

BIBLIOGRAFÍA

1. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547-3556.
2. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A randomized controlled trial to evaluate the safety and efficacy of cardiac contractility modulation. *JACC Heart Fail*. 2018;6:874-883.
3. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
4. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126.
5. Röger S, Rudic B, Akin I, et al. Long-term results of combined cardiac contractility modulation and subcutaneous defibrillator therapy in patients with heart failure and

reduced ejection fraction. *Clin Cardiol*. 2018;41:518-524.

Laura Valverde Soria^{a,*}, Manuel Molina-Lerma^{a,b}, Laura Jordán-Martínez^{a,b}, Francisco Bermúdez^{a,b}, Eva Cabrera Borrego^{a,b}, Miguel Álvarez^{a,b}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^b Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, Granada, Spain

*Corresponding author.

E-mail address: lauravalverdesoria@gmail.com (L. Valverde Soria).

 @ValverdeSoria

2605-1532/

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.05.002>

Available online 27 May 2023

Serie de casos: síndrome de Kounis, una entidad infradiagnosticada

Case series: Kounis syndrome, an underdiagnosed entity

Sr. Editor:

El síndrome de Kounis se define como aquel síndrome coronario agudo desencadenado por una reacción de hipersensibilidad. Se describen tres variantes: tipo I (mayoritaria; 72%) en la que se produce vasoespasmo con arterias coronarias sin lesiones. Tipo II, donde sobre una base de enfermedad aterosclerótica aparece vasoespasmo, erosión o ruptura de placa. Y tipo III, en el que se produce trombosis de stent previamente implantado¹. Existe una gran variedad de factores desencadenantes (tabla 1), y es un cuadro de creciente incidencia en los últimos años.

Fisiopatológicamente, la exposición a alérgenos desencadena una respuesta inmunitaria principalmente a expensas de mastocitos (células muy presentes a nivel coronario) con mayor densidad en zonas de lesión endotelial y placa ateromatosa. La activación plaquetaria, su agregación y la liberación de citoquinas (histamina, serotonina, heparina, interleucina-6...) acaban desencadenando trombosis, rotura de placa o vasoespasmo coronario. En la actualidad destaca la creciente relación de este fenómeno con los eventos de trombosis tardía de stent, donde encontramos principalmente infiltrado de eosinófilos y mastocitos³.

Se da principalmente en pacientes de mediana edad con antecedentes alérgicos, asmáticos y con factores de riesgo

cardiovascular⁴. Entre los desencadenantes destacan las picaduras de insectos y el uso de antibióticos, y dentro de estos últimos, los betalactámicos.

Presentamos cuatro casos que hemos recogido en nuestro centro entre 2018 y 2022.

1. Kounis tipo I. Mujer de 69 años, quien sufrió parada cardiorrespiratoria tras administración de contraste intravenoso durante tomografía computarizada ambulatoria. Alternaba ritmos de fibrilación ventricular y asistolia, durante reanimación. Presentaba inestabilidad hemodinámica y precisó de noradrenalina y dobutamina a su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Tenía trazados electrocardiográficos con bradicardia y ascenso de ST inferior, y la ecocardiografía en fase aguda mostró segmentariedad en territorio inferior, compatible con afectación de arteria coronaria derecha. Tras un pico de troponina T ultrasensible de 29.700 ng/L, la coronariografía emergente no reveló lesiones. Tuvo una rápida recuperación con retirada del soporte vasoactivo y hemodinámico en el segundo día de estancia en UCI, con normalización eléctrica y ecocardiográfica.
2. Kounis tipo I. Mujer de 33 años alérgica a ceftriaxona que presentaba, tras uso de ciprofloxacino, un cuadro de enro-



Tabla 1 – Etiología de síndrome de KounisPrincipales causas del síndrome de Kounis^{1,2}

Desencadenantes	Ejemplos
Antibióticos (27%) ² , antivirales y antifúngicos	Betalactámicos, cefalosporinas, quinolonas (21% alergia cruzada con betalactámicos), oseltamivir, fluconazol
Antiinflamatorios no esteroideos	Ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, metamizol
Corticosteroides	
Desinfectantes cutáneos	
Inhibidores de bomba de protones	
Antihistamínicos	
Anestésicos intravenosos	Propofol, midazolam, etomidato
Bloqueantes neuromusculares	Rocuronio
Contrastes intravenosos	
Quimioterápicos	Derivados del platino, 5-fluorouracilo
Picaduras (23%) ² y mordeduras	Insectos, serpientes, arañas, etc.
Alimentos	
Venenos	
Látex	

