



ACCESO  ABIERTO

Para citaciones: Bohórquez Rivero, J., Polanco Guerra, C., Gutiérrez Baiz, C., Angulo Ríos, K., & Torrens Soto, J. (2022). Síndrome de Kounis: una revisión exhaustiva. *Revista Ciencias Biomédicas*, 11(1), 28-49.
<https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3580>

Recibido: 30 de septiembre de 2021
 Aprobado: 26 de noviembre de 2021

Autor de correspondencia:
 José de Jesús Bohórquez-Rivero
josejbohorquez@gmail.com



Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2022. Bohórquez Rivero, J., Polanco Guerra, C., Gutiérrez Baiz, C., Angulo Ríos, K., & Torrens Soto, J. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la [licencia https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



Síndrome de Kounis: una revisión exhaustiva

Kounis Syndrome: an exhaustive review

José Bohórquez-Rivero¹ , Camilo Polanco-Guerra², Carlos Gutiérrez-Baiz², Katherine Angulo-Ríos³, Karen Angulo-Ríos², & Jeison Torrens-Soto⁴ 

¹ Grupo de Investigación GIBACUS, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia.

² Facultad de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena de Indias, Colombia.

³ Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia.

⁴ Fellow de Cardiología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Kounis se ha establecido como un trastorno coronario asociado a reacciones alérgicas, de hipersensibilidad, anafilácticas y anafilactoides; que engloba conceptos como el de angina alérgica e infarto alérgico. Su incidencia ha sido difícil de establecer debido a que posee una gran cantidad de factores desencadenantes y que existen pocos registros en la literatura médica, de modo que no parece ser un síndrome raro sino una entidad clínica poco conocida, capaz de evolucionar fatalmente si no se reconoce y se trata de manera rápida.

Objetivo: Resaltar y consolidar la literatura reciente sobre el síndrome de Kounis y así actualizar los conocimientos del médico en dicho tópico.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura encontrada en las bases de datos PubMed y Science Direct y en el motor de búsqueda Google Scholar utilizando las palabras claves. Se incluyeron artículos en idioma español e inglés publicados hasta el mes de agosto de 2021.

Resultados: las reacciones alérgicas graves pueden desencadenar eventos coronarios agudos, esto se conoce como síndrome de Kounis. Se han descrito múltiples causas y sus manifestaciones clínicas pueden variar. La participación de los mastocitos cardíacos es fundamental en su desarrollo, a través de la liberación de múltiples mediadores que pueden desencadenar eventos agudos como vasoconstricción coronaria, rotura de placa aterosclerótica y trombosis del stent coronario. Su diagnóstico se basa en las características clínicas, así como en pruebas de laboratorio, electrocardiográficas, ecocardiográficas y angiográficas. A pesar de que no existen guías de tratamiento para los pacientes con esta entidad, la literatura parece estar de acuerdo en que el manejo de dicha entidad en su fase aguda, debe involucrar el tratamiento del síndrome coronario agudo y la supresión de la reacción alérgica, teniendo en cuenta las interacciones y efectos de los fármacos a emplear.

Conclusión: El síndrome de Kounis es un trastorno común y potencialmente mortal que se debe diagnosticar y tratar de forma idónea e inmediata; por tanto,

el conocimiento de su epidemiología, etiología, patogenia y manifestaciones clínicas son importantes para su diagnóstico, y tratamiento. El clínico debe prestar especial atención ante cualquier reacción alérgica que preceda al evento cardíaco agudo y considerar el SK en el gabinete de diagnósticos diferenciales.

Palabras Clave: Síndrome de Kounis; Anafilaxia; hipersensibilidad; Vasoespasmo Coronario; Infarto del Miocardio.

ABSTRACT

Introduction: Kounis syndrome has been established as a coronary disorder associated with allergic, hypersensitivity, anaphylactic and anaphylactoid reactions; that encompasses concepts such as allergic angina and allergic heart attack. Its incidence has been difficult to establish due to the fact that it has a large number of triggering factors and the few records in the medical literature, so that it does not appear to be a rare syndrome but rather a little-known clinical entity, capable of fatal progress if it is not recognized. and it is dealt with quickly.

Objective: to highlight and consolidate the recent literature on Kounis syndrome and thus update the doctor's knowledge on this topic.

Methods: a narrative review of the literature found in the PubMed and Science Direct databases and in the Google Scholar search engine was carried out using the keywords. Articles in Spanish and English language published until August 2021 were included.

Results: severe allergic reactions can trigger acute coronary events, this is known as Kounis syndrome. Multiple causes have been described and their clinical manifestations can vary. The participation of cardiac mast cells is essential in its development, through the release of multiple mediators that can trigger acute events such as coronary vasoconstriction, arteriosclerotic plaque rupture, and coronary stent thrombosis. Its diagnosis is based on clinical characteristics, as well as laboratory, electrocardiographic, echocardiographic, and angiographic tests. Although there are no treatment guidelines for patients with this entity, the literature seems to agree that the management of this entity in its acute phase should involve the treatment of acute coronary syndrome and the suppression of the allergic reaction. taking into account the interactions and effects of the drugs to be used.

Conclusions: Kounis syndrome is a life-threatening disorder that must be diagnosed and treated in an appropriate and immediate way; therefore, knowledge of its epidemiology, etiology, pathogenesis, and clinical manifestations are important for its diagnosis and treatment. The clinician must pay special attention to any allergic reaction that precedes the acute cardiac event and consider KS in the differential diagnosis cabinet.

Keywords: Kounis Syndrome; Anaphylaxis; Hypersensitivity; Coronary Vasospasm; Myocardial Infarction.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kounis (SK) es una patología de instauración aguda derivada de una reacción alérgica, de hipersensibilidad, anafiláctica o anafilactoide, cuyo tejido diana son las arterias coronarias (1). Fue descrito por primera vez en 1991 por Kounis y Zavras, como "angina alérgica" o "infarto alérgico" al documentar la aparición simultánea de eventos coronarios [vasoespasmos coronarios o incluso un infarto agudo de miocardio (IAM)] y reacciones alérgicas (2).

Posteriormente, en un editorial publicado en el año 1998, Braunwald apuntó que la angina vasoespástica podía ser inducida por reacciones alérgicas a través de sustancias como la histamina y los leucotrienos que actúan en el músculo liso de las arterias coronarias (3). Siete años más tarde, en el año 2005, se le acuñó el nombre de SK en honor a su descubridor (4). Desde entonces, la angina alérgica y el infarto agudo de miocardio alérgico se han reconocido con este nombre.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Science Direct y en el motor de búsqueda Google Scholar utilizando los siguientes términos: Síndrome de Kounis, Anafilaxia, hipersensibilidad, Vasoespasmo Coronario, Infarto del Miocardio. La recolección de la información se realizó del 10 de febrero al 23 de Julio de 2021. Se incluyeron artículos originales, revisiones de tema, revisiones sistemáticas, cartas al editor, reportes de caso y series de casos en idioma español e inglés publicados hasta el mes de agosto de 2021.

El único criterio de exclusión fue la falta de disponibilidad al texto completo. Finalmente, fueron seleccionados 87 artículos que se ajustaron al objetivo del artículo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición

EL SK se describe como la principal causa de colapso cardiovascular debido a anafilaxia, y se define específicamente como la concurrencia de síndromes coronarios agudos que incluyen vasoespasmo coronario, infarto agudo de miocardio y trombosis o estenosis del stent, con afecciones asociadas con la activación y degranulación de mastocitos y que involucran células inflamatorias interrelacionadas e interactuantes tales como proteasas neutras que incluyen triptasa y quimasa, productos de ácido araquidónico, histamina, factor activador de plaquetas y una variedad de citocinas y quimiocinas liberadas en el escenario de alergias o hipersensibilidad y reacciones anafilácticas o anafilactoides (1,5).

Hoy por hoy, el SK sigue siendo poco conocido, y por ende, poco diagnosticado; la mayoría de la información disponible sobre el mismo se deriva de la descripción de casos clínicos o pequeñas series de casos, la mayoría en adultos (6). El objetivo de la presente revisión es resaltar y consolidar la literatura reciente sobre el SK y así actualizar los conocimientos del médico en dicho tópico.

Epidemiología

La epidemiología del SK a nivel mundial ha sido difícil de estimar. Helbling *et al.* (7) en el año 2004 realizaron un estudio retrospectivo que estimó la incidencia de anafilaxia con manifestaciones cardiovasculares durante un periodo de 3 años. En dicho estudio, 226 personas padecieron 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% (7).

En el año 2012, Akoz *et al.* (8) realizaron el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha, en el cual se evidenció que de los 138.911 pacientes que acudieron al servicio de urgencias del centro donde se realizó el estudio durante 1 año, 793 consultaron por alergias; de los cuales 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 SK fue de 19.4 por cada 100.000 pacientes admitidos por cualquier causa en el departamento de urgencias (27/138,911) y, de 3.4% entre los pacientes con manifestaciones de reacción alérgica (27/793) (8).

Entre los años 2010 y 2014, la base de datos de la agencia internacional de farmacovigilancia (VigiBase™) registró 51 casos de SK, ocurriendo el 63% de estos en Estados Unidos. El 63% de los mismos fueron personas de sexo masculino, la etiología más comúnmente descrita fue la ingesta de AINES y se calculó una mortalidad de 5.8% (9). Asimismo, Lippi *et al.* en el año 2013 realizaron un estudio de casos y controles que incluyó 31 pacientes que consultaron al servicio de urgencias y que padecían anafilaxia, angioedema, urticaria y urticaria-angioedema, se encontró que dichos pacientes tenían niveles séricos de troponina I significativamente aumentados en comparación con 125 controles sanos. En el subgrupo de pacientes con anafilaxia, los niveles de troponina I fueron más altos que los de los pacientes con reacciones alérgicas más leves. Los autores sugirieron la medición sistemática de troponina en pacientes con reacciones alérgicas agudas para detectar y tratar cualquier posible lesión miocárdica (10).

