

# Síndrome de angina alérgica, infarto al miocardio alérgico o síndrome de Kounis: actualización en la epidemiología, la etiología, el diagnóstico y el tratamiento. Reporte de un caso por anafilaxia a gadolinio

**Allergic angina syndrome, allergic myocardial infarct or Kounis syndrome: insights on epidemiology, etiology, diagnosis and treatment. A case report by gadolinium anaphylaxis**

Enrico Macías<sup>1\*</sup>, Eduardo Amador<sup>1</sup>, Argentina Sandia<sup>2</sup> y Santiago Taracena<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología; <sup>2</sup>Departamento de Terapia Intensiva; <sup>3</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

## Resumen

El síndrome de Kounis (SK) fue descrito por primera vez en 1991 por Kounis y Zavras, y es también conocido como síndrome de angina alérgica o infarto del miocardio por alergia. Es un síndrome poco común y frecuentemente infradiagnosticado, que se caracteriza por una reacción anafiláctica ante algún agente desencadenante. Los alergenos ocasionan una desgranulación masiva de mastocitos produciendo espasmo coronario, angina microvascular o disfunción endotelial con infarto del miocardio. La incidencia anual de anafilaxia grave que pone en riesgo la vida con síntomas circulatorios es de 7.9-9.6 casos por cada 100,000 personas. Mas de 300 casos de SK se han descrito posterior a la exposición a varios agentes, como medicamentos, venenos de insectos, comidas o stents medicados. Si bien la incidencia del SK es muy baja, la incidencia de infarto del miocardio por anafilaxia secundaria a gadolinio es aún más baja, reportada en un rango del 0.002-0.01%. El objetivo de este artículo es la revisión de los datos actuales del síndrome de Kounis a propósito de un caso de alergia a gadolinio, el cual tiene una incidencia extremadamente baja.

**Palabras clave:** Alergia. Angina. Infarto del miocardio. Síndrome de Kounis. Gadolinio.

## Abstract

Kounis syndrome (KS) was first described in 1991 by Kounis and Zavras and is also known as allergic angina syndrome or allergy myocardial infarction. It is a rare, and frequently undiagnosed syndrome that is characterized by an anaphylactic reaction. Allergens cause massive degranulation of mast cells leading to coronary spasm, microvascular angina, and/or endothelial dysfunction with myocardial infarction. The annual incidence of severe, life-threatening anaphylaxis with circulatory symptoms is about 7.9-9.6 cases per 100,000 people. More than 300 cases of KS have been described after exposure to various agents such as drugs, insect venoms, food, or medicated stents. Although the incidence of KS is very low, the incidence of myocardial infarction due to anaphylaxis secondary to gadolinium is even lower, reported in a range of 0.002-0.01%. The objective of this article is to review the current data on KS, regarding a case of allergy to gadolinium, which has an extremely low incidence.

**Keywords:** Allergy. Angina. Myocardial infarction. Kounis syndrome. Gadolinium.

**\*Correspondencia:**

Enrico Macías

E-mail: enricomacias@hotmail.com

Fecha de recepción: 30-08-2023

Fecha de aceptación: 17-03-2024

DOI: 10.24875/ACM.23000187

Disponible en internet: 31-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(4):495-501

[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

1405-9940 / © 2024 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Presentación del caso

