

Incidencia del síndrome coronario agudo alérgico en el Hospital Mártires del 9 de Abril de Sagua La Grande en 2015

Dr. Yamir Santos Monzón¹✉, MSc. Dr. Álvaro T. González Marín², Dra. Yaritza Allouis Morales³ y Dra. Sady H. Gutiérrez Fernández³

¹ Servicio de Cardiología. Hospital Mártires del 9 de Abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

² Departamento de Alergología. Hospital Pediátrico de Sancti Spíritus. Sancti Spíritus, Cuba.

³ Policlínico Comunitario Mario A. Pérez. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 10 de noviembre de 2017

Aceptado: 11 de enero de 2018

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

ECG: electrocardiograma

IAM: infarto agudo de miocardio

SCA: síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción: La angina alérgica, conocida también como síndrome de Kounis, es una enfermedad raramente diagnosticada, aunque su identificación certera mejora mucho el pronóstico de los pacientes que la padecen.

Objetivo: Caracterizar el perfil de la enfermedad en el entorno de un hospital municipal.

Método: Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal con los 166 pacientes egresados con el diagnóstico de síndrome coronario agudo, en el Hospital Mártires del 9 de Abril de Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015. Se evaluaron las variables edad, sexo, forma de presentación, causas, complicaciones, evolución y mortalidad de dichos pacientes.

Resultados: El 42,8% de los pacientes tuvieron infarto agudo de miocardio y el 57,2% restante, angina inestable. Predominó el sexo masculino (54,2%) y solo 2 de un total de 166 pacientes (1,2%) fueron diagnosticados de síndrome de Kounis, ambos con angina inestable. Estos 2 enfermos experimentaron elevación de eosinófilos e inmunoglobulina E, no presentaron complicaciones, los trastornos de la motilidad regional del ventrículo izquierdo regresaron antes del mes y no se constataron lesiones coronarias.

Conclusiones: El síndrome de Kounis, a pesar de su baja prevalencia (1,2% en esta investigación), es una enfermedad que precisa de un diagnóstico certero y un tratamiento específico para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Kounis, Reacción alérgica, Síndrome coronario agudo, Diagnóstico

Incidence of the allergic acute coronary syndrome at the Hospital Mártires del 9 de Abril of Sagua La Grande in 2015

ABSTRACT

Introduction: The allergic angina, also known as Kounis syndrome, is a rarely diagnosed disease, although its accurate identification improves the prognosis of patients who suffer from it.

Objective: To characterize the profile of the disease in the environment of a municipal hospital.

Method: A descriptive and longitudinal study was conducted with 166 patients dis-

✉ Y Santos Monzón
Colón N° 172, Sagua la Grande
CP 52310. Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico:
yamirsm@infomed.sld.cu

charged with a diagnosis of acute coronary syndrome, at the Hospital Mártires del 9 de Abril of Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba, between January 1st and December 31st of 2015. The variables evaluated were: age, sex, form of presentation, causes, complications, evolution and mortality of these patients.

Results: The 42.8% of patients had acute myocardial infarction and the remaining 57.2%, unstable angina. The male sex (54.2%) predominated and only 2 of a total of 166 patients (1.2%) were diagnosed with Kounis syndrome, both with unstable angina. These 2 patients experienced elevated eosinophils and immunoglobulin E, no complications, the regional motility disorders of the left ventricular returned before a month and no coronary lesions were found.

Conclusions: The Kounis syndrome, despite its low prevalence (1.2% in this research), is a condition that requires an accurate diagnosis and a specific treatment to improve the prognosis of these patients.

Key words: Kounis syndrome, Allergic reaction, Acute coronary syndrome, Diagnosis

INTRODUCCIÓN

La angina de causa alérgica fue descrita en el año 1991 en un trabajo publicado por Kuonis y Zavras donde llamaban la atención sobre un vasoespasma provocado por la liberación de histamina y mediadores alérgicos, que se asociaba a manifestaciones de angina e incluso podía llegar al infarto agudo de miocardio (IAM)^{1,2}. Existía un precedente al respecto, cuando en el año 1950 Pfister *et al*³ publicaban, en *American Heart Journal*, el caso de un paciente con IAM provocado o asociado a una reacción alérgica a la penicilina.

Aunque se conoce que la liberación de mediadores inflamatorios durante la degranulación de los mastocitos es la causa fundamental de esta enfermedad, también son liberados –aunque en menor cuantía– en los síndromes coronarios de causa no alérgica.

Diferentes pueden ser los desencadenantes potenciales de este síndrome, los más frecuentes descritos en la literatura reciente son: picaduras de himenópteros, fármacos, exposiciones ambientales adversas y alimentos, sin descartar otras causas menos comunes de anafilaxia. Actualmente, en la literatura científica, hay descritos tres subtipos: el tipo I, sin enfermedad coronaria; el tipo II, con enfermedad coronaria; y el tipo III, en pacientes que sufren trombosis de *stent* farmacológico⁴.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal con los 166 pacientes egresados con el diagnóstico de

síndrome coronario agudo (SCA), en el Hospital Mártires del 9 de Abril de Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015.

Se evaluaron las variables edad, sexo, forma de presentación, causas, complicaciones, evolución y mortalidad de dichos pacientes.

Solo 2 casos fueron catalogados como de causa alérgica en el período estudiado, ambos con el diagnóstico de angina inestable. Durante el ingreso se les determinaron conteo absoluto de eosinófilos, inmunoglobulina E, enzimas cardíacas, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma para corroborar el diagnóstico.

Los casos diagnosticados de síndrome de Kounis fueron seguidos en el Servicio de Cardiología y se les realizó, además, ergometría al egreso (10-14 días), a los tres meses y a los 6 meses del ingreso; ECG de 24 horas (Holter), y coronariografía con un tomógrafo Siemens de 128 cortes en los primeros tres meses. Los pacientes también tuvieron seguimiento y tratamiento por especialistas en Alergología.

RESULTADOS

En el año 2015 fueron ingresados en este hospital un total de 166 pacientes con el diagnóstico de SCA, 71 (42,8%) recibieron diagnóstico de IAM –de los cuales fallecieron 13– y 95 (57,2%) de angina inestable (**Tabla 1**). Predominó el sexo masculino (54,2%) y solo 2 casos fueron diagnosticados de síndrome de Kounis o angina alérgica, lo cual representa un 1,2% de los casos estudiados.

Tabla 1. Ingresos por cardiopatía isquémica y fallecidos en el año estudiado.

