



Síndrome de Kounis Tipo I. A propósito de un Caso Clínico

Kounis syndrome Type I . About a Clinical Case

Franklin Januario Jr. García Letona, Alexander Valdés Martín, Genoveva Elva Henry Vera, Carlos Hernán Ducuara Tovar

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba



Correspondencia: Dr. Franklin Januario Jr. García Letona. Email: fj4387man@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de Kounis (SK) es una nueva entidad clínica definida como la aparición simultánea de síntomas alérgicos y de un síndrome coronario agudo. Desde su descripción inicial en el año 1991 se han ido sumando revisiones y descripciones de casos que están permitiendo conocer mejor su patogénesis.

Desde el año 2010 se han definido tres variantes de dicho síndrome: angina alérgica vasoespástica (tipo I), infarto de miocardio alérgico (tipo II) y trombosis intrastent con trombo oclusivo infiltrado por eosinófilos y mastocitos (tipo III).

En el presente artículo se describe un caso de SK tipo I, argumentando el factor desencadenante, manifestaciones clínicas, el diagnóstico y tratamiento implementado en dichos casos.

Palabras clave: Anafilaxia, Síndrome de Kounis (SK), Alergia a picadura de abeja

SUMMARY

Kounis syndrome (KS) is a new clinical entity defined as the simultaneous appearance of allergic symptoms and an acute coronary syndrome. Since its initial description in 1991, it has been adding revisions and descriptions of cases that are allowing to better understand their pathogenesis.

Since 2010, three variants of this syndrome have been defined: vasospastic allergic angina (type I), allergic myocardial infarction (type II) and intrastent thrombosis with occlusive thrombus infiltrated by eosinophils and mast cells (type III).

In the present article we describe a case of type I SK, arguing the triggering factor, clinical manifestations, diagnosis and treatment implemented in such cases.

Keywords: Anaphylaxis, Kounis syndrome (KS), Bee sting allergy

Introducción

El síndrome de Kounis, angina alérgica o infarto de miocardio alérgico, fue descrito en 1991 por Kounis y Zavras como la aparición de manera simultánea, de eventos coronarios agudos y síntomas alérgicos anafilácticos / anafilactoides¹. Actualmente hay descritos en la literatura tres subtipos, el tipo I sin enfermedad coronaria, el tipo II con enfermedad coronaria y el tipo III en pacientes que sufren trombosis de un *stent* farmacológico^{1,2}. En la actualidad continúa siendo poco conocido con cerca de unas 100 entradas en Pubmed. La epidemiología es desconocida y no existen guías de práctica clínica que establezcan el tratamiento de elección. Presentamos un caso clínico de este síndrome diagnosticado en nuestro centro hospitalario.

Caso clínico

Paciente masculino AEGD, de 48 años de edad de piel de color blanca, de procedencia urbana, con antecedentes de HTA que lleva tratamiento con hidroclorotiazida (25mg) 1 tableta al día, obesidad, dislipidemia sin antecedentes de alergias conocidas.

Refiere que en horas de la madrugada posterior a la picadura de una abeja, comenzó a presentar mareos, náuseas, sensación de prurito intenso en región de espalda y sensación de opresión de pecho,

de aparición súbita y de moderada intensidad.

Por lo antes descrito decide acudir a nuestro centro hospitalario.

Cuando llega al cuerpo de guardia se realiza examen físico donde se evidencia:

Aparato Respiratorio: Frecuencia Respiratoria: 19 por minuto, buena expansibilidad torácica. No tiraje. Murmullo Vesicular conservado. Vibraciones Vocales conservadas. No estertores.

Aparato Cardiovascular: Frecuencia Cardíaca 110 Lpm, Ruidos cardíacos rítmicos, de buen tono en intensidad, no soplos, Pulsos periféricos conservados.

Presión Arterial 120/80 mmHg.

Sistema Nervioso Central: Sin déficit neurológico.

Resultados de Hemograma:

Hemoglobina: 16.9 g/L

Leucocitos: 10.6×10^9 /L

Plaquetas: 201×10^9 /L

Electrocardiograma: (Figura 1)

Ritmo sinusal.

Supradesnivel del segmento ST > 3mV en derivaciones DII, DIII, aVF, v3, v4 y v5.

Supradesnivel del segmento ST > 2 mV en V1.

Infradesnivel del segmento ST en DI y aVL.



