

CASO CLÍNICO

MUERTE SÚBITA CARDÍACA POR SÍNDROME DE KOUNIS TIPO II

SUDDEN CARDIAC DEATH DUE TO KOUNIS SYNDROME TYPE II

Garamendi PM¹; Martínez de Mandojana AM²; Mendoza J³; Barrero F⁴; Galisteo L⁴; Barquero M¹; Camacho R¹; Núñez S¹; Manovel A⁵; Vázquez I⁶

1. Médico forense. Servicio de Patología Forense. Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Huelva.
2. Médico especialista en Anatomía Patológica. Servicio de Histopatología. Delegación de Sevilla del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses.
3. FEA en Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.
4. FEA en Análisis Clínicos. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.
5. FEA en Cardiología. Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.
6. Jefe de Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Enviado: 18.01.25 | Revisado: 12.02.25 | Aceptado: 14.03.25

DOI: 10.59457/cmef.2025.28.02.cc01
Cuad Med Forense. 2025; 28(2):9-16

Resumen

Se presenta un caso de muerte súbita en un adulto de edad media consecutivo a una inyección intramuscular de metamizol y diclofenaco e ingesta oral de tramadol. Las características del curso clínico y parte de los hallazgos de autopsia sugieren la existencia de una posible reacción alérgica. El estudio bioquímico parece confirmar esta hipótesis. El estudio histopatológico del corazón permite identificar la presencia de una erosión de placa, reacción inflamatoria y depósito de fibrina. Todo ello sugiere el posible diagnóstico de enfermedad de Kounis tipo II como causa de la muerte.

Abstract

We present a case of sudden death in a middle-aged adult following an intramuscular injection of metamizole and diclofenac and oral ingestion of tramadol. The characteristics of the clinical course and some of the autopsy findings suggest the existence of a possible allergic reaction. The biochemical study confirms this hypothesis. The histopathological study of the heart allows identifying the presence of plaque erosion, inflammatory reaction and fibrin deposit. All this suggests the possible diagnosis of Kounis disease type II as the cause of death.

Palabras clave:

Muerte súbita cardíaca;
Trombosis coronaria;
Reacción anafiláctica;
Metamizol;
Síndrome de Kounis.

Key words:

Sudden cardiac death;
Coronary thrombosis;
Anaphylactic reaction;
Metamizole;
Kounis syndrome.

Correspondencia:

Pedro Manuel Garamendi González

Médico Forense

Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses de Huelva

Servicio de Patología Forense.

E-mail: imanolgaramendi@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Kounis es una forma de evento coronario agudo que sucede en el contexto de una reacción alérgica o de hipersensibilidad que fue descrito por primera vez por Kounis y Zavras en 1991 (1). Inicialmente considerada una entidad clínica rara e infrecuente, con el paso de los años se ha podido evidenciar su importancia al ser descrito de forma cada vez más frecuente en la práctica médica (2). Las manifestaciones clínicas del paciente pueden sugerir al cardiólogo el posible diagnóstico diferencial de este síndrome que obliga al abordaje terapéutico no solo del evento coronario agudo sino de las manifestaciones de hipersensibilidad con el fin de detener la cascada de reacciones bioquímicas que subyacen tras dicho evento coronario.

En el contexto médico forense esta entidad clínica ha sido descrita de forma ocasional. No obstante, las escasas referencias como causa de muerte de esta entidad posiblemente enmascaran una frecuencia real mayor de la reseñada (3). En la práctica médico forense se han propuesto protocolos de actuación para el estudio sistemático de las muertes por anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad (4). Sin embargo, en estos casos de muerte súbita solo una encuesta de testigos detallada puede revelar datos que sugieran el posible diagnóstico de reacción anafiláctica y ayudar al médico forense a dirigir la investigación necrópsica en esta línea. Por otra parte, la errática disponibilidad de estudios bioquímicos postmortem en los servicios de patología forense posiblemente impiden evidenciar con más frecuencia este diagnóstico como causa de muerte súbita en el contexto forense.

