

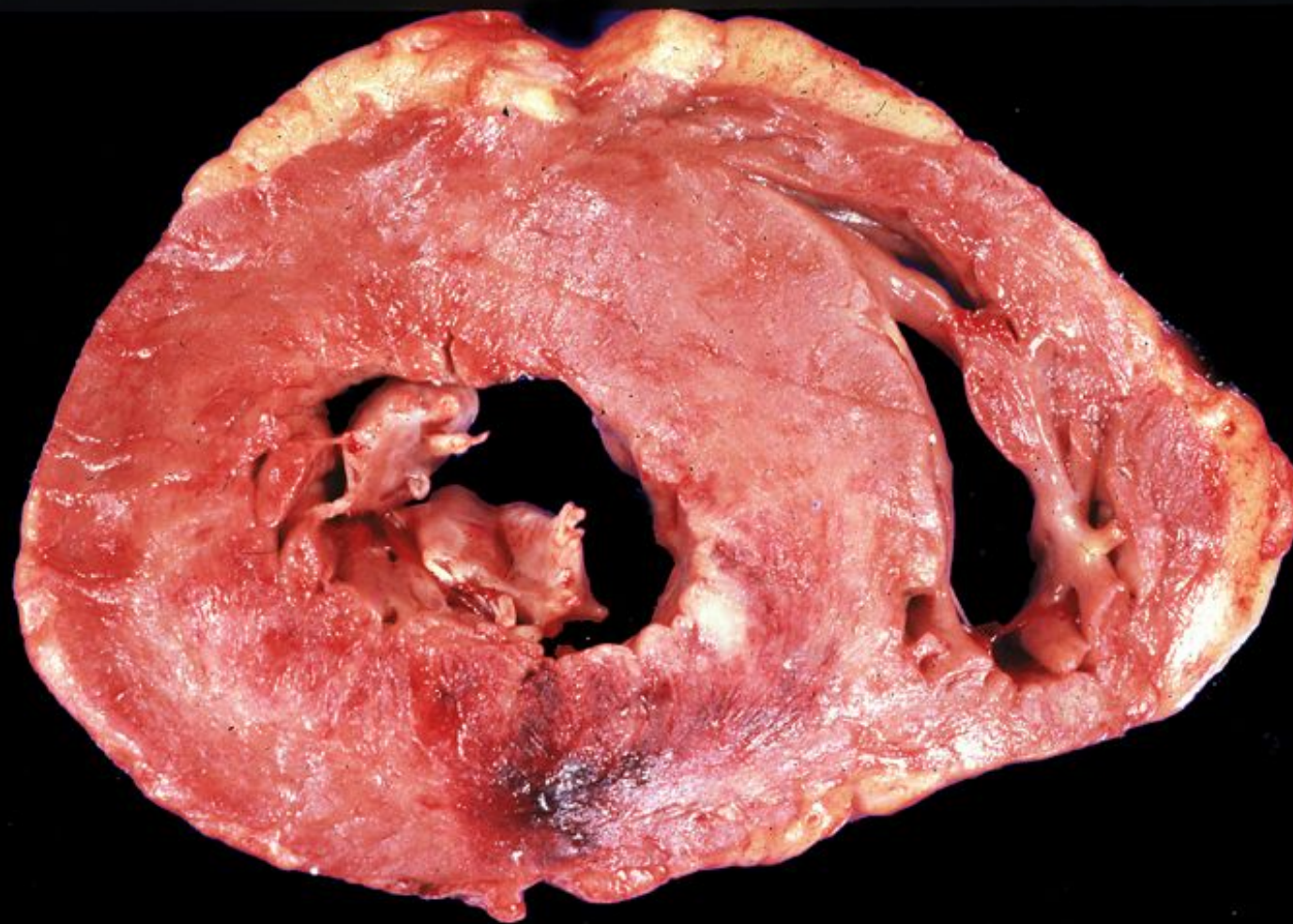


# Angina o Infarto Alérgico el Síndrome de Kounis

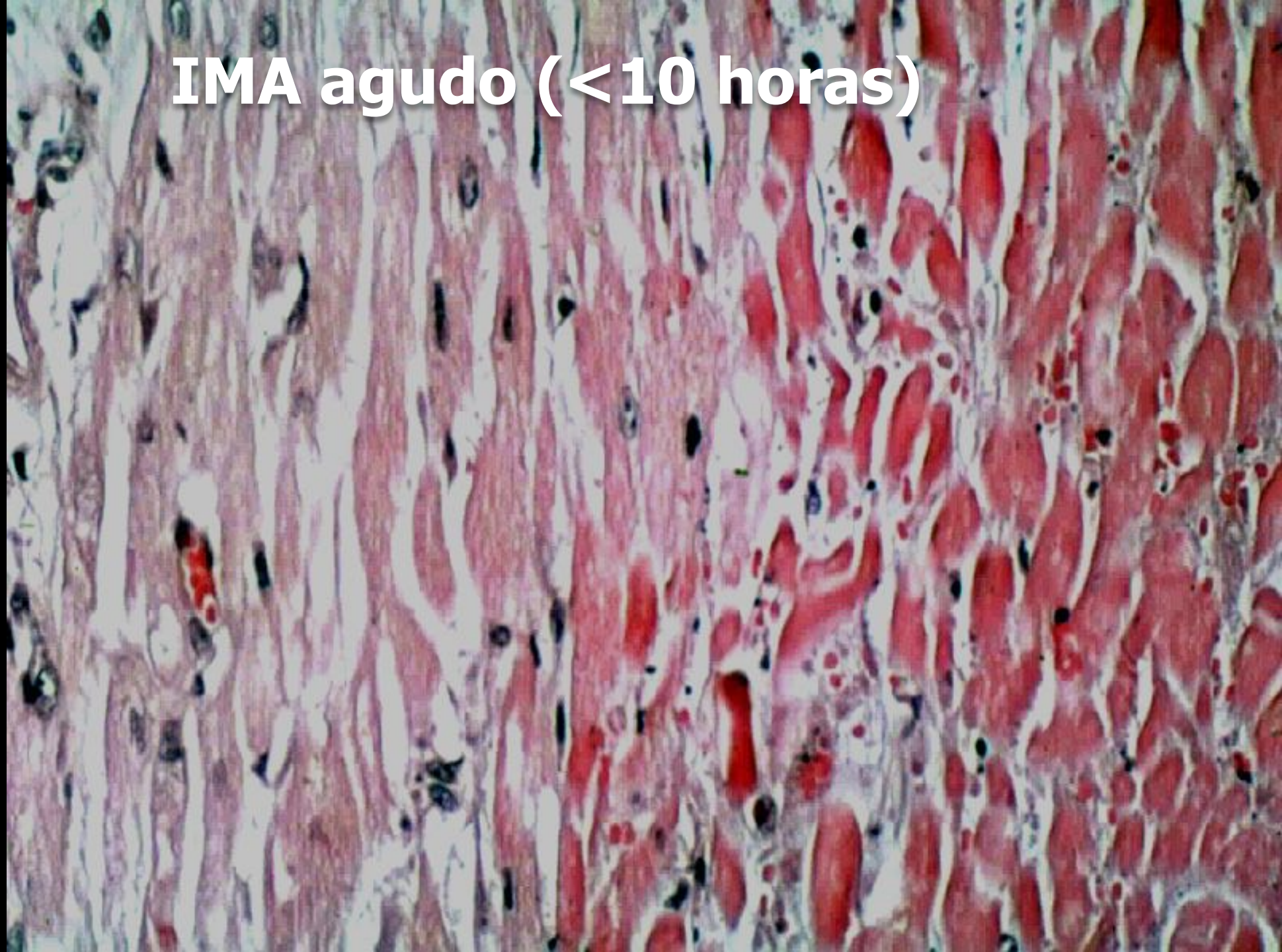
**Dr. Juan Rodríguez-Tafur D**  
**Profesor Asociado en Farmacología e Inmunología**  
**Facultad de Medicina de San Fernando**  
**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