Tipo	Ingresos		Total	Fallecidos		Total
	Masculino	Femenino		Masculino	Femenino	
IAM	48 (67,6)	23 (32,4)	71 (42,8)	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100)
Angina inestable	42 (44,2)	53 (55,8)	95 (57,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	90 (54,2)	76 (45,8)	166 (100)	8 (61,5)	5 (38,5)	13 (100)

Fuente: Historias Clínicas del Hospital Mártires del 9 de abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

Los datos expresan n (%)

IAM, infarto agudo de miocardio.

Tabla 2. Casos de angina inestable alérgica y sus variables principales durante el ingreso.

Casos	Edad	Sexo	Topografía	Eosinófilos	Ig E	CPK-MB	Complicaciones
Nº 1	38	Femenino	Anterior	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑	No
Nº 2	47	Masculino	Lateral alto	↑	↑ ↑	–	No

Fuente: Registro de pacientes con Síndrome de Kounis. Departamento de Cardiología del Hospital Mártires del 9 de abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

CPK-MB, fosfocreatina quinasa fracción MB; Ig E, inmunoglobulina E.

Tabla 3. Evolución ecocardiográfica de los pacientes afectados.

Ecocardiograma	Ingreso	Egreso (10 días)	Egreso (30 días)
Caso Nº 1	Disquinesia septo medial importante	Hipoquinesia septomedial ligera	Sin alteraciones de la contractilidad
Caso Nº 2	Hipoquinesia septo basal ligera	Sin alteraciones de la contractilidad	Sin alteraciones de la contractilidad

Fuente: Registro de pacientes con Síndrome de Kounis. Departamento de Cardiología del Hospital Mártires del 9 de abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

En este estudio se realizó una minuciosa búsqueda etiológica que incluyó la presencia de un alérgeno demostrado previo al evento, la elevación de los eosinófilos en la etapa precoz, la elevación de la inmunoglobulina E (**Tabla 2**), la búsqueda de manifestaciones de alergia aguda y la realización de ecocardiogramas al ingreso, al egreso y en consulta de seguimiento al mes (**Tabla 3**).

Paciente 1

De los 2 casos asociados al SCA de causa alérgica, el primero fue una mujer procedente del municipio de Rancho Veloz, de 38 años de edad con antecedentes de atopia, que posterior a la inyección de diclofenaco sódico comenzó con opresión torácica marcada, hipotensión, diaforesis, prurito y presencia de ha-

bones diseminados en tórax, abdomen y extremidades. En el Servicio de Urgencias de su policlínico se le administró difenhidramina endovenosa (20mg) e hidrocortisona (100 mg), y se constató elevación importante del segmento ST en cara anterior (**Figura 1**), por lo que añadieron nitroglicerina sublingual (tres tabletas de 0,5 mg) y, ante la persistencia del dolor y parte de los síntomas acompañantes, fue remitida a nuestro centro donde se ingresó en la Unidad de Terapia Intensiva y se logró la normalización del ECG 4 horas después (**Figura 2**). Se recogió el antecedente de alergia a otro antiinflamatorio no esteroideo (metamizol sódico [dipirona]) que provocaba ángor cuando lo ingería, razón por la que dejó de usarlo. Tenía los eosinófilos muy elevados en sangre periférica en ese momento, además de las

manifestaciones generales de atopia aguda ya descritas.

Se usaron nitratos en infusión endovenosa con lo que se logró el alivio de los síntomas y la mejoría del cuadro anginoso de la paciente, y se asociaron bloqueadores histaminérgicos H₁ y H₂ que contribuyeron a mejorar rápidamente el resto de los síntomas alérgicos.

La paciente permaneció ingresada durante 7 días tras lo cual, y ante la mejoría presentada, se decidió su egreso e inclusión en el protocolo de pacientes con síndrome de Kounis, por lo que se le realizó ergometría con resultado negativo a los 14 días del evento y posteriormente, se coordinó la realización de coronariografía, mediante tomografía multicorte (Siemens de 128 cortes), donde se constató la presencia de arterias coronarias normales. El ECG de 24 horas fue también negativo. La paciente se reevaluó al mes, tres y 6 meses, manteniéndose asintomática.

Se indicó tratamiento con verapamilo 240 mg/día, para prevenir el vasoespasma asociado a una probable reacción cruzada futura, y clopidogrel 75 mg/día; además, se instauró seguimiento por Alergología, con medidas de control ambiental, antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos.

Se concluyó el diagnóstico como una angina alérgica tipo I.

Paciente 2

El segundo caso fue un hombre de 47 años de edad, del municipio Quemado de Güines, que comenzó con un cuadro anginoso clásico posterior a la aspiración de los gases derivados de pintar con pistola de aire comprimido, acompañado de erupción cutánea (*rash*), prurito intenso y edema palpebral. El paciente, licenciado en enfermería, acudió rápidamente al policlínico de su municipio desde donde se remitió a nuestro centro posterior a la administración de nitroglicerina en infusión, lo cual alivió la angina y disminuyó la alteración del ST observado en el ECG inicial (**Figura 3**); además, se usó hidrocortisona (500 mg) y difenhidramina (20 mg) endo-

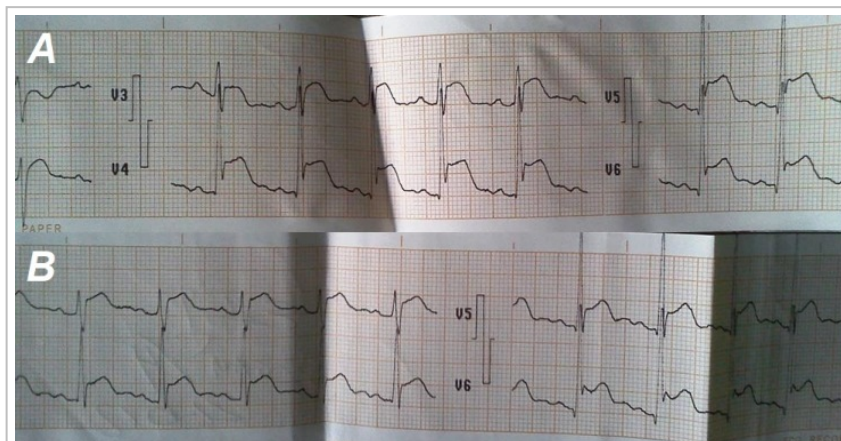


Figura 1. Caso 1. Fragmentos electrocardiográficos donde se constata la elevación importante del ST en cara anterior. **A.** Primera asistencia médica, en el policlínico. **B.** Al ingreso hospitalario.