Se presenta un caso de posible síndrome de Kounis tipo II en el que se pudo disponer de resultados de una encuesta de testigos que permitió establecer la sospecha clínica inicial así como de estudios complementarios histopatológicos, toxicológicos y bioquímicos que permitieron apoyar los hallazgos de la autopsia médico forense.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Varón de 59 años de edad de profesión patrón de barco con antecedentes personales de enfisema pulmonar, poliartralgias y glositis migratoria.

Presentó años antes un cuadro aislado de urticaria autolimitado del que se desconoció precipitante, careciendo de otros antecedentes médicos previos de atopia o reacciones alérgicas. Tras un cuadro de lumbalgia persistente acude a su centro de salud donde se refiere inicialmente inyección intramuscular de metamizol, aunque tras la autopsia se confirma documentalmente que se administró una dosis intramuscular combinada de metamizol y diclofenaco y se le pautó tramadol oral. Tras cinco a diez minutos desde su salida del centro de salud y en torno a sesenta minutos desde la inyección y mientras iba conduciendo sufre un episodio brusco de prurito generalizado, vómitos y disnea seguido de pérdida de conciencia brusca. Es atendido por su acompañante y por el equipo de emergencias quienes tras realizar reanimación cardiopulmonar avanzada sin éxito confirman el fallecimiento y notifican los hechos al juzgado de guardia.

Durante la autopsia médico forense y el estudio histopatológico posterior destacan como hallazgos más relevantes la presencia de edema pulmonar y alveolar (imagen 1), ausencia de infiltrado inflamatorio en vías respiratorias (imagen 2), esteatosis hepática leve, nefroangioesclerosis leve y arterioesclerosis coronaria. En la coronaria derecha se identifica una zona de erosión de placa de ateroma con depósito de fibrina mural (imagen 3).

El estudio toxicológico identifica la presencia de metabolitos de metamizol y de diclofenaco, así como tramadol en concentraciones terapéuticas. Se solicita estudio bioquímico al hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva según protocolo consensuado para el estudio de muerte por anafilaxia para metamizol, dado que la presencia de diclofenaco y tramadol solo pudo ser conocida tras la recepción del resultado del estudio toxicológico. En las muestras de suero remitidas se identifican:

- Anticuerpos IgE específicos q06 Metamizol: valor inferior a 0,10 kU/L
- Triptasa: valor superior a 200 ug/L (valor de referencia 0,0-11,0)

DISCUSIÓN

El primer caso conocido de infarto agudo de miocardio asociado con urticaria fue descrito en 1950 en un varón de 49 años tras una inyección de peni-