En el distrito de Acaya, Grecia, con una población de 300.000 habitantes, y con una mayor conciencia de la existencia del SK por parte de los galenos, la incidencia anual de dicho trastorno en este distrito se estimó en 4,33 casos/100.000 habitantes, y los casos fueron causados por exposiciones

ambientales, alergias a medicamentos e implantación de stents (1).

Son pocos los casos de SK descritos en población pediátrica. En el año 2020, Giovannini, *et al.* realizaron una búsqueda bibliográfica sistemática en la cual encontraron 11 reportes de SK en dicha población. Al analizar estos datos, se encontró una edad media al momento de la presentación de la enfermedad de 11.7 años, una mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino, y se calculó una tasa de ausencia de comorbilidades en el 63.6% de los pacientes. Hasta el momento sólo se han reportado casos de SK tipo I o II en niños, esto debido a la presentación infrecuente de pacientes pediátricos con stent o injerto coronario (11).

En este sentido, informes recientes han demostrado que el SK se ha observado en todas las razas, grupos de edad (de 2 a 90 años) y ubicaciones geográficas. Dicha patología parece no ser rara, pero se informa con poca frecuencia en la literatura, lo cual se debe a casos perdidos, no reconocidos y/o no diagnosticados. Además, existe escasez de grandes ensayos que determinen su prevalencia e incidencia exacta. El SK es detectado con mayor frecuencia en los países australes de Europa como Turquía, Grecia, Italia y España. Esta variación geográfica podría atribuirse a la mayor concientización de la existencia de esta patología entre los galenos de dicha región, 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 (1). Por lo tanto, es imprescindible que se sigan realizando estudios prospectivos e investigaciones controladas para lograr un mejor conocimiento sobre el comportamiento epidemiológico de esta patología.

Clasificación

Se han descrito tres tipos o variantes de SK (Figura 1):

-Tipo I (sin coronariopatía): Incluye a pacientes que manifiestan dolor precordial durante una reacción alérgica aguda, quienes además carecen de enfermedad coronaria y no poseen factores de riesgo para el desarrollo de la misma. En estos casos, los mediadores inflamatorios del evento alérgico inducen un vasoespasmio coronario que produce dolor torácico y cambios electrocardiográficos secundarios a isquemia miocárdica, mientras que los marcadores de daño miocárdico como las troponinas, pueden ser normales o reflejar un IAM en caso de encontrarse elevadas. La explicación para este tipo sería la disfunción endotelial y/o angina microvascular, constituyendo una de las causas de infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria aterosclerótica obstructiva (MINOCA) (6,11,12,13).

-Tipo II (con coronariopatía): Incluye a pacientes que manifiestan dolor precordial durante una reacción alérgica aguda, quienes además tienen enfermedad coronaria preexistente, diagnosticada

o no, en la cual la liberación de mediadores inflamatorios puede desencadenar un vasoespasmio coronario sin ocasionar lesión o daño miocárdico (biomarcadores normales) o inducir la erosión o rotura de la placa, ocasionando un IAM (6,12,13).

-Tipo III: Se describe como alergia crónica y se ha subdividido en 2 grupos:

A: Incluye a pacientes con trombosis del stent de arterias coronarias, que cuando se estudian los trombos extraídos y se someten a tinción con Giemsa y hematoxilina-eosina, revelan un infiltrado de mastocitos y eosinófilos respectivamente (12,14). Esta variante también se diagnostica en pacientes que fallecieron repentinamente y el examen histológico revela un infiltrado de eosinófilos y/o mastocitos (1).

B: Recientemente descrito, incluye a pacientes con nueva estenosis (re-estenosis) del stent coronario mediada por una reacción alérgica (5).

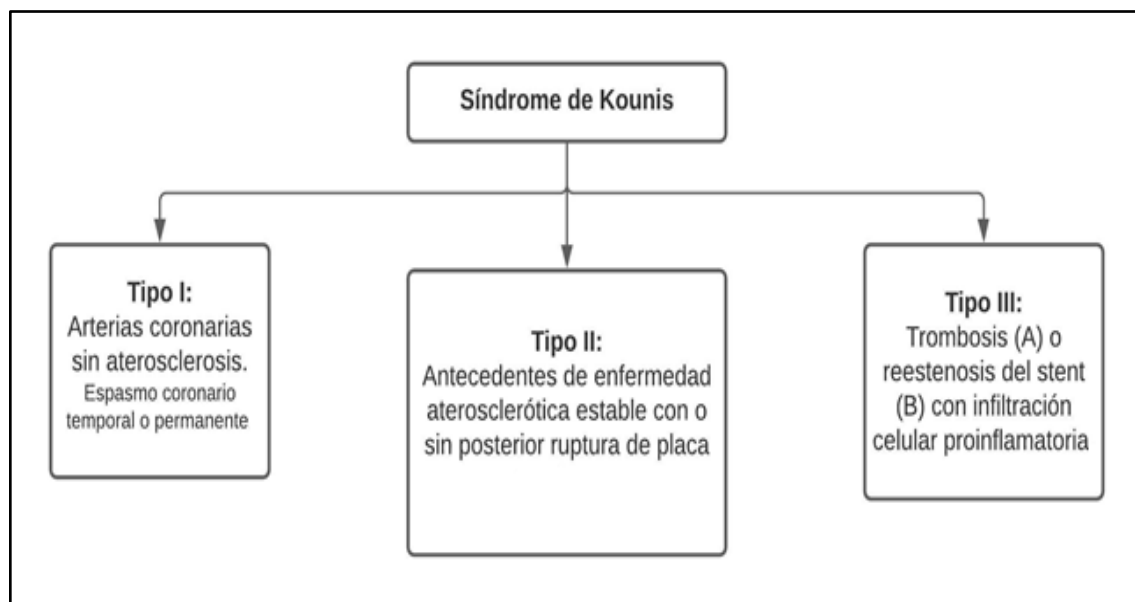


Figura 1. Clasificación del SK. [Elaboración con base en: Kounis NG *et al.* (1) y Sueda *et al.* (12)]

Etiología

Existe una amplia lista de causas que pueden desencadenar el SK y su número se sigue extendiendo rápidamente (Tabla 1). Estas incluyen

varios tipos de alimentos, medicamentos, factores ambientales como el clima y la exposición a picaduras de insectos, entre otras condiciones desencadenantes (1,5).

Tabla 1. Etiología del Síndrome de Kounis

| | |
|---|--|
| Alimentos | Pescado, anchoas crudas, marisco, atún, kiwi, hongos (<i>coprinus atramentarius</i>), tomate, vegetales. |
| Condiciones y patologías subyacentes | Asma bronquial, rinitis alérgica, mastocitosis, anafilaxia inducida por ejercicio, anisakiasis, escombroidosis, enfermedad del suero, síndrome de Churg-Strauss, alergia alimenticia, hemodiálisis, stents. |
| Fármacos | Antivirales: Oseltamivir, brivudina. |
| | Antibióticos: Amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, ampicilina, piperacilina/tazobactam, penicilina, cefazolina, cefradina, cefoxitina, cefuroxima, clindamicina, trimetropim/sulfametoxazol, vancomicina, metronidazol, claritromicina, amikacina, ciprofloxacino. |
| | Anestésicos: Propofol, etomidato, midazolam, rocuronio, remifentanil, succinilcolina, isoflurano, atracurio. |
| | Medios de contraste: Ácido diatrizoico, lohexol, ioxaglato de meglumina. |
| | Anticoagulantes: Heparina. |
| | Trombolíticos: Activador del plasminógeno tisular, uroquinasa, estreptoquinasa. |
| | Antisépticos tópicos: Povidona yodada, clorhexidina. |
| | AINES: Metamizol, ASA, naproxeno, diclofenaco, ibuprofeno. |
| | Antineoplásicos: Ciclofosfamida, rituximab, interferón, 5-fluorouracilo, cisplatino, paclitaxel, oxaplatino, capecitabina, alcaloides de la vinca, carboplatino. |
| | Corticoides: hidrocortisona, betametasona, prednisolona. |
| | Otros: Clopidogrel, enalapril, losartan, esmolol, alopurinol, insulina, hierro, bupropión, lansoprazol, píldoras anticonceptivas orales, bicarbonato de sodio, gelofusine, antitoxina tetánica, mesalazina. |
| Exposiciones al medio | Picadura de insectos u otros animales: Araña, medusa, abeja, avispa, hormigas, escorpión, serpiente. |
| | Contacto: Látex, metales, césped cortado, hiedra venenosa. |

Los agentes causales más comunes del SK relacionado con alimentos son el pescado, sobre todo crudo o poco cocido, los mariscos, lácteos, alimentos enlatados, frutas y vegetales. El síndrome escombroides (también llamado intoxicación por la histamina del pescado) (15,16), la anisakiasis causada por el parásito nematodo *anisakis simplex* (17) y la alergia a los kiwis (*actinidia chinensis*) (18) son algunos ejemplos característicos y frecuentes del SK inducido por alimentos. El síndrome escombroides es una condición de toxicidad por histamina que resulta del consumo de pescado en mal estado, el cual se mantuvo en condiciones inadecuadas de conservación y/o refrigeración (15). Los pescados que se dañan con más frecuencia y que causan intoxicación por

histamina son 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 (19). Específicamente, la carne del pescado puede producir SK debido a una reacción enzimática mediada por la histidina descarboxilasa proveniente de bacterias gram negativas que infectan el alimento y que convierte el aminoácido histidina proveniente del pescado en histamina (18). La anisakiasis es otra afección 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 alergénicas (20). Por otro lado, el kiwi de pulpa verde, es una fruta comúnmente

reportada, que puede desencadenar reacciones alérgicas mediadas por IgE con solo descascarar la fruta o al comer su pulpa (21,22,23).