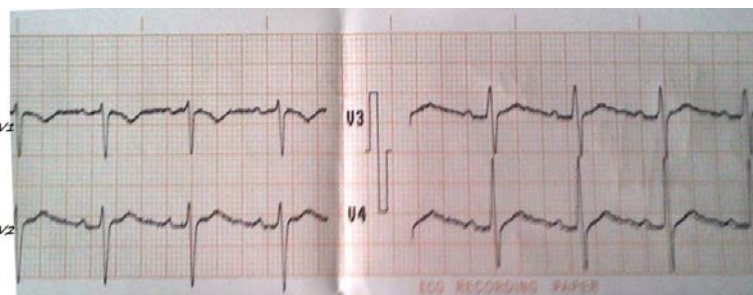


Figura 2. Caso 1. Normalización del electrocardiograma 4 horas después de su ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

venosas, medidas que aminoraron los síntomas del paciente.

Se realizó el seguimiento protocolizado en el centro para los casos con diagnóstico probable de síndrome de Kounis. Como sus síntomas cardiovasculares fueron de menor duración, se le realizó ergometría al egreso, Holter y coronariografía con el mismo tomógrafo del primer paciente (128 cortes), y se demostró la ausencia de enfermedad arterial coronaria, por lo que el paciente también fue diagnosticado como un síndrome de Kounis tipo I.

Se interconsultó con el servicio de Alergología y se asociaron antihistamínicos H₁ y estabilizadores de mastocitos, al verapamilo 240 mg/día y clopidogrel 75 mg/día indicados al ingreso en nuestro servicio.

A ambos casos se les realizaron controles por consulta externa a los tres, seis y doce meses, donde se constató la ausencia de síntomas y normalidad de las pruebas realizadas (**Tabla 4**).

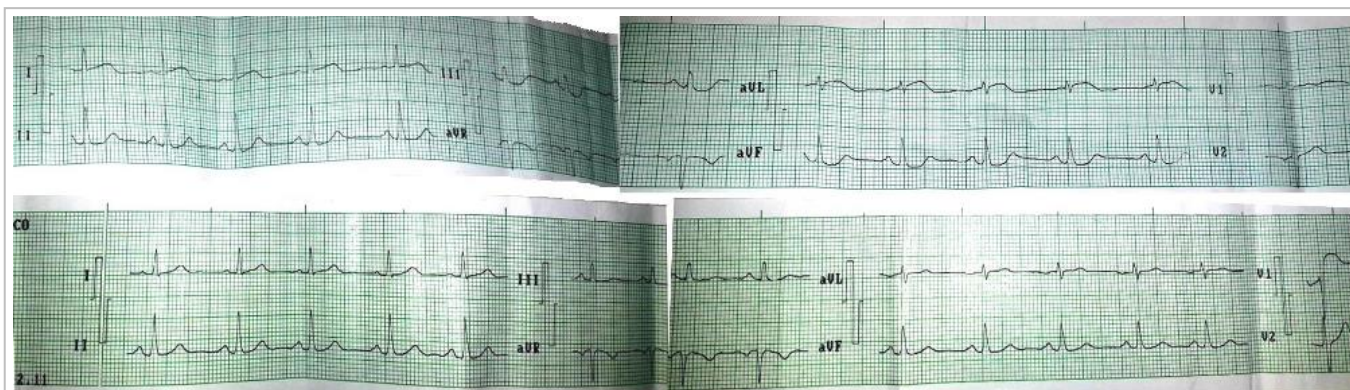


Figura 3. Caso 2. Fragmento electrocardiográfico donde se constatan las alteraciones del ST (panel superior) y su normalización 2 horas después (panel inferior).

Tabla 4. Seguimiento de la angina alérgica al egreso.

Casos	Ergometría	Holter	TAC coronario	Síntomas	
				3 meses	6 meses
Caso Nº 1	Negativa	Negativo	Normal	Asintomática	Asintomática
Caso Nº 2	Negativa	Negativo	Normal	Asintomático	Asintomático

Fuente: Registro de pacientes con Síndrome de Kounis. Departamento de Cardiología del Hospital Mártires del 9 de abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

DISCUSIÓN

Ante la inexistencia de registros específicos del síndrome de Kounis, a pesar de aparecer cada vez con mayor frecuencia informes de casos en la literatura, se decidió hacer una exhaustiva investigación causal de los SCA que ingresan en este centro, para intentar no pasar por alto la presencia de este síndrome en nuestra región.

El hecho de que no existan guías de tratamiento para esta afección, producto quizás de su reciente aprobación como entidad nosológica específica, nos motivó al seguimiento preciso de los pacientes para aportar nuestra experiencia en este sentido.

Uno de los puntos cruciales en cualquier enfermedad lo constituye el acertado diagnóstico, que se dificulta en este caso específico; pues no es frecuente asociar inexcusablemente la causa alérgica al SCA. La mayoría de los autores le confiere mayor importancia el cuadro clínico doloroso típico, aunque otros describen cuadros dolorosos atípicos, asociados a manifestaciones alérgicas, entre las que pueden incluirse urticaria, *rash* y broncoespasmo, que pueden producir hipotensión grave y alteración

del estado de alerta⁶. Los cambios electrocardiográficos más frecuentes coinciden con los encontrados en nuestra pequeña serie: elevación del segmento ST en cara anterior y menos frecuentemente posterior, aunque también se han informado infradesnivel del ST, cambios inespecíficos de la repolarización, arritmias e incluso ausencia de alteraciones electrocardiográficas^{6,7}.

Otros aspectos importantes a tener en cuenta para hacer el diagnóstico lo constituyen los complementarios habituales en un SCA, además de otros dirigidos a confirmar su causa alérgica: conteo de eosinófilos, inmunoglobulina E y contabilización de niveles séricos de triptasa e histamina.

El ecocardiograma constituye una herramienta importante de apoyo al diagnóstico pues la completa resolución de las alteraciones regionales de la contractibilidad halladas en el espacio de días o semanas constituye un signo de gran valor^{8,9}.

Aunque el síndrome de Kounis va ganando cada vez más relevancia en la literatura médica, no existe aún bibliografía acerca de su epidemiología; no obstante, la FDA (siglas en inglés de Administración de Alimentos y Fármacos) ha informado 262 casos de

hipersensibilidad a la implantación de un *stent* liberador de fármacos, de los cuales 17 han sido síndromes de Kounis y 4 de ellos fallecieron¹⁰. Hasta el momento en nuestra provincia no hemos encontrado ningún caso con estas características del llamado tipo III del síndrome.