Mujer de 57 años, sin antecedentes cardiovasculares, que acudió a un estudio de imagen para abordaje diagnóstico de posible lesión ligamentaria del manguito rotador derecho. Debido a la región del dolor, se le solicitó imagen de resonancia magnética con gadolinio. Los estudios de laboratorio a su ingreso fueron normales, con cifras de leucocitos de  $9000\text{ }10^3/\mu\text{l}$ , y pruebas de funcionamiento renal y hepático normales. El estudio se realizó a las 9:00 h, y 5 minutos después de la administración intravenosa de 6 ml de gadolinio (Gadovist®, Bayer Schering, Berlín, Alemania) la paciente inició con dificultad respiratoria y dolor de tipo opresivo en la región precordial izquierda, asociado a disnea y diaforesis profusa, por lo que fue trasladada a la sala de choque. El primer electrocardiograma (Fig. 1) objetivó ritmo sinusal con extrasístoles ventriculares frecuentes y en duplas, con imagen de lesión subendocárdica de localización anterior, lateral e inferior, así como elevación del segmento ST de 1 mV en aVR. A la par del dolor, inició con datos de insuficiencia respiratoria y exantema facial y de cuello, con edema importante de la boca y la lengua. Se administró 1 mg de metilprednisolona y se inició norepinefrina por hipotensión importante (80/30 mmHg), así como reanimación hídrica con suero Hartman. Diez minutos después se realizó otro electrocardiograma (Fig. 2) que objetivó la lesión subendocárdica anterior, lateral e inferior de hasta 2 mV con ascenso del ST de 2 mV en aVR. Después de 15 minutos de tratamiento médico cedió el dolor con la administración de 3 mg de morfina, y el exantema mejoró, por lo que se realizó un tercer electrocardiograma (Fig. 3) en el que revirtieron la imagen de lesión subendocárdica y la elevación del ST en aVR; solo continuaba con taquicardia sinusal. Se realizaron exámenes de laboratorio a los 60 minutos de iniciado el cuadro, los cuales objetivaron leucocitosis de  $34,900\text{ }10^3/\mu\text{l}$  con neutrofilia de  $24,430\text{ }10^3/\mu\text{l}$ , basofilia de  $350\text{ }10^3/\mu\text{l}$  y linfocitosis de  $942\text{ }10^3/\mu\text{l}$ , hipopotasemia de 2.80 mEq/l, CPK 62 U/l y CPK-MB 5.0 U/l. Agregado a esto se solicitaron niveles de tripasa, que resultaron elevados en 14.1 mg/l (normal 1.2 mg/l).

La sintomatología mejoró y 6 horas después se realizaron nuevos laboratorios, que objetivaron elevación de la troponina I a 552.2 pg/ml y CPK 577 U/l; sin embargo, con normalización del electrocardiograma (Fig. 4), por lo que se decidió la realización de estudio de medicina nuclear cardiaca con esfuerzo farmacológico con dipyridamol (Fig. 5), que fue adecuado para

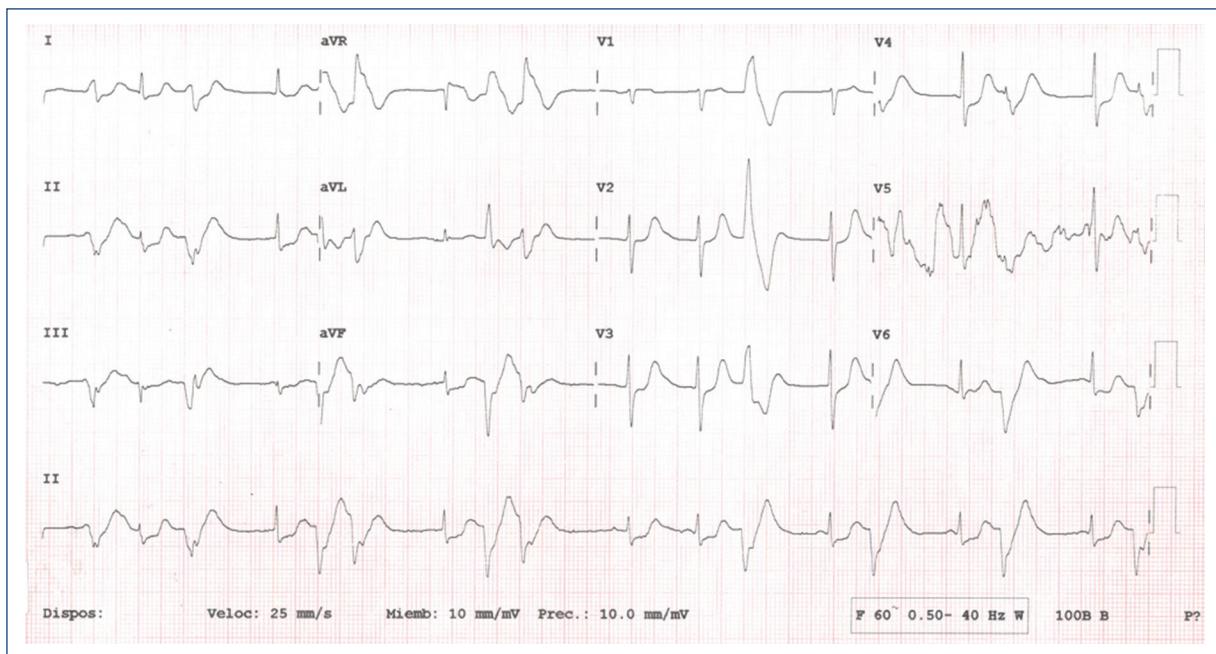
su edad y sexo, con función ventricular izquierda conservada del 88% y sin defectos de perfusión miocárdica, estableciendo así el diagnóstico definitivo de síndrome de angina alérgica o síndrome de Kounis (SK) variante tipo I.

