

A propósito del síndrome de Kounis *Concerning about Kounis syndrome*

Dr. Amílcar Ramírez-Morejón ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1331-0476>

Dr. C. Valentín Rodríguez-Moya ² <https://orcid.org/0000-0002-8836-2377>

Dr. Oelnis Consuegra-Espinosa ³ <https://orcid.org/0000-0003-2878-1729>

Dra. Tania Puerto-Pérez ⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2873-8413>

Dra. Diayenis Giro-Puig ⁵ <https://orcid.org/0000-0001-9484-6960>

Dr. Gerardo Brunet-Bernal ¹ <https://orcid.org/0000-0002-9302-3054>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Departamento de Clínica Médica. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital General Docente Martín Chang Puga de Nuevitas. Servicio de Pediatría. Camagüey, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Servicio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Villa Clara, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Departamento de Informática Médica. Camagüey, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Oncológico Marie Curie. Servicio de Medicina Oncológica. Camagüey, Cuba.

*Autor para correspondencia (email): dia.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: el síndrome de Kounis se caracteriza por la aparición de eventos coronarios agudos en el contexto de una reacción de hipersensibilidad, descrito por Nicholas G Kounis y GM Zavras en 1991, los investigadores manifiestan que, aunque no es habitual su diagnóstico, pudiera no ser una afección rara, sino infradiagnosticada. En la actualidad se carece de guías de práctica clínica para su adecuado manejo.

Objetivo: actualizar los conocimientos sobre el síndrome de Kounis.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica a través de los motores de búsqueda en Internet, Google Scholar y ResearchGate, se consultaron las bases de datos Pubmed, SciELO y Clinicalkey. Se utilizó el descriptor en ciencia de salud: síndrome de Kounis para la obtención de la información en

artículos de elevado índice de citación, publicados hasta mayo del 2019 en los idiomas español o inglés. Se seleccionaron 53 artículos como citas, la mayoría de los últimos cinco años, 30 fueron reportes de caso y se utilizaron cuatro libros.

Resultados: se aborda la evolución histórica del síndrome de Kounis desde su descripción inicial hasta la actualidad, así como su clasificación, manifestaciones clínicas, exámenes diagnósticos y tratamiento.

Conclusiones: el síndrome de Kounis pudiera no ser una afección rara, sino infradiagnosticada. Sus mecanismos fisiopatológicos son diversos, complejos y están en estudio. Para el diagnóstico, se debe tener un alto índice de sospecha en el contexto de un paciente con anafilaxia y síndrome coronario agudo, este se basará en una adecuada evaluación clínica y exámenes complementarios. El facultativo debe mostrar gran pericia a la hora de conciliar la terapia, pues los fármacos que se utilizan en el síndrome coronario agudo pueden empeorar la anafilaxia y viceversa. Se necesitan guías de práctica clínica para su adecuado manejo.

DeCS: SÍNDROME DE KOUNIS/diagnóstico; SÍNDROME DE KOUNIS/historia; SÍNDROME DE KOUNIS/clasificación; SÍNDROME DE KOUNIS/terapia; SÍNDROME CORONARIO AGUDO/tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Background: Kounis syndrome is characterized by the appearance of acute coronary events in the context of a hypersensitivity reaction, described by Nicholas G Kounis and GM Zavras in 1991, the researchers state that, although its diagnosis is unusual, it may not be a rare condition, but underdiagnosed. Currently, there are no clinical practice guidelines for proper management.

Objective: to update knowledge about Kounis syndrome.

Methods: a bibliographic review was performed through the Internet search engines, Google Scholar and ResearchGate, the Pubmed, SciELO and Clinicalkey databases were consulted. The descriptor in health science: Kounis syndrome was used to obtain the information in articles with a high citation index, published until May 2019 in the Spanish or English languages. From them, 53 quotes were selected for review, most of them from last five years, 30 were case reports, and four books were used.

Results: the historical evolution of Kounis syndrome is addressed from its initial description to the present, as well as its classification, clinical manifestations, diagnostic tests and treatment.

Conclusions: Kounis syndrome may not be a rare condition, but underdiagnosed. Its pathophysiological mechanisms are diverse, complex and are under study. For the diagnosis, a high index of suspicion must be taken in the context of a patient with anaphylaxis and acute coronary syndrome, this will be based on an adequate clinical evaluation and complementary examinations. The practitioner must show great expertise in reconciling therapy, since the drugs used in acute coronary syndrome can worsen anaphylaxis and vice versa. Clinical practice guidelines are needed for proper management.

DeCS: KOUNIS SYNDROME/diagnosis; KOUNIS SYNDROME/history; KOUNIS SYNDROME/classification; KOUNIS SYNDROME/therapy; ACUTE CORONARY SYNDROME/drug therapy.

Recibido: 16/07/2019

Aprobado: 14/11/2019

Ronda: 2

INTRODUCCIÓN

La asociación entre la reacción anafiláctica y la afección cardiovascular fue sugerida hace muchos años. Eugene Clark, en 1938, reportó un caso de arteritis y carditis reactivas en un paciente sujeto a la administración de grandes dosis de suero antineumococo. ⁽¹⁾

Pfister y Plice en 1950 reportaron, un paciente de 49 años de edad que presentó infarto agudo de miocardio (IAM) anteroseptal asociado a urticaria secundaria a reacción alérgica a la penicilina. ^(1,2)

Sin embargo, no fue hasta 1991 cuando Kounis NG y Zavras GM, ⁽³⁾ en un estudio denominado: *Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina*, definen el concepto de angina alérgica, que podía progresar a un IAM secundario a una reacción alérgica.