Helbling *et al*¹¹, encontraron una incidencia de 0,02% en una población regional suiza de 940 mil habitantes en 3 años, mayor que el 0,001% de nuestra investigación que involucra una población aproximada de 140000 habitantes, pertenecientes a tres municipios de la región norte de la provincia de Villa Clara (Cuba).

Solo 2 de un total de 166 pacientes (1,2%) fueron diagnosticados con síndrome de Kounis en nuestra investigación, lo que refuerza la probable existencia –descrita por otros autores^{4-6,12}– de un sub-registro de dicha enfermedad en las estadísticas médicas realizadas habitualmente por los Servicios de Urgencias y de Cardiología. El estudio ARIAM¹², aunque no delimitó totalmente los ingresos como síndrome de Kounis, encontró un grupo de causas entre las que se hallaba la mencionada afección que representó un 4,6% de la muestra estudiada¹².

Al no existir guías de actuación en estos pacientes se ha seguido el consejo de expertos y el buen juicio de quien enfrenta al paciente, sobre todo basado en experiencias publicadas en casos aislados y pequeñas series. La mayoría coincide en que, además del tratamiento habitual del SCA, hay que añadir estrategias para suprimir la reacción alérgica, lo cual implica un riesgo adicional al existir fármacos de uso cotidiano para estos fines, como la adrenalina, que están contraindicados en el SCA no complicado, porque pueden agravar la isquemia e inducir vasoespasmo y arritmias¹²⁻¹⁴. En nuestra investigación no fue necesario utilizarla porque ninguno de los 2 pacientes presentó *shock* anafiláctico; pero, cuando existe, los expertos opinan que es necesario correr el riesgo porque es el tratamiento de elección de la anafilaxia^{13,14}.

Como segunda línea se acepta, por la mayoría de los autores, el uso de antihistamínicos H₁ y últimamente se prefiere combinar con los H₂, al ser más efectivos para eliminar la sintomatología alérgica. En el primer caso de esta investigación se utilizaron los anti H₁ y H₂, por la gravedad de la paciente, que respondió favorablemente y mejoró el cuadro clínico. Se plantea que la conjunción de ambos produce un incremento del control sintomático y constituyen el tratamiento de soporte de segunda línea tras la adrenalina^{13,15}; además, se han demostrado mejores

resultados con su administración conjunta que con el uso aislado de los H₁¹⁴.

También se han usado los esteroides, aunque en nuestro caso se ha preferido no hacerlo de forma continuada, por el riesgo de adelgazamiento de la pared ventricular y probables roturas o aneurismas cardíacos; a pesar de que muchos autores consideran poco contundentes estas afirmaciones¹⁴. Es conocido que en los casos de anafilaxia hay desplazamiento de volumen al intersticio, por lo que la reposición de líquido se impone, aunque siempre debe hacerse cuidadosamente para prevenir una disfunción ventricular aguda y el edema pulmonar que pudieran resultar de dicha conducta¹⁵.

En nuestra experiencia los estabilizadores de mastocitos se han mostrado efectivos para evitar recidivas de los síntomas alérgicos en estos pacientes, a pesar de la escasa evidencia de su efectividad en la literatura revisada¹⁶⁻¹⁸.

En cuanto al alivio del dolor, los nitratos por vía oral o endovenosa se han mostrado efectivos en la fase aguda¹⁹, aunque para evitar las recidivas y mejorar el perfil isquémico de los pacientes se ha preferido usar los inhibidores de los canales de calcio, actitud con la que coinciden algunos autores pues de esta forma se trata la base fisiopatológica de la angina alérgica que es el vasoespasmo coronario^{20,21}. Por esta misma razón no se han usado los betabloqueadores en los casos de esta investigación, pues pueden favorecer el espasmo al dejar la vasoconstricción mediada por la actividad alfa sin oposición por la ausencia de vasodilatación mediada por la actividad beta; además, estos fármacos dificultan la acción de la adrenalina en casos de anafilaxia²².

Por otra parte, el uso de aspirina en estos pacientes también se ha limitado en nuestro centro, ya que se ha descrito su asociación con reacciones alérgicas e incluso, por su mecanismo de acción, pudiera agravar una anafilaxia preexistente²⁰. En su lugar se ha elegido el clopidogrel, que es seguro y eficaz en estos pacientes^{14,23,24}.

La evolución de los pacientes ha sido satisfactoria durante un año de seguimiento, se han mantenido asintomáticos y sin recidivas con el tratamiento médico establecido; además, se les ha educado en la prevención de una nueva exposición al alérgeno que produjo el cuadro, aunque –según la literatura consultada– no son frecuentes las recidivas de estas crisis y la evolución es generalmente favorable, de ahí que sean raras las complicaciones graves y la muerte.

CONCLUSIONES

A pesar de que el síndrome de Kounis es una enfermedad recientemente descrita, es cada vez más diagnosticada y nos hace pensar seriamente en la posibilidad de un sub-registro, por lo cual se considera importante ahondar en el factor desencadenante de los síndromes coronarios agudos con el objetivo de identificar las causas alérgicas. A pesar de su aun baja prevalencia, es una enfermedad que precisa de un diagnóstico certero y un tratamiento específico para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45(2):121-8.
2. Kounis NG, Zavras GM. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94(7):1789.
3. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J.* 1950;40(6):945-7.
4. Pampín F, Rial Prado MJ, Vázquez Vigo R, González Guzmán LA. Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad: Síndrome de Kounis. *Galicia Clin.* 2014;75(1):31-2.
5. Kounis NG, Soufras GD. Coronary stent thrombosis: Beware of an allergic reaction and of Kounis syndrome. *Indian Heart J.* 2014;66(2):153-5.
6. 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.
7. Çeliker M, Tuncer M, Şekeralmaz A. A case with repeated recurrent acute coronary syndrome due to pseudoephedrine use: Kounis syndrome. *Case Rep Med [Internet].* 2014 [citado 31 Oct 2017]; 2014:742905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243469/pdf/CRIM2014-742905.pdf>
8. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(5):777-88.
9. 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.* 2016;34(2):140-4.
10. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, *et al.* Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: A review of available cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) Project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):175-81.
11. 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(2):285-90.
12. Latour-Pérez J, Cabello JB. Significado clínico del síndrome coronario agudo con elevación transitoria del segmento ST. *Med Intensiva.* 2011;35(5):267-9.
13. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):223-6.
14. Gómez Canosa MS, Castro Orjales MJ, Rodríguez Fariñas FJ, García Jiménez A, Gutiérrez Cortés JM. Tratamiento del síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2011;35(8):519-20.
15. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Fernández Rivas MM, Freijó Martín C, Guardia Martínez P, de la Hoz Caballer B, *et al.* Guía de actuación en anafilaxia. *Med Clin (Barc).* 2011;136(8):349-55.
16. Doğan V, Mert GÖ, Biteker FS, Mert KU, Biteker M. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;181:133-4.
17. Domínguez Franco AJ, Gómez Doblaz JJ, García Pinilla JM, Hernández García JM, Jiménez Navarro M, Alonso Briales JH, *et al.* Treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids. A case report. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):e51-3.
18. Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, *et al.* Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: Coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation? *Circ J.* 2004;68(1):17-22.
19. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-80.e1-42.
20. Villamil-Munévar PA, Sánchez-Solanilla LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(4):382-7.
21. Santos Monzón Y, Pérez González JA, Mata Cuevas A, Rivero Nóbrega Y, Roque Corzo JJ. Un caso de síndrome de Kounis en Sagua La Grande. *CorSalud [Internet].* 2014 [citado 31 Oct 2017]; 6(2):201-4. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/ar>

