, el corazón y todo el sistema arterial parecen ser vulnerables a eventos alérgicos, de hipersensibilidad, anafilácticos y/o anafilactoides y los médicos deben estar alertas a sus consecuencias.

Etiología

Se han encontrado varias causas para desencadenar el síndrome de Kounis y su número está aumentando rápidamente. Estos incluyen varios tipos de alimentos, una variedad de medicamentos, exposiciones ambientales y varias condiciones. Los infratores más recientes del síndrome de Kounis inducido por alimentos son el pescado, las estanterías, las frutas, las verduras y los alimentos enlatados (2,3). El síndrome escombroide, también llamado intoxicación por histamina por pescado, la anisakiasis causada por el parásito nematodo, la alergia a los kiwis (*actinidia chinensis*) son algunos ejemplos característicos del síndrome de Kounis inducido por alimentos (5).

El síndrome escombroide o la intoxicación por pescado con histamina es una condición de toxicidad por histamina que resulta del consumo de pescado en mal estado. La carne de pescado contiene el aminoácido histidina y cuando el pescado está infectado por bacterias gram negativas que contienen la enzima histidina descarboxilasa, esta enzima convierte la histidina en histamina que induce el síndrome de Kounis (5). Los pescados que se echan a perder con mayor frecuencia que causan intoxicación por histamina incluyen las especies Scombridae, como el atún, la caballa y los bonitos, y con menos frecuencia las especies Clupeidae, como las sardinas, las anchoas y el arenque (6).

Se ha informado que los síntomas alérgicos comunes asociados con el síndrome escombroide incluyen enrojecimiento, erupciones cutáneas, hinchazón de la lengua y la cara, sudoración, palpitations, vómitos, diarrea, dolores de cabeza y, en casos graves, broncoespasmos, hipotensión y shock. Se han notificado varios casos de síndrome escombroide asociado con el síndrome de Kounis. Los casos se han encontrado a menudo en territorio mediterráneo debido a la existencia de varias especies de peces y al consumo abundante de pescado (2,3,4).

La anisakiasis es otra condición asociada con la ingestión de pescado crudo o poco cocido o marisco infestado con *anisakis simplex*, que es un nematodo común que parasita en el pescado y que secreta sustancias alérgicas (1). En la anisakiasis y el síndrome escombroide, los seres humanos se sensibilizan a través del sistema digestivo. En ocasiones, la afectación cardiovascular y el síndrome de Kounis son manifestaciones graves adicionales (2). Los síntomas alérgicos, los antecedentes compatibles, los niveles positivos de IgE específica en suero y la prueba de punción cutánea positiva constituyen la base para el diagnóstico de anisakiasis (5). Esta última es una prueba de confirmación de la alergia al *anisakis simplex*. Por lo tanto, a diferencia del síndrome escombroide, la anisakiasis es una alergia alimentaria mediada por IgE y siempre se requiere la abstención futura de comer pescado o marisco crudo o poco cocido.

Incidencia y epidemiología

La incidencia de anafilaxia con síntomas circulatorios durante un período de 3 años se ha estimado en un estudio retrospectivo. En este estudio, 226 personas sufrieron 246 episodios de anafilaxia grave con síntomas cardiovasculares que amenazaron la vida, con una incidencia de 7,9 a 9,6 por 100.000 habitantes por año. Tres sujetos habían fallecido por anafilaxia, lo que hacía que la tasa de letalidad fuera del 0,0001% (4-6).

En lo que respecta al síndrome de Kounis, informes recientes han demostrado que este síndrome se ha observado en todas las razas, grupos de edad (de 2 a 90 años) y ubicaciones geográficas. El síndrome de Kounis parece no ser una enfermedad rara, pero se informa con poca frecuencia en la literatura y se reconoce en la práctica clínica (1-5). Esto se debe a casos perdidos, no reconocidos y / o no diagnosticados. Además, hay escasez de grandes ensayos prospectivos que determinen su prevalencia e incidencia exacta. Sin embargo, en el único estudio prospectivo realizado hasta ahora, se encontró que entre los 138,911 pacientes que fueron ingresados en el departamento de emergencias del hospital durante 1 año, 793 presentaron quejas de alergia (6). Entre ellos, 769 ingresaron con urticaria y 24 con edema angioneurótico. La incidencia de ingresos por alergias durante 1 año fue de 5,7 por 1000 pacientes. La incidencia del síndrome de Kounis en el servicio de urgencias en ese año entre todos los ingresos y los pacientes alérgicos fue de 19,4 por 100 000 (27 / 138,911) y 3,4% (27/793), respectivamente (7).