En 1995 Kovanen PT et al. ⁽⁴⁾ evidencian, mientras estudiaban especímenes de arterias coronarias de 20 pacientes fallecidos por IAM sin antecedentes de enfermedad alérgica, que la acumulación de mastocitos en el sitio de la erosión de la placa ateromatosa o de su ruptura sugiere que, en la oclusión trombótica coronaria el rol jugado por esas células es significativo.

En 1998 Braunwald E, ⁽⁵⁾ en la editorial: *Unstable angina an etiologic approach to management*, postula que la angina vasoespástica podía ser inducida por reacciones alérgicas, a través de mediadores como la histamina y los leucotrienos, al actuar en el músculo liso de las arterias coronarias.

Kounis NG et al. ⁽⁶⁾ en el 2006 en un trabajo denominado: *Allergic reactions following implantation of drug-eluting stents: a manifestation of Kounis syndrome?*, enuncian la potencial relación entre la trombosis de los *stents* coronarios liberadores de drogas y la hipersensibilidad a los componentes de los *stents* coronarios.

En 2009, Biteker M et al. ⁽⁷⁾ en una publicación denominada: *Kounis syndrome secondary to amoxicillin/ clavulanic acid use in a child*, reportan el primer caso con edad pediátrica que se describe el síndrome de Kounis (SK).

En 2015 Lippi G et al. en el estudio: *Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study*, citado por Kounis NG et al, ⁽⁸⁾ refieren que pacientes que fueron admitidos en los servicios de emergencia con anafilaxia, los niveles de troponina I estaban aumentados en comparación con controles de pacientes saludables, esto denota que el corazón y en particular las arterias coronarias pueden constituir un blanco primario en la anafilaxia.

Se ha demostrado que el SK puede observarse en cualquier raza, grupo de edad o localidad geográfica. El número de causas relacionadas con la aparición de este se ha incrementado y se cree que aún existen otras por determinar. ⁽⁹⁾

El SK es poco conocido, con posibilidades de producir un desenlace fatal, su incidencia real no está determinada.⁽¹⁰⁾ La información disponible se limita a revisiones y pocos reportes de casos clínicos publicados,⁽¹¹⁾ lo que ha llevado a considerarlo una afección no habitual, aunque hay investigadores que creen que no es raro, sino poco sospechado e infradiagnosticado,^(12,13) debido a la elevada incidencia del síndrome coronario agudo (SCA) en la población mundial, al aumento de los factores asociados a la aparición del SK y a la gran exposición a estos.

A pesar de sus especificidades, este tema rara vez es referido en la bibliografía y no existen guías de práctica clínica para su adecuado manejo. Se propuso la realización del trabajo con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre el SK.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, SciELO y Clinicalkey en un periodo de dos meses (primero de abril de 2019 al 31 de mayo de 2019), se emplearon las siguientes palabras claves: síndrome de Kounis, síndrome coronario alérgico agudo, síndrome anginoso alérgico, infarto del miocardio alérgico, anafilaxia; traducidas al idioma inglés e identificadas en el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) a través de los motores de búsqueda en Internet, Google Scholar y ResearchGate. Se utilizaron operadores booleanos (AND y OR) y el truncamiento de palabras para incluir posibles variaciones utilizadas en la literatura. Se efectuó cribado y se seleccionó los artículos por título y resumen. Se realizó una lectura crítica de estos y se eliminaron los duplicados. Al final se seleccionaron 53 artículos como citas, la mayoría de los últimos cinco años, de estos 30 fueron reportes de casos y se utilizaron además cuatro libros.

Se consideraron los trabajos que brindan una perspectiva histórica del SK y los que lo abordan de forma novedosa de acuerdo a la evolución de los conocimientos sobre el tema.

DESARROLLO

Los mecanismos fisiopatológicos del SK son diversos, complejos y están en estudio, la hipersensibilidad, anafilaxia, la existencia de mastocitos en el tejido cardiaco y su degranulación con liberación de mediadores inflamatorios, son elementos primarios. La activación-degranulación de los mastocitos puede ocurrir por varios mecanismos, la vía inmunoglobulina E (IgE), por factores liberadores de histamina derivados de los macrófagos y linfocitos T o por medio de anafilatoxinas por el sistema de activación de complemento. Los mediadores liberados incluyen: triptasa, quinasa, histamina, factor activador de plaquetas, citocinas, prostaglandinas y leucotrienos. Estos mediadores demostraron su capacidad de provocar vasoespasmo coronario o la ruptura de la placa ateromatosa.^(14,15)

Se desconoce lo que propicia el evento coronario, ya que no todos los pacientes que presentan una reacción anafiláctica lo desarrollan. Se ha propuesto que existe un nivel límite de la activación de mastocitos y liberación de mediadores por encima del cual se desarrolla el espasmo coronario o la

rotura de la placa de ateroma. Dicho límite estaría 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. ⁽¹⁶⁾

El corazón puede ser sitio primario de la reacción anafiláctica, cuando ocurre hay vasoconstricción coronaria, fenómeno que conlleva a la isquemia de miocardio y disfunción ventricular, además pueden ocurrir reducción del retorno venoso, salida de plasma al espacio intersticial y pérdida de volumen por aumento de la permeabilidad capilar por lo cual disminuye el gasto cardiaco y se produce hipoperfusión coronaria, así como daño miocárdico consecuente. Se ha demostrado que en el corazón de los mamíferos hay gran cantidad de mastocitos en los vasos coronarios, en la capa íntima y en las placas de ateroma. Cada vez existe más evidencia que los mastocitos intervienen en la iniciación y progresión de la placa a través de mediadores como la histamina y en la vulnerabilidad de la misma. ⁽¹⁷⁾

Abdelghany M et al. ⁽¹⁾ en el artículo de 2017: *Kounis syndrome: a review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome*, plantean que el SK puede ocurrir a cualquier edad, aunque el grupo más afectado es el de pacientes entre 40 y 70 años, refieren además que los factores de riesgo incluyen historia previa de alergia, hipertensión, hábito de fumar, diabetes y dislipoproteinemia y que en muchas ocasiones se ha podido determinar la causa desencadenante.