Enzimas:

CK, CK-MB y Troponinas: Dentro de Parámetros Normales.

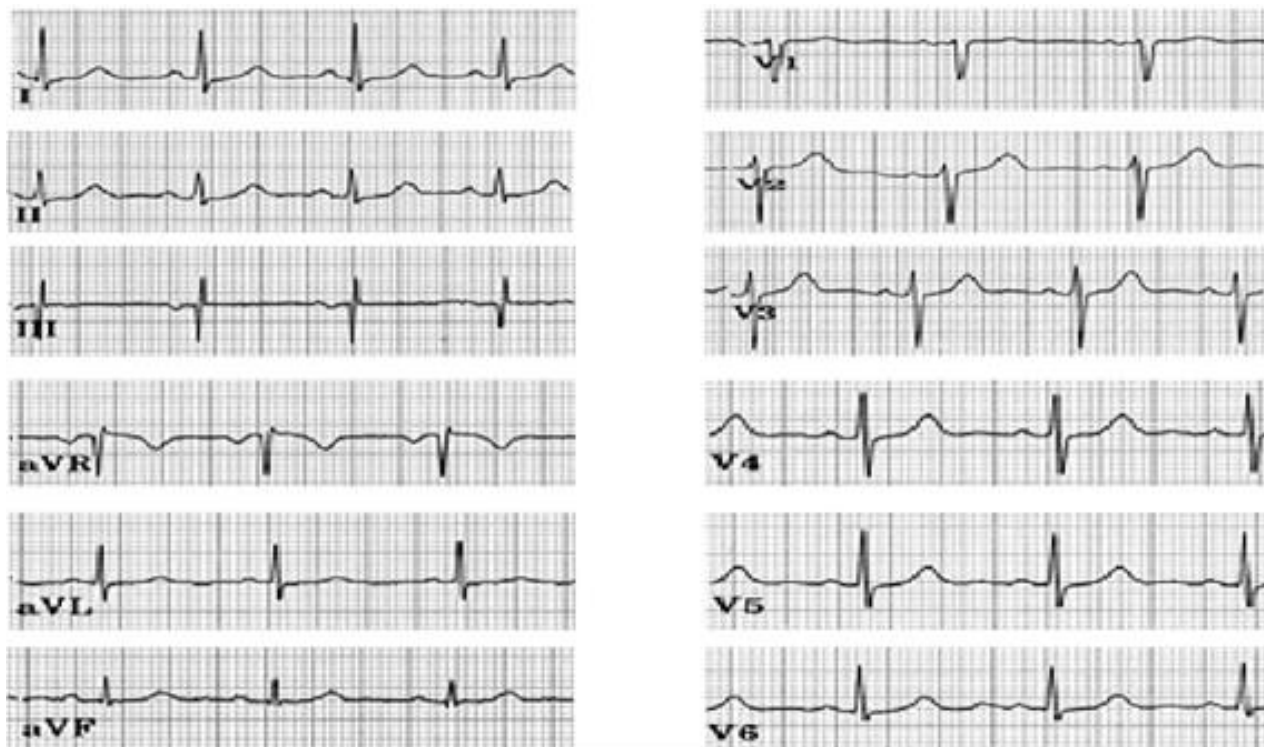
Por los datos obtenidos al interrogatorio, al examen físico y los resultados de los complementarios se decide ingreso en sala de observación y preparación para estudio en el Laboratorio de Hemodinámica.

Indicaciones Médicas:

Se inicia tratamiento con antiagregantes plaquetarios y anticoagulación, además de las medidas de soporte habituales.

Resultados de la Coronariografía: No se evidencian lesiones angiográficamente significativas en las arterias coronarias epicárdicas.

Por lo anterior y de acuerdo a los antecedentes de picadura de abeja, síntomas descritos y hallazgos de los complementarios se decide instaurar tratamiento con fármacos antialérgicos, antihistamínicos, anti anginosos y se empleó el diltiazem para el vaso espasmo coronario con mejoría del cuadro clínico inicial. Se realiza electrocardiograma de control evidenciándose una normalización del segmento ST a la línea de base. (Figura 2).



Posteriormente en la Unidad de Cuidados Coronarios Intensivos, se realiza un ecocardiograma transtoracico, encontrando los siguientes hallazgos:

- Buena función sistólica ventricular en reposo.
- Contractilidad global y segmentaria conservada del VI y VD.
- No masas, no trombos, no derrames.