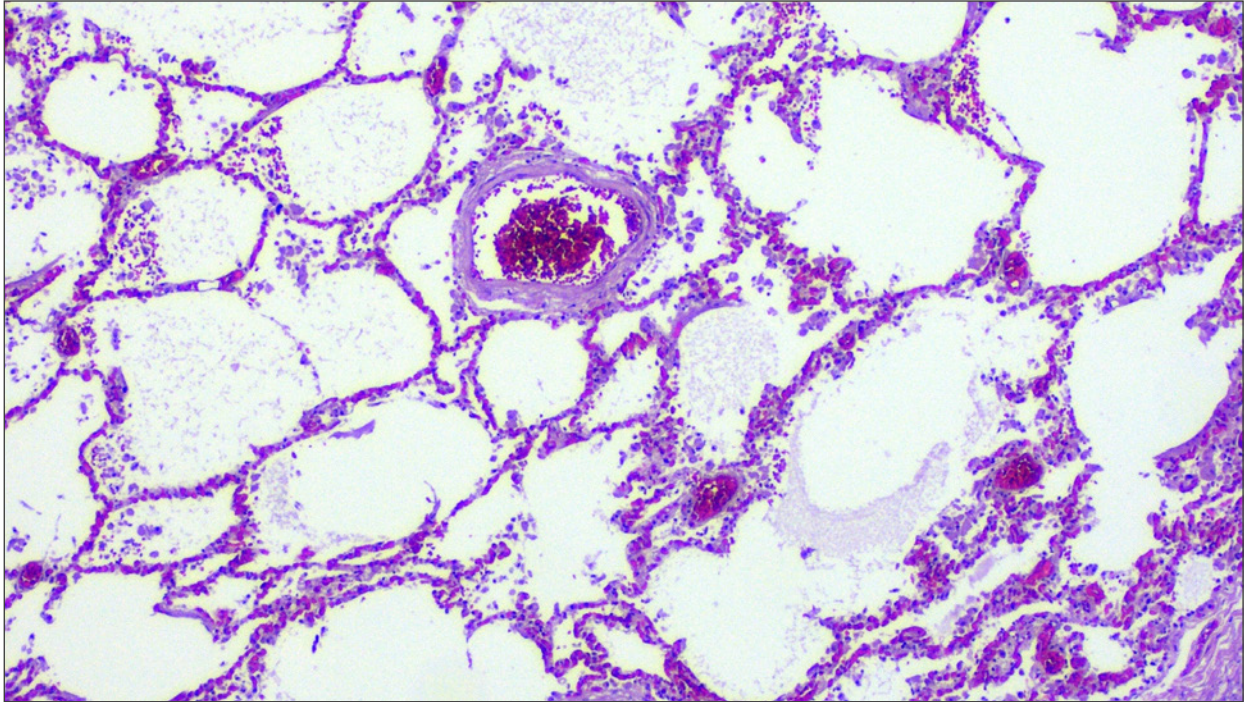


Imagen 1. Edema pulmonar y alveolar que se observa de forma focal. Tinción H/E 4x