Dentro de los fármacos asociados a la aparición de SK, se han descrito:

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la dipirona (24), ácido acetilsalicílico (ASA) (25), diclofenaco (26), naproxeno y acetaminofén (27).

Antibióticos del grupo de las penicilinas como la ampicilina conjugada o no con sulbactam, amoxicilina/clavulánico y piperacilina/tazobactam; aminoglucósidos como la amikacina; cefalosporinas como cefazolina, cefoxitina y ceftriaxona, así como antibióticos de otro orden como la vancomicina y el trimetoprim-sulfametoxazol también han sido descritos como agentes causales de SK (1,28,29). En una revisión en la cual se realizó una búsqueda de casos de SK asociado al uso de antibióticos descritos en dos bases de datos de farmacovigilancia en un período aproximado de 15 años, arrojó que el antibiótico más frecuentemente implicado con el desarrollo de SK fue la amoxicilina/clavulanato (28).

Antihipertensivos ampliamente distribuidos como el losartán, beta-bloqueadores como esmolol, medicamentos antitumorales, medios de contraste, incluso algunos fármacos usados de manera tópica como la clorhexidina están descritos y pueden causar SK (1). Fármacos anticoagulantes como la heparina y trombolíticos como estreptoquinasa, uroquinasa y activador del plasminógeno tisular también se reportan en la literatura como posibles desencadenantes del SK (1).

Los corticoides, fármacos utilizados ampliamente para el tratamiento de enfermedades alérgicas, cutáneas, respiratorias, reumatológicas y renales, así como en receptores de trasplantes. Incluso para el tratamiento de la angina vasoespástica

refractaria, particularmente cuando el paciente tiene asma bronquial; paradójicamente pueden causar reacciones alérgicas e incluso anafilaxia y se han reportado como desencadenantes de SK (30). La prednisolona administrada para el tratamiento de la anafilaxia por picadura de avispa en un paciente joven con arterias coronarias normales se complicó con un IAM parecido al SK (31).

Agentes anestésicos comúnmente usados como midazolam, rocuronio, succinilcolina, etomidato, propofol e isoflurano, entre otros; también han sido reportados como causantes de SK (32).

En la literatura popular, el Superman Christopher Reeves, que murió de un IAM a raíz de una reacción alérgica a la amoxicilina y el cantante pop Michael Jackson, que murió después de haber consumido repetidas dosis del anestésico propofol, que es una sustancia antigénica conocida, habían padecido el SK (2).

De igual forma, el SK ha sido diagnosticado en personas con previa exposición a picadura de himenópteros como abejas y avispas, otros insectos como hormigas, en ataques por artrópodos como el escorpión y arañas y después de mordeduras de reptiles como las serpientes (11,33). La exposición al contacto con látex (34) y anafilaxia inducida por ejercicio físico (35) también han sido documentadas recientemente como etiología de SK.

Debe recordarse siempre que la exposición ambiental a diversas sustancias puede ocurrir a través del "beso de la muerte" (36) y el "lamido de perro" (37). "El beso de la muerte" ocurre cuando una persona después del consumo de mariscos o cacahuetes besa apasionadamente a su pareja que resulta ser alérgico a estas sustancias. Además, un perro que recibe antibióticos como penicilina para cualquier infección, puede ser muy peligroso cuando lame a su amo alérgico a la penicilina (1).

Fisiopatología

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el génesis del SK aún son intrincados; sin embargo, desde las primeras descripciones y hallazgos acerca

del mismo se ha demostrado la participación de células como los mastocitos, y de múltiples mediadores (histamina, leucotrienos, serotonina), proteasas (triptasa, quimasa), entre otros (Tabla 2).

Tabla 2. Acción de los principales mediadores inflamatorios a nivel coronario en el Síndrome de Kounis

| Mediadores inflamatorios | Efecto causado |
|------------------------------|---|
| Histamina | Vasoconstricción coronaria a través la activación de los receptores H en el endotelio, inducción la expresión de factor tisular y la activación de trombina |
| Catepsina D y Quimasa | Conversión de Angiotensina I a Angiotensina II, potenciando la vasoconstricción |
| Triptasa | Activación de metaloproteinasas que conlleva a inestabilidad la placa ateromatosa |
| Leucotrienos | Incremento de la vasoconstricción |
| Tromboxano | Agregación plaquetaria |
| Plaquetas | Mejoran la agregación, adhesión y activación |

[Adaptado de: Esciatti *et al.* (39)].

Las principales células involucradas en la fisiopatología del SK son los mastocitos; de hecho, son la piedra angular para que se produzcan reacciones alérgicas. Cada vez existe mayor evidencia que apoya que los mastocitos intervienen en la iniciación y progresión de la placa ateromatosa a través de múltiples mediadores vasoactivos e igualmente desempeñan un papel importante en la vulnerabilidad de la placa (13). Los mastocitos son células inmunes que poseen características migratorias con respecto a su formación, la cual está comprendida en varias etapas, tales como: (I) movimiento del progenitor hacia los sinusoides en la médula ósea; (II) migración a través del endotelio sinusoidal; (III) desdoblamiento en las vénulas tisulares; y (IV) migración durante la maduración hacia su ubicación final dentro del tejido, estableciéndose principalmente en el tejido conectivo de órganos vascularizados. En este sentido, la mayoría de los mastocitos se localizan en el intersticio del miocardio y el epicardio, especialmente alrededor de los microvasos coronarios, entre los cardiomiocitos y placas ateroscleróticas (40). En su

citoplasma se encuentran múltiples gránulos los cuales contienen diversos mediadores vasoactivos tales como histamina, leucotrienos, tromboxano, factor activador plaquetario, catepsina-D, triptasa, quimasa, heparina, prostaciclina y quimiocinas, proteoglucanos, citoquinas, factores de crecimiento, serotonina, entre otros (41,42).

El espectro fisiopatológico del SK involucra el espasmo de las arterias coronarias y/o la erosión o ruptura de la placa de ateroma durante la reacción alérgica. Al iniciar el insulto alérgico se genera la activación y posterior degranulación de los mastocitos, que como se mencionó previamente, dichas células abundan en el tejido cardiaco y se localizan especialmente en las regiones coronarias con placas ateromatosas (43,44). Su degranulación genera la liberación de dichos agentes vasoactivos, los cuales poseen múltiples efectos cardiovasculares, que convergen para generar vasoespasmo coronario, disfunción endotelial y angina microvascular; además son capaces de erosionar una placa ateromatosa preexistente y contribuir a la generación de trombos (45). La

activación y degranulación de los mastocitos puede ser mediada a través de múltiples estímulos como lo son: la reticulación IgE, factores liberadores de histamina secretados por macrófagos vecinos, componentes de anafilotoxinas del sistema del complemento (C3a – C5a), neuropéptidos, productos bacterianos, algunos medicamentos, entre otros (46,47,48).

La histamina cardíaca es uno de los mediadores más relevantes, esta ejerce su acción a través de cuatro tipos de receptores (H₁, H₂, H₃ y H₄) y cada uno puede contribuir a la severidad del daño miocárdico alérgico (6). Los receptores H₁ ocasionan vasoconstricción coronaria e incrementan la permeabilidad vascular, mientras que los H₂ potencian la cronotropía y la inotropía auricular y ventricular y producen en menor grado la relajación coronaria. La activación simultánea de ambos receptores ocasiona un descenso en la

presión arterial diastólica y un aumento de la presión de pulso, además de incrementar la demanda miocárdica de oxígeno. Por otro lado, el receptor H₃ bloquea la liberación de noradrenalina y el H₄ se encarga de regular la quimiotaxis de los mastocitos, eosinófilos y linfocitos, ocasionando un cambio en la forma de los eosinófilos y favoreciendo la adhesión de moléculas (6,13).

Además, la histamina tiene la capacidad de activar las plaquetas, potenciar la respuesta de agregación de otros agonistas como la adrenalina o la trombina. De igual manera, puede inducir la expresión y actividad del factor tisular y taquicardia mediada por barorreceptores al disminuir la presión aórtica media (49,50). El factor tisular es una enzima preponderante en la cascada de la coagulación favoreciendo finalmente la formación de trombina (51). En la Tabla 3 se describen los efectos de la histamina a nivel cardíaco.

Tabla 3. Implicaciones cardíacas de la histamina

| | |
|--|---|
| Efectos cardíacos de la histamina | 1. Induce vasoconstricción coronaria |
| | 2. Induce la expresión y actividad del factor tisular |
| | 3. Activa las plaquetas y potencia la respuesta agregante del agonista, por ejemplo: Adrenalina, 5-Hidroxitriptamina y trombina |
| | 4. Promueve engrosamiento de la íntima |
| | 5. Aumento de síntesis de citoquinas proinflamatorias |
| | 6. Regula actividad de monocitos, eosinófilos y neutrófilos |
| | 7. Aumenta sensibilidad en las terminaciones nerviosas adyacentes a la placa ateromatosa |

[Adaptado de: Kounis NG et al. (1)].

La quimasa y catepsina D actúan como enzimas para convertir la angiotensina I en angiotensina II, la cual actúa a través de receptores en las células de la media de las arterias coronarias como la principal sustancia vasoconstrictora y opera de forma sinérgica con la histamina para agravar el espasmo coronario (50). Los leucotrienos también producen vasoconstricción y su síntesis aumenta en la fase aguda de la angina inestable. El tromboxano es un potente intermediario de agregación plaquetaria y también posee propiedades vasoconstrictoras (13).