Por los antecedentes de la picadura de abeja, la evolución clínica del paciente, mejoría electrocardiográfica además de los resultados de los estudios complementarios y la adecuada respuesta a la terapéutica administrada, se concluye que el cuadro

clínico anteriormente descrito está en relación con un Síndrome de Kounis Tipo I.

Discusión.

El Síndrome de Kounis es una enfermedad con epidemiología desconocida e infra diagnosticada. En el caso presentado se ha llegado al diagnóstico por sospecha clínica ya que se han podido objetivar síntomas alérgicos agudos coincidentes en el tiempo con eventos coronarios.

Los altos niveles de triptasa junto con síntomas alérgicos apoyan la sospecha de que el veneno de la picadura de abeja fue el factor desencadenante del cuadro clínico expuesto.



Los insectos que pican para defender sus colonias o doblegar a sus presas pertenecen al orden: Hymenoptera, que comprende las: abejas, avispas, avispones, avispas amarillas y hormigas. Su veneno contiene una gran variedad de aminas, péptidos y enzimas que son causantes de diversas reacciones locales y generalizadas. Las abejas pierden su aparato productor de veneno cuando pican y con posterioridad mueren¹. En las abejas y las avispas, el veneno se produce en las glándulas situadas en el extremo posterior del abdomen y se expulsa rápidamente por la contracción de los músculos del saco de veneno, que tiene una capacidad hasta de 0.1 ml. Los venenos de las diferentes especies de himenópteros son distintos bioquímicamente e inmunológicamente. Los efectos tóxicos directos son resultado de mezclas de compuestos de bajo peso molecular, como serotonina, histamina y acetilcolina, así como por diversas cininas. Las toxinas polipeptídicas del veneno de la abeja de la miel son la melitina, que lesiona las membranas celulares; la proteína de desgranulación de las células cebadas, que da origen a la liberación de histamina; la apamina, una neurotoxina; y la adolapina que tiene una acción antiinflamatoria. Las enzimas incluidas en el veneno son la hialuronidasa que facilita la propagación de otros componentes del veneno y las

fosfolipasas que son los principales alérgenos del veneno³.

La etiología de este síndrome no se conoce en la actualidad y se postula la implicación de los mediadores mastocitarios como histamina, serotonina, triptasa, quimasa y leucotrienos como agentes vasoactivos capaces de generar un vasoespasmo coronario o angina microvascular en el SK tipo I y de erosionar una placa de ateroma preexistente en el SK tipo II^{2,3}. Los pacientes con Síndrome de Kounis tipo III padecen trombosis de *stents* farmacoactivos y la tinción con hematoxilina-eosina y Giemsa demuestra la presencia de mastocitos y eosinófilos⁴.

El marcador inmunológico utilizado en ambos casos para apoyar la sospecha clínica es la determinación de la B-triptasa, mediador liberado desde los mastocitos en paralelo con la histamina, con un pico entre los 15-120 minutos desde la activación por el estímulo alérgico. La triptasa es un buen indicador de la presencia de descarga masiva de mediadores procedentes de mastocitos⁵.

Las células inflamatorias principales son los mastocitos, derivados de células madre que expresan el marcador CD34 en medula ósea, una vez maduras producen reacciones alérgicas mediadas por IgE, también activadas por C3a-C5a, los cuales conducen a la liberación y degranulación de los mastocitos con la salida de mediadores

inflamatorios y vasoactivos tanto locales como sistémicos⁶. Durante los episodios de Hipersensibilidad, la degranulación de los mastocitos tiene lugar y asociado a esto se da la activación de plaquetas. Gran variedad de mediadores inflamatorios almacenados es liberada en forma local y sistémica, estos incluyen la histamina los cuales activan los receptos H1 y H2 (Los H1 producen vasoconstricción coronaria e incrementan la permeabilidad vascular, en tanto que los H2 incrementan la cronotropía y la inotropía auricular y ventricular y producen vasodilatación coronaria) la interacción de estos dos receptores media la disminución de la presión diastólica, hecho que aumenta la presión de pulso. Igualmente induce expresión de factor tisular y taquicardia mediada por baroreceptores al disminuir la presión aortica media⁶. Se infiere que en este paciente predominó la estimulación de receptores H2.