Varias causas han estado relacionadas con la aparición de este síndrome, entre las que se incluyen el consumo de ciertos medicamentos (antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos, antineoplásicos, medios de contraste, anestésicos endovenosos, trombolíticos, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, inhibidores de la bomba de protones, fórmulas de la medicina tradicional China), alimentos (pescado, frutas, vegetales), exposiciones ambientales (picaduras de hormigas, abejas, avispas, medusas, hiedra venenosa, veneno de víbora, contacto con látex) y condiciones de salud (angioedema, asma, anafilaxia inducida por el ejercicio, el síndrome de Churg Strauss). De estas las más frecuentes son el uso de medicamentos (antimicrobianos y antiinflamatorios no esteroideos) y la picadura de insectos. ^(1,9,18)

Es importante hacer notar que los metales componentes de los *stents* coronarios, como níquel, cromo, molibdeno y en el caso de los *stents* liberadores de drogas, además de los metales, los polímeros de revestimiento y las drogas impregnadas como paclitaxel o rapamicina pueden generar hipersensibilidad. Se ha considerado que el vasoespasmo puede ser secundario a una hiperreactividad arterial causada por inflamación local en la pared de la arteria coronaria. Los *stents* al comportarse como fuertes alérgenos aplican una continua, repetitiva y crónica irritación alérgica a la íntima coronaria siendo infiltrada esta área por células inflamatorias como eosinófilos, macrófagos, mastocitos y linfocitos T. ^(8,19) Se ha demostrado que la activación de estas células al igual que la de las plaquetas inducen trombosis del *stent*. ⁽¹⁷⁾

En la publicación del año 2002: *Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome* de Nikolaidis LA et al. ⁽²⁰⁾ describen dos variantes del SK. Biteker M, ⁽²¹⁾ en artículo de 2010: *A new classification of Kounis syndrome* y Kounis NG ⁽²²⁾ en una revisión realizada en el 2013 denominada: *Coronary hypersensitivity disorder: the Kounis syndrome*, mencionan tres variantes:

Variante Tipo I: incluye a pacientes con arterias coronarias normales o casi normales, sin factores predisponentes de enfermedad arterial coronaria, en quienes la liberación aguda de mediadores de la inflamación puede inducir un vasoespasmo coronario con consecuente cuadro de angina o infarto de miocardio según elevación o no de biomarcadores de daño miocárdico.

Variante Tipo II: incluye a pacientes con enfermedad ateromatosa preexistentes en quienes la liberación aguda de mediadores de la inflamación puede inducir un vasoespasmo coronario con biomarcadores de daño miocárdico normales o un vasoespasmo coronario junto a la erosión o ruptura de la placa ateromatosa que se manifiesta como un IAM.

Variante Tipo III: incluye a pacientes con trombosis de *stent*, en los que las muestras de tejido (trombo) en lámina, con tinciones de hematoxilina-eosina y de Giemsa, revelan la presencia de eosinófilos y mastocitos.

Publicaciones recientes como las realizadas en 2017 por Abdelghany M et al. ⁽²³⁾ *New classification of Kounis syndrome* y por Biteker M et al. ⁽²⁴⁾ *Classification of Kounis syndrome*, enuncian la posible asociación de reestenosis de *stents* coronarios a fenómenos de hipersensibilidad desencadenados por estos, lo que ha hecho que se plantee una reclasificación del SK variante tipo III en, SK variante tipo III a: trombosis del *stent* alérgica y SK variante tipo III b: reestenosis del *stent* alérgica.

Tripolino C et al. ⁽²⁵⁾ en la publicación de 2018, *Acute coronary stent thrombosis: a case of type III Kounis syndrome*, recogen una frecuencia del SK para la variante tipo I del 72,6 %, variante tipo II del 22,3 % y variante tipo III (solo casos de trombosis del *stent*) del 5,1 %.

En un trabajo publicado en el 2017 por Kundumadam S et al. ⁽²⁶⁾ denominado *An unusual case of recurrent hypersensitivity reaction associated with Kounis-Like acute coronary syndrome*, reportan un caso que podría ser otra variedad de la relación entre anafilaxia y evento coronario, pero con la presentación más tardía de las manifestaciones cardiovasculares con respecto al episodio de alergia. Esto deja abiertas las puertas a nuevas investigaciones.