# Anatomía de un Infarto

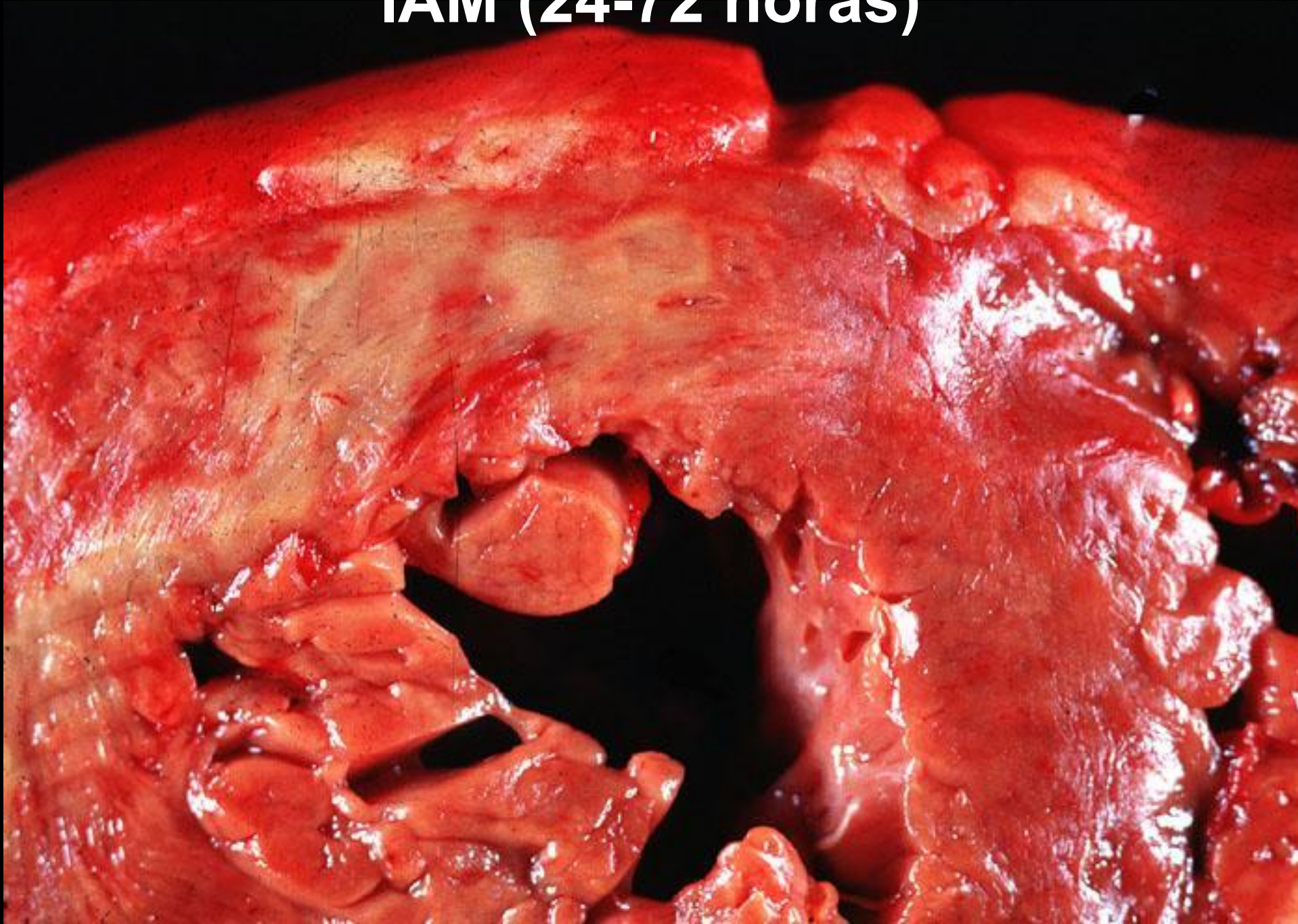
IAM (<10 horas), Macro



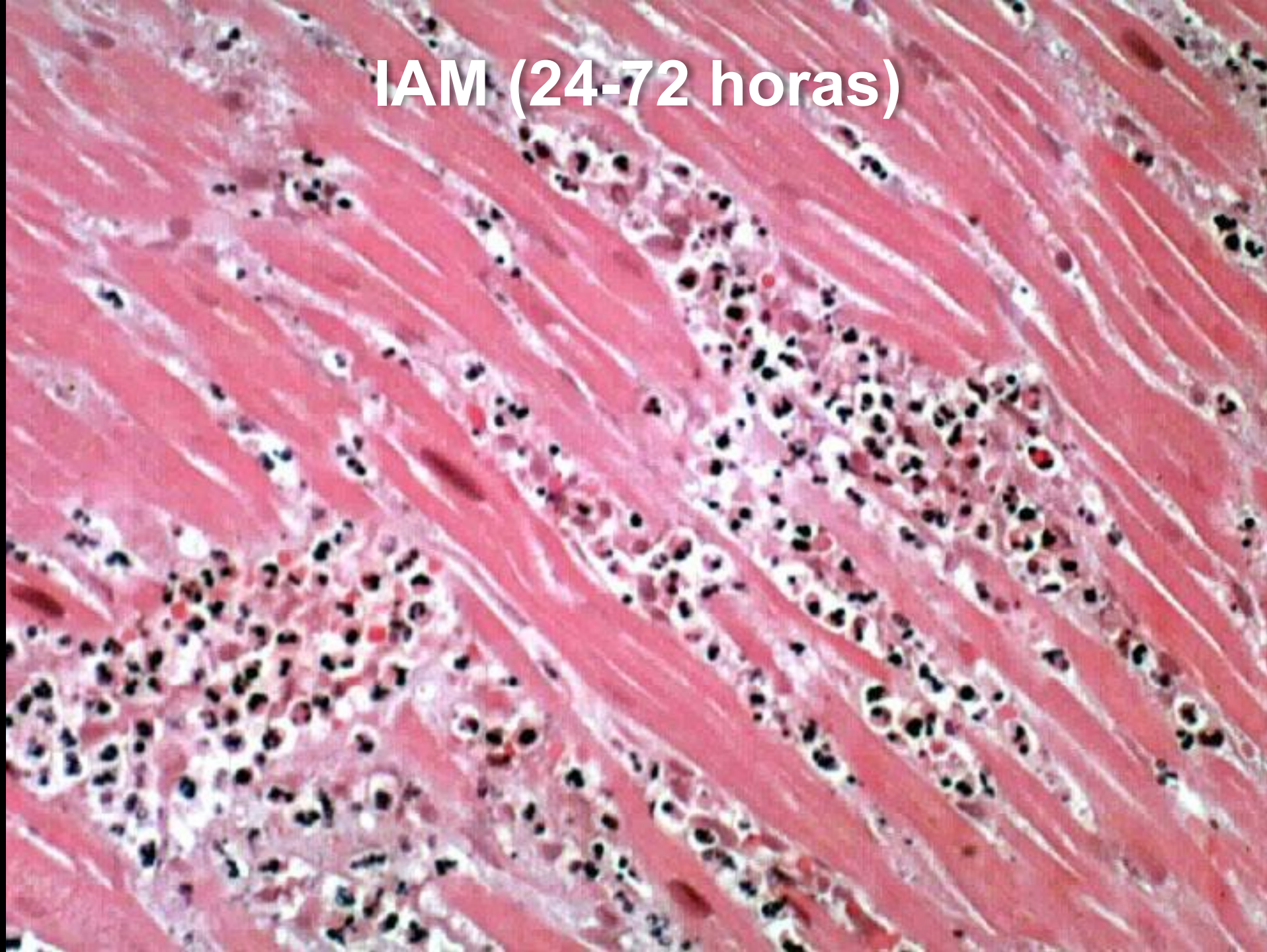
**IMA agudo (<10 horas)**

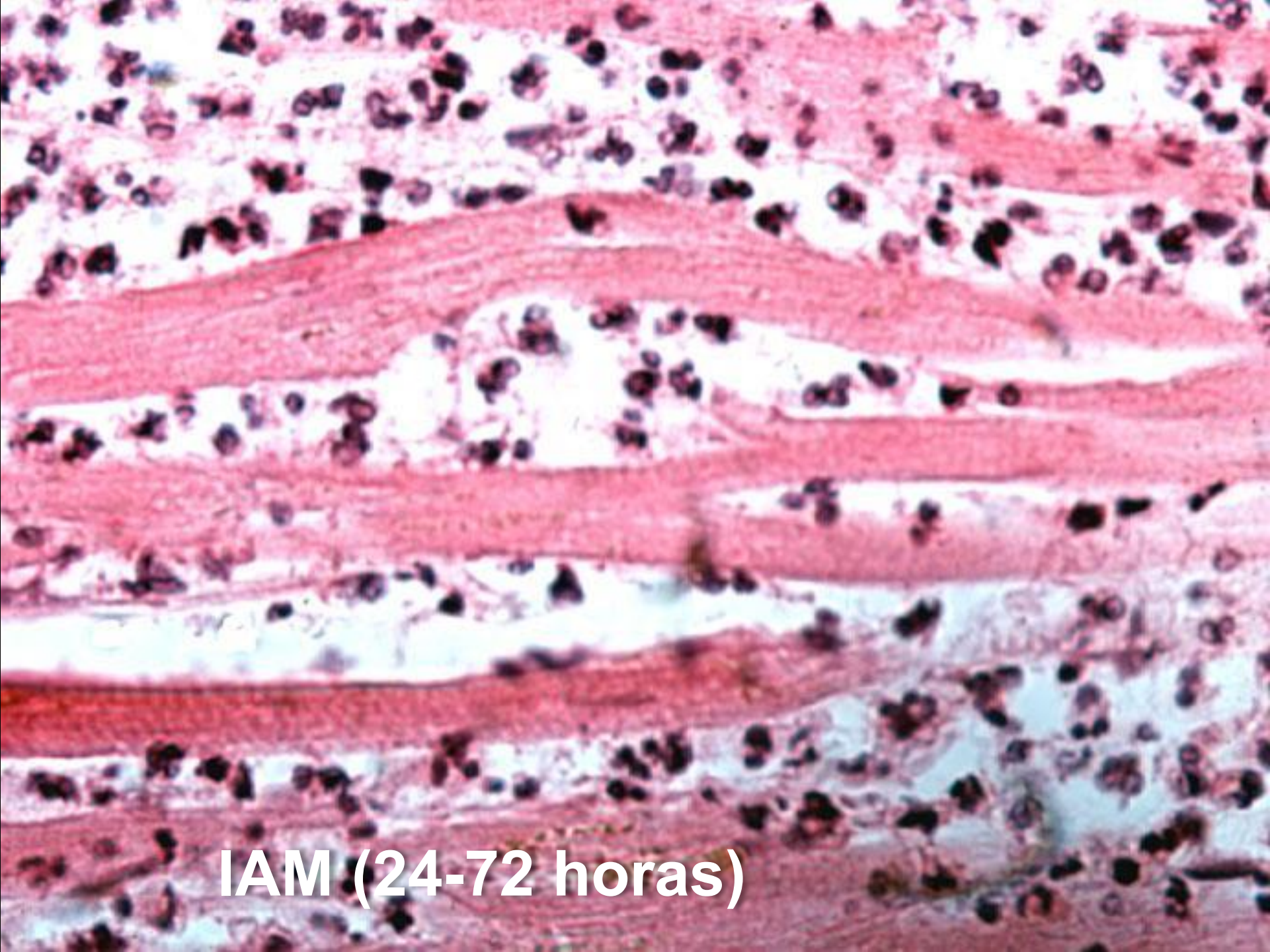


# IAM (24-72 horas)

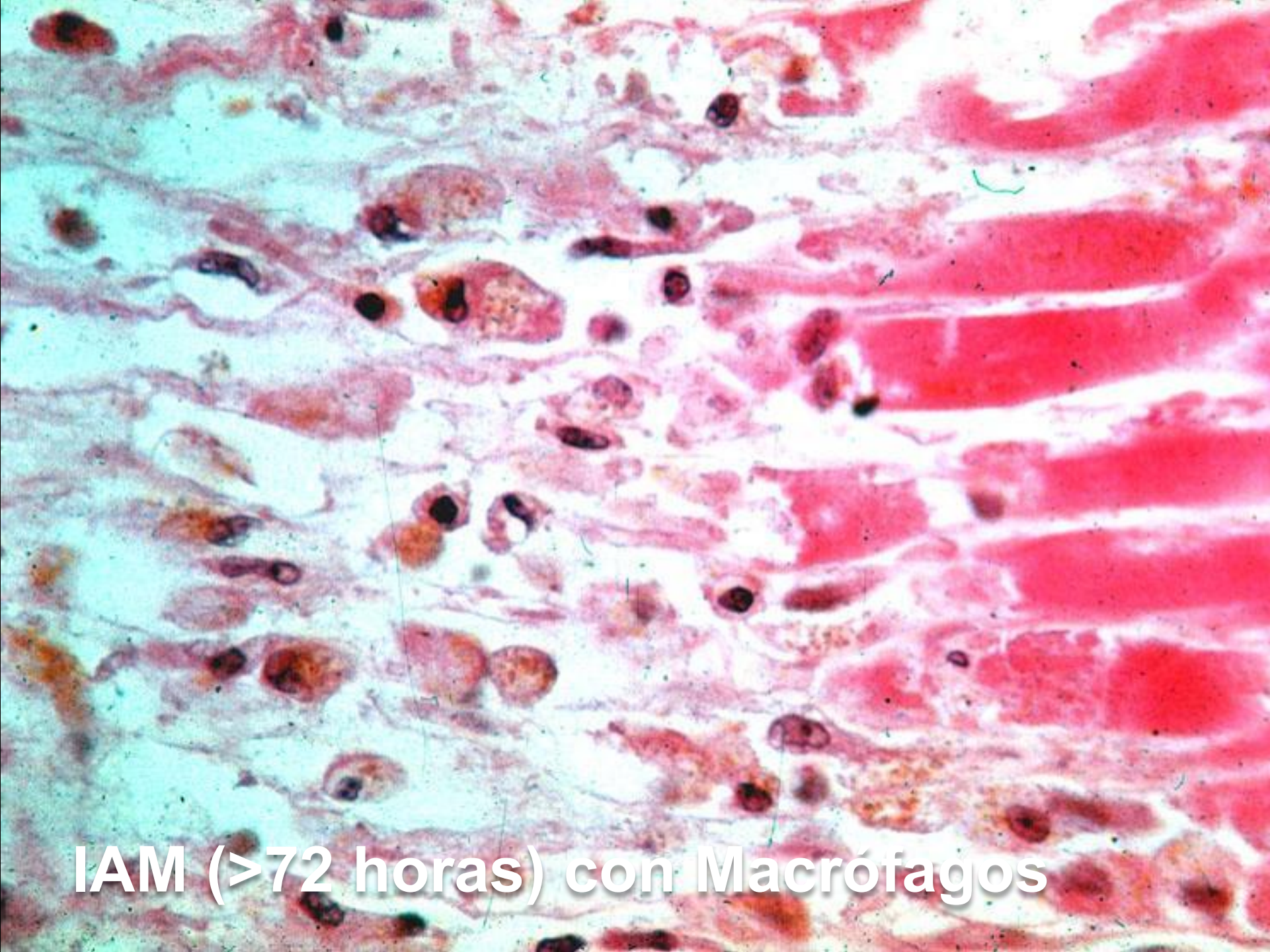


IAM (24-72 horas)