## Discusión

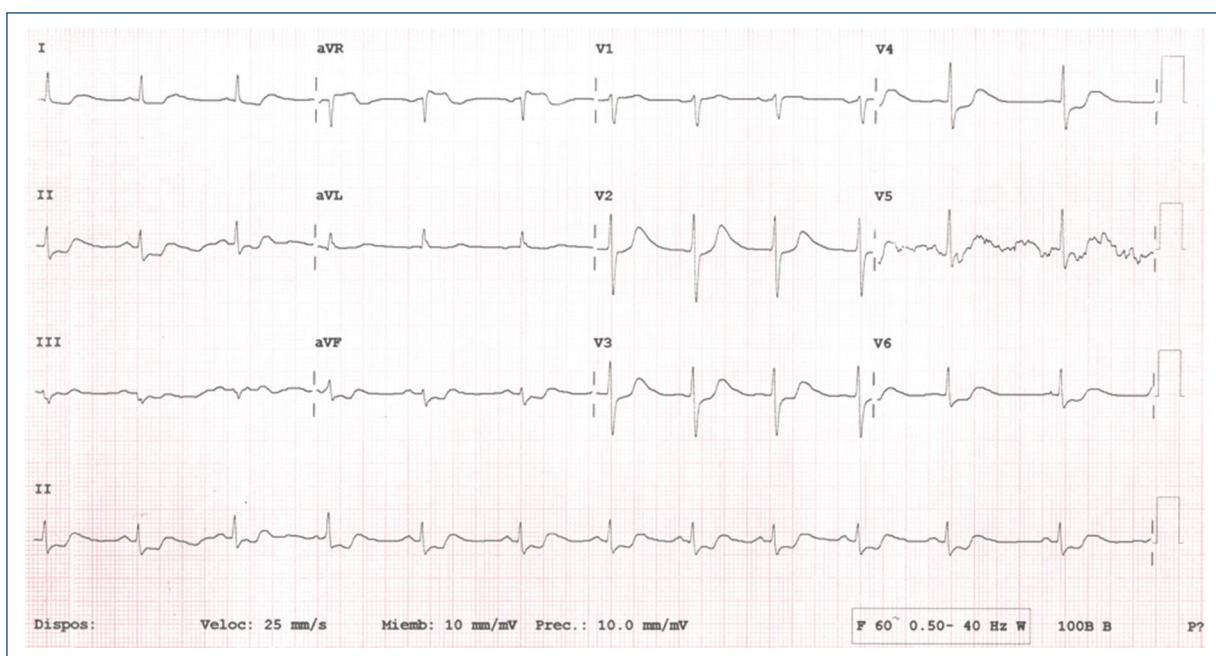
Si bien, como ya hemos comentado, la primera descripción del SK data del año 1991<sup>1</sup>, existen reportes históricos de «carditis alérgica» en la literatura<sup>2,3</sup>. El primer reporte de infarto del miocardio por una reacción alérgica fue hecho en 1950 por Pfister y Plice<sup>4</sup> en un paciente que había recibido 300,000 unidades de penicilina. Tal parece que, a lo largo de la historia, los reportes de casos y las investigaciones sobre los síndromes coronarios agudos pueden tener relación estrecha con procesos de anafilaxia o alergias que ocasionen tal liberación de mediadores inflamatorios que produzcan disfunción endotelial y disruptión de las placas de ateroma coronario. Este es el caso del reporte hecho por Kovanen et al.<sup>5</sup> en 1995, en el que se encontró que el grado de desgranulación de los mastocitos era mucho mayor (200:1) en los sitios de erosión o ruptura de la placa que en las áreas adyacentes, sentando así un precedente de la posibilidad de la existencia de proteasas degradadoras de colágeno que pudieran provocar la erosión o ruptura de la placa. En 1998, Braunwald<sup>6</sup> estableció la existencia de vasoconstricción transitoria de las arterias coronarias producidas por la liberación de histamina o leucotrienos ante una reacción alérgica, produciendo así angina vasoespástica. Otra muestra de que el corazón, y en especial las arterias coronarias, son un objetivo primario de las respuestas anafilácticas es el reporte de casos y controles de Lippi et al.<sup>7</sup> en 2015, en el que los pacientes con respuestas alérgicas graves con urticaria, angioedema y anafilaxia tenían niveles considerablemente más altos de troponina I que los controles sanos.