Para el diagnóstico, no existe una prueba patognomónica del SK, se debe tener un alto índice de sospecha en el contexto de un paciente con anafilaxia y SCA, este se basará en una adecuada evaluación clínica y exámenes complementarios específicos. Se debe determinar los antecedentes de exposición a la causa que desencadena la anafilaxia, sus síntomas (urticaria, prurito, edema, disnea, sibilancia, hipotensión, náuseas, vómitos, dolor abdominal) que se acompañarán de los propios del evento cardíaco (dolor precordial, cortejo vegetativo). Se podrán observar aumentos de la triptasa sérica e histamina, elevación de los biomarcadores de daño miocárdico (troponinas I o T y enzima CK-MB), alteraciones electrocardiográficas propias del SCA. En el SK tipo III, siempre que sea posible tomar muestra de los aspirados de trombos *intrastent*, se buscará con tinciones de hematoxilina-eosina y de Giemsa infiltración por eosinófilos y mastocitos. ^(27,28)

La triptasa sérica es una prueba muy útil que ayuda a confirmar el diagnóstico de anafilaxia y puede solicitarse en el ámbito hospitalario. Es un mediador preformado que se encuentra en los mastocitos y en menor medida en los basófilos. Se eleva a los 15 minutos del inicio de los síntomas, alcanza su valor máximo a los 60-90 minutos y permanece elevada entre 6-9 horas después. Es recomendable la

extracción de un mínimo de tres muestras seriadas para conseguir una mayor sensibilidad y especificidad: en el momento del diagnóstico, a las dos horas del inicio y a las 24 horas para tener un nivel basal del paciente. Una elevación de al menos dos veces el valor basal es sugestivo de anafilaxia. Una cifra normal de triptasa no descarta la anafilaxia, pues en la desencadenada por alimentos, las principales células implicadas son los basófilos, que tienen menor cantidad de triptasa que los mastocitos, por lo cual puede ocurrir que no esté elevada. ⁽²⁹⁾

La determinación de histamina tiene menor utilidad en el diagnóstico, su máximo nivel se alcanza a los 5-10 minutos de iniciado el cuadro y a los 60 minutos su valor vuelve a cifras basales, por lo tanto, su uso en la práctica clínica habitual es muy difícil. Podría ser útil la determinación de metabolitos de histamina en muestra de orina de 24 horas. ⁽²⁹⁾

El ecocardiograma y la angiografía coronaria son necesarias para la identificación de anomalías de la contractilidad y para valorar la anatomía coronaria. A estas pruebas se ha agregado la resonancia magnética cardíaca. ⁽¹⁸⁾

A pesar del desarrollo de investigaciones novedosas acerca del SK, en la actualidad, el tratamiento es controvertido, puesto que se carece de guías de práctica clínica. La conducta terapéutica se basa en experiencias individuales reportadas en la literatura y se recurre a extrapolar las recomendaciones de los expertos para el SCA y la anafilaxia. ^(27,30,31)

Existen artículos como el de Cihan C et al. ⁽¹¹⁾ *Treatment of Kounis syndrome*, de 2010, el de Doğan V et al. ⁽³²⁾ *Treatment of Kounis syndrome*, de 2015, el de Fassio F et al. ⁽³³⁾ *Kounis syndrome: A concise review with focus on management*, de 2016, que proponen pautas y recomendaciones para el tratamiento, que tienen en cuenta el manejo de la anafilaxia y el SCA, además de los tipos de variantes del SK descritas.

Se debe evitar un nuevo contacto del paciente con el agente desencadenante de la reacción anafiláctica. En el caso que sea secundaria al picazo de un insecto y el aguijón quede incrustado en la piel, este se extraerá a la brevedad posible. La zona se debe limpiar y desinfectar, es útil el hielo para retrasar la diseminación del veneno. ⁽³⁰⁾

La oxigenoterapia no se discute en casos de SCA o anafilaxia que presenten hipoxemia. ^(33,34)

La fluidoterapia de ser necesaria estaría indicada bajo monitorización hemodinámica, pues estos pacientes pueden desarrollar disfunción ventricular izquierda y conducir a edema agudo del pulmón. ^(34,35)

Los antihistamínicos son útiles para el control de los síntomas, aunque no son los medicamentos de primera línea para la anafilaxia, en estas circunstancias deben usarse por vía parenteral, con precaución debido a sus riesgos adversos cardiovasculares como la hipotensión. Se utilizan los antagonistas de los receptores de la histamina H1 y H2, estos últimos tienen función sinérgica en el control de los síntomas cutáneos y protegen la mucosa gástrica, el uso combinado de estos medicamentos tiene mejores resultados. ^(17,27)

Los glucocorticoides parenterales son una opción en la anafilaxia, aunque el inicio de su acción no es inmediato. Se han relacionado al riesgo de ruptura de la pared ventricular con su administración, pero

no hay pruebas contundentes que lo demuestren, así que parece seguro su uso. Además, pueden prevenir las reacciones bifásicas con recurrencia de la anafilaxia. ^(17,33)

Con respecto a los fármacos estabilizadores de los mastocitos, se plantea que al tener importancia en la fisiopatología del SK la degranulación de estas células, estos medicamentos podrían aliviar la sintomatología. Sin embargo, su eficacia y potencia son cuestionadas. ⁽³²⁾

Frente a un paciente con SCA y anafilaxia existe un gran dilema terapéutico, el uso de la adrenalina, pues el daño cardiovascular en este contexto puede ser debido a la propia anafilaxia, lo que ocurre en el SK, o pudiera deberse al uso de la adrenalina misma. ^(36,37)

La adrenalina es el fármaco de elección en el tratamiento de la anafilaxia. ⁽³⁸⁾ Sin embargo, en el SK su uso es controvertido y se debate, esta puede producir arritmias, provocar vasoconstricción, prolongar la isquemia, por lo que su indicación en estos casos es arriesgada. ^(30,39) De administrarse se debe realizar con extrema precaución. ⁽⁴⁰⁾

Debe tenerse en cuenta, que la mayoría de las formulaciones de adrenalina contienen sulfitos preservativos, por lo que se debe indagar sobre el historial de alergia del paciente a estos. ⁽¹⁴⁾

Publicaciones como la de Barrionuevo Sánchez et al. ⁽⁴¹⁾ de 2018 Síndrome de Kounis o infarto alérgico: una enfermedad desconocida y la de Merino García et al. ⁽⁴²⁾ de 2019 *Anaphylactic shock versus Kounis syndrome in cardiac surgery: differential diagnosis*, refieren que son necesarios estudios para realizar una recomendación del uso de la adrenalina en el SK.