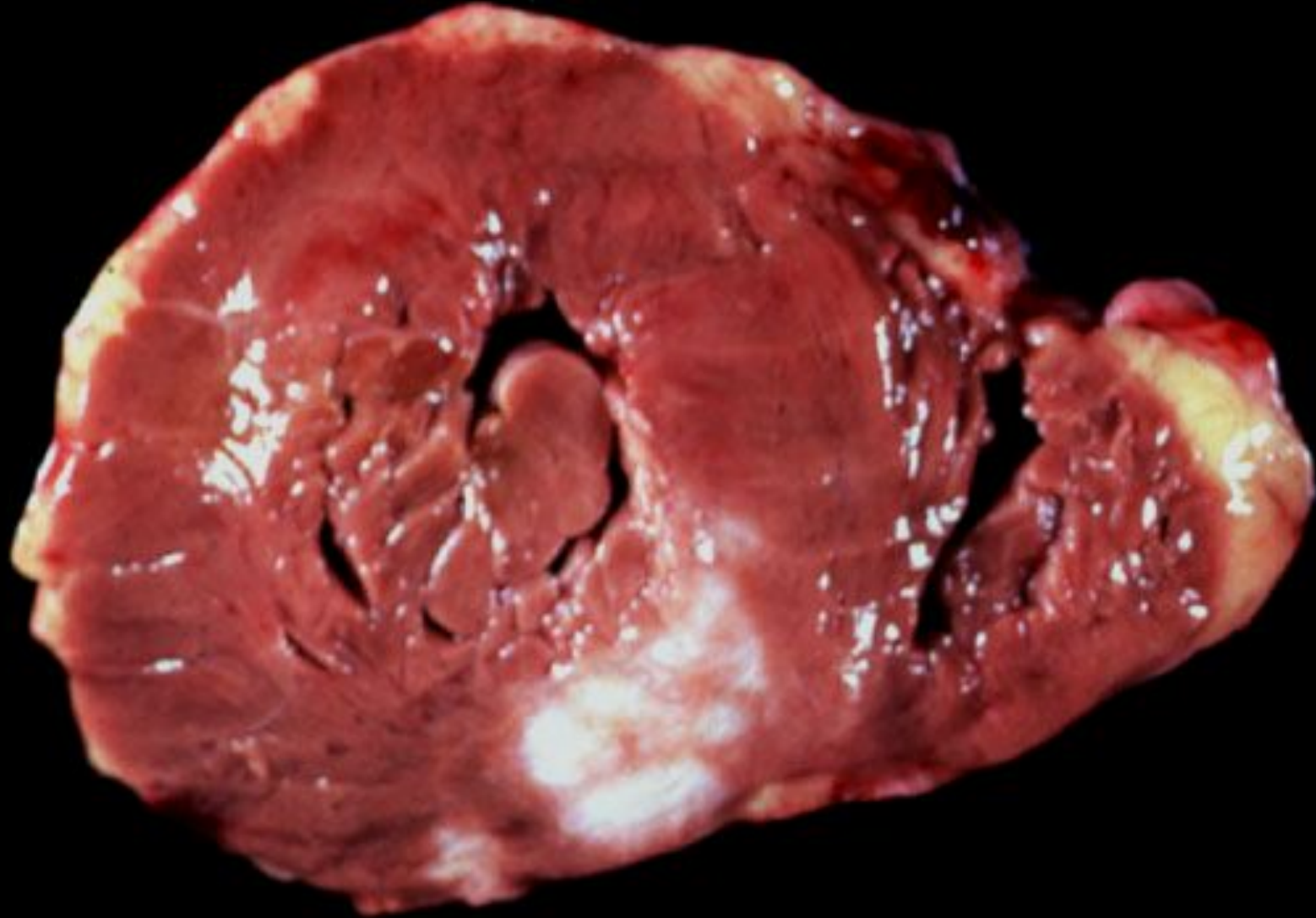
**IAM (24-72 horas)**



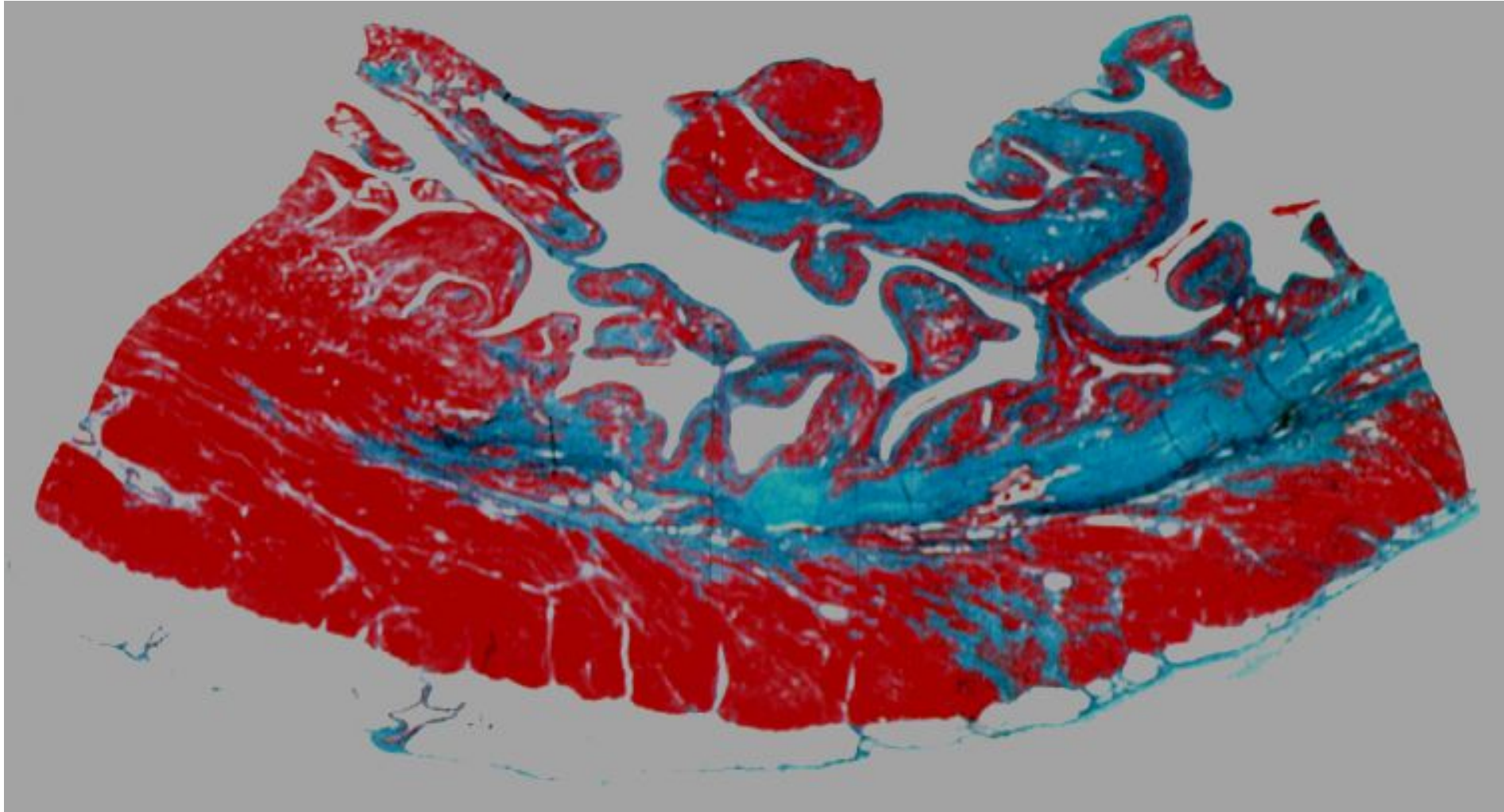
IAM (>72 horas) con Macrófagos



# IAM Antiguo (> 6 semanas)



# IMA antiguo (>6 semanas), Tricrómica





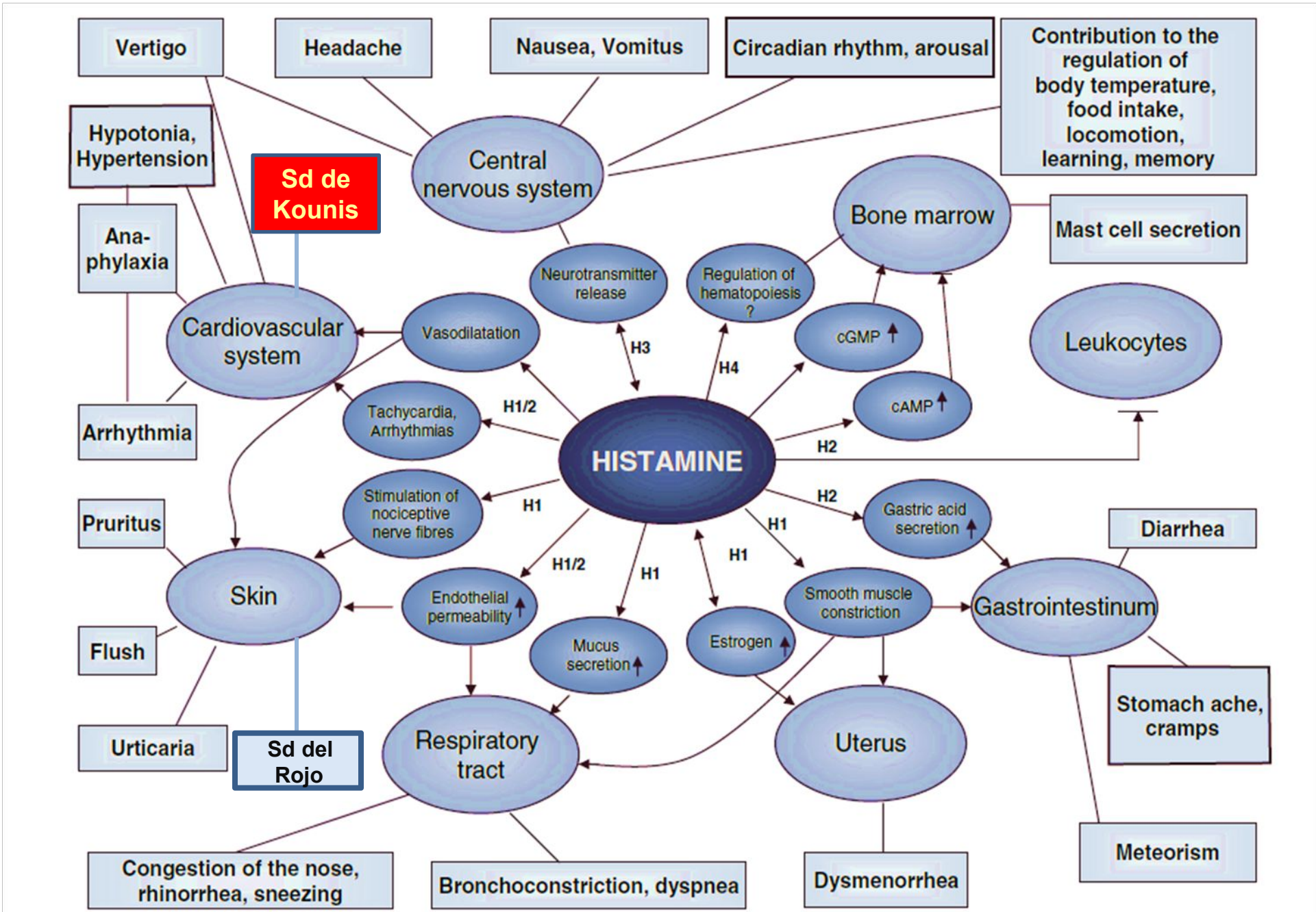
IM antiguo lesión muy tardía

# Aspectos Históricos

# Surgimiento del Síndrome de Kounis

1950	Pfister CW, et al.	Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. Am Heart J 1950; 40: 945
1965	Zosin P, et al.	Allergic myocardial infarction. Romanian Medical Review 1965;19: 26
1991	Kounis NG, et al.	Histamine-induced coronary artery spasm: the syndrome of allergic angina. Br J Clin Pract 1991; 45: 121
1995	Constantinides P.	“Allergic reactions can promote plaque disruption” Circulation 1995; 92: 1083
1996	Kounis NG, et al.	Allergic angina and allergic myocardial infarction. Circulation 1996; 94: 1789
1998	Braunwald E.	“Allergic reactions with mediators such as histamine or leukotrienes acting on coronary smooth muscle can induce vasospastic angina” Circulation 1998;98: 2219
2003	Zavras GM, et al.	Kounis syndrome secondary to allergic reaction. Int J Clin Pract 2003; 57: 62
2006	Kounis NG.	Kounis syndrome. Int J Cardiol 2006; 119: 7
2006	Kounis NG, et al.	Hypersensitivity to DES: a manifestation of Kounis syndrome? J Am Coll Cardiol 2006; 48: 592
2007	Kounis NG, et al.	Coronary stents, Hypersensitivity and the Kounis Syndrome. J Interv Cardiol 2007; 20: 314
2008	Tavil Y, et al.	Kounis syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use. Int J Cardiol 2008 Feb 20; 124: e4