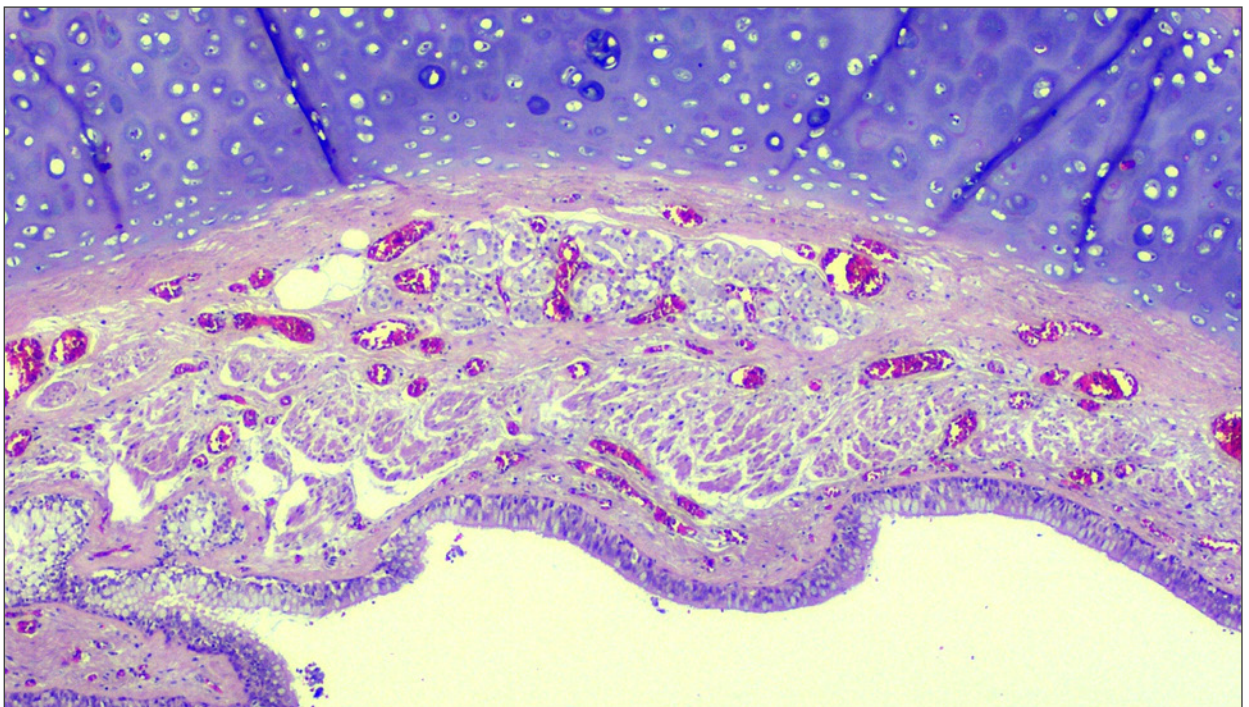


Imagen 2. Pared bronquial sin signos de infiltrado inflamatorio. Tinción H/E 4x

cilina. Sin embargo, no fue hasta 1991 que Kounis y Zavras describieron y razonaron el mecanismo fisiopatológico asociado con el llamado síndrome

de angina alérgica como una forma de espasmo coronario y actualmente identificado con el nombre de síndrome de Kounis tipo I (2).

MSC POR SÍNDROME DE KOUNIS

Garamendi PM, *et al.*

Cuad Med Forense. 2025; 28(2):9-16

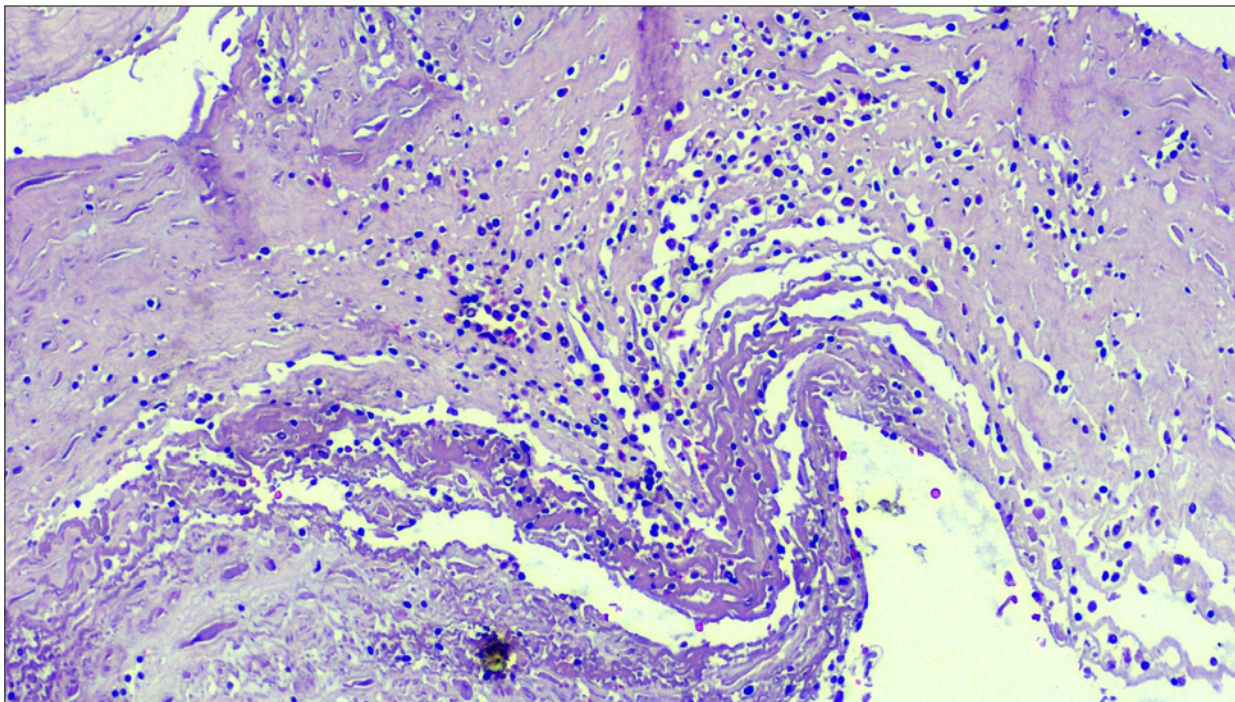


Imagen 3. Erosión de placa de ateroma con infiltrado inflamatorio agudo en coronaria derecha. Tinción H/E 10x