Los betabloqueadores pueden agravar el broncoespasmo y vasoespasmo coronario; ^(37,43) estos pueden ser perjudiciales, porque el bloqueo de los receptores beta₂ que determinan la dilatación coronaria, permite una vasoconstricción coronaria mediada por los receptores alfa. ^(44,45)

Los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos pueden ser una buena alternativa a los betabloqueadores en la terapia antiisquémica. ⁽¹⁷⁾ Además de sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos disminuyen el espasmo de las arterias coronarias. ⁽⁴⁶⁾

Con respecto a la antiagregación plaquetaria, esta no queda ajena al debate, pues el fármaco más utilizado con este fin, la aspirina, puede empeorar la reacción anafiláctica al producir aumento de los leucotrienos, por lo que su administración en estos casos no está consensuada; ⁽⁴³⁾ además existe la teoría que, al inhibir la biosíntesis del vasodilatador coronario natural prostaciclina, la aspirina pudiera agravar el vasoespasmo coronario. ⁽⁴⁴⁾

En publicaciones como las de Gázquez V et al. ⁽⁴⁷⁾ de 2010 *Kounis syndrome: report of five cases*, Oshima T et al. ⁽⁴⁸⁾ *Kounis syndrome caused by aspirin-induced asthma*, de 2014 y El Hangouche A J et al. ⁽⁴⁹⁾ de 2018 *Kounis syndrome induced by oral intake of aspirin: case report and literature review*, reportan la asociación de ingestión de aspirina y SK.

El clopidogrel, que es el segundo antiagregante plaquetario más utilizado en el mundo y que puede combinarse con la aspirina en la doble antiagregación plaquetaria, ⁽⁵⁰⁾ también se relaciona como potencial desencadenador del SK. ⁽⁵¹⁾ Liping Z et al. ⁽⁵²⁾ en publicación de 2015 *An extraordinary case associated with an allergic reaction to clopidogrel: coronary artery spasm or Kounis syndrome*, describen un caso de SK asociado a la ingestión de clopidogrel.

Es necesario recordar que el dipiridamol no se usa en la terapia de la cardiopatía isquémica, pues puede empeorar la perfusión de las áreas isquémicas, al dilatar las arteriolas de miocardio sano, lo que lleva a la redistribución del flujo sanguíneo desde la isquemia del miocardio (fenómeno de robo coronario).⁽⁵³⁾

Existen publicaciones que asocian las heparinas con el SK,^(2,8) en los casos que esto acontezca y se necesite continuar con la terapia de anticoagulación, se sugiere el uso de fármacos que resulten más seguros de acuerdo al contexto,⁽¹¹⁾ y unido a esto, si fuese preciso someter al paciente a una determinada estrategia de reperfusión, que posean la clase de recomendación más fuerte.

Deben realizarse pruebas para descartar o confirmar polisensibilizaciones entre los anticoagulantes, pues las heparinas de bajo peso molecular pueden presentar reactividad cruzada entre ellas y con las heparinas no fraccionadas; una alternativa en los pacientes con sensibilización a las heparinas puede ser el uso de las hirudinas recombinantes,⁽⁵⁴⁾ aunque estas también se asocian al SK,^(2,8) y del fondaparinux.⁽⁵⁵⁾

La morfina, puede dar lugar a una degranulación inespecífica de mastocitos,⁽⁵³⁾ y agravar la anafilaxia. El fentanilo muestra una pequeña activación de los mastocitos, varios autores plantean que este opioide podría ser el de elección en el caso de precisar estos fármacos para el alivio del dolor coronario.^(35,41,43)

En el SK la terapia con nitrovasodilatadores está indicada,⁽³³⁾ estos disminuyen de forma preferencial la precarga y de menor forma la poscarga; en pacientes con angina de pecho debido a vasoespasma coronario, la capacidad de los nitrovasodilatadores para dilatar las arterias coronarias epicárdicas, en particular en las regiones afectadas por el espasmo, es el principal mecanismo de su efecto beneficioso. También aumentan el flujo colateral a las regiones isquémicas.⁽⁵³⁾ Debe tenerse en cuenta que pueden producir hipotensión arterial, lo cual limitaría su uso.⁽¹⁴⁾

Omri M et al.⁽⁵⁶⁾ en la publicación de 2017 *Management of Kounis syndrome: two case reports*, refieren que en los casos del SK que se requiera la terapia de reperfusión, la intervención coronaria percutánea (ICP) es la estrategia preferida si existe la posibilidad de realizarla, sino la terapia fibrinolítica debe ser considerada.

En los pacientes con SK con trombosis de *stent*, serán tratadas las manifestaciones alérgicas y del SCA junto con aspiración urgente del trombo, al cual se realizará estudios histológicos para determinar la presencia de infiltrados de eosinófilos y mastocitos. Si los síntomas persisten se podría considerar la extracción del *stent*; si bien esto no se ha realizado en casos de SK en específico, hay literatura que la respalda al extrapolar la experiencia de extracción de dichos dispositivos en pacientes con enfermedad coronaria e ICP previa y que luego requieren manejo quirúrgico de revascularización miocárdica abierta.^(18,57)

Arora S et al.⁽⁴⁵⁾ en un reporte de caso de 2016 denominado *The atopic heart: a curious case of coronary hypersensitivity*, refieren que el pronóstico del SK dependerá de la sensibilidad del paciente, magnitud de la exposición a los alérgenos, intensidad de los síntomas y variante del SK, donde la variante tipo I tiene mejor pronóstico que la tipo II y III.