**Histamina en que  
fenómenos clínicos  
interviene ?**

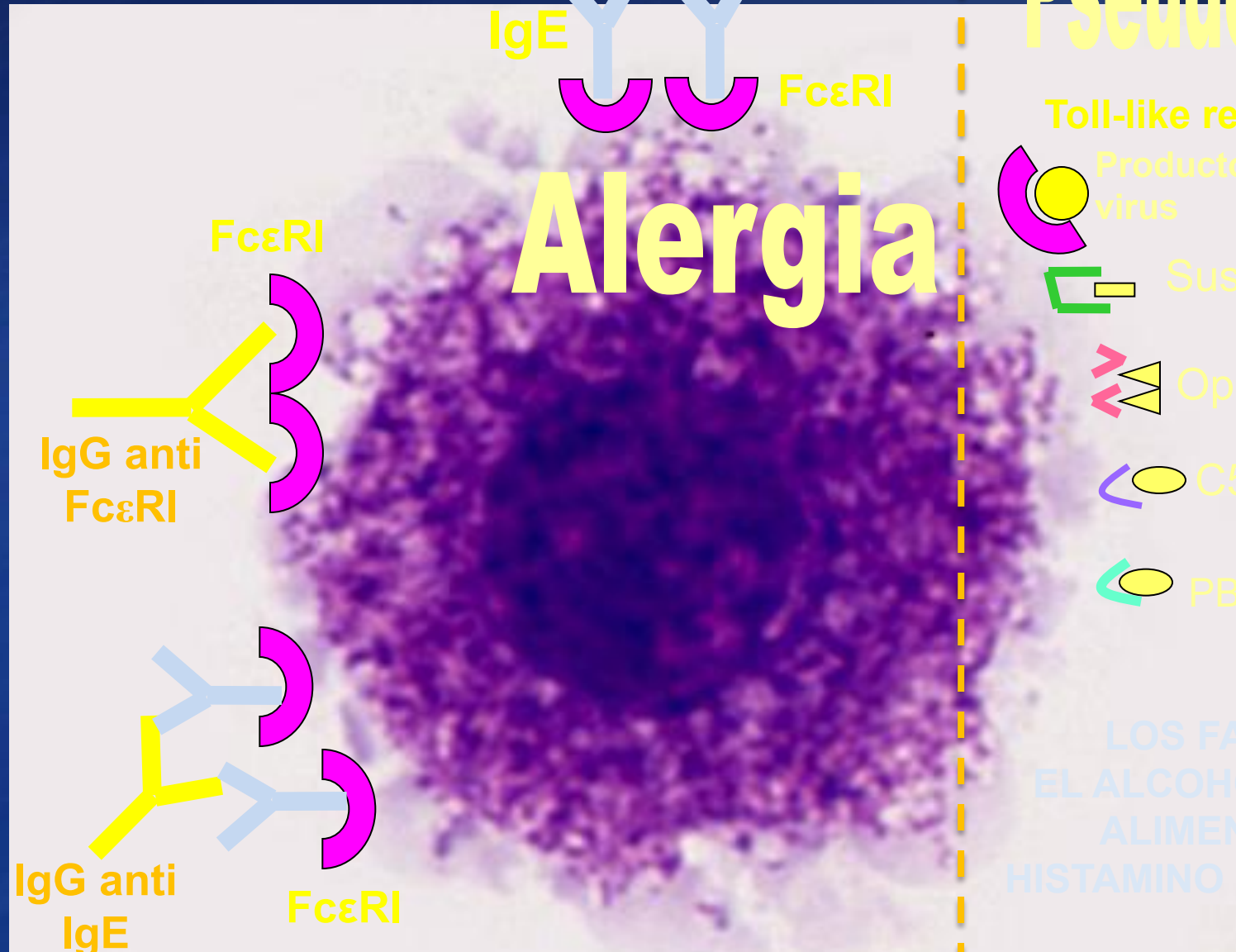


**INMUNOLOGICO**

**ALERGENO**

**NO INMUNOLOGICO**

# Pseudoalergia



IgE

FcεRI

# Alergia

FcεRI

IgG anti  
FcεRI

IgG anti  
IgE

FcεRI

**Toll-like receptor**

Productos bacterianos,  
virus

Sustancia P

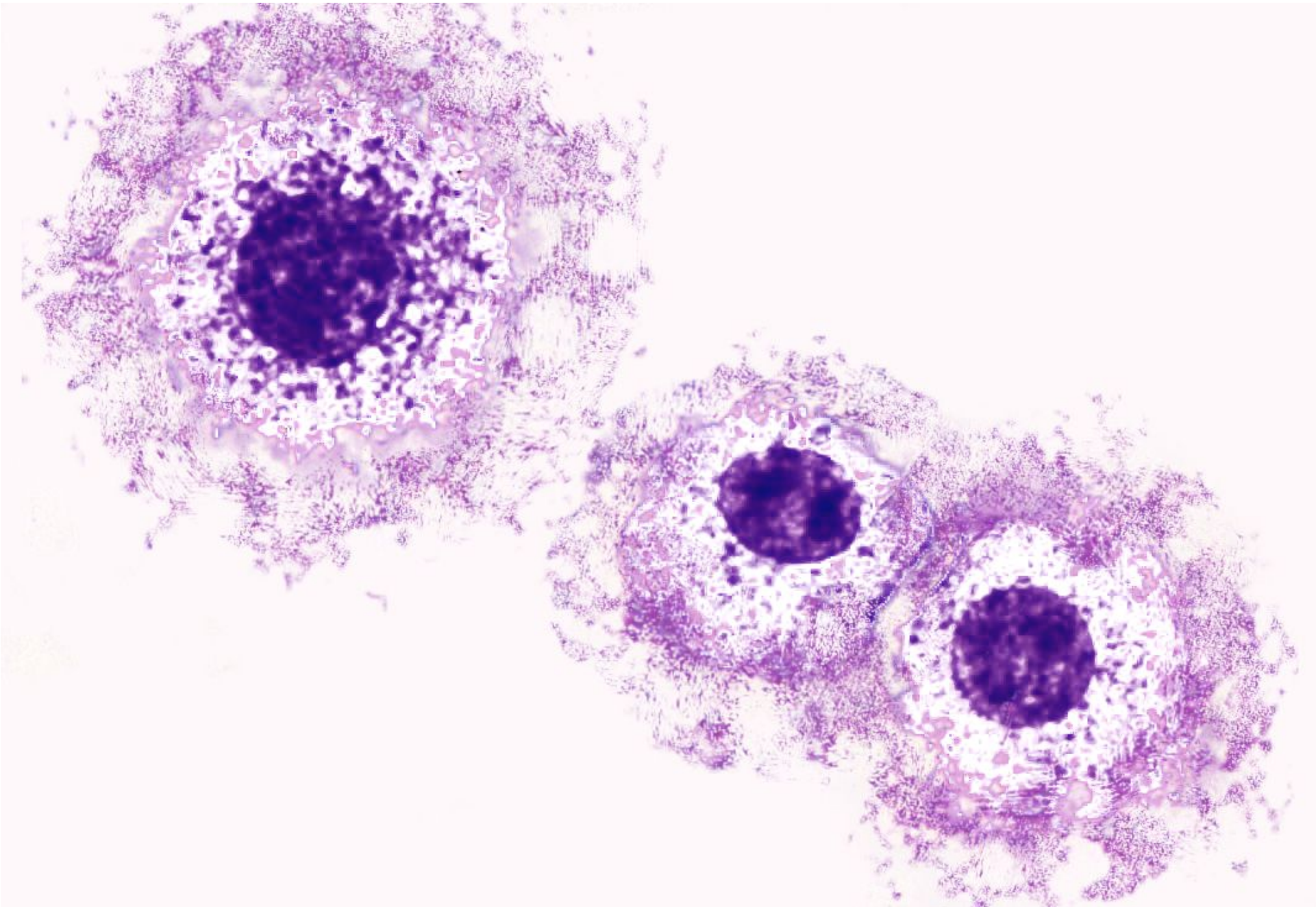
Opiáceos

C5a

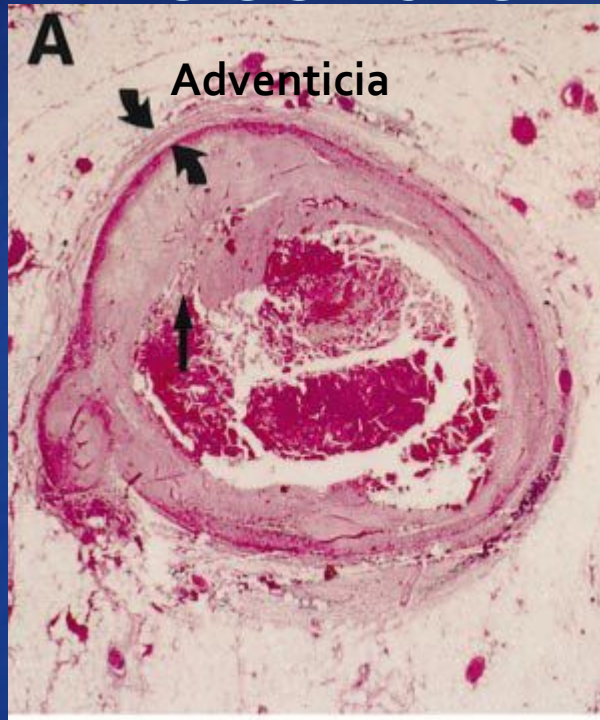
PBM eosinoflica

LOS FARMACOS  
EL ALCOHOL ALGUNOS  
ALIMENTOS SON  
HISTAMINO LIBERADORES





# Mastocitos en el Infarto de Miocardio



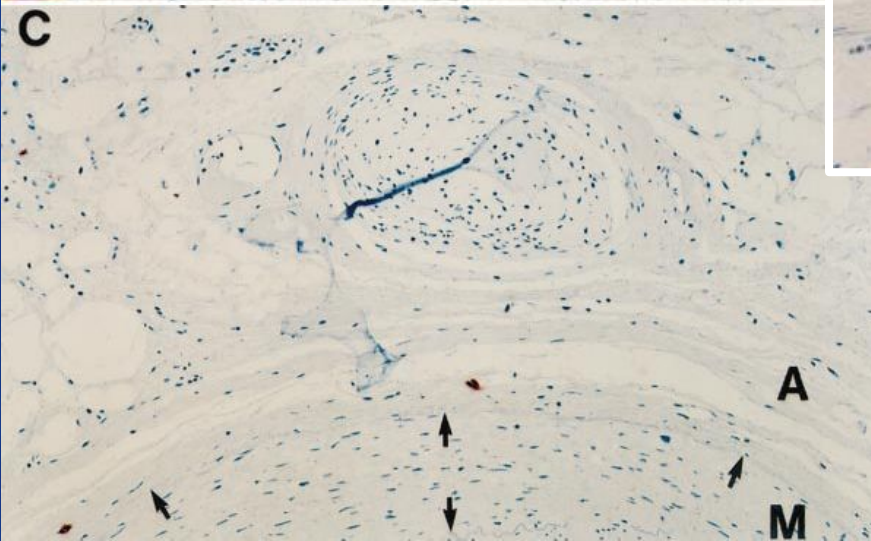
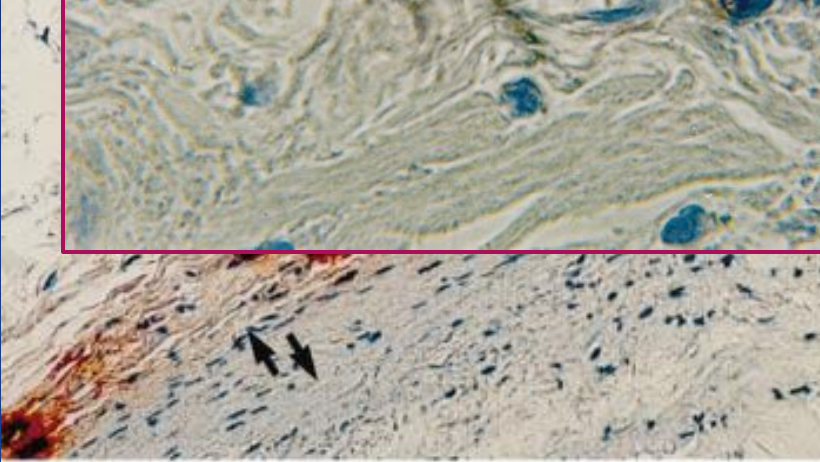
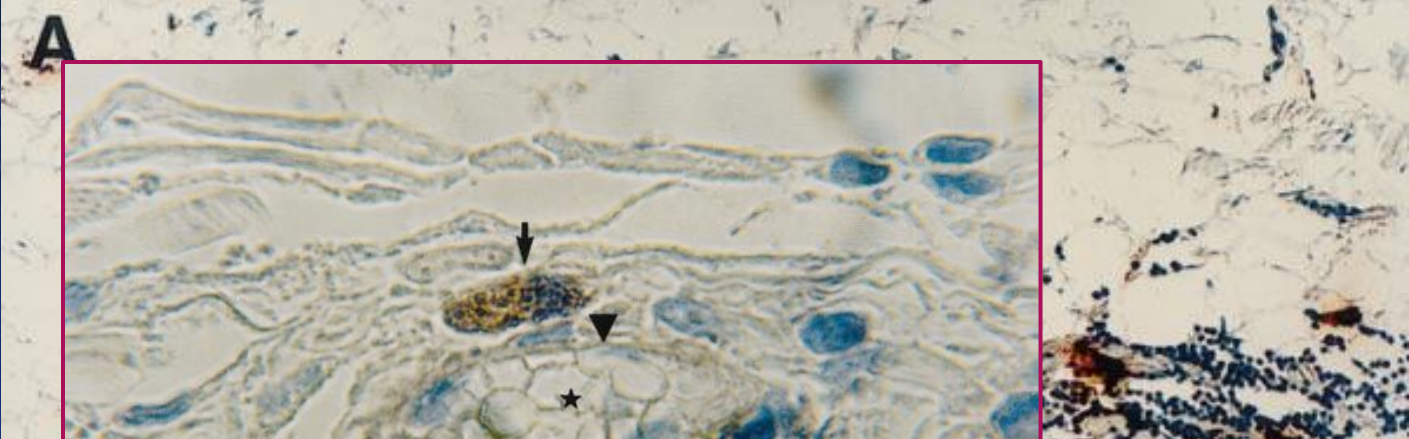
**Segmento Coronario Proximal**