[ticle/view/170/391](#)

22. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(12):1125.e1-e64.
23. Felices-Abad F, Latour-Pérez J, Fuset-Cabanes MP, Ruano-Marco M, Cuñat-de la Hoz J, del Nogal-Sáez F, *et al.* Indicadores de calidad en el síndrome coronario agudo para el análisis del proceso asistencial pre e intrahospitalario. *Med Intensiva.* 2010;34(6):397-417.
24. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, *et al.* 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2009;120(22):2271-306.

Incidence of the allergic acute coronary syndrome at the Hospital Mártires del 9 de Abril of Sagua La Grande in 2015

Yamir Santos Monzón¹✉, MD; Álvaro T. González Marín², MD, MSc; Yaritza Allouis Morales³, MD; and Sady H. Gutiérrez Fernández³, MD

¹ Department of Cardiology. Hospital Mártires del 9 de Abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

² Department of Allergy. Hospital Pediátrico de Sancti Spíritus. Sancti Spíritus, Cuba.

³ Policlínico Comunitario Mario A. Pérez. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: November 10, 2017

Accepted: January 11, 2018

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

ACS: acute coronary syndrome

AMI: acute myocardial infarction

ECG: electrocardiogram

ABSTRACT

Introduction: The allergic angina, also known as Kounis syndrome, is a rarely diagnosed disease, although its accurate identification improves the prognosis of patients who suffer from it.

Objective: To characterize the profile of the disease in the environment of a municipal hospital.

Method: A descriptive and longitudinal study was conducted with 166 patients discharged with a diagnosis of acute coronary syndrome, at the Hospital Mártires del 9 de Abril of Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba, between January 1st and December 31st of 2015. The variables evaluated were: age, sex, form of presentation, causes, complications, evolution and mortality of these patients.

Results: The 42.8% of patients had acute myocardial infarction and the remaining 57.2%, unstable angina. The male sex (54.2%) predominated and only 2 of a total of 166 patients (1.2%) were diagnosed with Kounis syndrome, both with unstable angina. These 2 patients experienced elevated eosinophils and immunoglobulin E, no complications, the regional motility disorders of the left ventricular returned before a month and no coronary lesions were found.

Conclusions: The Kounis syndrome, despite its low prevalence (1.2% in this research), is a condition that requires an accurate diagnosis and a specific treatment to improve the prognosis of these patients.

Key words: Kounis syndrome, Allergic reaction, Acute coronary syndrome, Diagnosis

Incidencia del síndrome coronario agudo alérgico en el Hospital Mártires del 9 de Abril de Sagua La Grande en 2015

RESUMEN

Introducción: La angina alérgica, conocida también como síndrome de Kounis, es una enfermedad raramente diagnosticada, aunque su identificación certera mejora mucho el pronóstico de los pacientes que la padecen.

Objetivo: Caracterizar el perfil de la enfermedad en el entorno de un hospital municipal.

Método: Se realizó un estudio descriptivo y longitudinal con los 166 pacientes egresados con el diagnóstico de síndrome coronario agudo, en el Hospital Mártires

✉ Y Santos Monzón
Colón N° 172, Sagua la Grande
CP 52310, Villa Clara, Cuba.
E-mail address:
yamirms@infomed.sld.cu

del 9 de Abril de Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba, entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2015. Se evaluaron las variables edad, sexo, forma de presentación, causas, complicaciones, evolución y mortalidad de dichos pacientes.

Resultados: El 42,8% de los pacientes tuvieron infarto agudo de miocardio y el 57,2% restante, angina inestable. Predominó el sexo masculino (54,2%) y solo 2 de un total de 166 pacientes (1,2%) fueron diagnosticados de síndrome de Kounis, ambos con angina inestable. Estos 2 enfermos experimentaron elevación de eosinófilos e inmunoglobulina E, no presentaron complicaciones, los trastornos de la motilidad regional del ventrículo izquierdo regresaron antes del mes y no se constataron lesiones coronarias.

Conclusiones: El síndrome de Kounis, a pesar de su baja prevalencia (1,2% en esta investigación), es una enfermedad que precisa de un diagnóstico certero y un tratamiento específico para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Kounis, Reacción alérgica, Síndrome coronario agudo, Diagnóstico

INTRODUCTION

Allergic angina was described in 1991 in a paper published by Kuonis and Zavras where they called attention to a vasospasm caused by the release of histamine and allergic mediators, which was associated with manifestations of angina and could even reach acute myocardial infarction (AMI)^{1,2}. There was a precedent in this regard, when in 1950 Pfister *et al*³ published, in the American Heart Journal, the case of a patient with AMI caused by or associated with an allergic reaction to penicillin.

Although it is known that the release of inflammatory mediators during mast cell degranulation is the root cause of this disease; they are also released –to a lesser extent– in non-allergic coronary syndromes.

There are many potential triggers for Kounis syndrome. The most frequent described in recent literature are: hymenoptera stings, drugs, adverse environmental exposures and food, without

ruling out other less common causes of anaphylaxis. Current scientific literature describes three subtypes: type I, without coronary disease; type II, with coronary disease; and type III, in patients suffering from drug-eluting stent thrombosis⁴.

METHOD

A descriptive and longitudinal study was carried out with the 166 patients diagnosed with acute coronary syndrome (ACS) discharged from the *Hospital Mártires del 9 de Abril* in Sagua La Grande, Villa Clara,

Cuba, between January 1 and December 31, 2015.

The variables age, sex, presenting symptoms, causes, complications, outcome and mortality were assessed.