Después del episodio agudo, los pacientes deben continuar con seguimiento por especialistas en Alergología y Cardiología, lo cual es importante para un adecuado control y prevención de futuros eventos.

CONCLUSIONES

El SK pudiera no ser raro, sino poco sospechado e infradiagnosticado. Los mecanismos fisiopatológicos del SK son diversos, complejos y están en estudio, la hipersensibilidad, anafilaxia, la existencia de mastocitos en el tejido cardiaco y su degranulación con liberación de mediadores inflamatorios, son elementos primarios. Para el diagnóstico, se debe tener un alto índice de sospecha en el contexto de un paciente con anafilaxia y SCA, este se basará en una adecuada evaluación clínica y exámenes complementarios específicos.

El SK representa un reto terapéutico, el facultativo debe mostrar gran pericia, a la hora de conciliar la terapia pues los fármacos que se utilizan en el SCA pueden empeorar la anafilaxia y viceversa. Se necesitan de guías de prácticas clínicas para su adecuado manejo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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* [Internet]. 2017 [citado 07 May 2019];232:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0167527317305557.pdf?locale=es>
2. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2010 [citado 26 May 2019];6(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/46190375_Current_understandig_of_Kounis_syndrome
3. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1991 [citado 30 May 2019];45(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/21361659_Histamine-induced_coronary_artery_spasm_The_concept_of_allergic_angina
4. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* [Internet]. 1995 [citado 29 May 2019];92(5):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.CIR.92.5.1084>
5. Braunwald E. Unstable Angina. An Etiologic Approach to Management. *Circulation* [Internet]. 1998 [citado 29 May 2019];98:[aprox 3 p.]. Disponible en: <file:///C:/Users/usuarios2/Downloads/01.CIR.98.21.2219.pdf>

6. Kounis NG, Kounis GN, Kouni SN, Soufras GD, Niarchos C, Mazarakis A. Allergic reactions following implantation of drug-eluting stents: a manifestation of Kounis syndrome. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 [citado 19 May 2019];48(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109706012150?via%3Dihub>
7. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Ertürk E, Aykan AC, Civan HA, et al. Kounis syndrome secondary to amoxicillin/clavulanic acid use in a child. *Int J Cardiol* [Internet]. 2009 [citado 31 May 2019];136:[aprox. 2 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0167527308006475.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
8. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016 [citado 14 May 2019];54(10):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/ef5b/a1a1189cff2799e466026ee502fd14f1a270.pdf>
9. 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 Dis* [Internet]. 2018 [citado 11 May 2019];18:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-018-0781-9#Sec10>
10. Rey Samper I. Síndrome de Kounis: una respuesta inmune en el corazón [Tesis]. España: Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina; 2018 [citado 6 May 2019]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31074/TFG-M-M1290.pdf;jsessionid=C578FDCE0B12C7D97E3162CD895B4003?sequence=1>
11. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Intl J Cardiol* [Internet]. 2010 [citado 17 May 2019];143:[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0167527310001075.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
12. Anandan PK, Hanumanthappa NB, Bhatt P, Cholenahally MN. Allergic angina following wasp sting: Kounis syndrome. *OMCR* [Internet]. 2015 [citado 20 May 2019];6:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/omcr/article/2015/6/306/2362338>
13. Garcipérez de Vargas FJ, Mendoza J, Sánchez Calderón P, Ortiz C, Porro R, Mogollón Jiménez MV. Shock cardiogénico secundario a síndrome de Kounis tipo II inducido por metamizol. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2012 [citado 06 May 2019];65(12):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://www.revespcardiol.org/es/shock-cardiogenico-secundario-sindrome-kounis/articulo/90165287/.](http://www.revespcardiol.org/es/shock-cardiogenico-secundario-sindrome-kounis/articulo/90165287/)
14. Luís Rodríguez MC, Coelho D, Granja C. Fármacos que pueden provocar Síndrome de Kounis. *Rev Bras Anesthesiol* [Internet]. 2013 [citado 14 May 2019];63(5):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82622672.pdf>
15. Mundhe SA, Birajdar SV, Chavan SS, Jain AK. Type I Kounis syndrome: a rare ST elevation Myocardial Infarction with normal coronary arteries after honeybee sting. *Heart India* [Internet]. 2016

[citado 31 May 2019];4(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.heartindia.net/downloadpdf.asp?issn=2321-449x;year=2016;volume=4;issue=3;spage=114;epage=117;au-last=Mundhe;type=2>

16. García Atienza EM, Menab Agudo JL, Prieto Corredor Y, Ferrer Bledad V. Síndrome de Kounis. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2017 [citado 26 Abr 2019];88(1):79-81. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-cardiologia-mexico-293-pdf-S1405994017301167>

17. Villamil Munévara PA, Sánchez Solanillab LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2017 [citado 5 May 2019];24(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-563320170004_00382&lng=en

18. Méndez Betancourt JL, Ramírez Ramos CF, López Guevara OA, Osorio Carmona HE. Síndrome de Kounis, a propósito de un caso. Acta Med Perú [Internet]. 2018 [citado 14 May 2019];35(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000100011

19. Di Landro F, Korytnicki D, Artucio C, Soto E, Lluberas R, Mallo D. Síndrome coronario agudo en contexto de reacción alérgica. Síndrome de Kounis. Rev Urug Cardiol [Internet]. 2015 [citado 16 May 2019];30:[aprox. 4 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202015000300011

20. Nikolaidis LA, Kounis NG, Grandman AH. Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. Can J Cardiol 2002;18:508-11.