**Segmento Coronario Medio**

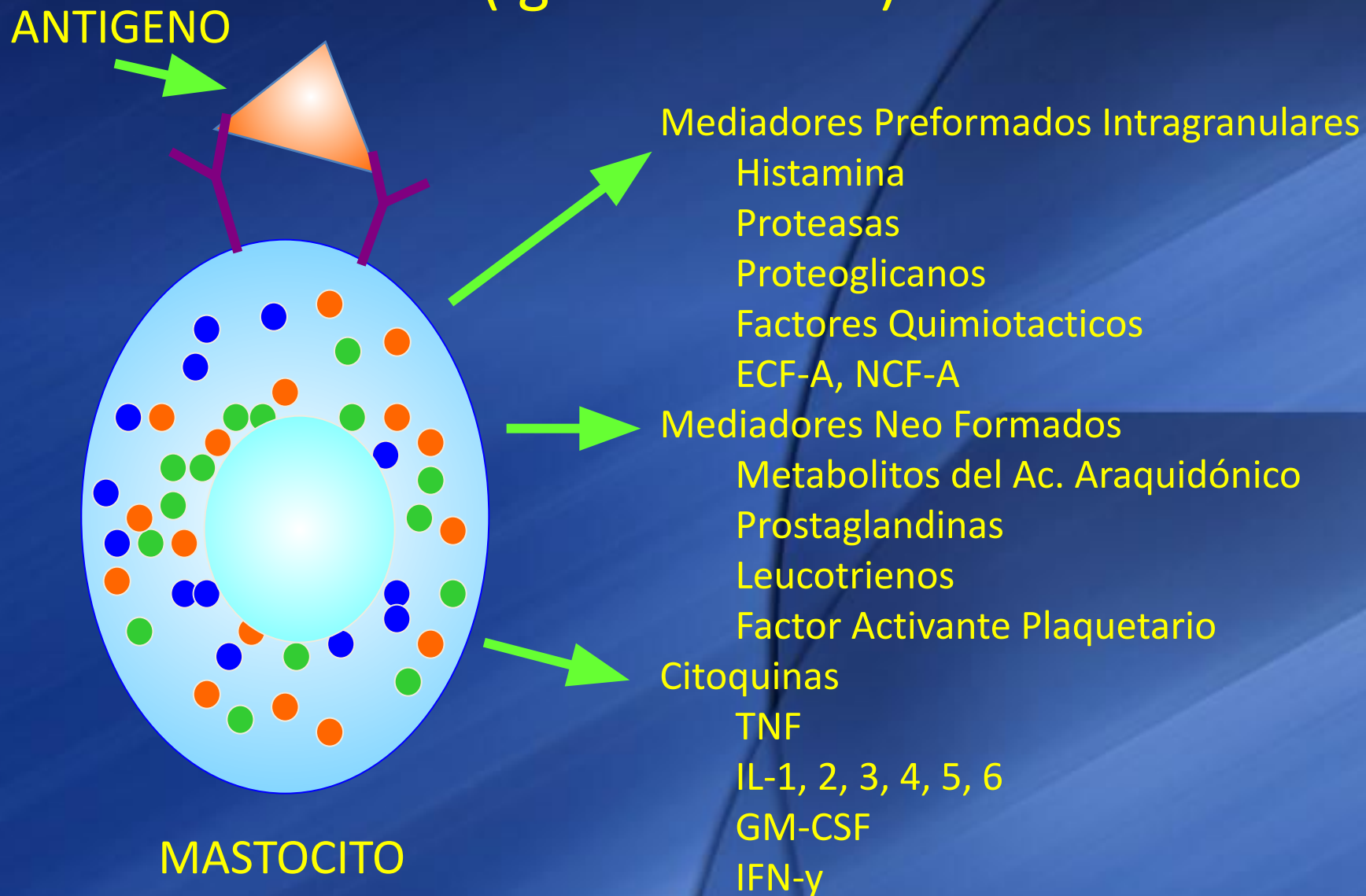


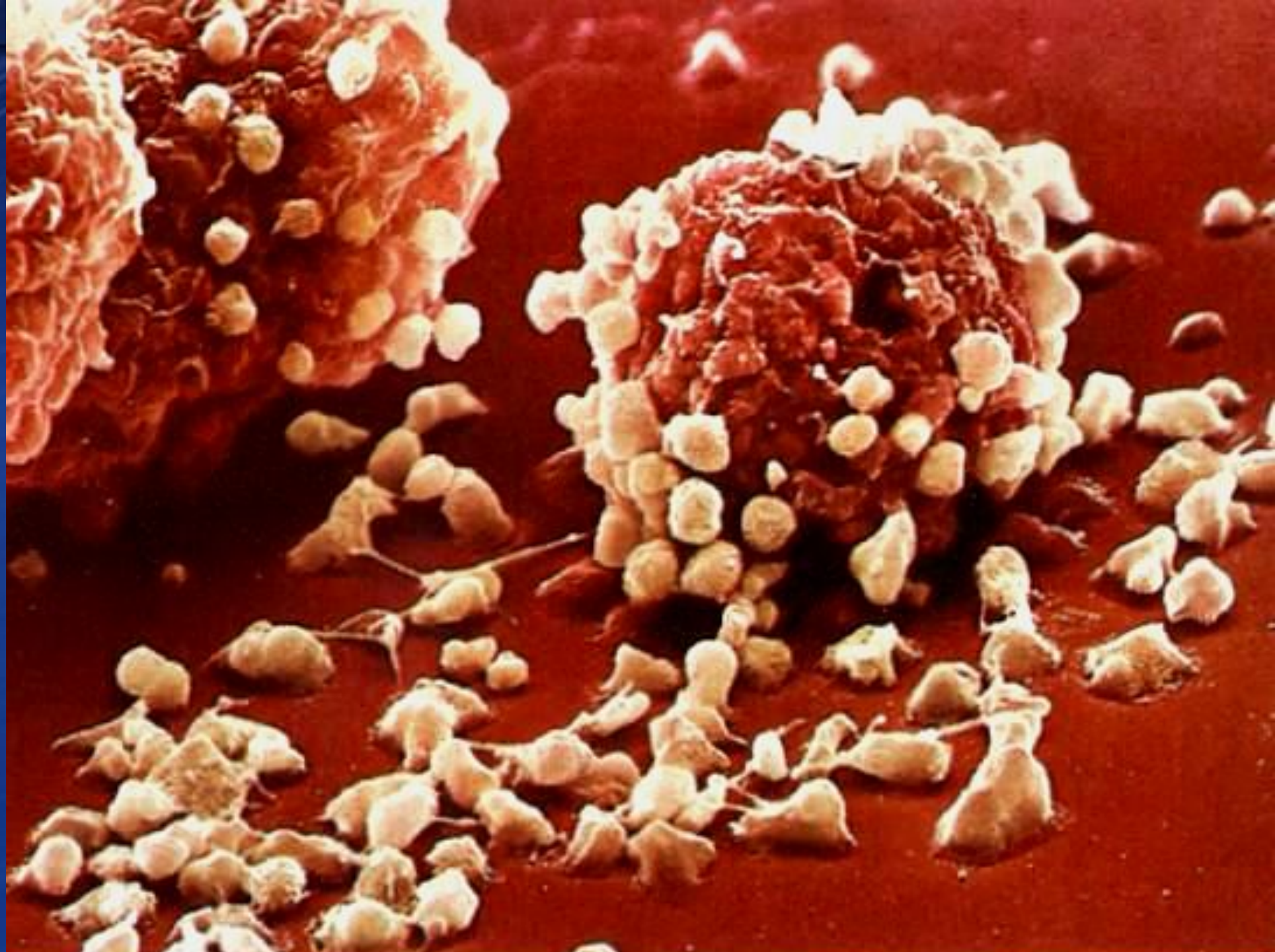
**Segmento Coronario Distal**



Hematoxilina coloración de  
contraste, light blue;  
Aumento x100

# Tipo I : Hipersensibilidad Inmediata (IgE - Mediada)





# Mediadores preformados de los Mastocitos

Tipo	Mediador	Funciones Principales
Amina Biógena	Histamina	Vasopermeabilidad; vasodilacion; contraccion del musculo liso; secrecion de acido gastrico; prurito a traves de acciones sobre celulas endoteliales, musculo liso y terminaciones nerviosas.
Proteasas Neutras	Triptasa	Degradación de fibrinogeno; atrae neutrofilos a traves de la induccion de IL-8; estimula la angiogenesis, proliferacion de fibroblastos y celulas epiteliales; cliva factores del complemento C3 y C3a; degrada al VIP y CGRP; activa la moleculas similares a calicreina.
	Quimasa	Converte angiotensina a angiotensina II; degrada matriz extracelular, afecta el metabolismo de la endotelina y lipoproteina; activa metaloproteinasas de matriz; estimula angiogenesis; degrada C3a, VIP, sustancia P, Stem Cell Factor, procolágeno, y estimula citoquinas incluyendo a la IL-6 al TNF- $\alpha$ ; estimula la secrecion bronquial de moco; es quimiotactico para monocitos, neutrofilos.
	Carboxipeptidasa	Actividad similar a la Carboxypeptidase-A, actua en concertadamente con otras proteasas, puede proteger contra venenos.

# Mediadores preformados de los Mastocitos

<b>Hidrolasas Acidas</b>	<b><math>\beta</math>-hexosaminidasa</b>	La escisión de $\beta$ -hexosaminas ligado a hidratos de carbono complejos y glucoproteínas, utilizado de forma experimental como un marcador fácilmente cuantificable de la activación de los mastocitos in vitro.
	<b><math>\beta</math>-glucuronidasa, <math>\beta</math>-D-galactosidasa</b>	Elimina la ligazón del ácido $\beta$ -glucurónico o galactosa de las cadenas de hidratos de carbono complejos.
	<b>Arilsulfatasa</b>	Hidroliza ésteres de sulfato de compuestos aromáticos
<b>Proteoglicanos</b>	<b>Heparina</b>	Anticoagulante, necesario para el almacenamiento en los gránulos y especificidad por el sustrato de las proteasas y de la histamina
	<b>Chondroitina sulfato</b>	Desconocido - probablemente la función de almacenamiento de la proteasa.
<b>Citoquinas preformadas</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	El reclutamiento de leucocitos, los efectos sobre las células dendríticas y funciones de linfocitos.

# Histamina

- Histamina puede producir constricción de la arteria coronaria.
- Histamina puede activar plaquetas y factor tisular.
- Histamina puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias en las células endoteliales.