Esta tabla se ha elaborado con base en los datos de los estudios de Alblaihed et al.¹ y Abdelghany et al.²

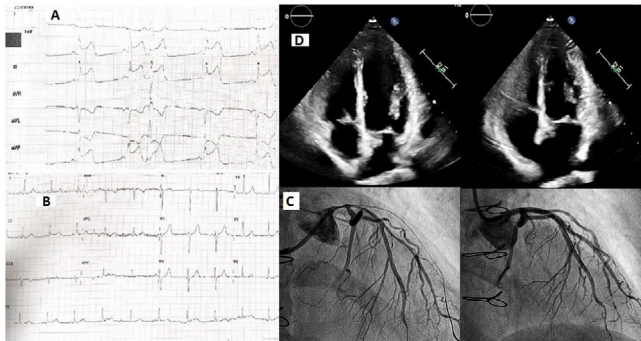


Figura 1 – A,B) Electrocardiograma con y sin dolor. C) Trombosis de tronco coronario izquierdo distal y vasoespasmo de arteria circunfleja. D) Ecocardiografía normal.

jecimiento facial y dolor torácico. El electrocardiograma mostraba ascenso de ST inferior (fig. 1A,B) y la ecocardiografía acinesia inferior. Respondió bien a la terapia con nitroglicerina, corticoides y adrenalina. También presentó normalidad en la ecocardiografía y la coronariografía tras un evento agudo. Se observó en este caso alergia cruzada entre betalactámicos y quinolonas.

3. **Kounis tipo II.** Mujer de 36 años asmática y alérgica al metal, que ingresó para cirugía valvular, con coronariografía diagnóstica el mes previo sin lesiones significativas. Al final de la intervención, tras salida de bomba extracorpórea, presentaba inestabilidad hemodinámica y disfunción biventricular. Tras implante de oxigenador extracorpóreo

de membrana en el quirófano se realizó coronariografía emergente con hallazgo de vasoespasmo grave generalizado, más marcado en la arteria circunfleja, junto a trombosis distal de tronco coronario (fig. 1C). Se sospechó en esta localización rotura de placa, aunque sin realizarse técnica de imagen intracoronaria por la inestabilidad de la paciente. Se decidió un implante de *stent* sobre tronco coronario izquierdo. Finalmente se resolvió el espasmo tras la administración de dosis altas de nitroglicerina y nitroprusiato intracoronarios. Se identificó la cefazolina intraoperatoria como el agente causal. La evolución fue favorable y la ecocardiografía al alta no mostró alteraciones segmentarias de la contractilidad en ventrículo izquierdo (fig. 1D).

4. **Kounis tipo II.** Varón de 55 años que ingresó para cirugía de *bypass*. En el quirófano, tras salida de circulación extracorpórea y coincidiendo con primeros momentos de infusión de sulfato de protamina, inició cuadro de broncoespasmo y disfunción de ventrículo derecho, junto con datos de aumento de resistencias vasculares pulmonares en monitorización invasiva. Preciso perfusión de adrenalina para estabilización hemodinámica. Se retiraron rápidamente las aminas en primeras horas tras la cirugía, y alcanzó un pico de troponina T ultrasensible (TnT-us) de 30.000 ng/L. Tuvo una excelente evolución posterior con normalización ecocardiográfica. En un estudio de alergia se documentó reactividad al sulfato de protamina.

El diagnóstico de estos pacientes requiere de un alto grado de sospecha, con una valoración conjunta de datos clínicos, ecocardiográficos y analíticos, así como de la demostración de un agente causal². Son útiles la presencia de historia previa de alergias, y una correlación temporal factible con el agente que se sospecha (en la mayoría, el tiempo hasta inicio de síntomas es de un intervalo menor a una hora)¹. A nivel analítico la elevación de triptasa sérica es un dato diagnóstico, aunque su farmacocinética es rápida y sus valores descienden en pocas horas desde el inicio del cuadro. La presencia de signos de alergia (sibilantes, erupción cutánea...) junto a dolor torácico también ayudan a identificarlo. Se pueden encontrar datos de isquemia ecocardiográfica (hasta 50% en territorio de coronaria derecha) y cateterismo con lesiones coronarias o vasoespasmo. El carácter transitorio de estas alteraciones también ayudará en su sospecha. Tal y como ocurrió en los casos descritos, el estudio ambulatorio mediante *prick test* sobre alérgenos sospechosos apoya sustancialmente el diagnóstico.