La triptasa, activa las metaloproteinasas desencadenando la degradación del colágeno e induciendo erosión o rotura de la placa de ateroma iniciando de esta forma el evento coronario (6,51). La triptasa constituye aproximadamente el 20% de las proteínas almacenadas, esta se encuentra elevada, al igual que otros mediadores inflamatorios, tanto en síndromes coronarios por hipersensibilidad, como en aquellos causados por los factores de riesgo tradicionales o de causa no alérgica. Se ha evidenciado que los pacientes con angina inestable e IAM tenían niveles de triptasa

más elevado que aquellos con placas de menos del 50%, y que este marcador asociado a las quinasas son predictores de vulnerabilidad de la placa (52). Otra célula relacionada con reacciones de hipersensibilidad e inflamación es el eosinófilo a través de su proteína catiónica eosinofílica (53,54). Se ha demostrado que la activación de esta célula al igual que la de las plaquetas, induce trombosis del stent (55,56).

El factor activador de plaquetas disminuye el flujo coronario, retrasa la conducción atrio-ventricular y posee efectos depresores cardiovasculares. En casos de isquemia aguda actúa como señal para la activación de leucocitos y plaquetas, liberación de leucotrienos o como directo vasoconstrictor. Puede contribuir a inestabilidad y ruptura de la placa debido a que induce la agregación plaquetaria y liberación de enzimas líticas por los macrófagos, y tiene una correlación directa con la severidad de la anafilaxia, la cual es mayor que la histamina o la triptasa (57,58, 59).

El corazón puede ser el sitio primario de la reacción anafiláctica, debido a que cuando esta ocurre se produce vasoconstricción coronaria, fenómeno que conlleva isquemia del miocardio y culmina con disfunción ventricular, reducción del retorno venoso, salida de plasma al espacio intersticial y pérdida de volumen por permeabilidad capilar por lo cual disminuye el gasto cardíaco, generando hipoperfusión coronaria y daño miocárdico resultante (59,60). Sin embargo, no todos los pacientes que sufren una reacción alérgica desarrollan un evento coronario y no está claro qué determina que esto ocurra. Se ha sugerido que existe un nivel límite de la activación de mastocitos y liberación de mediadores por encima del cual tiene lugar el espasmo coronario o la erosión/rotura de la placa. Dicho límite estaría íntimamente asociado al lugar donde ocurre la reacción antígeno-anticuerpo, el área de exposición, la liberación de mediadores y, por supuesto, la gravedad de la reacción alérgica (61). Por ejemplo,

se sabe que para que se produzca degranulación debe haber por lo menos 2.000 anticuerpos ligados a receptores en la superficie del mastocito (62,63).

También se ha postulado la existencia de puntos comunes entre el SK y la cardiopatía isquémica no alérgica. De hecho, se ha evidenciado que, en pacientes con síndromes coronarios no coincidentes con reacciones alérgicas, existen niveles elevados de mediadores inflamatorios (histamina, leucotrienos, tromboxanos, triptasa) en sangre y orina comparándolos con sujetos sanos. Incluso, existe evidencia suficiente para sugerir que las células inflamatorias que infiltran las placas de ateroma (mastocitos, macrófagos y linfocitos T) lo hacen anteriormente a la erosión de las mismas y no solo como una respuesta inflamatoria aguda durante el evento coronario. Estos datos podrían repercutir en el futuro para identificar pacientes de riesgo o planificar dianas terapéuticas (6). La Figura 2 ilustra el sustrato fisiopatológico y los tipos de SK.

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico de SK se basa en síntomas y signos clínicos, así como en pruebas de laboratorio, electrocardiográficas, ecocardiográficas y angiográficas (1). El primer paso es realizar una historia clínica completa, debido a que es una herramienta fundamental para poder obtener una relación causa-efecto temporal con el posible desencadenante. En este sentido, además de indagar los datos habituales del paciente, se debe hacer hincapié en los antecedentes alergológicos (posible alergia al látex, alimentos, alergias farmacológicas previas, y circunstancias como picaduras de insectos o ingesta reciente de fármacos que puedan pasar inadvertidos), realizar una enfermedad actual detalla y un examen físico minucioso; debido a que el cuadro clínico se instaura poco tiempo después de la exposición al alérgeno. Un alto índice de sospecha por parte del clínico es de suma importancia en el diagnóstico de esta patología (6).

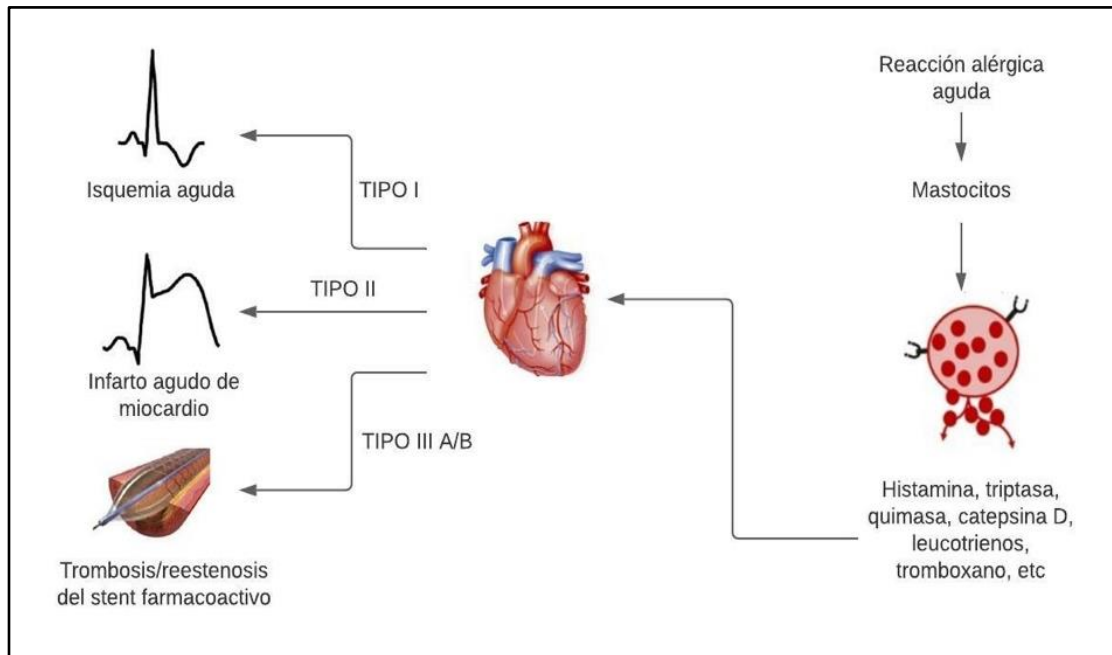


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico y tipos de Síndrome de Kounis [Adaptado de: Guilarte M, et al. (51)]

El cuadro clínico puede ser muy florido, los principales síntomas y signos del SK siempre se asocian con reacciones alérgicas subclínicas, clínicas, agudas o crónicas acompañadas de sintomatología cardíaca (1). El paciente presentará datos de síndrome coronario, que puede manifestarse como dolor torácico de características típicas o atípicas, cortejo vegetativo y simultáneamente síntomas típicos de una reacción anafiláctica: hipotensión en el contexto de contacto con alérgeno conocido, síntomas cutáneos (eritema, rash, urticaria, angioedema), respiratorios (alleteo nasal, disnea, sibilancias, disfonía, estridor) y/o digestivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos) (13). Dentro de las presentaciones más graves, existen reportes de pacientes que desarrollan edema agudo de pulmón o shock cardiogénico, secundario a una reacción anafiláctica severa (13,38,64,65).

En cuanto a ayudas diagnósticas, no existe una prueba específica del SK, los estudios de extensión involucran a las pruebas de laboratorio, los biomarcadores y las imágenes cardíacas. En este sentido, ante la sospecha de SK se debe realizar:

- **Electrocardiograma:** Una variedad de cambios y patrones electrocardiográficos siempre acompañan a los síntomas y signos cardíacos en el SK (1). El hallazgo más frecuentemente reportado en la mayoría de casos es la elevación del segmento ST en la pared anterior e inferior, siendo por consiguiente la arteria descendente anterior y la coronaria derecha las arterias más comúnmente comprometidas; sin embargo, el segmento ST igualmente puede ser normal o presentar cambios inespecíficos (39,66,67). Otras anomalías incluyen cualquier grado de bloqueo cardíaco y arritmias cardíacas, principalmente fibrilación auricular, ritmo nodal y ectopias ventriculares (1).

- **Pruebas de laboratorio:** Su objetivo es, por una parte, documentar el daño miocárdico y son las que habitualmente se solicitan en pacientes con un síndrome coronario agudo (enzimas cardíacas, hemograma, niveles de colesterol, dímero D) y por otra parte, evidenciar una posible reacción alérgica (niveles de triptasa, histamina, productos del ácido araquidónico, interleucinas, factor de necrosis tisular, complemento, eosinofilia, IgE total e IgE específicas) (6) (Tabla 4).