El SK se define por la correlación de síndromes coronarios agudos, incluyendo espasmo coronario, infarto del miocardio o trombosis de stent, con agentes alergenos que producen hipersensibilidad y anafilaxia, ocasionando activación de mastocitos y plaquetas que interactúan con células inflamatorias, como macrófagos y linfocitos T<sup>8</sup>.

Existen tres tipos de SK descritos en la literatura. El tipo I se refiere a espasmo coronario, lo cual puede estar relacionado con disfunción endotelial o angina microvascular e incluye pacientes con arterias coronarias normales sin factores de riesgo predisponentes. Su presentación



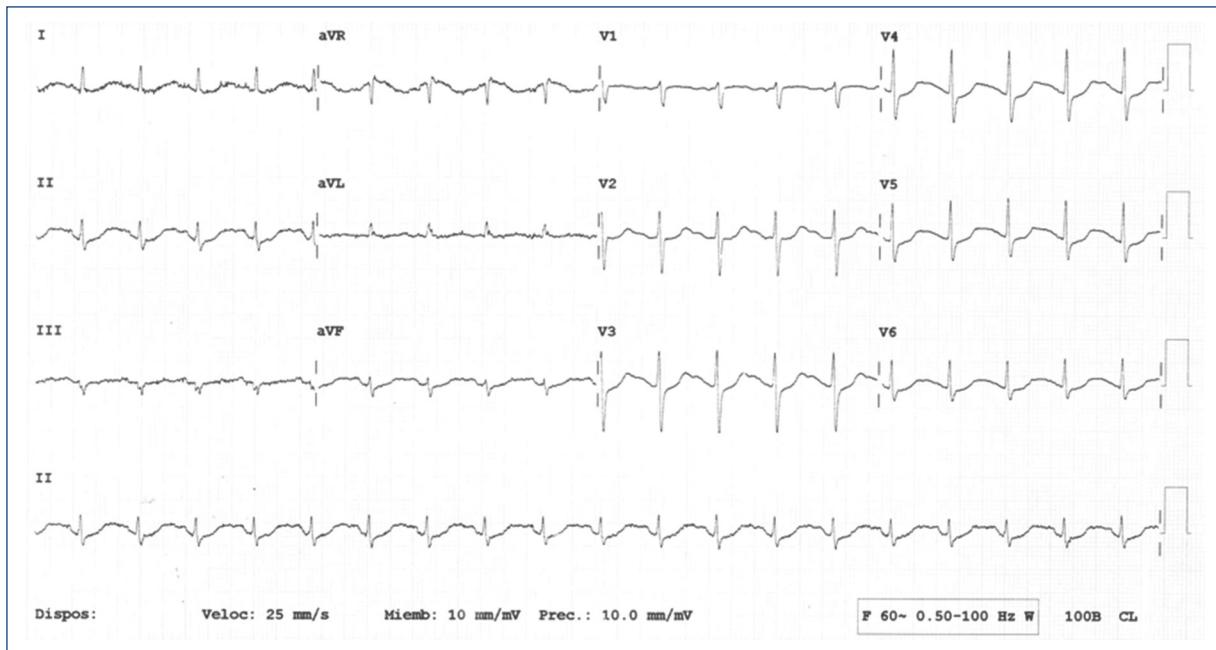
**Figura 1.** Electrocardiograma al inicio del cuadro de anafilaxia en ritmo sinusal con extrasístoles ventriculares frecuentes, y en duplas, con descenso del segmento ST en DI, DII, AvF y V4-V6, así como elevación del segmento ST de 1 mV en aVR.



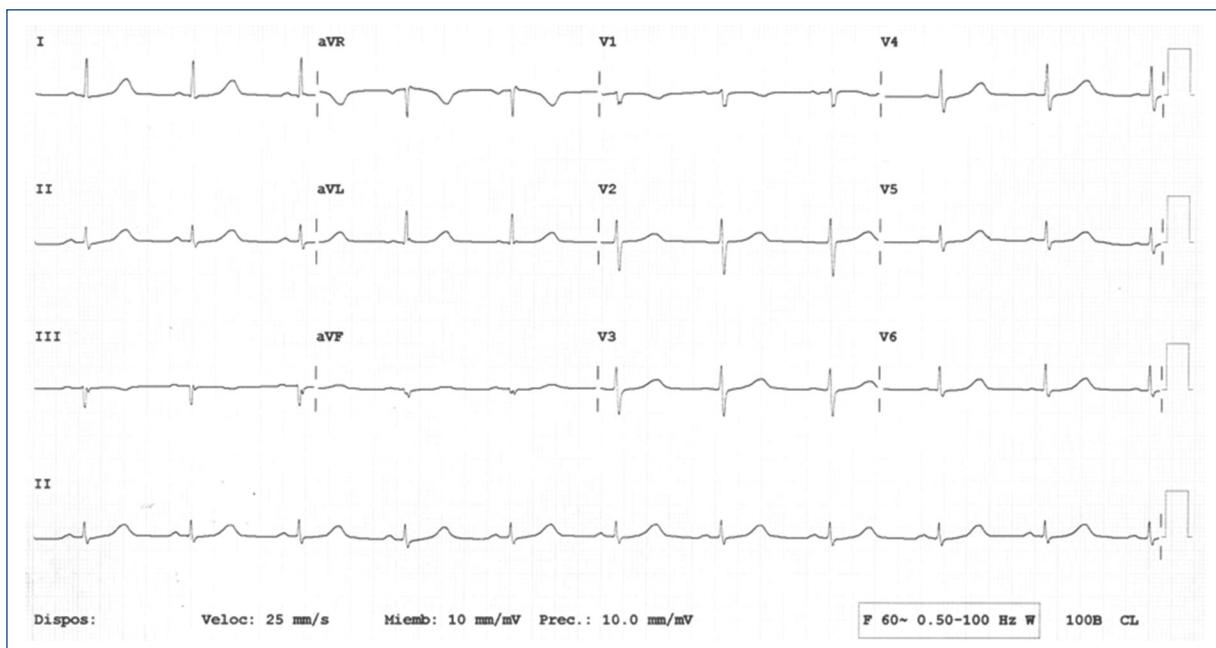
**Figura 2.** Electrocardiograma 10 minutos después del cuadro de anafilaxia, con dolor precordial. En ritmo sinusal con imagen de descenso del segmento ST en DII, DIII, AvF y V1-V6, DI. Elevación del segmento ST de 1 mV en aVR.