El factor activador de plaquetas disminuye el flujo coronario, retrasa la conducción atrioventricular y produce efectos depresores en el miocardio. En casos de isquemia aguda actúa como señal para la activación de leucocitos y plaquetas y activación de leucotrienos o como directo vasoconstrictor. Puede contribuir a la inestabilidad y ruptura de la placa por que induce agregación plaquetaria y liberación de enzimas líticas por macrófagos y tiene una correlación

significativa con la severidad de la anafilaxis, la cual es mejor que la histamina o la triptasa. La betatriptasa que es la enzima activa, es una proteasa que se encuentra en los gránulos de los mastocitos y se libera cuando estas células se degranulan, activan el complemento y las vías de coagulación. Se sabe que la triptasa se encuentra elevada al igual que otros mediadores inflamatorios, tanto en síndromes coronarios por hipersensibilidad, como aquellos de causa no alérgica^{6,7}.

El sistema Kinina Kalicreína que produce hipotensión y coagulación intravascular diseminada en casos severos de anafilaxia ejerce una acción dual en la cascada de coagulación dado que tienen propiedades tanto fibrinolíticas como tromboticas⁶.

La Quinasa y Catepsina D actúan como enzimas para convertir la angiotensina I en Angiotensina II como principal sustancia vasoconstrictora. El tromboxano es un potente mediador de agregación plaquetaria al igual que posee propiedades que producen vasoconstricción⁶.

El corazón puede ser el sitio primario de la reacción anafiláctica, dado que cuando esto ocurre hay vasoconstricción coronaria, fenómeno que conlleva isquemia del miocardio y finalmente disfunción ventricular, reducción del retorno venoso, salida del plasma al espacio intersticial y pérdida de volumen por permeabilidad capilar por lo



cual cae el gasto cardiaco y se produce hipoperfusión coronaria y daño miocárdico consecuente ⁶.

Típicamente los pacientes presentarán, tras la exposición a un agente con potencial alérgico conocido, síntomas coronarios referidos como malestar, angina, sudoración, entre otros y de manera simultánea el abanico de síntomas de una reacción alérgica aguda (hipotensión, lesiones urticariales, prurito, angioedema, síntomas respiratorios, síntomas digestivos)⁸. La literatura menciona también que cualquier fármaco podría desencadenar un síndrome de Kounis, con especial precaución con los derivados beta-lactámicos, en segundo lugar, los antiinflamatorios no esteroideos y dentro de los mismos las pirazolonas son especialmente alérgicas; ocuparían el tercer lugar los anestésicos generales y en menor medida los medios de contraste radiológicos^{1,2,8,9}.

Los principales síntomas son el dolor torácico que puede ser atípico acompañado de manifestaciones de alergia. Se puede evidenciar diferentes patrones en el electrocardiograma en la mayoría de los casos reportados: Supradesnivel del ST en la cara anterior e inferior, igualmente puede ser normal o presentar cambios inespecíficos del segmento ST; siendo la Descendente anterior y la Coronaria Derecha las arterias más comprometidas. Otras anomalías son: cualquier grado de

bloqueo cardiaco y arritmias cardiacas, principalmente la Fibrilación Auricular, ritmo nodal y ectopias ventriculares ⁶.

El tratamiento del SK es controvertido puesto que no hay guías clínicas en la actualidad, aunque los calcio antagonistas y los nitratos se han postulado como los fármacos de primera elección para tratar los síntomas cardiacos; evitando los nitratos en casos de hipotensión. La oxigenoterapia no se discute en casos de Síndrome Coronario Agudo o anafilaxia que presenten hipoxemia. La fluidoterapia estaría indicada bajo monitorización hemodinámica. En todos los tipos de síndrome de Kounis es adecuado el uso de hidrocortisona a dosis de 1-2 mg/kg/día y de antihistamínicos H1 y H2 a dosis máxima (dexclorfeniramina 5mg cada 6 horas y ranitidina 50 mg cada 6 horas). En el caso clínico presentado no se utilizó adrenalina para tratar los síntomas a pesar de ser el fármaco de elección para tratar la anafilaxia según los reportes de Sala Cunill y Colaboradores ¹⁰. El empleo de adrenalina puede provocar arritmias, alargamiento del intervalo QT, prolongar la isquemia o provocar vasoespasmo, por lo que su utilización en el síndrome de Kounis es arriesgada^{7,8}. Los beta bloqueantes pueden empeorar el espasmo coronario y disminuir la acción de la adrenalina en el caso de que fuese necesario emplearla para la anafilaxia; si existe hipotensión y toma previa de beta-bloqueantes el tratamiento de elección sería

el glucagón porque su efecto inotrope y cronotrope no está mediado por receptores beta-adrenérgicos; la dosis a utilizar en adultos sería de 1 a 2 mg pudiéndose repetir a los cinco minutos en caso de escasa respuesta ⁵.