21. Biteker M. A new classification of Kounis syndrome. Int J Cardiol [Internet]. 2010 [citado 20 May 2019];145(3):[aprox. 2 p.]. Disponible en:

[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(10\)00385-2/pdf](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(10)00385-2/pdf)

22. Kounis NG. Coronary Hypersensitivity Disorder: The Kounis syndrome. Clinical Therapeutics [Internet]. 2013 [citado 16 Abr 2019];35(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0S0149291813000787?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0149291813000787%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

23. Abdelghany M, Shah S, Subedi R, Kozman H. New Classification of Kounis Syndrome. International J Cardiol [Internet]. 2017 [citado 05 May 2019];247:[aprox. 14 p.]. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0167527317333673?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0167527317333673%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

24. Biteker M, Biteker FS, Özlek B, Özlek E, Başaran N. Classification of Kounis syndrome. Int J Cardiol [Internet]. 2017 [citado 09 Abr 2019];247:[aprox. 13 p.]. Disponible en:

[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(17\)33191-1/pdf](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(17)33191-1/pdf)

25. Kundumadam S, Reddy V, Mallikethi Reddy S, Kathi P, Abidov A. An Unusual Case of Recurrent Hypersensitivity Reaction Associated with Kounis-Like Acute Coronary Syndrome. Case Rep Cardiol

[Internet]. 2017 [citado 22 Abr 2019];2017:[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cric/2017/6421208/>.

26. Tripolino C, Tassone EJ, Morabito G, Grillo P, Missiroli B. Acute coronary stent thrombosis: A case of type 3 Kounis syndrome. J Cardiol Cases [Internet]. 2019 [citado 14 Abr 2019];19:[aprox. 2 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1878540918300926.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

27. Herrera G, Vesga B, Rueda C. Infarto del miocardio por picadura de abejas. Acta Med Colomb [Internet]. 2018 [citado 20 Abr 2019];43(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/2018/01S-2018-10.pdf>

28. Rico Cepeda P, Palencia Herrejón E, Rodríguez Aguirregabiria MM. Síndrome de Kounis. Med Intensiva [Internet]. 2012 [citado 26 May 2019];36(5):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-síndrome-kounis-artículoS0210569111003019>

29. Juliá Benito JC, Guerra Pérez MT, Grupo de Vías Respiratorias. Anafilaxia en el niño y adolescente. El Pediatra de Atención Primaria y la Anafilaxia. Protocolo del GVR (P-GVR-11) [Internet]. 2018 [citado 18 May 2019]. Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivosadjuntos/anafilaxia-final.pdf>

30. García Letona FJ, Valdés Martín A, Henry Vera GE, Ducuara Tovar CH. Síndrome de Kounis Tipo I. A propósito de un Caso Clínico. Rev Cubana Cardiol Cir Cardio [Internet]. 2018 [citado 28 Abr 2019];24(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/325157901_Sindrome_de_Kounis_Tipo_I_A_propósito_de_un_Caso_Clínico

31. Shibuya K, Kasama S, Funada R, Katoh H, Tsushima Y. Kounis syndrome induced by contrast media: A case report and review of literature. Eur J Radiol [Internet]. 2019 [citado 07 May 2019];6:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374503/>.

32. Doğan V, Mert GO, Biteker FS, Mert FU, Biteker M. Treatment of Kounis syndrome. Int J Cardiol [Internet]. 2015 [citado 21 May 2019];181:[aprox. 2 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0167527314023523.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

33. Fassio F, Losappio L, Antolin Amerigo D, Peveri S, Pala G, Preziosi D, et al. Kounis syndrome: A concise review with focus on management. Eur J Intern Med [Internet]. 2016 [16 Abr 2019];30:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S095362051500432X.pdf?locale=es>

34. Pampín F, Rial Prado MJ, Vázquez Vigo R, González Guzmán LA. Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad: Síndrome de Kounis. Galic Clin [Internet]. 2015 [citado 28 May 2019];75(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/pdf/26/487.pdf>

35. Reyes Echeverría A, Pascual Casado A, Neira Cabezas N, De Las Vecillas Sánchez L, Montecchiani V. Síndrome de Kounis: a propósito de un caso. Rev Elect Anestesiología [Internet]. 2017 [citado 29 May 2019];9(7):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://revistaanestesiologia.org/index.php/rear/article/view/62/60>