Más tarde, en 1995 Kovanen *et al* estudiaron arterias coronarias de 20 pacientes que habían sufrido algún tipo de enfermedad alérgica falleciendo y observaron que el grado de degranulación celular de los mastocitos era superior en las zonas donde se había producido la ruptura o erosión de la placa (5). En 2009 Biteker *et al* describe por primera vez en niños el infarto agudo de miocardio alérgico (6) y en 2015 Lippi *et al* descubren que los pacientes ingresados por reacciones de anafilaxia y angioedema, urticaria o ambas presentaban niveles elevados de troponina I, sugiriendo que el corazón y en particular las arterias coronarias podrían ser una diana primaria para las lesiones provocadas por las reacciones de anafilaxia e hipersensibilidad (7)

El síndrome de Kounis se desarrolla a través de una compleja interacción fisiopatológica entre los mediadores alérgicos y las estructuras del corazón, lo que resulta en un cuadro clínico con signos de isquemia miocárdica. Los mecanismos fisiopatológicos pueden ser inmunológicos (dependientes de IgE e independientes de IgE), no inmunológicos o idiopáticos. La forma más común es una reacción alérgica mediada por IgE que incluye a mastocitos y basófilos. En las formas no mediadas por IgE, anafilactoides,

se produce una reacción compleja basada en complejos inmunes IgG e IgM. En las formas no inmunológicas se produce una activación y degranulación directa de mastocitos y basófilos. En las formas idiopáticas se desconoce cual es el factor desencadenante de la reacción (8).

Los factores clave en todos los casos como mediadores del daño cardíaco serían la liberación de mediadores inflamatorios, como histamina, leucotrienos, prostaglandinas o citoquinas, con efectos directos sobre el sistema cardiovascular. Se produce también una activación de las plaquetas y de la coagulación lo que favorece la formación de trombos dentro de las arterias coronarias pudiendo causar o agravar una posible obstrucción coronaria por vasoespasmo o rotura de placa.

El síndrome de Kounis puede afectar a todas las arterias coronarias, aunque con mayor frecuencia a la coronaria izquierda y sus ramas frente a la derecha. En algunos casos, el síndrome de Kounis puede afectar las arterias coronarias pequeñas (microvasculares). Este fenómeno es especialmente relevante en pacientes con una predisposición a reacciones alérgicas, ya que el espasmo de las arterias pequeñas puede ser más difícil de detectar y tratar.

La incidencia exacta de esta entidad clínica es desconocida dado que en muchas ocasiones posiblemente pasa desapercibida a los clínicos al no ser sospechada y no realizarse, por tanto, las pruebas necesarias para su diagnóstico. En algunas series se ha sugerido que puede afectar a 19,4 de cada 100.000 ingresos hospitalarios y al 3,4% de los ingresos hospitalarios de pacientes alérgicos. Afecta a todos los grupos de edad, raciales y de origen geográfico, aunque parece ser más frecuente en varones entre 40 y 70 años de edad. Son factores de riesgo la existencia de reacciones de alergia previas, tabaquismo, hipertensión, diabetes e hiperlipidemia (9). Los desencadenantes más habituales parecen ser la toma de antibióticos y las picaduras de insectos, aunque se han descrito casos asociados con antiinflamatorios no esteroideos, como diclofenaco (10) o metamizol (11), soluciones con fluoresceína (12), remedios de medicina tradicional china (9) o alimentos e incluso anafilaxia inducida por el ejercicio (2). (ver TABLA 1) El síndrome de Kounis se puede presentar bajo tres formas y dos subtipos (8):

- Tipo I: vasoespamo coronario sobre arterias sin placas de ateroma o estenosis
- Tipo II: reacción sobre arterias coronarias arterioescleróticas en las que puede producirse erosión o rotura de placa con trombosis asociada y/o vasoespasmo
- Tipo III: en pacientes con stent coronario en los que se detecta aumento de la presencia de mastocitos y eosinófilos en la zona de stent y que puede presentarse bajo la forma de dos subtipos:
 - Subtipo IIIa: trombosis del stent
 - Subtipo IIIb: reestenosis del stent