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). La triptasa, al igual que otros mediadores inflamatorios, es de corta duración y tiene una vida media de aproximadamente 90 min (68). 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 (69). Cabe señalar que pueden estar presentes niveles elevados de triptasa en la circulación durante varias horas. Las mediciones de triptasa aórtica post mortem pueden ser valiosas tan pronto como sea posible después de la muerte en los casos en los que se sospecha SK (70). De igual forma, la liberación de histamina de los mastocitos es rápida y de corta duración, y circula sólo unos 8 min después de un evento alérgico, por lo que deben recolectarse muestras de sangre inmediatamente después del inicio del dolor torácico y antes de la administración

de cualquier analgésico, especialmente morfina (60). La ausencia de anticuerpos IgE específicos, o de elevación de la IgE total no excluye la existencia de la degranulación de los mastocitos, ya que, en principio esto ocurriría en el caso de que la reacción alérgica fuera mediada por IgE y esto no siempre sucede (6). Otros marcadores de inflamación como leucotrienos y tromboxanos no permiten diferenciar este síndrome de un evento isquémico tradicional, puesto que se elevan de forma significativa en el IAM de etiología no alérgica (6). En cuanto a las enzimas cardíacas, se ha sugerido la medición sistemática de troponinas en todos los pacientes ingresados en el servicio de urgencias en contexto de reacciones alérgicas agudas con el fin de diagnosticar a tiempo y tratar adecuadamente una posible lesión cardíaca que se manifieste como SK (10) o como miocardiopatía de Tako-tsubo (71). También cabe mencionar la CK y en particular la CK-MB debido a que estas son valiosas para diagnosticar el daño cardíaco asociado con agresiones alérgicas o anafilácticas.

Tabla 4. Herramientas diagnósticas en Síndrome de Kounis

| | |
|---|---|
| Paraclínicos en sospecha de Síndrome de Kounis | Hemograma completo: conteo de eosinófilos |
| | Troponinas y enzimas cardíacas |
| | IgE total y específica |
| | Mediciones de prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos |
| | Triptasa, quimasa e histamina sérica |
| | IL-6, interferón, factor de necrosis tumoral |
| | Factor tisular |
| | Proteína C reactiva |

IL-6: Interleucina 6; IgE: Inmunoglobulina E. [Adaptado de: Kounis NG et al. (1)].

- **Ecocardiograma:** contribuye a diferenciar este síndrome de otras causas de dolor torácico como pericarditis o disección aórtica, además revela alteraciones de la motilidad segmentaria de la pared cardíaca que habitualmente desaparecen en pocos días o semanas sin complicaciones tras la fase aguda (6,72).

- **Arteriografía:** puede ser necesario realizarla para delinear la anatomía coronaria y direccionar la

terapia. Las alteraciones en la angiografía coronaria son diferentes según el tipo de SK: espasmo (tipo I), trombosis (tipo II) o trombosis/reestenosis del stent farmacoactivo preexistente (tipo III). También es necesaria para tratar el vasoespasma con agentes intracoronarios o realizar angioplastia cuando se esté indicado.

En aquellos pacientes en los que se sospeche SK de tipo II se debe realizar también ecografía

intracoronaria para identificar enfermedad coronaria oculta (6,65,72).

- **Otras imágenes cardíacas:** técnicas modernas como la tomografía computarizada por emisión de positrones (SPECT) con talio-201 y el ácido 125I-15-(p-yodofenil) -3- (R, S) metilpentadecanoico (BMIPP) SPECT ya se han utilizado en la variante tipo I del SK, y han revelado isquemia miocárdica grave, mientras que la angiografía coronaria

mostró arterias coronarias normales (73). La resonancia magnética cardíaca dinámica (RM) también es una herramienta confiable para evaluar la afectación cardíaca en el SK. Las imágenes con contraste tardío muestran un lavado normal en el área de la lesión subendocárdica en pacientes con variante tipo I del SK (74). En la Tabla 5 se resumen las manifestaciones clínicas y demás hallazgos en el SK.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas y demás hallazgos en Síndrome de Kounis

| Manifestaciones clínicas y paraclínicas del Síndrome de Kounis | |
|--|--|
| Signos y síntomas | De afectación cardiovascular: Dolor torácico, disnea, síncope. Bradicardia/taquicardia, parada cardíaca, palpitaciones, hipotensión, frialdad en extremidades |
| | De compromiso general: Prurito, rash/habones generalizados, cefalea, debilidad, diaforesis, palidez, vómito, disfagia |
| Hallazgos de laboratorio | Incremento de eosinófilos, elevación de enzimas y/o troponinas cardíacas, presencia de mastocitos y/o eosinófilos en biopsia coronaria |
| | Radiografía de tórax: Aumento de silueta cardíaca |
| | Angiografía coronaria: Espasmo/trombosis coronaria |
| | Ecocardiografía: Trastorno de contractilidad |
| | Imagen cardíaca RM: Captación subendocárdica de gadolinio |
| | SPECT: Isquemia |
| Hallazgos electrocardiográficos | Elevación/depresión del segmento ST, taquicardia/bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, ritmo nodal, fibrilación auricular/ventricular, onda T invertida y/o aplanada, complejo QRS ancho, contracción ventricular prematura, intervalo QT largo |

RM: Resonancia magnética; SPECT: Tomografía computarizada por emisión de positrones. [Adaptado de: Kounis NG et al. (1)].

Diagnóstico diferencial

Tres entidades se han relacionado hasta la fecha con el SK, las cuales son:

- La cardiomiopatía de Tako-tsubo: Un trastorno inducido por estrés que compromete al ventrículo izquierdo ocasionando hiperquinesia en la base del mismo e hipoquinesia en el ápex y parte media. Estas alteraciones serían el resultado de la acción de agentes inflamatorios tal como en el SK (75).
-Miocarditis por hipersensibilidad: En ambas entidades existe una causa alérgica; sin embargo, en el SK la afección se establece en las arterias coronarias y en la miocardiopatía en el

músculo cardíaco y en el sistema de conducción. Clínicamente pueden ser indistinguibles, requiriendo RM cardíaca para el diagnóstico diferencial (76).

-Vasculopatía coronaria en trasplante alogénico cardíaco (6).

Abordaje y consideraciones terapéuticas

Actualmente no existen guías de práctica clínica específicas para el SK y la mayoría de la información acerca del tratamiento para dicho síndrome proviene de informes de casos individuales o series de casos; sin embargo, la literatura parece estar de acuerdo en que el manejo

del SK en su fase aguda, debe incluir el tratamiento del síndrome coronario agudo y la supresión de la reacción alérgica (6,13). Esto representa un verdadero desafío debido a que los fármacos cuya indicación es clara para cada una de estas entidades por separado, pueden presentar contraindicaciones cuando se usan de manera simultánea; es decir, los fármacos empleados para tratar las manifestaciones cardíacas pueden empeorar la reacción alérgica y los fármacos administrados para los síntomas alérgicos pueden agravar la disfunción cardíaca, en especial y, por ejemplo, el uso de epinefrina (38, 77). En este sentido, ante la sospecha del SK, el médico tratante debe equilibrar el beneficio de la administración de epinefrina para el tratamiento de la anafilaxia con el pequeño riesgo teórico de incremento del vasoespasmo coronario (14). Por esto, el tratamiento del SK merece una serie de consideraciones especiales que se describen a continuación.

En el SK tipo 1, el tratamiento dirigido a la reacción alérgica parece solucionar los síntomas coronarios. En cuanto a los subtipos 2 y 3, además de la supresión de la reacción alérgica, también debe involucrar tratamiento dirigido al síndrome coronario agudo (78).

En pacientes con variante tipo I: el tratamiento del evento alérgico por sí solo puede eliminar los síntomas. El uso de corticoides intravenosos como hidrocortisona en dosis de 1-2 mg/kg/día y antihistamínicos H₁ y H₂ (anti-H₁/H₂) como la difenhidramina en dosis de 1-2 mg/kg y ranitidina en dosis de 1 mg/kg son adecuados. Se debe tener en presente que la administración de antihistamínicos en bolo puede precipitar hipotensión y comprometer el flujo coronario; por lo tanto, estos medicamentos deben administrarse lentamente (79).

En pacientes con variante tipo II: el tratamiento debe iniciarse con un protocolo de evento

coronario agudo junto con corticoides y antihistamínicos (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 SK, ya que pueden inducir la degranulación masiva de los mastocitos y agravar la reacción alérgica. 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 (1). El oxígeno se usa de acuerdo con las mismas indicaciones de las guías de práctica clínica para síndrome coronario agudo; se debe administrar a pacientes cuya saturación sea menor del 90% o tengan riesgo de hipoxemia. En pacientes con shock anafiláctico es necesario administrar oxígeno al 100% y dar soporte respiratorio si es preciso, su indicación por tanto es clara y no se discute (6,13). Se administran vasodilatadores como nitratos y bloqueadores de los canales de calcio (calcioantagonistas) cuando son necesarios, estos pueden eliminar el vasoespasmo inducido por hipersensibilidad (1). La nitroglicerina, un vasodilatador coronario y periférico, 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. En este sentido, el uso de nitroglicerina intravenosa o sublingual puede ser adecuado debido a que el vasoespasmo coronario es el proceso fisiopatológico de base y parece razonable y seguro en pacientes con SK no hipotensos (79). Los calcioantagonistas pueden ser considerados como terapia de primera línea en el tratamiento antiisquémico de los pacientes con SK, su beneficio está ligado precisamente al proceso fisiopatológico del vasoespasmo, también son una buena opción si los betabloqueantes están contraindicados, como pueden ser de utilidad en el

tratamiento del broncoespasmo inducido por hipersensibilidad; sin embargo, pueden inducir una erupción cutánea leve y angioedema, aunque es extremadamente infrecuente (6,13)

A pesar de los efectos benéficos demostrados de betabloqueantes en el síndrome coronario agudo, estos pueden disminuir los efectos benéficos de la adrenalina. Además, el uso de betabloqueantes puede exagerar el espasmo coronario debido a la acción sin oposición de los receptores adrenérgicos α (80). En pacientes con anafilaxia e hipotensión que estaban tomando betabloqueantes previamente o los han recibido por el síndrome coronario agudo, la epinefrina puede ser ineficaz. También puede inducir más vasoespasmo debido al efecto adrenérgico α sin oposición. En este caso, se podría utilizar glucagón, el cual puede ser útil para antagonizar los efectos del betabloqueante (6,21). Se recomiendan dosis de 1-5mg en adultos o 20-30 mcg/kg en niños, en bolo durante 5 minutos (75).