36. Jayamali WD, Herath HM, Kulathunga A. Myocardial infarction during anaphylaxis in a young healthy male with normal coronary arteries-is epinephrine the culprit? BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2017 [citado 23 Abr 2019];17:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0670-7>
37. Rajh F, Raja R, Rajah F, Al Ali A. Acute st-segment elevation myocardial infarction following intramuscular diclofenac: a case of Kounis syndrome. J Emerg Med [Internet]. 2019 [citado 22 May 2019];(19):[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0736467919302331.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
38. Guerra Pérez MT, Praena Crespo M. Anafilaxia a través de casos clínicos. En: AEPap, editores. Curso de Actualización Pediatría 2016. Madrid: Lúa Ediciones; 2016. p. 337-46.
39. Santos Monzón Y, Pérez González JA, Mata Cuevas A, Rivero Nobrega Y, Roque Corzo JJ. Un caso de Síndrome de Kounis en Sagua la Grande. Cor Salud [Internet]. 2014 [citado 19 May 2019];6(2): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/170>
40. Sánchez VO, Roca LC, Moreno AP. Síndrome de Kounisintraoperatorio con mejoría de las alteraciones electrocardiográficas y de la situación hemodinámica después de la administración de nitroglicerina. Rev Bras Anesthesiol [Internet]. 2014 [citado 19 May 2019];64(4):[aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/pdf/rba/v64n4/es_0034-7094-rba-64-04-00281.pdf
41. Barrionuevo Sánchez MI, Corbí Pascual MJ, Córdoba Soriano JG, Ramírez Guijarro C, Calero Núñez S, Gallego Sánchez G. Síndrome de Kounis o infarto alérgico: una entidad desconocida. Med Inten [Internet]. 2018 [citado 22 Abr 2019];42(8):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-pdf-S0210569117302000>
42. Merino García M, Castaño Ruiz M, Marcos Vidal JM, González de Castro R, Marcos Contreras S, Fernández García D. Anaphylactic shock versus Kounis Syndrome in cardiac surgery: Differential diagnosis. Rev Esp Anesthesiol Reanim [Internet]. 2019 [citado 27 May 2019];66(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/312306/1-s2.0S2341192918X00092/1-s2>
43. Molina Anguita M, García Rodríguez C, Méndez Díaz Y, Galindo Bonilla PA. Síndrome de Kounis, urgencia diagnóstica. SEMERGEN [Internet]. 2016 [citado 09 May 2019];42(7):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359315004189>
44. Cannon CP, Braunwald E. Angina Inestable e Infarto de miocardio sin elevación del ST. En: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editores. Tratado de cardiología. Texto de medicina cardiovascular. 9na ed. Barcelona: Elsevier, S.L; 2013. p. 1192-1223.
45. Arora S, Patel R, Fadila M, Wool K. The atopic heart: a curious case of coronary hypersensitivity. Neth J Med [Internet]. 2016 [citado 24 Abr 2019];74(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?id=1690>
46. Katzung Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology. 14th ed. México: McGraw-Hill; 2018.
47. Gázquez V, Dalmau G, Gaig P, Gómez C, Navarro S, Mercé J. Kounis Syndrome: Report of 5 Cases. J Investig Allergol Clin Immunol [Internet]. 2010 [citado 6 May 2019];20(2):[aprox. 3 p.].

Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol20issue2/10.pdf>

48. Oshima T, Ikutomi M, Ishiwata J, Ouchi K, Kato M, Amaki T, et al. Kounis syndrome caused by aspirin-induced asthma. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 [citado 13 May 2019];175:[aprox. 2 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0S0167527314009784.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
49. Hangouche AJE, Lamlik O, Oukerraj L, Dakka T, Jamila Zarzur ND, et al. Kounis syndrome induced by oral intake of aspirin: case report and literature review. *Pan Afr Med J* [Internet]. 2018 [citado 21 May 2019];30:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/301/full/>.
50. Sedano MC, Flórez J. Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En: Flórez J, editor. *Farmacología Humana*. 6ta ed. España: Elsevier MASSON; 2014. p. 725-46.
51. Ferreira RM, Villela PB, Almeida JC, Sampaio PP, Albuquerque FN, Pinheiro FM, et al. Allergic recurrent coronary stent thrombosis: A mini-review of Kounis syndrome. *Cardiovasc Med* [Internet]. 2018 [citado 17 May 2019];19:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1553838918300903?returnurl=null&referrer=null>
52. Liping Z, Bin H, Qiming F. An extraordinary case associated with an allergic reaction to clopidogrel: coronary artery spasm or Kounis syndrome? *Heart Lung Circ* [Internet]. 2015 [citado 30 May 2019];24:[aprox. 2 p.]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1443950615003911.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
53. Brunton L, Dandan RH, Knollman B. Goodman&Gilman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. 13 ed. México: McGraw-Hill; 2018.
54. Rodríguez Vázquez M, García Arpa M, Vera Iglesias E, Romero Aguilera G, Cortina de la Calle P. Reacciones cutáneas a heparinas de bajo peso molecular. *Med Cutan Iber Lat Am* [Internet]. 2004 [citado 26 Abr 2019];32(4):177-183. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2004/mc044h.pdf>
55. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to heparins: two case reports and a review of the literature. *Int Arch Allergy Immunol* [Internet]. 2016 [citado 26 Abr 2019];171:285-289. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/453525>
56. Omri M, Hajer Kraiem H, Mejri O, Naija M, Chebili N. Management of Kounis syndrome: two case reports. *J Med Case Rep* [Internet]. 2017 [citado 26 May 2019];11:[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/317157582_Management_of_Kounis_syndrome_two_case_reports
57. Ntuli PM, Makambwa E. Kounis syndrome. *SAMJ* [Internet]. 2015 Oct [citado 21 May 2019];105(10):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.samj.org.za/index.php/samj/article/viewFile/10045/7277>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

- I. Amílcar Ramírez Morejón (Concepción y diseño del trabajo. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. Aprobación de su versión final).
- II. Valentín Rodríguez Moya (Concepción y diseño del trabajo. Análisis e interpretación de los datos).
- III. Oelnis Consuegra Espinosa (Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final).
- IV. Tania Puerto Pérez (Asesoría estadística. Redacción del manuscrito).
- V. Diayenis Giro Puig (Concepción y diseño del trabajo. Redacción del manuscrito).
- VI. Gerardo Brunet Bernal (Concepción y diseño del trabajo. Redacción del manuscrito).