En las autopsias por muertes debidas a anafilaxia, los cambios histopatológicos más significativos, pero no patognomónicos, son edema del tracto respiratorio superior con infiltrado en lámina propia por eosinófilos asociados e infiltrados inflamatorios en las arterias coronarias afectadas. Debemos tener en cuenta que en presencia de historia clínica típica la ausencia de hallazgos macroscópicos postmortem o de algunos microscópicos no excluirían el diagnóstico de anafilaxia (4).

Desde el punto de vista bioquímico, existen algunos biomarcadores que se asocian con las respuestas alérgicas que ocurren en el síndrome de Kounis:

1. Triptasa: Triptasa es una enzima liberada principalmente por los mastocitos durante las reacciones alérgicas que se halla elevada en el síndrome de Kounis y en las reacciones alérgicas. Se empieza a producir hacia los 15 minutos desde el inicio del cuadro clínico y alcanza su valor máximo en 60-90 minutos y regresa a sus valores normales tras 6-10 horas. Para su estudio se recomienda que la muestra se congele a -20°C (4).
2. Quimasa: Al igual que la triptasa, es una proteína estable en suero y sus valores no se ven afectados por congelaciones/ descongelaciones repetidas. No obstante, presenta el inconveniente de que sus valores pueden estar aumentados en infarto agudo de miocardio y en cirrosis hepática.
3. IgE: La inmunoglobulina E (IgE) es una molécula clave en las reacciones alérgicas, ya que media la activación de los mastocitos y basófilos en respuesta a un alérgeno. La determinación de IgE es una prueba muy específica para el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad, pero no muy sensible. Por ello, algunos autores plantean sus limitaciones como parámetro indicador de muerte por anafilaxia (4, 15).
4. Histamina: La histamina es otro mediador inflamatorio liberado por los mastocitos y los basófilos durante las reacciones alérgicas que puede hallarse elevado en el síndrome de Kounis. Es un marcador con una vida media plasmática corta y se elimina en menos de 2 h. Aunque en clínica es un marcador útil, dada su labilidad y dificultad de análisis en muestras postmortem que exigen congelación inmediata a -80°C tras su obtención, no se considera un marcador de elección para el estudio postmortem de anafilaxia (4).

A la vista de ello, el marcador bioquímico más rentable para el estudio postmortem sería la triptasa. Las principales causas de elevación de este enzima, además de las reacciones alérgicas graves, serían mastocitosis, reacciones inflamatorias asociadas con shock o sepsis, procesos neoplásicos como leucemias o linfomas,

Tabla 1. Factores relacionados como desencadenantes de síndrome de Kounis, 2016 (2)

Fármacos	Enfermedades	Alimentos	Factores ambientales
- Analgésicos (aspirina, dipirona)	- angioedema	- actinidia chinensis (kiwi amarillo)	- cortar hierba
- Antiestésicos (etumidato, isoflurane, midazolam, propofol, remifentanyl, rocuronip, succinylcolina, suxametonio, trimetafan)	- anisakiasis - asma bronquial	- comida enlatada (atún) - pescados	- picaduras de himenópteros - picaduras de medusas
- Antibióticos (ampicilina, ampicilina/sulfactam, amoxicilina, amikacina, cefazolina, cefoxitina, cerufoxima, cefadina, cinoxacino, lincomicina, penicilina, sulbactam/cefoperazona, piperacilina/tazobactam, trimetoprimulfametoxazol, sulperazona, vancomicina)	- síndrome de Churg-Strauss	- frutas	- contacto con látex
- Anticoagulantes (heparina, lepirudin)	- anafilaxia inducida por ejercicio	- hongos (coprinopsis atramentaria)	- alergia al mijo
- Anti-neoplásicos (5-fluorouracilo, capecitabina, carboplatino, denileukin, interferon, paclitaxel, vinca alcaloides)	- alergia alimentaria	- mariscos	- hiedra venenosa
- Medios de contraste (lohexona, loxagato, diatrizoato de meglumine, indigotindisulfonato sódico)	- fiebre del heno	- vegetales	- picadura de escorpión
- Glucocorticoides (betamethasona, hydrocortisona)	- anafilaxia idiopática	- ensalada de tomate	- veneno de serpiente
- Drgas antiinflamatorias no esteroideas (alclufenaco, diclofenaco, naproxen, metamizol)	- stent intracoronarios		- contacto con metales
- Inhibidoras de la bomba de protones(lansoprazol)	- mastocitosis		
- Desinfectantes cutáneos (chlorhexidina, povidona)	- nicotina		
- Trombolíticos (estreptoquinasa, activador del plasminógeno tisular, uroquinasa)	- escombroidosis		
- Otros (alopurinol, bupropion, clopidogrel, dextran, enalapril, esmolol, fructose, gelofusin, insulín, iodine, hierro, losartan, protamina,antitoxina tetánica, glafenina, mesalamina, Morfina, tramadol)	- enfermedad del suero		
	- prurito cutáneo		
	- stents (metal simple o con liberación de fármacos)		