El diagnóstico diferencial se hace principalmente con el vasoespasmo, la miocardiopatía de estrés y la miocarditis por hipersensibilidad. En nuestro cuarto caso se encuentra, además de la reacción alérgica y vasoespasmo, un cuadro muy poco frecuente pero asociado a la protamina, de hipertensión pulmonar catastrófica. La coexistencia de estos cuadros con el síndrome de Kounis no es infrecuente, probablemente por presentar mecanismos fisiopatológicos similares.

El tratamiento es complejo, con necesidad de tratar ambos: el cuadro alérgico y el coronario⁵.

Los corticoides y los antihistamínicos se usan como terapia adyuvante. La administración intravenosa de estos últimos

ha de ser lenta para evitar hipotensión. Se puede usar fluido-terapia con cristaloides, vigilando la tolerancia del paciente al aumento de volumen. La adrenalina, aunque indicada en caso de anafilaxia, ha de usarse con atención a sus efectos deletéreos coronarios.

Se recomienda el uso de nitroglicerina intravenosa a dosis baja. En dosis elevadas puede empeorar la hipotensión y agravar la respuesta inflamatoria. La heparina intravenosa y los opioides favorecen la desgranulación linfocitaria, por lo que respecto a la anticoagulación se prefiere el uso de heparina de bajo peso molecular.

En los tipos II y III se deben tratar como un síndrome coronario agudo. Con la salvedad de que se debe evitar el uso de betabloqueantes. En caso de trombosis de stent, tras la aspiración del trombo, es fundamental solicitar estudio anatomopatológico del mismo, así como realizar tratamiento de desensibilización. En casos extremos, donde la desensibilización falla, y es confirmada la alergia a níquel/titanio, se recomienda realizar la retirada de stent.

Aunque existen casos de extrema gravedad y tratamiento difícil (son ejemplos los casos 1 y 4, donde observamos un cuadro común, de shock mixto, con componente distributivo y cardiogénico⁶), en general el pronóstico tras estabilización es favorable, con una mortalidad que no supera 3%, y con tendencia mayoritaria a la recuperación.

El síndrome de Kounis es un cuadro complejo, infradiagnosticado y de creciente incidencia en nuestro entorno. Se debe sospechar su aparición al encontrar un cuadro alérgico (mayoría exposición a picaduras y fármacos) junto a síntomas de síndrome coronario agudo. Se debe evitar la exposición al alérgeno, y añadir al manejo habitual del síndrome coronario agudo, corticoides y antihistamínicos que controlen la reacción alérgica. Un diagnóstico temprano y un abordaje precoz son fundamentales para un buen pronóstico y una recuperación completa.

Al no realizarse intervención clínica, siendo un estudio con pacientes anónimos, y de carácter retrospectivo, no se precisó de aprobación por el Comité Ético del centro. Se contactó, y se recogió el consentimiento informado de los pacientes cuyo caso queda descrito en este manuscrito, y quedó constancia escrita en la propia historia digital de cada uno de ellos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Contribución de los autores

En consenso con todos los autores. P. Martín-Marín: redacción y elaboración del trabajo principal. A. Delgado Ariza y A. Abril Molina: colaboración en la documentación de casos. J. Nevado Portero: revisión de documento y de recomendaciones sobre tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alblaihed L, Huis In't Veld MA. Allergic Acute Coronary Syndrome-Kounis Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2022;40:69-78.
2. Abdelghany M, Subedi R, Shah S, et al. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2017;232:1-4.
3. Kounis NG, Konari I, Roumeliotis A, et al. Thrombotic responses to coronary stents, bioresorbable scaffolds and the Kounis hypersensitivity-associated acute thrombotic syndrome. *J Thorac Dis.* 2017;9:1155-1164.
4. Alevizos M, Karagkouni A, Panagiotidou S, et al. Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:309-316.
5. Fassio F, Losappio L, Antolin-Amerigo D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. *Eur J Intern Med.* 2016;30:7-10.
6. Mitsis A, Christodoulou E, Georgiou P. Coronary spasm secondary to cefuroxime injection, complicated with cardiogenic shock - a manifestation of Kounis syndrome: case report and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7:624-630.

Pablo Martín-Marín*, Antonio Delgado-Ariza, Alba Abril Molina y Jaime Nevado-Portero
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablommar@hotmail.es (P. Martín-Marín). 2605-1532/

© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2023.05.005>

On-line el 9 de junio de 2023