Only two cases were diagnosed as having an allergic cause during the study period, both with the diagnosis of unstable angina. During admission, absolute eosinophil count, immunoglobulin E, cardiac enzymes, electrocardiogram (ECG) and echocardiogram were performed to corroborate the diagnosis.

The cases diagnosed with Kounis syndrome were followed in the Department of Cardiology and stress test was performed at discharge (10-14 days) at three and six months after admission; a 24-day Holter ECG, and coronary angiography with a 128-slice Siemens Computed Tomography in the first three months. The patients were also followed-up and treated by Allergy specialists.

RESULTS

In 2015, a total of 166 patients with ACS diagnosis were admitted to this hospital, 71 (42.8%) received a diagnosis of AMI –13 of whom died– and 95 (57.2%) of unstable angina (**Table 1**). Male sex predominated (54.2%) and only 2 cases were diagnosed with Kounis syndrome or allergic angina, which represents 1.2% of the cases studied.

In this study, a thorough etiological search was carried out that included the presence of a demonstrated allergen prior to the event, eosinophil increase in the early stage, increased immunoglobulin E (**Table**

Table 1. Hospital admissions due to ischemic heart disease and deaths in the year studied.

Type	Admissions		Total	Deceased		Total
	Male	Female		Male	Female	
AMI	48 (67.6)	23 (32.4)	71 (42.8)	8 (61.5)	5 (38.5)	13 (100)
Unstable angina	42 (44.2)	53 (55.8)	95 (57.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	90 (54.2)	76 (45.8)	166 (100)	8 (61.5)	5 (38.5)	13 (100)

Source: Medical Records from the Hospital Mártires del 9 de Abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.
Data express n (%)
AMI, acute myocardial infarction.

Table 2. Cases of allergic angina and its main types on admission.

Cases	Age	Sex	Topography	Eosinophil count	Ig E	CPK-MB	Complications
Nº 1	38	Female	Anterior	↑ ↑ ↑	↑ ↑	↑	No
Nº 2	47	Male	High lateral	↑	↑ ↑	–	No

Source: Medical Records of patients with Kounis syndrome. Department of Cardiology, Hospital Mártires del 9 de Abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.
CPK-MB, creatine phosphokinase-MB fracción; Ig E, immunoglobulin E.

Table 3. Echocardiographic evolution of affected patients.

Echocardiogram	Admission	Discharge (10 days)	Discharge (30 days)
Case Nº 1	Important medial septal dyskinesia	Slight septomedial hypokinesia	No wall motion abnormalities
Case Nº 2	Light septal basal hypokinesia	No wall motion abnormalities	No wall motion abnormalities

Source: Medical Records of patients with Kounis syndrome. Department of Cardiology, Hospital Mártires del 9 de Abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

2), the search for acute allergy manifestations and the performance of echocardiograms on admission, discharge and monthly follow-up consultation (Table 3).

Patient 1

Of the two cases associated with allergic ACS, the first was a 38-year-old woman from the municipality of Rancho Veloz, with a history of atopy, who started with marked chest tightness, hypotension, diaphoresis, pruritus and the presence of wheals scattered all over the chest, abdomen and extremities after receiving a diclofenac sodium injection. Once in the

Emergency Department of the clinic, she was administered intravenous diphenhydramine (20mg) and hydrocortisone (100mg), and significant anterior wall ST segment elevation was found (Figure 1), so sublingual nitroglycerin was added (three tablets of 0.5 mg). As pain and some of the accompanying symptoms persisted she was referred to our center where she was admitted to the Intensive Care Unit and ECG normalization was achieved 4 hours later (Figure 2). A history of allergy to another non-steroidal anti-inflammatory drug (metamizole sodium [dipyrone]) was recorded, which caused her angina when ingested, which is why she stopped using it. Eosinophil counts in the peripheral blood were very high at that time, in addition to the general manifestations

of acute atopy previously described.

She was given intravenous infusion of nitrates, which resulted in relief of symptoms and improvement of angina, and H₁ and H₂ antihistamines were associated, which contributed to rapidly improve the remaining symptoms.

The patient remained in hospital for 7 days and then, given the improvement, it was decided to discharge her and include her in the protocol of patients with Kounis syndrome. A stress test was performed with negative results 14 days after the event; and later, a coronary angiography was coordinated, using a multislice computed tomography (Siemens, 128-slice) that showed normal coronary arteries. The 24-hour ECG was also negative. The patient was reevaluated at month three and six, remaining asymptomatic.

She was prescribed a verapamil 240 mg/day and clopidogrel 75 mg/day treatment to prevent vasospasm associated with a probable future cross-reaction. Follow-up was started by the Allergy Department, with environmental control measures, antihistamines and mast cell stabilizers.

It was concluded that she suffered a type I allergic angina.

Patient 2

The second case was a 47-year-old man (nursing graduate) from the Quemado de Güines municipality who started with a classic anginal pain after inhalation of gases from painting with a spray gun, accompanied by rash, itching, intense prickling and palpebral edema, which prompted him to present to the district clinic. He was administered nitroglycerin infusion which relieved the angina and decreased the ST alteration observed in the initial ECG (**Figure 3**), and also intravenously hydrocortisone (500 mg) and diphenhydramine (20 mg) which reduced the

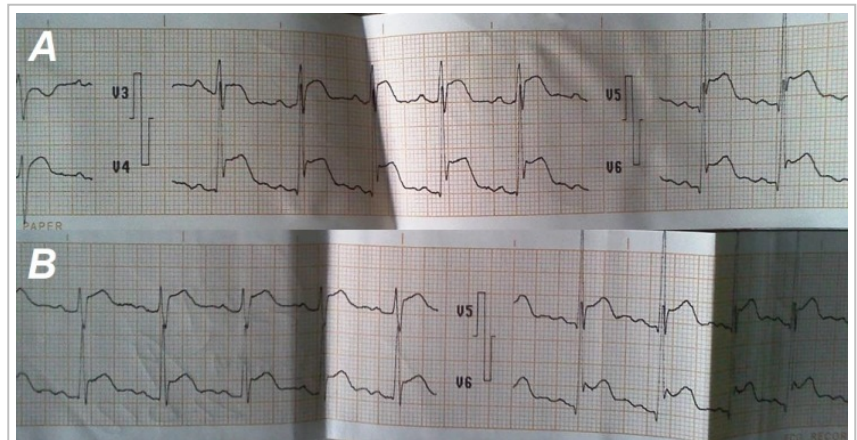


Figure 1. Case 1. Electrocardiographic imaging showing significant anterior wall ST elevation. **A.** First medical assistance, in the clinic. **B.** At hospital admission.