La prevalencia de laboratorio de cateterismo del síndrome de Kounis se estimó en 0,002% en un hospital terciario en Estambul, Turquía. En este hospital, un total de 3876 pacientes fueron sometidos a coronariografía urgente por sospecha de infarto agudo de miocardio durante un período de 3 años (2006-2009) y ocho pacientes fueron diagnosticados con síndrome de Kounis (8).

El síndrome de Kounis se ha encontrado principalmente en el sur de Europa, especialmente en Turquía, Grecia, Italia y España. Esta variación geográfica podría atribuirse a la mayor conciencia de los médicos sobre la existencia del síndrome de Kounis, las condiciones climáticas y ambientales, lo que resulta en reactividades cruzadas de polen y exposiciones a himenópteros, consumo excesivo de medicamentos o medidas preventivas inadecuadas.

También deben explorarse las interacciones gen-ambiente que comienzan en la vida temprana utilizando el enfoque epigenético. De hecho, un paciente que había sido ingresado con dolor torácico en el servicio de urgencias, hospitalizado por vasoespasmo coronario y diagnosticado de síndrome de Kounis, también tenía la mutación heterocigota E148Q. Se prevé que con una mayor conciencia sobre la existencia del síndrome de Kounis y la realización de grandes ensayos prospectivos se logrará la estimación real de su incidencia.

Patogénesis

Las principales células inflamatorias que intervienen en el desarrollo del síndrome de Kounis son los mastocitos que interactúan con macrófagos y linfocitos T a través de estímulos

multidireccionales (1). Un subconjunto de plaquetas que llevan los receptores FC γ RI, FC γ TII, FC ϵ RI y FC ϵ RII también están involucrados en la cascada de activación. Los mastocitos entran en la circulación desde la médula ósea como precursores de células mononucleares y circulan como precursores de mastocitos que llevan en su superficie receptores KIT para el factor de células madre (4). El factor de células madre es una de las principales citocinas que es esencial para el crecimiento, la diferenciación, el desarrollo, la proliferación, la supervivencia, la adhesión y la localización de los mastocitos. Los mastocitos van a todos los tejidos humanos, incluso al tejido cerebral que no sufre reacciones alérgicas porque los anticuerpos IgE no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. En los tejidos, se diferencian y maduran (6).

Esto lleva varios días, incluso semanas. Por el contrario, los basófilos maduran en la médula ósea a partir de precursores de granulocitos y entran a la circulación como células maduras y no van a los tejidos, yendo allí solo durante la etapa tardía de una reacción alérgica (4). Los mastocitos preforman y almacenan aproximadamente 500 gránulos secretores y muchos otros que se fabrican de novo y se liberan localmente y en la circulación sistémica cuando antígenos específicos reaccionan con anticuerpos IgE unidos a los mastocitos e inducen la desgranulación de los mastocitos (6,7). Esta desgranulación se asemeja a una bolsa de palomitas de maíz "reventando" hasta que el contenido se desborda y ocurre solo en aproximadamente el 10% de los individuos atópicos.

Los mastocitos se han relacionado con muchos órganos y sistemas humanos, incluidos el corazón y las arterias coronarias. El inicio de una reacción alérgica, de hipersensibilidad o anafiláctica tiene lugar cuando los alérgenos cruzan sus correspondientes anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE) unidos al receptor, en la superficie de los mastocitos o basófilos (8). Estas células se degranulan y liberan sus mediadores cuando el número crítico de anticuerpos IgE puenteados alcanza el orden de 2000 de un número máximo de unos 500 000 a 1 000 000 de anticuerpos IgE en la superficie celular (9). Se necesitan un total de aproximadamente 1000 puentes para inducir la desgranulación de los mastocitos. Sin embargo, hallazgos recientes indican que los mastocitos pueden activarse mediante desencadenantes no alérgicos, a menudo sin desgranulación, pero con liberación selectiva de compuestos potentes y vasoactivos.