En cuanto al ASA, las guías de práctica clínica para síndrome coronario agudo, recomiendan su uso en todos los pacientes tan pronto como sea posible en ausencia de contraindicaciones; sin embargo, cómo se expuso previamente, este fármaco puede desencadenar reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilactoides o agravar una anafilaxia preexistente; por lo tanto, no es claro su empleo en el SK debido a que por una parte beneficia en el síndrome coronario agudo y por otra podría empeorar la anafilaxia. Es conveniente realizar una evaluación rigurosa del riesgo-beneficio y sería recomendable ingresar al paciente a una unidad de cuidado coronario para monitorización continua y detección precoz de síntomas asociados con anafilaxia. En pacientes con el tipo II y alergia a este fármaco, puede emplearse terapia de desensibilización o administrar clopidogrel como alternativa (6,13).

La epinefrina que es el fármaco de elección en la anafilaxia, puede salvar vidas, es capaz de prevenir

o revertir el broncoespasmo y el colapso cardiovascular; debe ser administrada de forma precoz porque se ha visto que prolonga la supervivencia; sin embargo, al tener una ventana terapéutica estrecha, también puede agravar la isquemia, prolongar el intervalo QT 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] en adultos, pudiendo repetirse 20 minutos después); es preferible una solución acuosa (1,6). La metoxamina, una potente alfa agonista, también puede considerarse en pacientes que no responden a la epinefrina (80).

Los antihistamínicos H₁ (anti-H₁) se consideran de segunda línea tras la administración de adrenalina, la cual es imprescindible y no sustituible en el tratamiento de la anafilaxia. Estos fármacos mejoran síntomas como prurito, rash, urticaria y angioedema. Deben administrarse despacio debido a que, cómo se mencionó, su administración en bolo, puede causar hipotensión y comprometer el flujo coronario, por lo cual se recomienda solo en pacientes hemodinámicamente estables. Su uso se recomienda en el SK (dexclorfeniramina 5mg hasta un total de 18mg al día). Los antihistamínicos H₂ (anti-H₂), pueden prevenir el sangrado gastrointestinal. Se recomienda su uso ya que parece que, la administración conjunta de bloqueantes H₁ y H₂ proporciona mejores desenlaces que la monoterapia con anti-H₁ (6).

En cuanto a los corticoides, estos son potentes antiinflamatorios e inmunosupresores y desempeñan un papel importante en las reacciones alérgicas. Comienzan a actuar a partir de 6 horas tras su administración y son útiles para prevenir la anafilaxia bifásica y la prolongada. Los corticoides en pacientes con angina vasoespástica y evidencia

de alergia o síntomas refractarios a dosis elevadas de vasodilatadores han demostrado su eficacia en la resolución de síntomas (81,82). A pesar de que se ha sugerido que pueden enlentecer y deteriorar la cicatrización causando adelgazamiento de la pared miocárdica, incrementando así el riesgo de ruptura de la pared ventricular en el infarto de miocardio, hasta el momento no hay pruebas contundentes que lo demuestren, así que su uso en el SK posiblemente sea seguro y adecuado. Son más útiles para tratar episodios recurrentes o prolongados que para episodios agudos de anafilaxia; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar su correcta utilidad en este contexto (83).

En pacientes con variante de tipo III: se debe realizar el protocolo actual de IAM seguida de un examen histológico del material obtenido y tinción para eosinófilos (hematoxilina y eosina) y mastocitos (Giemsa). En pacientes que desarrollan síntomas alérgicos después de la implantación de un stent, la administración de antihistamínicos junto con corticosteroides y estabilizadores de mastocitos puede aliviar los síntomas. Cuando los síntomas persisten, se debe identificar la causa culpable mediante parches y/o pruebas cutáneas por punción y se deben aplicar medidas de desensibilización. Si estas medidas fallan, la extracción del stent parece inevitable (84).

La activación de los mastocitos es el mecanismo primario del SK; por lo tanto, los fármacos estabilizadores de los mastocitos como el nedocromil, cromoglicato de sodio o el ketotifeno, podrían aliviar las reacciones alérgicas y disminuir los fenómenos trombóticos. Aunque su eficacia y potencia son cuestionables se pueden considerar en pacientes que desarrollan síndrome coronario agudo tras una reacción a fármacos y se han utilizado en algunos casos (85).

La estrategia más eficaz para equilibrar la reperfusión exitosa y la exposición mínima a

alérgenos aún no se ha determinado en este escenario. En el caso de pacientes atópicos se deben realizar pruebas a los componentes de los stents y desensibilización si el resultado es positivo, así como terapia con estabilizadores de mastocitos asociados a corticoides (5). En algunos casos requerirán el uso de inmunosupresores; quizás el desarrollo de stents con material hipoalergénico podría ser una posible solución en el futuro.

En la anafilaxia, como resultado de la fuga capilar, hasta un 40% del volumen intravascular se desplaza al intersticio, ocasionando hipovolemia y hemoconcentración; por lo tanto, la expansión de volumen es importante. Se debe administrar solución salina normal o lactato de ringer en lugar de un coloide, a una dosis de 25-50 ml/kg inicialmente, con mucha precaución debido a que los pacientes con SK la expansión volumétrica puede desencadenar disfunción del ventrículo izquierdo e incrementar rápidamente la presión a fin de diástole, de modo que en casos en los que se administren grandes cantidades de líquidos, se podría llegar a producir edema pulmonar y falla ventilatoria. Así pues, estos pacientes deben ser trasladados a una unidad de cuidado intensivo para monitorización y evaluación de la función del ventrículo izquierdo con ecocardiografía (6,13,38).

En la Figura 3 se esquematiza el algoritmo propuesto por Esciatti *et al.* (65) acerca de las opciones de tratamiento urgente del SK.

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico del SK puede variar en función de la magnitud de la respuesta alérgica inicial, la sensibilidad del paciente, las comorbilidades, el lugar de la reacción antígeno-anticuerpo, la concentración del alérgeno y la puerta de entrada del mismo (11); sin embargo, el pronóstico de los pacientes con SK parece ser favorable, con una tasa de mortalidad estimada del 2,9% para variantes I y II (86). El SK de tipo III es un evento particularmente peligroso, porque la tasa de mortalidad asociada

con la trombosis del stent podría llegar al 40% (87). El seguimiento a largo plazo confirma el buen pronóstico con una baja incidencia de falla cardíaca y debe incluir un ecocardiograma a las cuatro semanas del alta para documentar la normalización

de la función ventricular izquierda (11). La completa resolución de las alteraciones de la contractilidad en semanas es característica de este síndrome, teniendo que descartar otros diagnósticos si no se consigue (6).

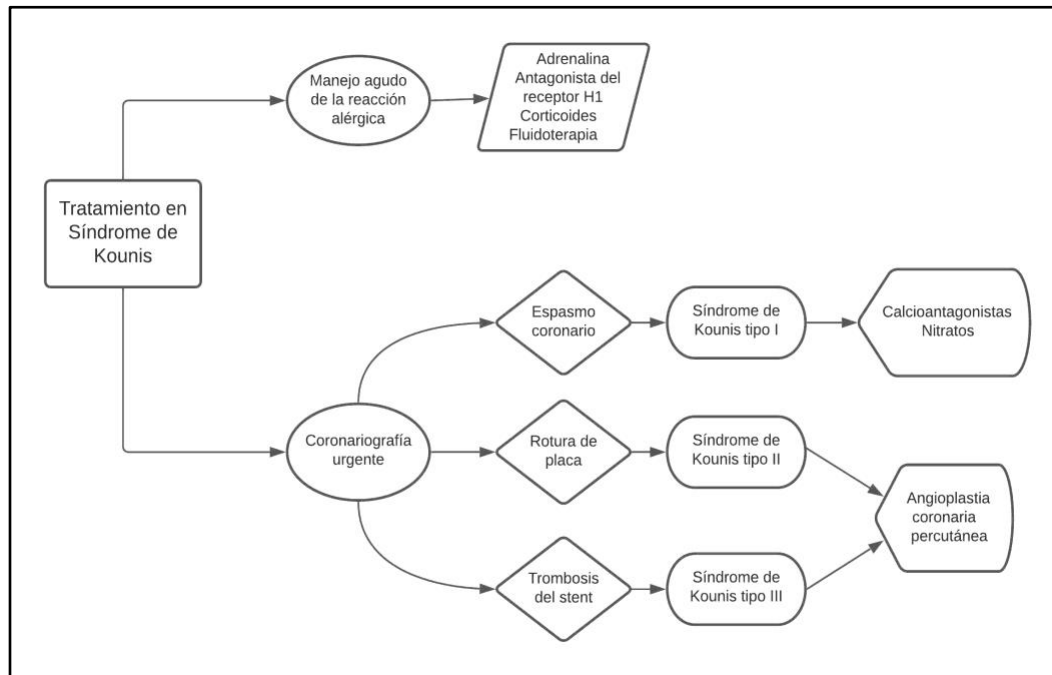


Figura 3. Algoritmo propuesto de las opciones terapéuticas en Síndrome de Kounis [Adaptado de: Esciatti *et al.* (39)].