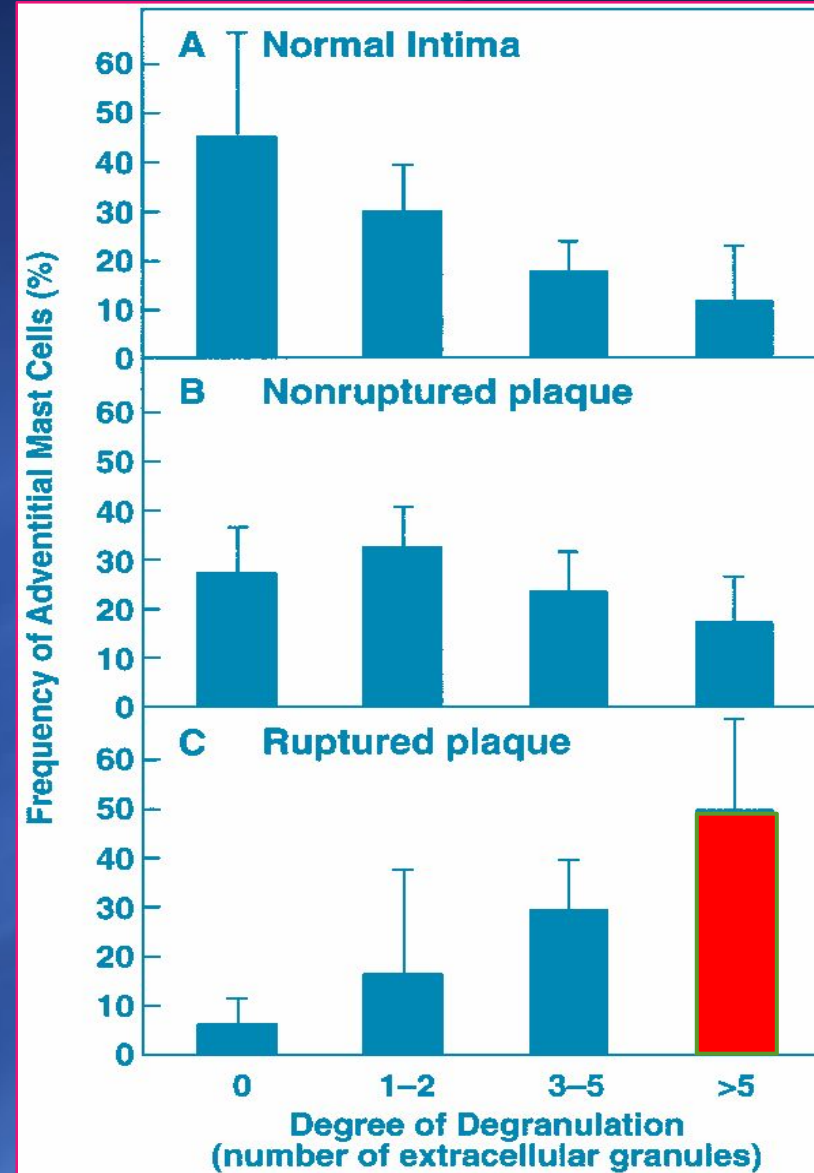
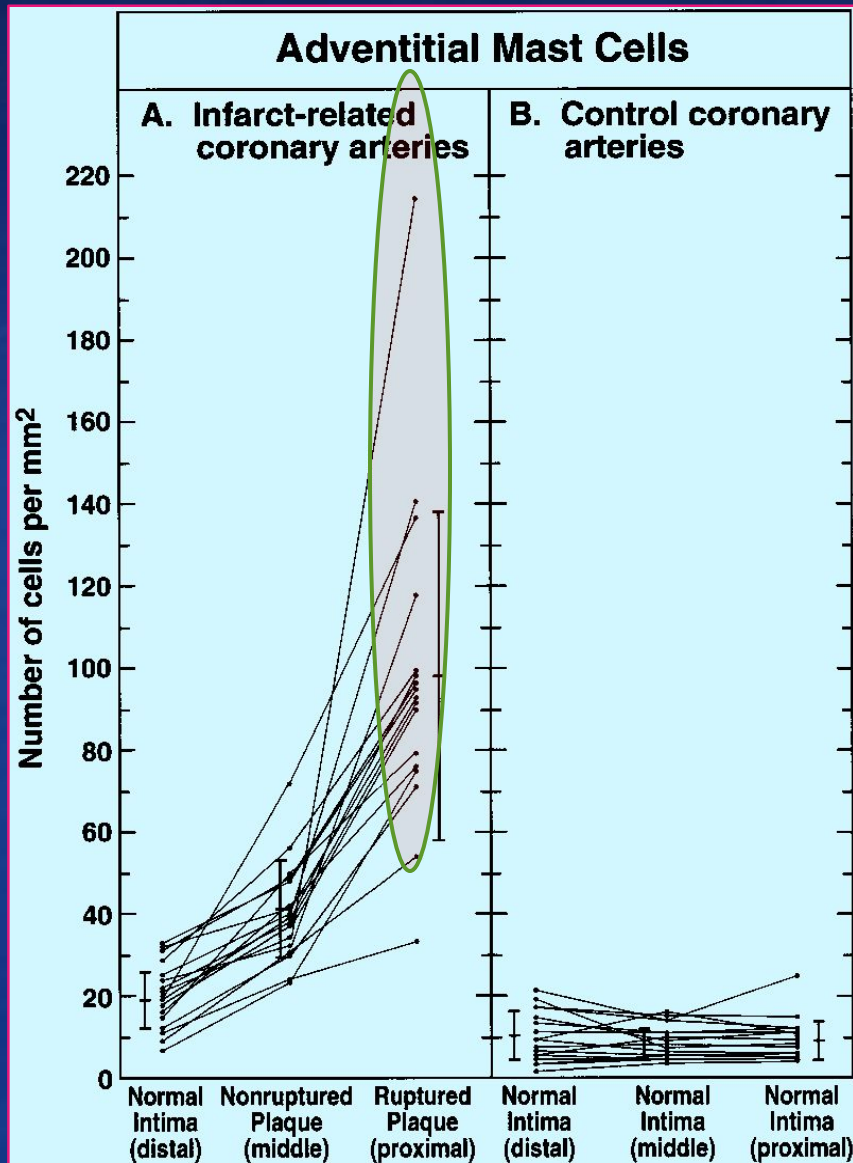


# Efectos Cardíacos de la Histamina

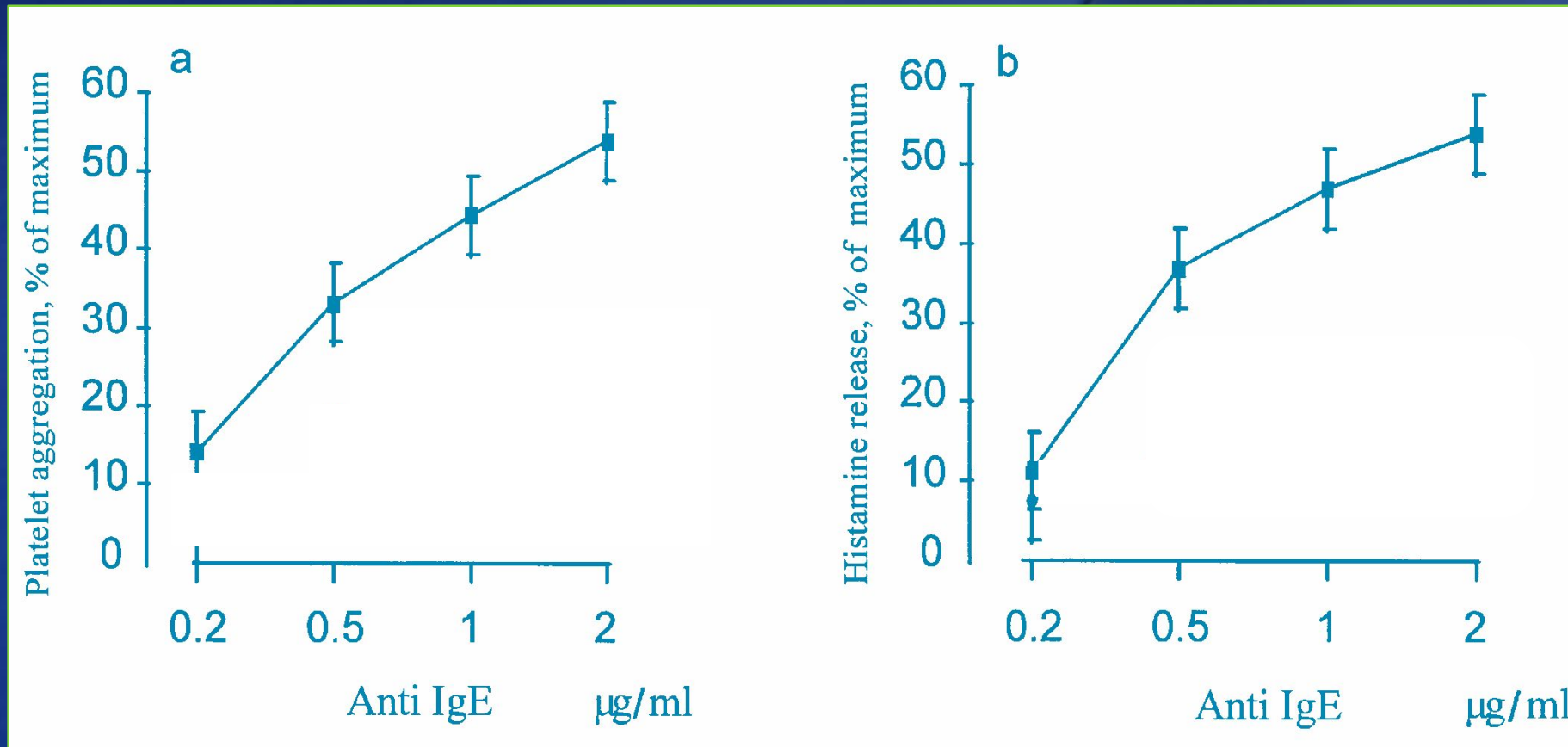
- **Vasoconstricción coronaria.**
- Activa las plaquetas y potencia la respuesta agregante de los agonistas por ejemplo, adrenalina, 5-hidroxitriptamina, y la trombina.
- **Produce engrosamiento de la íntima.**
- Modulación de células inflamatorias.
- Modula la actividad de los neutrófilos, monocitos y eosinófilos.
- Induce activación plaquetaria.
- Induce producción de citoquinas proinflamatorias.
- Aumenta la expresión de la P-selectina.
- Sensibiliza las terminaciones nerviosas en las placas coronarias.
- **Expresión del factor tisular.**

# Histamina: Efectos sobre los Receptores H1, H2, H3, H4

	RECEPTORES H1	RECEPTORES H2	RECEPTORES H3	RECEPTORES H4
Arterias Coronarias	Contracción vascular	Media Relajación	Inhibe la liberación de norepinefrina endógena y intensifica el grado de shock durante la anafilaxia.	Control de la quimiotaxis de los mastocitos y eosinófilos, y liberación de Interleucina 6.
Nodo Sinusal Atrio	No afecta la frecuencia. No afecta la acción Inotrópica. No afecta la acción Cronotrópica.	Aumento en la tasa de estimulación del sino. Acción inotrópica positiva. Acción cronotrópica positiva		
Ventrículos	No afecta la acción inotrópica. No afecta la acción cronotrópica. No afecta el automatismo.	Acción inotrópica positiva. Acción cronotrópica positiva. Aumento del automatismo.		
Conduccion AV	Lenta conduccion AV	Atenua la respuesta de estimulación simpática.		