Durante la alergia, la hipersensibilidad o la anafilaxia tiene lugar la desgranulación de los mastocitos y se liberan localmente y en la circulación sistémica una variedad de mediadores inflamatorios almacenados y recién formados. Estos incluyen: aminas biogénicas como histamina, quimiocinas, enzimas como las proteasas neutras quimasa, triptasa, catepsina-D, péptidos, proteoglicanos, citocinas, factores de crecimiento y productos de ácido araquidónico como leucotrienos, tromboxano, prostaciclina, PAF y factor de necrosis tumoral. α (TNF α) (1-5,8).

Presentación clínica

Los principales síntomas y signos clínicos del síndrome de Kounis siempre se asocian con reacciones alérgicas subclínicas, clínicas, agudas o crónicas acompañadas de sintomatología cardíaca. Una variedad de cambios electrocardiográficos que van desde la elevación o

depresión del segmento ST hasta cualquier grado de bloqueo cardíaco y arritmias cardíacas que se asemejan a la intoxicación por digitálicos siempre se asocian con los síntomas y signos cardíacos (1). Un alto índice de sospecha con respecto a este síndrome es de suma importancia. Aunque no es una enfermedad rara, se diagnostica con poca frecuencia y se pasa por alto fácilmente. Los casos de síndrome de Kounis, aunque se informan poco, se encuentran con más frecuencia en la práctica clínica y se anticipa que muchos más factores causales estarán implicados en el futuro (7).

Se han descrito tres variantes del síndrome de Kounis: La variante de tipo I (espasmo coronario), que parece representar una manifestación de disfunción endotelial o angina microvascular, incluye pacientes con arterias coronarias normales o casi normales sin factores predisponentes para enfermedad arterial coronaria en quienes la liberación aguda de mediadores inflamatorios puede inducir espasmo de la arteria coronaria sin aumento de las enzimas cardíacas y troponinas o espasmo de la arteria coronaria que progresa a un infarto agudo de miocardio con aumento de las enzimas cardíacas y troponinas (8).

La variante de tipo II que incluye pacientes con enfermedad ateromatosa preexistente culpable pero inactiva en quienes la liberación aguda de mediadores inflamatorios puede inducir espasmo de la arteria coronaria con enzimas cardíacas normales y troponinas o espasmo de la arteria coronaria junto con erosión de la placa o ruptura que se manifiesta como miocardio agudo. Infarto (5,7). La variante de tipo III que incluye pacientes con trombosis del stent de la arteria coronaria en quienes las muestras de trombos aspiradas teñidas con hematoxilina-eosina y Giemsa demuestran la presencia de eosinófilos y mastocitos, respectivamente. Esta variante también se diagnostica en pacientes con implantación de stent que fallecieron repentinamente y el examen histológico de la íntima o media coronaria y/o adventicia adyacente al stent está infiltrado por eosinófilos y/o mastocitos (8).

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Kounis se basa en síntomas y signos clínicos, así como en pruebas de laboratorio, electrocardiográficas, ecocardiográficas y angiográficas. Una variedad de estos hallazgos puede acompañar a la sintomatología alérgica que ayuda a establecer el diagnóstico correcto (2). Recientemente, herramientas modernas como la resonancia magnética cardíaca y la gammagrafía miocárdica han ayudado a confirmar el diagnóstico. Un alto índice de sospecha es de suma importancia (8,9). Por lo tanto, los pacientes con reacciones alérgicas sistémicas asociadas con hallazgos clínicos, electrocardiográficos y de laboratorio de isquemia miocárdica aguda deben sospecharse de síndrome de Kounis.

La medición de la triptasa sérica, la histamina, las enzimas cardíacas y las troponinas cardíacas son estimaciones particularmente útiles. La única fuente de triptasa son los mastocitos, aunque se encuentran cantidades insignificantes de triptasa en los basófilos humanos (0,04 pg por basófilo) (8). La triptasa, al igual que otros mediadores inflamatorios, es de corta duración y tiene una vida media de aproximadamente 90 min. El mejor momento para la primera muestra parece ser media hora después de los síntomas iniciales y 30 minutos después durante las siguientes 2 h. Cabe señalar que pueden estar presentes niveles elevados de triptasa en la

circulación durante varias horas (9). Las mediciones de triptasa aórtica post mortem pueden ser valiosas tan pronto como sea posible después de la muerte en los casos en que se sospecha el síndrome de Kounis.