CONCLUSIONES

El SK es una patología que representa un magnífico paradigma y un experimento de la propia naturaleza, en una vía desencadenante final implicada en casos de espasmo de las arterias coronarias, erosión y/o ruptura de placa ateromatosa, como resultado de un insulto alérgico. El clínico debe prestar especial atención ante cualquier reacción alérgica que preceda al evento cardíaco agudo y considerar el SK en el gabinete de diagnósticos diferenciales, debido a la amplitud de los desencadenantes y la posible evolución fatal si no se reconoce rápidamente. A pesar de que no existen guías de tratamiento para los pacientes con SK, la literatura parece estar de acuerdo en que el manejo de dicha entidad en su fase aguda, debe involucrar el tratamiento del

síndrome coronario agudo y la supresión de la reacción alérgica, teniendo en cuenta las interacciones y efectos de los fármacos a emplear.

En general, el pronóstico de El SK es mejor que el síndrome coronario agudo "convencional". Esto puede explicarse por varias razones, incluida la historia conocida de alergia al desencadenante, la presencia de otras manifestaciones alérgicas y la administración temprana de la terapia médica que es eficaz en la mayoría de los casos. El conocimiento de este síndrome permitirá un mejor reconocimiento y manejo adecuado de estos pacientes. Se debe potenciar la notificación de casos en nuestro medio para estimar y establecer la epidemiología local.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:

concepción y diseño del estudio: CPG, CGB, JBR; recolección análisis e interpretación de datos: JBR, CPG, CGB, KAR, KAR, JTS; redacción del borrador del artículo: JBR, CPG, CGB, KAR, KAR; revisión crítica y aprobación de versión final: JBR, CPG, CGB, KAR, KAR, JTS; responsable de la veracidad e integridad del artículo: JBR, CPG, CGB, KAR, KAR, JTS.

CONFLICTOS DE INTERÉS: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

REFERENCIAS

- Kounis NG. Kounis syndrome: An update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(10):1545–59. DOI: 10.1515/cclm-2016-0010
- Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45(2):121–8.
- Brawnwald E. Unstable angina. An etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219–22. DOI: : 10.1161/01.cir.98.21.2219
- Rich MW. Is vasospastic angina an inflammatory disease? *Am J Cardiol.* 2005;96(11):1612. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.061
- Kounis NG, Cervellin G, Koniari I, Bonfanti L, Dousdampanis P, Charokopos N, et al. Anaphylactic cardiovascular collapse and Kounis syndrome: systemic vasodilation or coronary vasoconstriction?. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):332–332. DOI: 10.21037/atm.2018.09.05
- Rico-Cepeda P, Palencia-Herrejón E, Rodríguez-Aguirregabiria MM. Síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2012;36(5):358–64. DOI: 10.1016/j.medin.2011.10.008
- Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004;34:285–90. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01882.x
- Akoz A, Tanboga HI, Emet M, Bayramoglu A, Kizrak Y, Kantarci M, et al. A prospective study of kounis syndrome: Clinical experience and cardiac magnetic resonance imaging findings for 21 patients. *Acta Medica Mediterr.* 2013;29(4):811–6.
- Renda F, Landoni G, Trotta F, Piras D, Finco G, Felicetti P, et al. Kounis Syndrome: an analysis of spontaneous reports from international pharmacovigilance database. *Int J Cardiol* 2016; 203: 217–20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.003
- Lippi G, Buonocore R, Schirosa F, Cervellin G. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. *Int J Cardiol* 2015; 194: 68–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.093
- Giovannini M, Alletto A, Koniari I, Mori F, Favilli S, Sarti L, et al. Kounis syndrome: A pediatric perspective. *Minerva Pediatr.* 2020;72(5):383–92. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.06007-7
- Sueda S, Sasaki Y, Habara H, Kohno H. Editorial: Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction) for cardiologists. *J Cardiol Cases.* 2015;12(4):110–2. DOI: 10.1016/j.jccase.2015.07.006
- Villamil-Munévara PA, Sánchez-Solanilla LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(4):382–87. DOI: 0.1016/j.rccar.2016.10.042
- Kounis NG, Koniari I, Roumeliotis A, Tsigas G, Soufras G, Grapsas N, et al. Thrombotic responses to coronary stents, bioresorbable scaffolds and the Kounis hypersensitivity-associated acute thrombotic syndrome. *J Thorac Dis.* 2017;9(4):1155–64. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.134
- Coppola G, Caccamo G, Bacarella D, Corrado E, Caruso M, Cannavò MG, et al. Vasospastic angina and scombroid syndrome: a case report. *Acta Clin Belg* 2012;67:222–5. DOI: 10.2143/ACB.67.3.2062661

16. Kounis NG, Patsouras N, Grapsas N, Hahalis G. Histamine induced coronary artery spasm, fish consumption and Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2015;193:39–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.038.
17. Barbarroja-Escudero J, Rodriguez-Rodriguez M, Sanchez-Gonzalez MJ, Antolin-Amerigo D, Alvarez-Mon M. Anisakis simplex: a new etiological agent of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2013;167:e187–9. DOI:10.1016/j.ijcard.2013.04.058
18. Guler Y, Kalkan S, Esen AM. An extremely rare trigger of Kounis syndrome: actinidia chinensis. *Int J Cardiol* 2014;172:e324–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.160
19. Wilson BJ, Musto RJ, Ghali WA. A case of histamine fish poisoning in a young atopic woman. *J Gen Intern Med* 2012;27:878–81
20. Pravettoni V, Primavesi L, Piantanida M. Anisakis simplex: current knowledge. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44: 150–6
21. Gázquez V, Dalmau G, Gaig P, Gómez C, Navarro S, Mercé J. Kounis syndrome: report of 5 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(2):162-5.
22. Fine AJ. Hypersensitivity reaction to kiwi fruit (Chinese gooseberry, *Actinidia chinensis*). *J All Clin Immunol* 1981;68:235–7. DOI: 10.1016/0091-6749(81)90189-5
23. Bublin M. Kiwifruit allergies. *Adv Food Nutr Res* 2013;68: 321–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-394294-4.00018-3
24. Juste JFM, Garces TR, Enguita RG, Blasco PC, Trallero JA. Cardiac complications in a metamizole-induced type I Kounis syndrome. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*. 2016;66(2):194–6. DOI: 10.1016/j.bjane.2013.07.008
25. El Hangouche AJ, Lamliki O, Oukerraj L, Dakka T, Doghmi N, Zarzur J, et al. Kounis syndrome induced by oral intake of aspirin: Case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2018;30:1–7. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.301.14948
26. Cagliyan CE, Balli M, Tekin K, Turkmen S, Tanboga IH. Kounis syndrome triggered by diclofenac sodium injection which leads to myocardial infarction and cardiac arrest. *J Cardiol Cases*. 2013;8(1):17–9. DOI: 10.1016/j.jccase.2013.03.002
27. Akoz A, Bayramoglu A, Uzkeser M, Kantarci M, Aksakal E, Emet M. Two questions for Kounis syndrome: can we use magnetic resonance imaging in the diagnosis and does ST elevation correlates with troponin levels?. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):7–9. DOI: 10.1016/j.ajem.2011.12.016
28. Renda F, Marotta E, Landoni G, Belletti A, Cuconato V, Pani L. Kounis syndrome due to antibiotics: A global overview from pharmacovigilance databases. *Int J Cardio*. 2016; 224: 406–11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.066
29. Leibe C, Getachew B, Ehmann MR. Vancomycin-induced Kounis Syndrome. *Am J Emerg Med*. 2019;37(9):1806.e3-1806.e5. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.06.004
30. Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, et al. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids-coronary arterial hyperreactivity caused by local inflammation?. *Circ J* 2004; 68: 17–2. DOI: 10.1253/circj.68.17
31. Arslan Z, Iyisoy A, Tavlasoglu M. Acute myocardial infarction after prednisolone administration for the treatment of anaphylaxis caused by a wasp sting. *Cardiovasc J Africa* 2013;24:e4–6.
32. Kounis GN, Hahalis G, Kounis NG. Anesthetic drugs and Kounis syndrome. *J Clin Anesth*. 2008;20(7):562-3; author reply 563-4. DOI: 10.1016/j.jclinane.2008.06.004.
33. Priyankara WDD, Manoj EM, Gunapala A, Ranaweera AGRMA, Vithanage KS, Sivasubramaniam M, Snajeeva E. Cardiogenic Shock due to Kounis Syndrome following Cobra Bite. *Case Rep Crit Care*. 2019; 2019:5185716. DOI: 10.1155/2019/5185716
34. Castellano-mart A. Vasoespasmo coronario en un niño alérgico al látex: síndrome de Kounis. *Arch Argent Pediatr*. 2019;117(5):514–8. DOI:10.5546/aap.2019.e514
35. Rosier SE, Otten R, Brugts JJ, Hoek AE. Allergic acute coronary syndrome in exercise-induced anaphylaxis. *Neth J Med*. 2018;76(9):411–4.