puede ser como espasmo coronario sin elevación de la troponina I o como espasmo coronario que progresó a infarto del miocardio con elevación de marcadores de

lesión. La variante tipo II se refiere a espasmo coronario con enfermedad coronaria ateromatosa preexistente. El tipo III incluye pacientes con trombosis de stent, en los



**Figura 3.** Electrocardiograma tras la administración de metilprednisolona y morfina que muestra taquicardia sinusal y mejoría del descenso del segmento ST en DII, DIII, AvF y V4-V6, así como descenso del segmento ST en aVR.

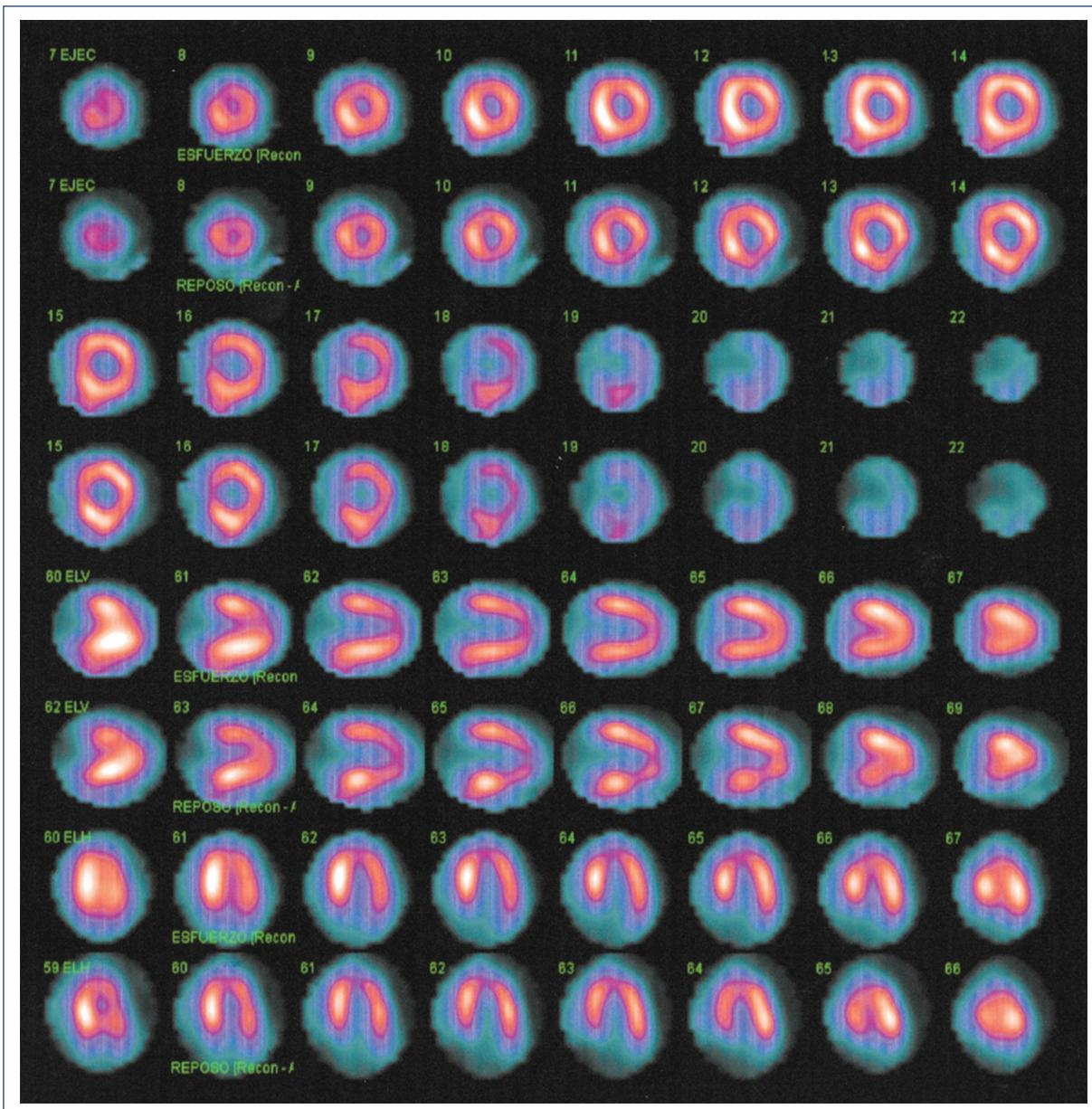


**Figura 4.** Electrocardiograma en ritmo sinusal, normal.

cuales se ha demostrado la existencia de mastocitos y eosinófilos abundantes en los trombos<sup>9</sup>.

Después de la exposición al alergeno, la estimulación de los mastocitos produce desgranulación y liberación

importante de citocinas y mediadores inflamatorios, como la histamina, que provoca una importante vasoconstricción coronaria e induce activación y expresión del factor tisular y de las plaquetas. Se produce adelgazamiento



**Figura 5.** Estudio de medicina nuclear cardiaca. Perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo farmacológico, normal. Sin defectos de perfusión y función ventricular izquierda normal, con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo del 88%, normal.

de la íntima, se modula la actividad de neutrófilos, monocitos y eosinófilos, se sensibilizan las terminaciones nerviosas de las placas coronarias y se producen citocinas proinflamatorias. Existe también liberación de proteasas (triptasa, quimasa y catepsina D), factor activador de las plaquetas y productos del ácido araquídónico (leucotrienos, tromboxanos, prostaciclina y factor de necrosis tumoral), mismos que estimulan diferentes tipos de macrófagos y linfocitos T, y estos, a su vez, de forma bidireccional, tienen capacidad de estimular