La liberación de histamina de los mastocitos es rápida y de corta duración, y circula solo unos 8 min después de un evento alérgico, por lo que se deben recolectar muestras de sangre inmediatamente después del inicio del dolor torácico y antes de la administración de cualquier analgésico, especialmente morfina (1,5). Enzimas cardíacas como CK y en particular. Las enzimas cardíacas como la CK y en particular la CK-MB son valiosas para diagnosticar el daño cardíaco asociado con agresiones alérgicas o anafilácticas. Ya se ha sugerido la medición sistemática de troponinas cardíacas en todos los pacientes ingresados en el servicio de urgencias con reacciones alérgicas agudas para diagnosticar oportunamente y tratar adecuadamente una posible lesión cardíaca que se manifiesta como síndrome de Kounis o como miocardiopatía de takotsubo (8). La ecocardiografía y la angiografía coronaria son necesarias para diagnosticar anomalías de la pared cardíaca.

Incluyendo la miocardiopatía de Takotsubo y delimitando la anatomía coronaria en casos de síndrome de Kounis. Cabe señalar que estas dos entidades clínicas podrían coexistir. Las técnicas más nuevas, como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con talio-201 y el ácido 125I-15-(p-yodofenil)-3-(R, S) metilpentadecanoico (BMIPP) SPECT ya se han utilizado, recientemente, en el tipo I variante del síndrome de Kounis y reveló isquemia miocárdica severa, mientras que la angiografía coronaria mostró arterias coronarias normales (5,8). La resonancia magnética cardíaca dinámica (IRM) también es una herramienta confiable para evaluar la afectación cardíaca en el síndrome de Kounis. Las imágenes con contraste tardío muestran un lavado normal en el área de la lesión subendocárdica en pacientes con variante del síndrome de Kounis tipo I (9).

Tratamiento

Los síndromes coronarios agudos, secundarios a reacciones alérgicas, se asocian con una importante morbilidad y mortalidad en individuos sensibilizados. La respuesta alérgica sistémica causada por mediadores inflamatorios debe controlarse al principio del tratamiento de estos pacientes (1,6). Sin embargo, el manejo terapéutico del síndrome de Kounis es un procedimiento desafiante porque necesita tratar simultáneamente los síntomas cardíacos y alérgicos. Los medicamentos administrados para tratar las manifestaciones cardíacas pueden empeorar la alergia y los medicamentos administrados para tratar los síntomas alérgicos pueden agravar la función cardíaca. En pacientes con variante de tipo I, el tratamiento del evento alérgico por sí solo puede eliminar los síntomas (8). El uso de corticosteroides intravenosos como hidrocortisona en dosis de 1-2 mg/kg/día y antihistamínicos H1 y H2 como difenhidramina en dosis de 1-2 mg/kg y ranitidina en dosis de 1 mg/kg son adecuados (10).

La administración de vasodilatadores como los bloqueadores de los canales de calcio y los nitratos puede eliminar el vasoespasmo inducido por hipersensibilidad. Los bloqueadores de los canales de calcio pueden inducir una erupción cutánea menor y el angioedema es extremadamente infrecuente (8,9). Sin embargo, la nitroglicerina puede causar hipotensión y

taquicardia que pueden complicar aún más la reacción anafiláctica. Además, aunque es poco común, pueden ocurrir reacciones alérgicas a la nitroglicerina como urticaria y dermatitis de contacto, especialmente con el uso transdérmico de nitroglicerina. La mayoría de los pacientes con estas reacciones han tolerado la nitroglicerina oral y sublingual (10). Por lo tanto, el uso de nitroglicerina intravenosa o sublingual parece razonable y seguro en pacientes con síndrome de Kounis si la presión arterial es satisfactoria. La administración de antihistamínicos en bolo puede precipitar hipotensión y comprometer el flujo coronario; por lo tanto, estos medicamentos deben administrarse lentamente.

En pacientes con variante tipo II, el tratamiento debe iniciarse con un protocolo de evento coronario agudo junto con corticoides y antihistamínicos. Se administran vasodilatadores como nitratos y bloqueadores de calcio cuando son necesarios. El uso de bloqueadores beta puede exagerar el espasmo coronario debido a la acción sin oposición de los receptores adrenérgicos α (1). La epinefrina, que es el fármaco de elección y puede salvar vidas en la anafilaxia, pero en el síndrome de Kounis puede agravar la isquemia y empeorar el vasoespasmo coronario. En casos graves, es preferible administrar epinefrina sin sulfito por vía intramuscular porque tiene un inicio de acción más rápido y niveles más sostenidos en comparación con la vía subcutánea (dosis intramusculares recomendadas de 0,2 a 0,5 mg [1: 1000]) (9,10).