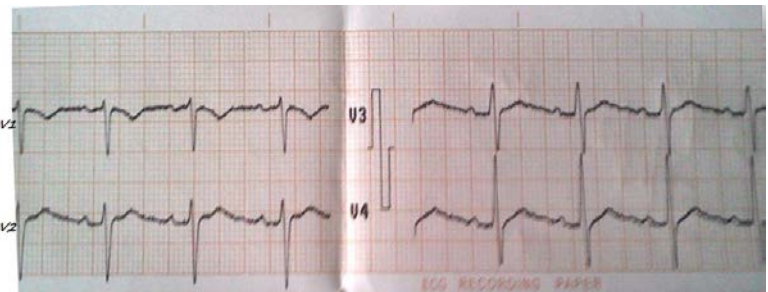


Figure 2. Case 1. Normalization of the electrocardiogram 4 hours after admission to the Intensive Care Unit.

symptoms. He was immediately transferred to our center.

The formal follow-up for cases with probable diagnosis of Kounis syndrome was carried out. As his cardiovascular symptoms were of shorter duration, he underwent a stress test at discharge, Holter and coronary angiography with the same computed tomography of the first patient (Siemens, 128-slice). The absence of coronary artery disease was demonstrated, so the patient was also diagnosed as a type I Kounis syndrome.

The Department of Allergy was consulted, and H₁ antihistamines and mast cell stabilizers were associated with verapamil 240 mg/day and clopidogrel 75 mg/day prescribed on admission to the hospital.

In controls carried out in the outpatient setting at three, six and twelve months, both patients reported no symptoms and normal tests results (**Table 4**).

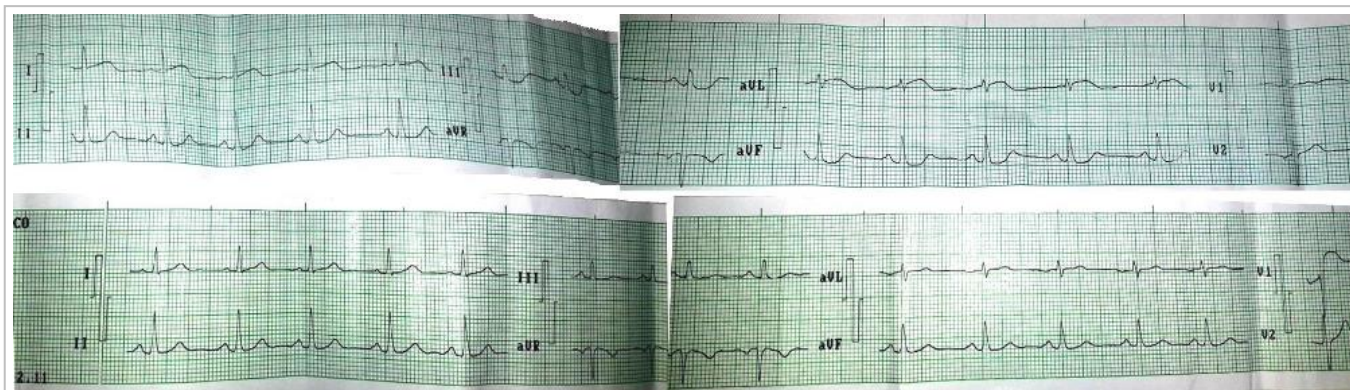


Figure 3. Case 2. Electrocardiographic imaging showing ST alterations (upper panel) and its normalization 2 hours later (lower panel).

Table 4. Seguimiento de la angina alérgica al egreso.

Cases	Stress test	Holter	Coronary CT	Symptoms	
				3 months	6 months
Caso Nº 1	Negative	Negative	Normal	Asymptomatic	Asymptomatic
Caso Nº 2	Negative	Negative	Normal	Asymptomatic	Asymptomatic

Source: Medical Records of patients with Kounis syndrome. Department of Cardiology, Hospital Mártires del 9 de Abril. Sagua La Grande, Villa Clara, Cuba.

DISCUSSION

There is a lack of specific records of Kounis syndrome despite more and more frequent cases reported in the literature. Hence, we decided to conduct an exhaustive causal investigation of every ACS admitted in this center as we know the presence of this syndrome in our region.

The fact that there are no treatment guidelines for this condition, perhaps due to its recent approval as a specific nosological entity, motivated us to thoroughly follow-up patients in order to share our experiences.

One of the main issues in any disease is accurate diagnosis, which is difficult in this specific case as it is not frequent to unjustifiably associate the allergic cause to ACS. Most authors give greater importance to the typical clinical picture of pain. Although others describe atypical pain associated with allergic manifestations that may include urticaria, rash and bronchospasm, which can produce severe hypotension and altered alertness⁶. The most frequent electrocardiographic changes coincide with those found

in our small series: anterior wall ST segment elevation (less frequent in the posterior wall), although ST segment depression, nonspecific changes in repolarization, arrhythmias and even absence of electrocardiographic alterations have also been reported^{6,7}.

Other important aspects to consider for diagnosis are the routine ACS tests, as well as others aimed at confirming its allergic cause: eosinophil count, immunoglobulin E and count of serum tryptase and histamine levels.

The echocardiogram is an important tool to support the diagnosis since the complete resolution of regional alterations in contractility found in the course of days or weeks is a highly valuable sign^{8,9}.

Although the Kounis syndrome is gaining relevance in the medical literature, there is still no bibliography about its epidemiology; however, the FDA (Food and Drug Administration) has reported 262 cases of hypersensitivity to drug-eluting stent implantation. Seventeen of them have been Kounis syndromes and four of them died¹⁰.

At this time, we have not found any case in our province with the characteristics of the so-called

type III syndrome.

Helbling *et al*¹¹, found an incidence of 0.02% in a Swiss regional population of 940 thousand inhabitants in 3 years, higher than the 0.001% of our research that involves an estimated population of 140000 inhabitants from three towns of the northern region in the province of Villa Clara (Cuba).

Only 2 from 166 patients (1.2%) were diagnosed with Kounis syndrome in our investigation. This reinforces the probable existence –described by other authors^{4,6,12}– of a sub-registry of this disease in the medical statistics usually performed by the Emergency and Cardiology Departments. The ARIAM study¹², although did not entirely define admissions as Kounis syndrome, found a group of causes among which was the aforementioned condition, which represented 4.6% of the sample studied¹².