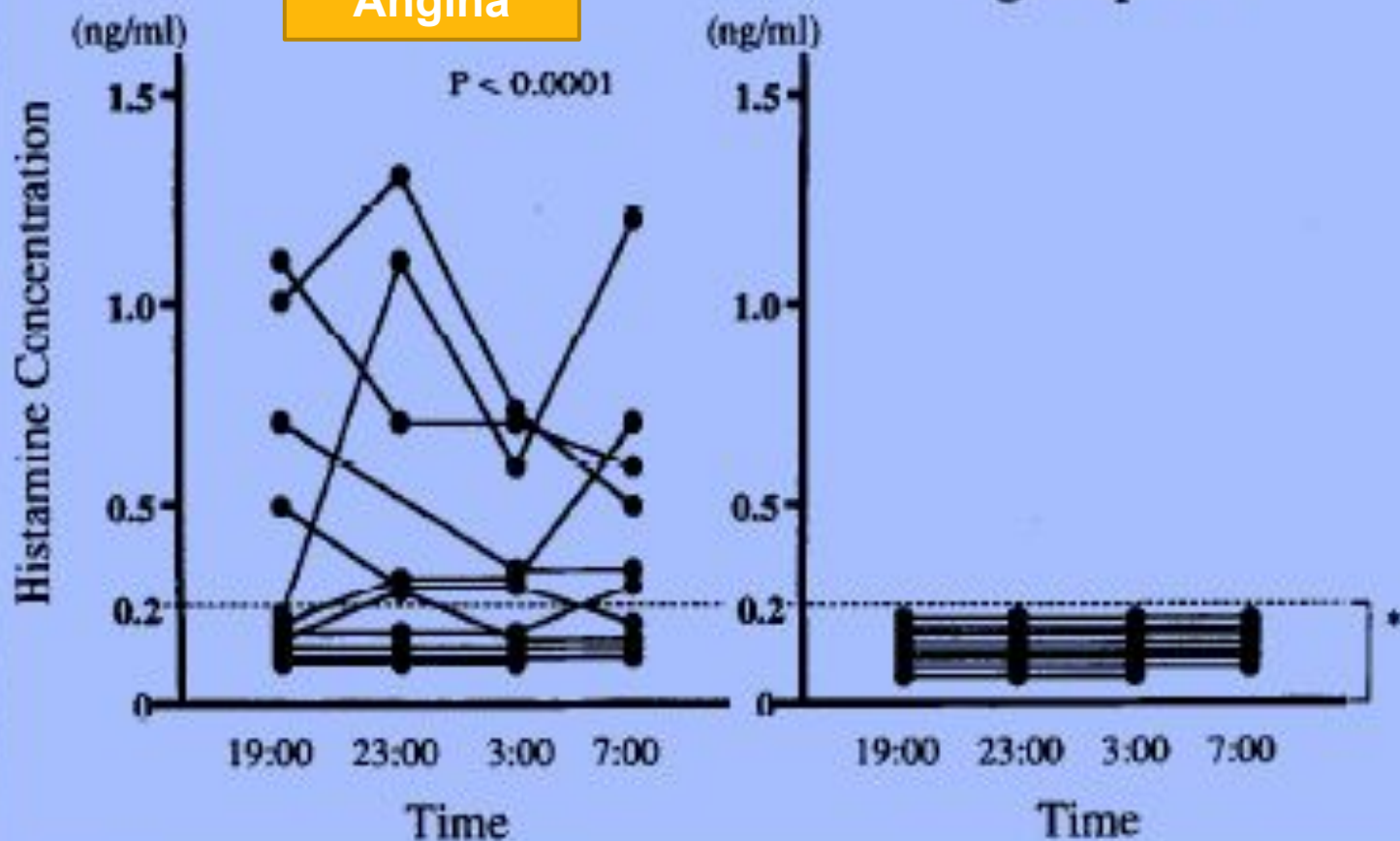


# Plaquetas e Histamina



Variante de Angina

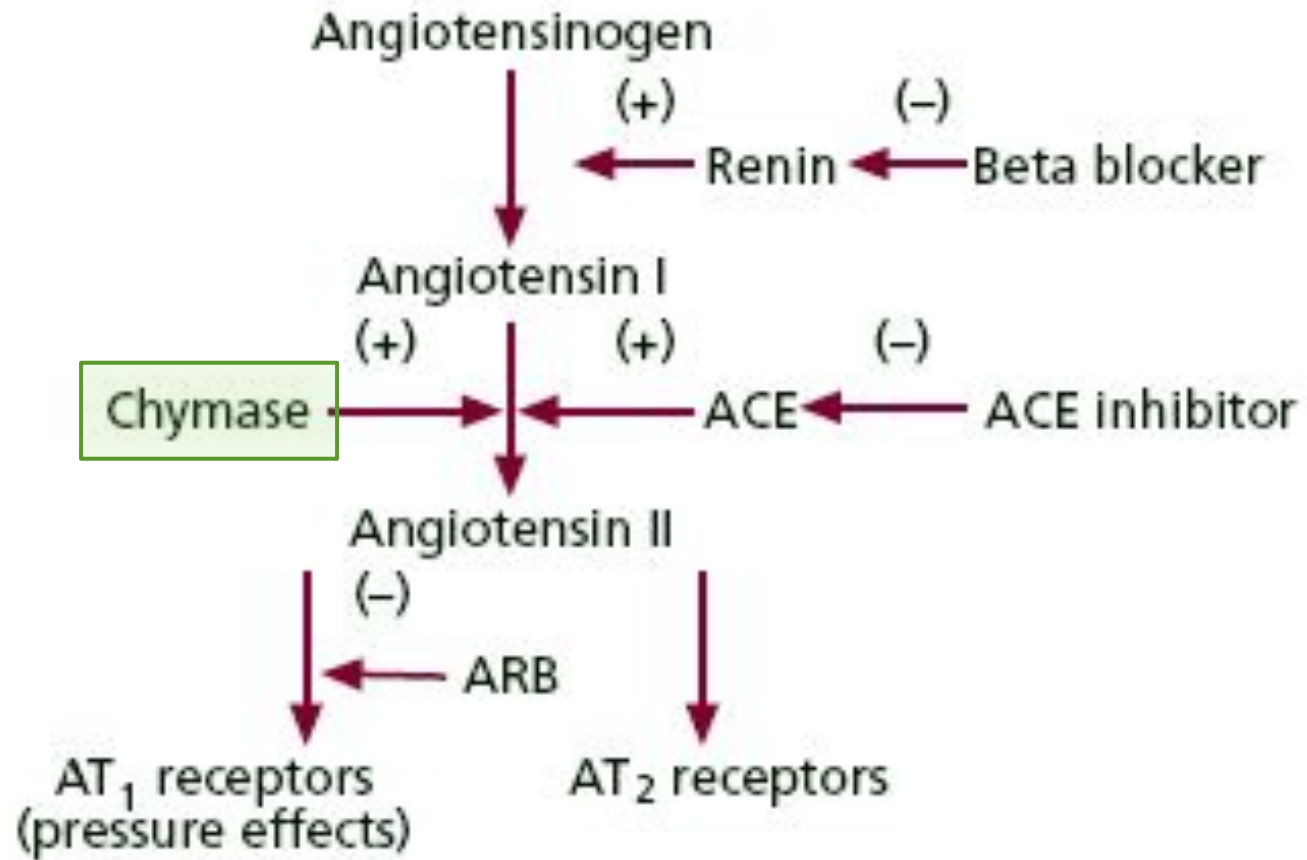
group B



Niveles de Histamina en el Plasma en las Grandes Venas Cardíacas

# Triptasa y Quimasa

- Efectiva para activar las formas de zimógenos de las metaloproteinasas como la colagenasa intersticial, gelatinasa y estromelisinina que se encuentran en las placas de ateroma y su importante papel en la erosión de la placa de ateroma o ruptura



- Se encontró en las células musculares mediales de las arterias coronarias humanas.
- Sinérgicamente con la histamina agrava el espasmo local de la Arteria Coronaria Infartada.

# Factor Activante Plaquetario (PAF)

- Molécula proadhesiva de señalización que a través de la activación de los leucocitos y las plaquetas produce la liberación de mediadores otros.
- El tromboxano es un potente mediador de la agregación plaquetaria y tiene propiedades vasoconstrictoras, liberado por el PAF.

PAF directamente produce vasoconstricción.



**Síndrome de Kounis y  
Reacción Anafiláctica  
(Alergia) o Anafilatoide  
(Pseudoalergia).**

- Signos y síntomas cardiovasculares en la anafilaxia ,

- Taquicardia
- Presincope
- Hipotensión
- Shock
- Dolor en el pecho
- Bradicardia
- Ortostasis
- Arresto Cardíaco

- Adultos 46% (Yocum et al.)
- Niños 26% (Dibs et al. niños de 1–19 años de edad)

# El Síndrome de Hipersensibilidad coronaria .

- “ Existe la concurrencia de un Síndrome agudo coronario con condiciones asociadas con la activación de mastocitos”.
- “Afectan a las células e incluyen insultos alérgicos o de hipersensibilidad y reacciones inflamatorias relacionadas entre sí e interactúan con rx anafilácticas o anafilactoides”.
- Infarto de miocardio alérgico y angina alérgica.

# Características cardiacas para sospechar de miocarditis por hipersensibilidad síndrome coronario por hipersensibilidad o síndrome de Kounis

	Miocarditis x Hipersensibilidad	Síndrome de Kounis
<b>Síntomas Cardíacos</b>		
<b>Dolor agudo en el pecho</b>	-	+
Molestia en el pecho	+	+
Disnea	+	+
Palpitaciones	+	+
Muerte súbita	+	+
<b>Signos Cardíacos</b>		
Elevación de la Presión Venosa Yugular	+	+
Pulso Irregular	+	+
Ritmo de Galope	+	+
<b>Electrocardiographic signs</b>		
Bloqueo Atrioventricular	+	+
Bloqueo de rama izquierda	+	+
Bloqueo de rama derecha	+	+
Taquicardia Sinusal	+	+
Elevación del segmento ST	+	+
Depresión del segmento ST	+	+
Inversión de la onda T	+	+
Taquicardia Ventricular	+	+
<b>Laboratory signs</b>		
<b>Angiografía coronaria</b>	-	±
<b>Eosinofilia</b>	-	±
Aumento de enzimas cardíacas y en especial de CPK-MB	+	+
Aumento de troponinas	+	+
Cardiomegalia a la placa de tórax	+	+
Cámaras cardíacas dilatadas en el ecocardiograma	+	+
<b>Eosinófilos, atípicos linfocitos, y células gigantes en la biopsia</b>	±	-

# Síndrome Agudo Coronario con etiología Alérgica:

Síndrome de Kounis de dos tipos:

Tipo I

Tipo II

- **Síndrome de Kounis**
  - Tipo I – Espasmo coronario
  - Tipo II – Ruptura de placa
- **Causa– condición, fármacos y ambiente.**
- **Célula mediadora el Mastocito – histamina, triptasa, quimasa, PAF, TNF $\alpha$  y eicosanoides.**

# Síndrome de Kounis de Tipo I

- **Arterias coronarias normales sin factores predisponentes para Enfermedad Arterial Coronaria**
- Insulto alérgico agudo induce espasmo de la arteria coronaria con enzimas cardíacas y troponina normales o espasmo de la arteria coronaria que progresa a infarto agudo de miocardio con elevación de las enzimas cardíacas y troponina.
- Positivo a ergonovina o histamina
- Representa una manifestación de la **disfunción endotelial** o angina microvascular.

# Caso 1

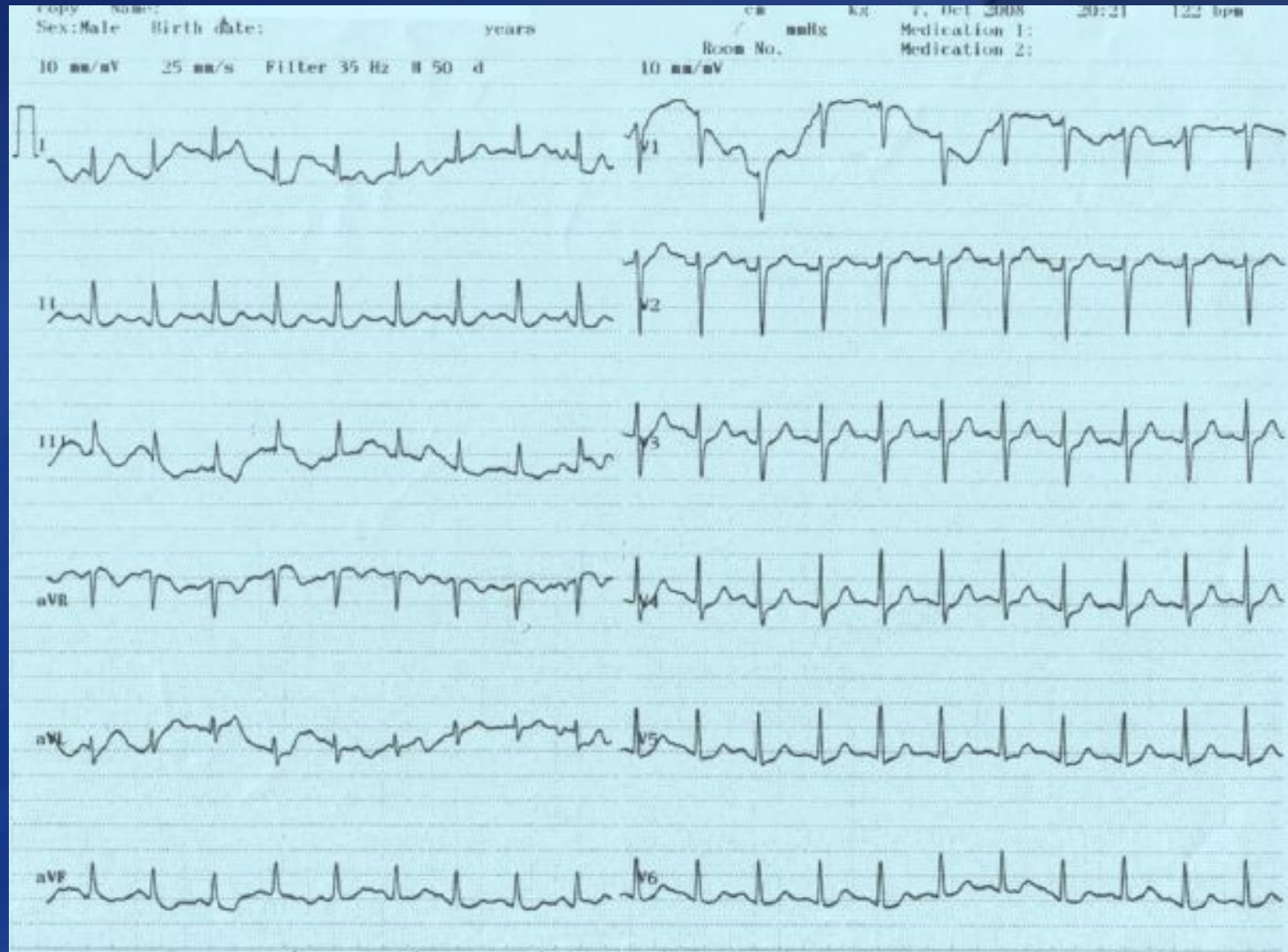
- Pescador de 57 años de edad, fumador pesado por 30 años.
- Decidió dejar de fumar y le recetó su médico parches de nicotina (Nicorette).
- Historia clínica y examen físico no mostró enfermedades cardiovasculares ni alergias.
- 3 días más tarde, desarrolló prurito y urticaria en todo el área del parche, que comenzó a progresar a prurito generalizado.



- **2 días más tarde durante la limpieza de los peces se lesionó un dedo con una espina de pescado y en las siguientes horas se reiniciaron los habones y el prurito en la mano y el brazo de la lesión con la espina.**
- **Al día siguiente se produjo agravamiento de los síntomas con prurito generalizado y la erupción cubría brazos, cara, cuello y piernas.**
- **Mientras el paciente se encontraba en la sala de examen desarrolló repentinamente dolor retroesternal que se irradiaba a los brazos y al cuello y desarrollo vómito con diaforesis y aumento del pulso a 122 latidos por minuto regular y la presión arterial también se elevó a 180/100 mmHg.**

George Almpanis, International Journal of Cardiology 2009

- ECG revela una depresión del segmento ST de 1 mm en las derivaciones II, III, aVF, V4-V6, Infarto de Miocardio Inferolateral.