Es preferible una solución acuosa. En pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria que reciben bloqueadores beta, la epinefrina puede ser ineficaz. También puede inducir más vasoespasmo debido al efecto adrenérgico α sin oposición. En este caso, la infusión de glucagón (1 a 5 mg por vía intravenosa durante 5 min, seguida de una infusión de 5 a 15 μ g / min) se puede utilizar en pacientes que ya están tomando betabloqueantes o los recibieron durante el tratamiento del síndrome coronario agudo. La metoxamina, un potente agonista alfa, también se puede considerar en pacientes que no responden a la epinefrina (1).

Los opiáceos como la morfina, la codeína y la meperidina que se administran para aliviar el dolor torácico agudo deben administrarse con extrema precaución en pacientes con síndrome de Kounis, ya que pueden inducir la desgranulación masiva de los mastocitos y agravar la reacción alérgica (10). No se recomienda el acetaminofén (paracetamol), especialmente su administración intravenosa, porque puede causar hipotensión severa debido a la reducción del gasto cardíaco. El fentanilo y sus derivados muestran una ligera activación de los mastocitos y son preferibles.

DISCUSIÓN

El SK se asocia con la activación de mastocitos y plaquetas en el contexto de agresiones alérgicas o anafilácticas que terminan ocasionando un síndrome coronario agudo (SCA). Aunque él puede ocurrir a cualquier edad, el grupo de edad afectado con mayor frecuencia es el de 40 a 70 años (68%) (2,3,4). Los factores de riesgo incluyen antecedentes de alergia previa, hipertensión, tabaquismo, diabetes e hiperlipidemia. Se han encontrado varias causas para desencadenarlo y se están identificando más desencadenantes. Los desencadenantes más comunes fueron los antibióticos (27,4%) seguidos de las picaduras de insectos (23,4%) (10).

La fisiopatología implica espasmo de la arteria coronaria y/o erosión o rotura de la placa de ateroma durante una reacción alérgica. Las principales células inflamatorias que participan en su desarrollo son los mastocitos que interactúan con los macrófagos y los linfocitos T. En los tejidos cardíacos, los mastocitos son abundantes y se localizan preferentemente en sitios de placas coronarias (8,9,10). Las células del mástil activadas tienen el potencial de infiltrarse en las áreas de erosión o rotura de la placa y actuar sobre el músculo liso de las arterias coronarias. La desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios se desencadenan por la reacción del anticuerpo antígeno en la superficie de los mastocitos y los basófilos, o la activación del sistema del complemento (C3a, C5a) (7). Esto explica nuestro hallazgo de que el 80% de los casos ocurren dentro de la primera hora de exposición al disparador. Los mediadores inflamatorios incluyen histamina, proteasas neutras quimasa, triptasa, heparina y catepsina-D, con una mayor producción de leucotrienos. La histamina induce vasoconstricción coronaria, disminuye la presión arterial diastólica, aumenta el engrosamiento de la íntima y activa las plaquetas (10).

El efecto anticoagulante de la degradación del fibrinógeno inducida por la heparina y la triptasa puede provocar la desestabilización y maduración de los trombos. La quimasa, la catepsina-D y los leucotrienos son potentes vasoconstrictores (10). Existe un nivel umbral de activación de mastocitos y liberación de mediadores por encima del cual se produce el espasmo de la arteria coronaria y la erosión o rotura de la placa. Este nivel umbral está estrechamente relacionado con el sitio del cuerpo donde se produce la reacción del anticuerpo antígeno, el área de exposición, la liberación del mediador y la gravedad de la reacción alérgica.

En la variante de tipo I (variante más común, 72,6%), la liberación de mediadores inflamatorios induce espasmo de la arteria coronaria con o sin aumento de enzimas cardíacas y troponinas. En la variante tipo II (22,3%), la liberación de mediadores inflamatorios induce espasmo de la arteria coronaria junto con erosión o rotura de la placa que se manifiesta como infarto de miocardio agudo. La variante de tipo III (5,1%) incluye pacientes con trombosis del stent de la arteria coronaria como resultado de una reacción alérgica (8).