As there are no treatment guidelines for these patients, we followed the experts' advice and the expertise of the staff who assisted the patient. Mostly based on published experiences in isolated cases and small series. Most agree that, besides the usual treatment for ACS, strategies must be added to suppress the allergic reaction. This implies an additional risk because there are daily-use drugs for these purposes, such as adrenaline, which are contraindicated in uncomplicated ACS, because they may aggravate ischemia and induce vasospasm and arrhythmias¹²⁻¹⁴. We did not use it in our investigation since none of the two patients presented anaphylactic shock. However, when present, experts think it is necessary to take risks as it is the treatment of choice for anaphylaxis^{13,14}.

Most authors consider the use of H₁ antihistamines as a second-line therapy. Lately, it is preferred to combine it with H₂ as it is more effective to eliminate allergic symptoms. In the first case of this investigation, anti H₁ and H₂ were used, due to the severity of symptoms. The patient responded favorably and the clinical picture improved. It has been suggested that their combination produces an increase in symptomatic control and constitutes the second-line treatment after adrenaline^{13,15}. Moreover, their joint administration has proved to be more effective than the isolated use of H₁¹⁴.

Steroids have also been implemented. Although it was decided not to do it constantly in our case due to the risk of ventricular wall thinning and probable rupture, and cardiac aneurysms; despite the fact that many authors consider these claims to be inconclusive¹⁴. It is known that in cases of anaphylaxis oc-

curs a volume displacement to the interstitium, so fluid replacement is required. It must always be done carefully to prevent acute ventricular dysfunction and pulmonary edema as a result of such processes¹⁵.

In our experience, mast cell stabilizers have proved to be effective in preventing relapses of allergic symptoms in these patients, despite the limited evidence of their effectiveness in the review of the literature¹⁶⁻¹⁸.

Regarding pain relief, nitrates orally or intravenously have been shown to be effective in the acute phase¹⁹, although to avoid relapses and improve the ischemic profile of patients, it has been preferred to use calcium channel blockers. A procedure that some authors agree with, because this way the coronary vasospasm, which is the pathophysiological basis of the allergic angina, can be treated^{20,21}. For this same reason beta-blockers have not been used in the cases of our research, since they can favor spasm by leaving vasoconstriction mediated by alpha activity unopposed by the absence of vasodilation mediated by beta activity. Besides, these drugs hinder the action of adrenaline in cases of anaphylaxis²².

On the other hand, the use of aspirin in these patients has also been limited in our center, since its association with allergic reactions has been described. Aspirin, due to its mechanism of action, may even aggravate a pre-existing anaphylaxis²⁰. Instead, clopidogrel has been chosen, which is safe and effective in these patients^{14,23,24}.

The patients have remained asymptomatic and with no recurrence with the established medical treatment after one-year follow-up, with a favorable outcome. Furthermore, they have been instructed to prevent exposure to the causative allergen, although –according to the literature consulted– recurrence of events is infrequent and with favorable outcome. Hence, serious complications and death are rare.

CONCLUSIONS

Although recently described, the Kounis syndrome is being increasingly diagnosed, so the possibility of a sub-registration should be considered. That is why it is important to delve into the trigger of acute coronary syndromes to identify the allergic causes. De

spite its still low prevalence, Kounis syndrome requires an accurate diagnosis and a specific treatment to improve the prognosis of these patients.

REFERENCES

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991;45(2):121-8.
2. Kounis NG, Zavras GM. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation.* 1996;94(7):1789.
3. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J.* 1950;40(6):945-7.
4. Pampín F, Rial Prado MJ, Vázquez Vigo R, González Guzmán LA. Síndrome coronario agudo por hipersensibilidad: Síndrome de Kounis. *Galicia Clin.* 2014;75(1):31-2.
5. Kounis NG, Soufras GD. Coronary stent thrombosis: Beware of an allergic reaction and of Kounis syndrome. *Indian Heart J.* 2014;66(2):153-5.
6. 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.
7. Çeliker M, Tuncer M, Şekeralmaz A. A case with repeated recurrent acute coronary syndrome due to pseudoephedrine use: Kounis syndrome. *Case Rep Med [Internet].* 2014 [citado 31 Oct 2017]; 2014:742905. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4243469/pdf/CRIM2014-742905.pdf>
8. Biteker M. Current understanding of Kounis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010;6(5):777-88.
9. 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.* 2016;34(2):140-4.
10. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, Hoffman JM, Samore MH, Alvarez J, *et al.* Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: A review of available cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) Project. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):175-81.
11. Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ. In-
cidence 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(2):285-90.
12. Latour-Pérez J, Cabello JB. Significado clínico del síndrome coronario agudo con elevación transitoria del segmento ST. *Med Intensiva.* 2011;35(5):267-9.
13. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010;143(3):223-6.
14. Gómez Canosa MS, Castro Orjales MJ, Rodríguez Fariñas FJ, García Jiménez A, Gutiérrez Cortés JM. Tratamiento del síndrome de Kounis. *Med Intensiva.* 2011;35(8):519-20.
15. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Fernández Rivas MM, Freijó Martín C, Guardia Martínez P, de la Hoz Caballer B, *et al.* Guía de actuación en anafilaxia. *Med Clin (Barc).* 2011;136(8):349-55.
16. Doğan V, Mert GÖ, Biteker FS, Mert KU, Biteker M. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;181:133-4.
17. Domínguez Franco AJ, Gómez Doblas JJ, García Pinilla JM, Hernández García JM, Jiménez Navarro M, Alonso Briales JH, *et al.* Treatment of refractory vasoospastic angina with corticosteroids. A case report. *Int J Cardiol.* 2007;118(2):e51-3.
18. Takagi S, Goto Y, Hirose E, Terashima M, Sakuragi S, Suzuki S, *et al.* Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: Coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation? *Circ J.* 2004;68(1):17-22.
19. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, *et al.* The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477-80.e1-42.
20. Villamil-Munévar PA, Sánchez-Solanilla LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(4):382-7.
21. Santos Monzón Y, Pérez González JA, Mata Cuevas A, Rivero Nóbrega Y, Roque Corzo JJ. Un caso de síndrome de Kounis en Sagua La Grande. *CorSalud [Internet].* 2014 [citado 31 Oct 2017]; 6(2):201-4. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/170/391>
22. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento

- ST. Rev Esp Cardiol. 2015;68(12):1125.e1-e64.
23. Felices-Abad F, Latour-Pérez J, Fuset-Cabanes MP, Ruano-Marco M, Cuñat-de la Hoz J, del Nogal-Sáez F, *et al.* Indicadores de calidad en el síndrome coronario agudo para el análisis del proceso asistencial pre e intrahospitalario. Med Intensiva. 2010;34(6):397-417.
24. Kushner FG, Hand M, Smith SC, King SB, Anderson JL, Antman EM, *et al.* 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2009;120(22):2271-306.