a otros mastocitos, haciendo así un círculo vicioso de estimulación. Estos productos inflamatorios provocan efectos locales, como vasoespasmo coronario, erosión de la placa y trombosis, así como efectos sistémicos tales como vasodilatación, hipotensión, aumento de la permeabilidad vascular y disminución del retorno venoso, que en conjunto disminuyen el gasto cardíaco. Las tres proteasas (triptasa, quimasa y catepsina D) activan metaloproteínasas de la matriz celular que son capaces de degradar la capa de colágeno e inducir la

erosión y ruptura de la placa. La triptasa tiene una acción dual en la cascada de la coagulación, con efecto fibrinolítico y trombótico. La triptasa sérica tiene una vida media de 90 minutos después de su liberación por los mastocitos, células que son prácticamente su única fuente (se puede encontrar también en basófilos humanos, pero en una cantidad tan pequeña como 0.04 pg por basófilo)<sup>10</sup>. El mejor tiempo para medirla es a los 90 minutos de iniciados los síntomas de alergia<sup>11</sup>.

La etiología del SK puede estar relacionada con cualquier agente capaz de producir alergia, ya sea fármaco, alimento, veneno o agente infeccioso; sin embargo, el reporte de VigiBase para el periodo de 2010-2014 informó que al menos la mitad de los cuadros de SK ocurrieron en los Estados Unidos de América y la causa más frecuente fueron los antiinflamatorios no esteroideos<sup>12</sup>.