El diagnóstico se basa en síntomas y signos clínicos, así como en pruebas de laboratorio, electrocardiográficas, ecocardiográficas y angiografías. Siempre es imprescindible una revisión cuidadosa de la historia clínica, incluidos los medicamentos y las alergias. Nuestra revisión mostró que el 25% de los pacientes tienen antecedentes conocidos de alergia, principalmente al desencadenante (9).

Los síntomas cardíacos incluyen dolor en el pecho (presentación más común, 86,6%), palpitations y dificultad para respirar. A menudo ocurren manifestaciones alérgicas como erupción cutánea, urticaria y sibilancias. El edema pulmonar agudo, en el contexto de un síndrome coronario agudo, o una reacción anafiláctica grave pueden causar hipotensión grave y shock (2). La histamina tiene una vida media corta, aproximadamente 8 min; como tal, los niveles negativos no excluyen su diagnóstico. El uso de los niveles de IGE en el diagnóstico del SK sigue sin estar claro y la ausencia de anticuerpos IGE no excluye el diagnóstico. La troponina

I o T cardíaca, así como las enzimas cardíacas (CK, CK-MB) son importantes para diagnosticar la lesión del miocardio asociada con la agresión alérgica (2,10).

El ECG suele mostrar cambios en ST-T sugestivos de isquemia, siendo la presentación más frecuente la elevación del ST y el MI. El ecocardiograma también puede mostrar anomalías regionales del movimiento de la pared en la distribución de la arteria afectada. La tomografía computarizada por emisión de fotón único se utilizó recientemente en el diagnóstico de la variante del KS de tipo I que muestra isquemia miocárdica grave, mientras que la angiografía coronaria mostró arterias coronarias normales (8). Sciatti E, estudió a 26 pacientes con SK variante de tipo I conocida o sospechada con resonancia magnética cardíaca. Las imágenes con contraste tardío mostraron un lavado normal en el área de la lesión subendocárdica (7). El cateterismo cardíaco puede mostrar vasoespasmo coronario o estenosis. Esta revisión muestra que la arteria coronaria derecha fue la arteria culpable en el 50% de los casos. Sin embargo, el principal diagnóstico diferencial es el síndrome de Takotsubo, o miocardiopatía inducida por estrés; estas dos entidades clínicas pueden coexistir.

Rajha E informó de un caso de una mujer de 65 años que desarrolló angina inducida por asma, disfunción ventricular izquierda transitoria y arritmia potencialmente mortal. El asma, la angina y la arritmia se resolvieron después de la terapia con epinefrina y esteroides (6). El movimiento de la pared del ventrículo izquierdo mejoró progresivamente, como era de esperar en la miocardiopatía de Takotsubo. La miocarditis por hipersensibilidad y la vasculopatía por aloinjerto coronario son otras causas de enfermedades cardiovasculares inflamatorias.

El manejo terapéutico es un desafío, ya que tiene como objetivo la revascularización del corazón y el tratamiento de la reacción alérgica concomitante. Las guías para el tratamiento del SCA carecen de manejo del SK, y la mayor parte de la evidencia sobre la eficacia del tratamiento se basa en informes de casos individuales o series de casos (6,9). En este contexto, los pacientes que presentan un SCA deben tratarse en consecuencia de acuerdo con las directrices sobre SCA.

Los pacientes con la variante de tipo I pueden beneficiarse del tratamiento de la reacción alérgica que, por sí solo, puede resolver la manifestación cardíaca. Los corticosteroides, como la hidrocortisona a dosis de 1 a 2 mg / kg/día, suprimen la hiperreactividad arterial y alivian la inflamación y previenen las reacciones anafilácticas bifásicas (10).

Tanto los antihistamínicos H1 como los H2, como difenhidramina (1-2 mg / kg), ranitidina (1 mg/kg) pueden usarse como terapia de apoyo para disminuir las manifestaciones alérgicas. Los pacientes que presentan un choque distributivo secundario a una reacción anafiláctica grave requieren una reanimación con líquidos adecuada (5). La epinefrina debe utilizarse con precaución en el SK, ya que puede empeorar la isquemia miocárdica, prolongar el intervalo QTC e inducir vasoespasmo coronario y arritmias. La administración de vasodilatadores, como los bloqueadores de los canales de calcio y los nitratos, puede resolver el vasoespasmo inducido por hipersensibilidad (10).