Estabilizadores de Mastocitos: (Cromoglicato Sódico, Ketotifeno) Debido a que la activación de los mastocitos es el mecanismo primario del Sx de Kounis, estos fármacos podrían aliviar las reacciones alérgicas y disminuir los fenómenos tromboticos. Sin embargo, su eficacia y potencia son cuestionables ⁶.

El aguijón de la abeja incrustado en la piel se extrae a la brevedad posible para limitar la cantidad de veneno administrado. La zona se debe limpiar y desinfectar y es útil el hielo para retrasar la diseminación del veneno ³.

Tratar los síntomas alérgicos exclusivamente puede ser suficiente cuando estamos ante un SK tipo I como sucedió en el caso descrito; sin embargo en pacientes con patología coronaria previa se deben tratar también los síntomas cardíacos ^{7,11,12,13}.

También cabe destacar que el paciente se utilizó la terapéutica con doble antiagregación con ácido acetil salicílico y clopidogrel sin que se evidenciasen complicaciones; no obstante la utilidad del AAS es desconocida en estos pacientes puesto que puede agravar una anafilaxia o incluso ser causa de una reacción alérgica ⁸.

En nuestro paciente, puesto que la reacción fue por la picadura de una abeja, se debería realizar una prueba de exposición controlada dado que la reactividad cruzada a priori es desconocida.

Cuando el uso de ácido acetil salicílico sea imprescindible, debe administrarse en una unidad de cuidados intensivos ⁹. Los pacientes con SK tipo II y alergia a aspirina conocida, pueden ser candidatos a una desensibilización. Los opiáceos como la morfina y la meperidina tienen efectos analgésicos y ansiolítico potente. No obstante, se requiere precaución ya que pueden agravar la reacción alérgica al generar degranulación inespecífica de mastocitos ^{6,9}.

Finalmente se considera que se deben realizar más estudios para conocer la epidemiología, diagnóstico y tratamiento óptimo de un síndrome que pasados 20 años de su descripción inicial continúa siendo un gran desconocido.



Referencias Bibliográficas

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J ClinPract.* 2011; 45:121-8.
2. Kounis NG, Zavras GM. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation.* 2016; 94:1789.
3. Longo D, Kasper D, Jameson J.L, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, Harrison Principios de Medicina Interna, 18a Edición, Mc Graw Hill, 2012, Parte 18, p. 3581, 3582.
4. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome. *Clin Ther.* 2013 May; 35 (5):563-71.
5. Fassio F, Almerigogna F. Kounis syndrome (allergic acute coronary syndrome): different views in allergologic and cardiologic literature. *Intern Emerg Med* (2012) 7:489–495.
6. Villamil PA, Sánchez LF, Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol.* 2017; 24(4):382-387.
7. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The Kounis syndrome. *ClinTher.* 2013 May; 35 (5):563-71.
8. Rico Cepeda P, Palencia Herrejón E, Rodríguez Aguirrebabiria MM. Síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2012; 36(5):358-64.
9. Gómez Canosa MS, Castro Orjales MJ, Rodríguez Fariñas FJ, García Jiménez A, Gutiérrez Cortés JM. Tratamiento del síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2011; 35:519-20.
10. Sala Cunill A, Garriga Baraut T, Cardona V, de la Torre F. Importancia de la formación específica sobre anafilaxia para la determinación del uso de autoinyectores de adrenalina (AIA). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23:182.
11. Kounis, N.G. Kouni, S.N. and Koutsojannis, C.M. Myocardial infarction after aspirin, and Kounis syndrome. *J R SocMed.* 2015; 98:296.
12. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2016; 110:7–14.
13. Gázquez V, Dalmau G, Gaig P, Gómez C, Navarro S, Mercé J. Kounis syndrome: report of 5 cases. *J Invest Allergol ClinImmunol* 2012; 20:162–165.

Recibido: 21-12-2017

Aceptado: 18-01-2018