- **Inmediatamente recibio 5 mg de sulfato de morfina, 1 gr de succinato sódico de hidrocortisona, 50 mg de difenhidramina y 50 mg de ranitidina IV y se le paso a la UCC.**
- **La angiografía coronaria fue normal, con fracción de eyección del 60%.**
- **Las enzimas cardíacas y la troponina se encontraban dentro de los límites normales.**
- **IgE total fue elevado a 203 UI/ml (valores normales, 110 UI/ml) y los niveles de triptasa se elevaron a 25 mcg/L, y después de dos horas estuvieron en 20 mcg/L (normal 5.6-13.5 m/l) y eosinófilos también se elevaron en el hemograma a 9%**

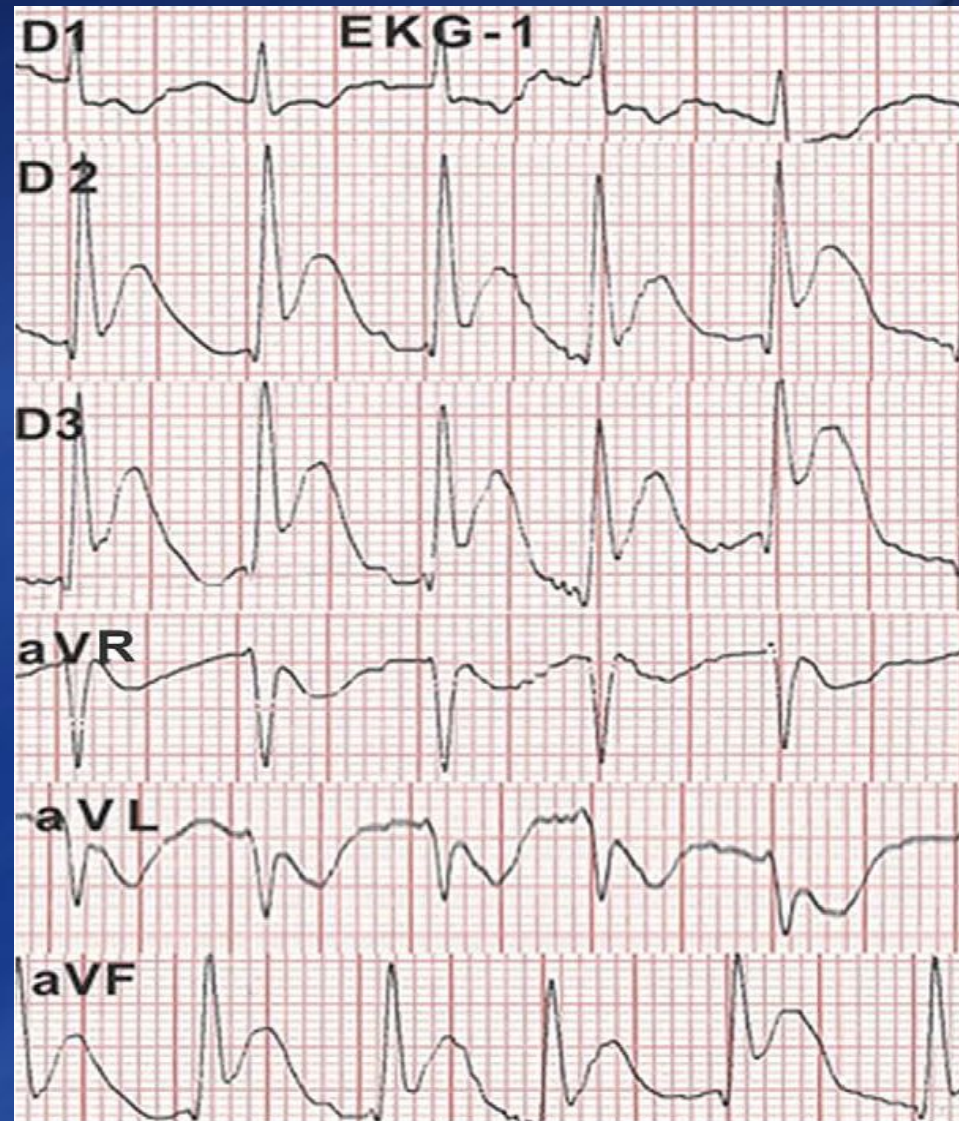
# Síndrome de Kounis de Tipo II

- **Enfermedad ateromatosa pre-existente.**
- Episodio alérgico agudo que puede inducir **erosión de la placa o ruptura** manifestándose como un Infarto Agudo de Miocardio.
- Mecanismo que permite la desestabilización de la placa. (oxidización de las LDL o proceso alérgico).

## Caso 2

- **A 72 años de edad, el hombre fue llevado a la sala de emergencia después de un ataque de síncope, que se desarrolló 15 minutos después de ingerir una pastilla.**
- **Confuso y con PAS 80 mmHg, frecuencia respiratoria de 150/min.**
- **Dificultad respiratoria con broncoespasmo y estertores en la base de ambos pulmones.**

**ECG: Elevación del segmento AF y ST en derivaciones D2, D3 aVF y depresión del segmento ST en las derivaciones V1-4, D1, aVL indicando una lesión aguda inferior.**



- Plan realizar una Angioplastía Coronaria Transluminal Percutánea, una dosis en bolo de heparina (5000 IU), aspirina y nebulización con una mezcla de Salbutamol y Bromuro de Ipratropio.
- Durante la preparación ; se produce una resolución de la elevación del segmento ST, se restablece el ritmo sinusal y la presión sistólica se muestra en 115 mmHg.
- Se elevan los marcadores cardiacos que fueron indicativos de una subsecuente injuria miocardica.

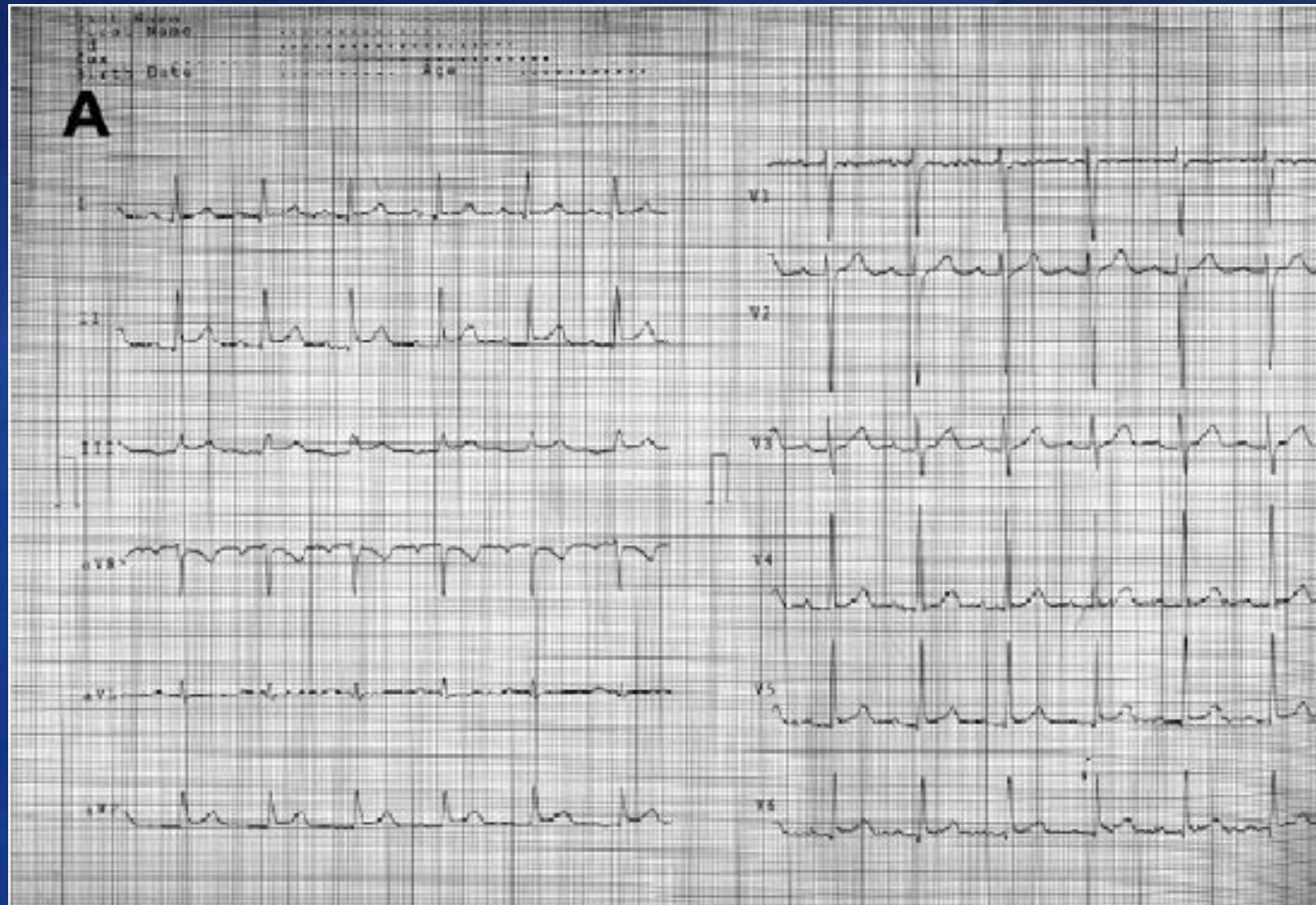
- La historia sólo pudo ser tomada después de 8 horas de los síntomas y revelan la ingesta de Salbactam ampicilina 15 minutos antes del ataque sincopal.
- Triptasa nivel de 1,0 mcr /L (**normal 5.6-13.5 m/l**) .
- Niveles circulantes de IgE específica para la ampicilina fue moderadamente positivo (clase 2)
- Niveles de IgE específica para el G peniciloil, V peniciloil, cefaclor y amoxicilina mostrando un positivo bajo (clase 1) los valores de los dos primeros y los valores negativos para los dos últimos (clase 0).



# Caso 3

- Joven de 13 años de edad admitido a Emergencia por presentar:
- Severo dolor torácico retroesternal y un leve rash pruriginoso en piel.
- 30 min después de la ingesta de una dosis oral de 500mg de amoxicilina/acido clavulánico.

- Elevación del segmento ST elevaciones en las derivaciones II, III, aVF, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub> y V<sub>6</sub>



- Ecocardiograma : hipoquinesia de pared inferior.
- Troponina-I estimada en el momento de su arribo al hospital fue de 2.1 ng/ml (referencia:0–0.1 ng/ml), creatina quinasa-fraccion MB (CK-MB) fue de 30 U/L (referencia: 0–25 U/L).
- Triptasa sérica fue de 31 µg/L (referencia: 5.6–13.5 µg/L).

# Relevancia Clinica

- Incidencia y prevacence

Un estudio :

9.5% (hormiga pacientes sensibil. y voluntarios sanos, 2 / 21) SGA Brown; Emerg Med J 2004

Riesgo individual: atopia más alto en Síndrome Agudo Coronario, los hombres con IgE elevada (mujer menor tasa puede ser baja IgE) Criqui MH Am J Med 1987

(Kounis NG ; Int J Cardiol 2006)

Causas que pueden inducir Síndrome Kounis

Condiciones	Fármacos	Exposicion Medio ambiental
Angioedema	Antibioticos	Picadura de Hormiga
Asma Bronquial	Analgesicos	Picadura de Abeja
Anafilaxia Inducida por Ejercicio	Tromboliticos Anticoagulantes	Picadura de Avispa
Alergia a Alimentos	Medios de Contraste	Picadura de medusa
Anafilaxia Idiopatica	Corticosteroides	Cortar el cespced
Mastocitosis	Anestésicos Intravenosos	Poison ivy
Enfermedad del Suero	AINEs	Contacto con Latex
Urticaria	Desinfectantes topicos	Limpet ingestion
	Antineoplasicos	Millet allergy
	Bupropion	Shellfish eating
	Dextran	Mordedura de serpiente envenenamiento x veneno
	Heparina	
	Protamina	
	Streptokinase	

# Pronóstico

- Tipo I mejor que el Tipo II
- La Prognosis depende
  - Magnitud de la respuesta alergica inicial
  - Sensibilidad del paciente.
  - Comorbilidad del Paciente
  - Sitio de la reaccion Ag - Ac
  - Concentración del alergen
  - Ruta de entrada del alergen.

- Casos de síndrome de Kounis se encuentra más a menudo en la práctica clínica de lo previsto.
- Los pacientes con reacciones alérgicas sistémicas y dolor en el pecho con evaluación rutinaria del ECG, enzimas cardíacas y troponinas, junto con los niveles de histamina y triptasa.

# Tratamiento

- Corticosteroides
- Cromoglicato sodico o ketotifeno.
- Bloqueadores H1 y H2
- Anti IgE
- Anti-IL4R $\alpha$
- En casos severos y persistentes, adicionar los antagonistas de leucotrienos e inmunosupresores pueden ser para salvar la vida.



”El Síndrome de Kounis no es una enfermedad rara, es muy raramente diagnosticada y diferenciada de otras enfermedades”.

**Nicholas G. Kounis**

Muchas gracias....

Dr. Prof. Juan Rodríguez-Tafur Dávila  
jrodriguez@unmsm.edu.pe  
rodrigueztafur@gmail.com