En pacientes con variante tipo II, el tratamiento depende de la presentación inicial, con terapia convencional para SCA, junto con esteroides y antihistamínicos. El uso de betabloqueantes puede exagerar el espasmo coronario debido a la acción sin oposición de los receptores α -adrenérgicos.

En la variante de tipo III, el tratamiento también debe seguir las pautas de SCA más recientes. Según la actualización centrada en el infarto de miocardio con elevación del ST publicada recientemente, la trombectomía selectiva por aspiración se degradó a la clase IIb y la trombectomía de rutina se degradó a la clase III (perjudicial) (4). En el SK variante de tipo III, la aspiración de trombos intrastent es de importancia única ya que el examen histológico del material aspirado y la tinción de eosinófilos (hematoxilina y eosina) y células de mástil (Giemsa) pueden sugerir una reacción alérgica, con un posible cambio posterior del tratamiento (8).

Si la alergia al nitinol (aleación de níquel-titanio) se confirma mediante una prueba de parche, con un fracaso de la desensibilización, puede ser necesario retirar el stent. Generalmente, el pronóstico del SK es bueno y se espera una recuperación completa, en la mayoría de los pacientes, con el tratamiento adecuado. Esto se debe principalmente a la prevalencia de que el tipo I es el tipo más común de SK (8,10). En el tipo I, los vasodilatadores pueden revertir fácilmente el vasoespasmo.

CONCLUSIONES

Es probable que el Síndrome de Kounis sea una enfermedad infradiagnosticada. El conocimiento de este síndrome permitirá un mejor reconocimiento y manejo adecuado de estos pacientes. Se requieren más estudios para comprender mejor esta enfermedad. Es imperativo abordar el SK como una entidad separada en las guías de ACS, ya que el tratamiento convencional de los pacientes con SCA podría no necesariamente aplicarse a todos los pacientes con SK. En general, el pronóstico del SK es mejor que el del síndrome coronario agudo "convencional". Esto puede explicarse por varios motivos, entre los que se incluyen el historial conocido de alergia al desencadenante, la presencia de otras manifestaciones alérgicas y la administración precoz de la terapia médica que es eficaz en la mayoría de los casos.

REFERENCIAS

1. Kounis N. Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome. *Clin Ther.* Vol.35(5):563-71. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.02.022. 2013.
2. Kounis N. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* Vol.54(10):1545-59. doi: 10.1515/cclm-2016-0010. 2017.
3. 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.* Vol.232:1-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.124. 2017.
4. Li J, Zheng J, Zhou Y, Liu X, Peng W. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovasc Disord.* Vol.18(1):42. doi: 10.1186/s12872-018-0781-9. 2018.

5. Kounis NG KIVDTG. Kounis Syndrome—not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J.* Vol.36(4):212-221. doi:10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62. 2019.
6. Rajha E, Didi A, Dakik H, Mufarrij A. Acute ST Elevation Myocardial Infarction Due to Allergic Reaction, Kounis Syndrome. *Am J Emerg Med.* Vol.38(2):409.e5-409.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.006. 2020.
7. Sciatti E, Vizzardì E, Cani DS, Castiello A. Kounis syndrome, a disease to know: Case report and review of the literature. *Monaldi Arch Chest Dis.* Vol.88(1):898. doi: 10.4081/monaldi.2018.898. 2018.
8. Maloberti A, Pansera F, Sala O, Fusco R, Pierri A. Kounis Syndrome: Report of Two Cases with Peculiar Presentation and Diagnostic Issues. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* Vol. 26(2):145-149. doi: 10.1007/s40292-019-00312-w. 2019.
9. Barrionuevo et al. Kounis syndrome or allergic infarction: a relatively unknown entity. *Med Intensiva (Engl Ed).* Vol.42(8):506-509.. 2018.
10. Lin L, Sandefur B, Campbell R, Liu Z, Liu X. Biphasic anaphylaxis manifested as type I Kounis syndrome induced by ingestion of raw fish gallbladder: A case report. *World J Emerg Med.* 2021;12(3):238-240. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.015. 2021.