36. Steensma DP. The kiss of death: a severe allergic reaction to a shellfish induced by a good-night kiss. *Mayo Clin Proc* 2003;78:221–2. DOI: 10.4065/78.2.221
37. Kounis NG, Giannopoulos S, Goudevenos J. Beware of, not only the dogs, but the passionate kissing and the Kounis syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12:149–50. DOI: 10.2459/JCM.ob013e328341aeaf
38. 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.* 2017;232:1–4. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.124
39. Sciatti E, Vizzardi E, Cani DS, Castiello A, Bonadei I, Savoldi D, et al. Kounis syndrome, a disease to know: Case report and review of the literatura. *Monaldi Archives for Chest Disease* 2018; volume 88:898. DOI: 10.4081/monaldi.2018.898
40. Varricchi G, Marone G, Kovanen PT. Cardiac Mast Cells: Underappreciated Immune Cells in Cardiovascular Homeostasis and Disease. *Trends Immunol.* 2020;1–13. DOI: 10.1016/j.it.2020.06.006
41. Giannetti A, Filice E, Caffarelli C, Ricci G, Pession A. Mast Cell Activation Disorders. *MDPI.* 2021;57(124):13. DOI: DOI: 10.3390/medicina57020124
42. Whittemore M, Dileepan K, Wood J. Mast Cell: A Multi-Functional. *Front Immunol.* 2015; 6: 620. DOI: DOI: 10.3389/fimmu.2015.00620
43. Brown SGA. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(4):359–64. DOI: 10.1097/01.all.0000174158.78626.35
44. Fassio F, Almerigogna F. Kounis syndrome (allergic acute coronary syndrome): different views in allergologic and cardiologic literature. 2012;7:489–95. DOI: 10.1007/s11739-012-0754-4.
45. Méndez-Betancourt JL, Ramirez-Ramos CF, López-Guevara OA, Osorio-Carmona HE. Síndrome de Kounis, a propósito de un caso. *Acta méd. Peru.* 2018; 35(1): 65-70.
46. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): A natural paradigm? *Int J Cardiol.* 2006; 110: 7–14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.08.007.
47. Theoharides T, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med.* 2015;373:163–72. DOI: 10.1056/NEJMra1409760.
48. Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(3):218–30. DOI: 10.1038/nri1782.
49. Kounis GN, Kounis SA, Hahalis G, Kounis NG. Coronary artery spasm associated with eosinophilia: another manifestation of Kounis syndrome? *Heart lung Circ.* 2009; 18:163–4. DOI: 10.1016/j.hlc.2008.09.008.
50. Hattori Y, Hattori K, Matsuda N. Regulation of the Cardiovascular System by Histamine. *Handb Exp Pharmacol.* 2017; 241:239–258. DOI: 10.1007/164_2016_15.
51. Guilarte M, Cardona V, Labrador M. Kounis Syndrome. *Curr Treat Options Allergy.* 2019; 6:289–296 DOI 10.1007/s40521-019-00210-5
52. Kounis NG, Tsigkas G, Almpanis G. Tryptase levels in coronary syndromes and in hypersensitivity episodes: a common pathway towards Kounis syndrome. *Atherosclerosis.* 2011; 219 (1):28–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.101
53. Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21 (2):139–43. DOI: 10.1177/1076029614531449.
54. Kounis NG, Giannopoulos S. Tsigkas GG, Goudevenos J.;1; Eosinophilic responses to stent implantation and the risk of Kounis hypersensitivity associated coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2012; 156(2):125–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.052.
55. Xu M, Wu X, Jiang TY, He JQ. Kounis syndrome: allergic acute coronary syndrome. *Chin Med J.* 2013;126:2591–2.
56. Niccoli G, Calvieri C, Flego D, Scalone G, Imaeva A, Sabato V, et al. Allergic inflammation is associated with coronary instability and a worse clinical outcome after acute myocardial infarction. *Circ Cardiovas Interv.*

- 2015; 8 (8): e002554. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002554.
57. Fourie P. Kounis syndrome: a narrative review. *South Afr J Anaesth Analg.* 2016; 22:72-80. DOI: 10.1080/22201181.2016.1154309
58. Soufras GD, Lianas D, Patsouras N, Tsigkas G, Kounis NG. Kounis syndrome: Aspects on pathophysiology and management. *Eur J Intern Med.* 2016;32: e30-1. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.02.001
59. Kounis NG, Soufras G, Hahalis G. Anaphylactic Shock: Kounis Hypersensitivity - Associated Syndrome Seems to be the Primary Cause. *N Am J Med Sci.* 2013; 5 (11):31-6. DOI: 10.4103/1947-2714.122304
60. Puvanalingam A, Karpagam P, Sundar C, Venkatesan S, Ragunanathanan. Myocardial infarction following bee sting. *J Assoc Physian I.* 2014; 62 (8):738-40
61. 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.
62. Kounis NG, Soufras GD, Davlouros P, Tsigkas G, Hahalis G. Combined etiology of anaphylactic cardiogenic shock: Amiodarone, epinephrine, cardioverter defibrillator, left ventricular assist devices and the Kounis syndrome. *Ann Cardiac Anaesthesia.* 2015; 8 (2):261-4. DOI: 10.4103/0971-9784.154498
63. Kounis NG, Davlouros P, Hahalis G, Mazarakis A. The heart seems to be the primary site and the target of anaphylaxis resulting in the development of Kounis syndrome. *Intern Emerg Med.* 2012;7 Suppl 2: S119-20. DOI: 10.1007/s11739-012-0786-9.
64. 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.* 2018 (1):42. DOI: 10.1186/s12872-018-0781-9
65. Chang KL, Chen J, Yu J, Dou XL. Kounis syndrome leads to cardiogenic shock. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(9-10):e12-6. DOI: 10.5830/CVJA-2013-075
66. Bastante T, Rivero F, Cuesta J, Benedicto A, Restrepo J, Alfonso F. Nonatherosclerotic causes of acute coronary syndrome: recognition and management. *Curr Cardiol Rep.* 2014;16(11):543. DOI: 10.1007/s11886-014-0543-y
67. M. Çeliker, M. Tuncer, A. Fekeralmaz. A case with repeated recurrent acute coronary syndrome due to pseudoephedrine use: Kounis syndrome. *Case Rep Med.* 2014:742905. DOI: 10.1155/2014/742905
68. Castells M, Irani AA, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leucocytes for mast cell tryptase. *J Immunol* 1987;138 (1):2814-9
69. Kounis NG. Serum tryptase levels and Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2007; 114(3):407-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.11.088.
70. Srajan A, Tse R, Cala AD. A decline in 2 consecutive postmortem serum tryptase levels in an anaphylactic death. *Am J Forensic Med Pathol* 2015;36 (4):233-5. DOI: 10.1097/PAF.000000000000185
71. Cha YS, Kim H, Bang MH, Kim OH, Kim HI, Cha K, et al. Evaluation of myocardial injury through serum troponin I and echocardiography in anaphylaxis. *Am J Emerg Med.* 2015; 34 (2): 140-44. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.09.038
72. Kounis NG. Kounis syndrome should be considered the culprit cause of the most feared stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58 (8):885 DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.082
73. Goto K, Kasama S, Sato M, Kurabayashi M. Myocardial scintigraphic evidence of Kounis syndrome: what is the aetiology of acute coronary syndrome? *Eur Heart J.* 2016 Apr 7;37(14):1157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv703
74. Okur A, Kantarci M, Karaca L, Ogul H, Aköz A, Kızrak Y, et al. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in Kounis syndrome. *Postepy Kardiol Interwencyjnej.* 2015; 11(3): 218-223. DOI: 10.5114/pwki.2015.54017
75. Margonato D, Abete R, Di Giovine G, Delfino P, Grillo M, Mazzetti S, Poggio D, Rossi J, Khouri T, Mortara A. Takotsubo cardiomyopathy associated with Kounis syndrome: A clinical case of the "ATAK complex". *J Cardiol Cases.* 2019 ;20(2):52-56. DOI: 10.1016/j.jccase.2019.03.007
76. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdeniz T, Yildiz M, Ozkan M. Allergic myocardial

- infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010 Jan;169(1):27-9. DOI: 10.1007/s00431-009-0965-5
77. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzani G, Hahalis G. Kounis Syndrome—not a Single-organ Arterial Disorder but a Multisystem and Multidisciplinary Disease. *Balkan Med J.* 2019;36(4):212–21. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62
78. Rajha E, Didi A, Dakik H, Mufarrij A. Acute ST Elevation Myocardial Infarction Due to Allergic Reaction, Kounis Syndrome. *Am J Emerg Med.* 2020;38(2):409.e5-409.e7. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.10.006
79. Ramey JT, Lockey RF. Allergic and nonallergic reactions to nitroglycerin. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(3):273–80. DOI: 10.2500/aap.2006.27.286
80. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol* 2010;143(3):223–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.02.040
81. Domínguez Franco AJ, Gómez Doblas JJ, García Pinilla JM, Hernández García JM, Jiménez Navarro M, Alonso Briales JH, de Teresa Galvan E. Treatment of refractory vasoospastic angina with corticosteroids. A case report. *Int J Cardiol.* 2007 May 31;118(2):e51-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.12.058
82. Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, Tsutsumi Y, Miyazaki S, Nonogi H. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation?. *Circ J.* 2004 Jan;68(1):17-22. DOI: 10.1253/circj.68.17
83. Doğan V, Mert GÖ, Biteker FS, Mert KU, Biteker M. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;181:133-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.171
84. Atoui R, Mohammadi S, Shum-Tim D. Surgical extraction of occluded stents: when stenting becomes a problem. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(4):736-8. DOI: 10.1510/icvts.2009.210633
85. Kounis GN, Hahalis G, Kounis NG. Anesthetic drugs and Kounis syndrome. *J Clin Anesth.* 2008 Nov;20(7):562-3; author reply 563-4. doi: 10.1016/j.jclinane.2008.06.004.
86. Almeida J, Ferreira S, Malheiro J, Fonseca P, Caeiro D, Dias A, et al. Causa rara de síndrome coronária aguda: síndrome de Kounis. *Rev Port Cardiol.* 2016;35(12):699.e1-699.e4. DOI: 10.1016/j.repc.2016.03.009
87. Liu Y, Lu C, Guo Q. Recurrent Type III Kounis Syndrome: Will Anti-Immunoglobulin E Drug Be Another Option?. *Can J Cardiol.* 2020;36(6):966.e5-966.e6. DOI: 10.1016/j.cjca.2019.12.007