El diagnóstico de SK es claramente clínico y debe contener una reacción alérgica de cualquier origen junto con sintomatología de compromiso coronario con o sin elevación de la troponina I. Claramente es una patología de baja incidencia, pero también es cierto que en los servicios de urgencias que atienden pacientes con algún tipo de reacción alérgica es muy poco frecuente que se realicen estudios de laboratorio para medir sustancias proinflamatorias en suero, o que se realice un electrocardiograma, por lo que es una patología infradiagnosticada.

El tratamiento debe ser siempre individualizado en cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad de la reacción alérgica y el compromiso hemodinámico. Por otra parte, se debe considerar también la variante del SK. En los pacientes con la variante tipo I es probable que el tratamiento de la reacción alérgica resuelva los síntomas. El tratamiento de elección es la administración de hidrocortisona a dosis de 1-2 mg/kg/día. También se pueden administrar antihistamínicos H1 y H2, como difenhidramina (1-2 mg/kg) y ranitidina (1-2 mg/kg). Los vasodilatadores pueden administrarse para mitigar el dolor precordial, en especial los bloqueadores de los canales de calcio. La nitroglicerina intravenosa debe utilizarse con mucha precaución porque puede provocar mayor hipotensión y taquicardia. Los analgésicos opiáceos, como la morfina y la codeína, deben evitarse, ya que producen desgranulación masiva de los mastocitos y pueden agravar el cuadro.

En los pacientes con la variante tipo II se debe de iniciar el tratamiento, además de con corticoesteroides y antihistamínicos, con protocolo de síndrome coronario agudo. Los vasodilatadores también son útiles en esta variante. En algunos casos en que la reacción

alérgica es grave se puede administrar epinefrina, pero debe hacerse con precaución por el efecto que puede tener en la vasoconstricción coronaria y el aumento de la isquemia miocárdica. Además, puede no tener efecto en los pacientes que han estado en tratamiento previo con bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos. En este sentido, los bloqueadores beta deben evitarse porque pueden tener un efecto paradójico por acción de los receptores alfa adrenérgicos.

En los pacientes con la variante tipo III es importante actuar de manera pronta y acudir al laboratorio de hemodinamia, donde se debe resolver la trombosis, bien mediante administración de heparina no fraccionada o de heparina de bajo peso molecular, y de forma adyuvante pueden ser de ayuda los inhibidores IIb/IIIa como el abciximab o el tirofibán. La aspiración del trombo puede ayudar a mejorar el flujo distal, así como para su estudio en búsqueda de eosinófilos y mastocitos.

## Financiamiento

Ninguno.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no se comparten medios para identificación del paciente descrito.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Int J Clin Pract.* 1991;45:121-8.
- Abusnina W, Shehata M, Abouzid M, Price M, Zeid F. Kounis syndrome secondary to gadolinium contrast agent. InBaylor University Medical Center Proceedings 2019;32:253-5.

3. Park J, Kim TH, Park CM, Yoon SH, Lee W, Kang HR, et. al. A case report on a severe anaphylaxis reaction to gadolinium-based MR contrast media. *J Korean Soc Radiol.* 2017;76:148-51.
4. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J.* 1950;40:945-7.
5. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation.* 1995;92:1084-8.
6. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation.* 1998;98:2219-22.
7. 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.
8. Kounis NG, Mazarakis A, Bardousis C, Patsouras N. The heart and coronary arteries as primary target in severe allergic reactions: cardiac troponins and the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;198:83-4.
9. Tsigkas G, Chouchoulis K, Theodoropoulos K, Kounis NG, Alexopoulos D. Allergic reaction reveals a non-lethal late stent thrombosis. A new subtype of Kounis syndrome? *Int J Cardiol.* 2011;149:281-2.
10. Castells MC, Irani AM, Schwartz LB. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J Immunol.* 1987;138:2184-9.
11. Kounis NG. Serum tryptase levels and Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;114:407-8.
12. 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.