traumas físicos severos, fracaso multiorgánico o enfermedades cardíacas. Se han observado también elevaciones de la triptasa en casos de sobredosis de heroína.

En un estudio de 2007, se observó que en muertes no debidas a anafilaxia los niveles máximo de triptasa fueron de 57 ug/L en sangre femoral. Las muertes debidas a anafilaxia tuvieron niveles superiores a 72 ug/L, salvo en un caso de fallecimiento de un varón de 81 años de edad (16). En otro estudio posterior de 2014 se destacó el hecho de que en muertes súbitas de posible origen cardíaco se podrían observar elevaciones de los niveles de triptasa en ausencia de reacciones alérgicas. En los grupos de fallecidos que presentaron leve arterioesclerosis o severa sin infarto agudo de miocardio los niveles máximos observados fueron de 65 ug/L. En el grupo de muertes súbitas asociadas con infarto agudo de miocardio confirmado los valores máximos fueron de 51 ug/L. En los casos de muerte por anafilaxia confirmada, sin embargo, los valores mínimos fueron de 146 ug/L y los máximos de 979 ug/L con una mediana de 176 ug/L (17).

Se ha podido comprobar que los valores de triptasa pueden aumentar a medida que aumenta el periodo postmortal. En algunos estudios en los que se registraron los niveles de triptasa de forma secuencial a las dos horas, al cabo de un día y al segundo día tras la muerte se pudo observar un aumento de los niveles de triptasa al segundo día de entre 6,6 y 8,8 ug/L. Más allá del tercer día postmortem, sin embargo, se ha podido comprobar que los niveles de triptasa en suero descienden. Se ha postulado también la posible existencia de aumento de los niveles de triptasa sérica tras maniobras de reanimación cardiopulmonar y desfibrilación ventricular, pero los pocos estudios realizados en este sentido no han permitido comprobar tal aumento en los casos analizados (18).

En el caso que se presenta, nos hallamos ante un cuadro de posible reacción alérgica a metamizol, diclofenaco o tramadol con afectación coronaria en un paciente sin antecedentes claros de reacciones anafilácticas previas o atopía. La historia clínica fue altamente sugestiva de una reacción anafiláctica y el estudio bioquímico, con valores de triptasa superiores a 150 ug/L, confirmó esta sospecha clínica. En el estudio anatómico se apreció la presencia de una

rotura de placa y trombosis coronaria sin claros signos de infiltrado eosinofílico o de mastocitos. La afectación coronaria corresponde con una rotura de placa de ateroma y depósito de fibrina mural sin datos claros de oclusión vascular completa pero con la posible existencia de vasoespasmo, de acuerdo con las manifestaciones clínicas. Estas características morfológicas exceden el puro vasoespasmo sobre arterias sin otras lesiones asociadas, características del tipo I, y por tanto podrían ser englobadas en el contexto de un síndrome de Kounis tipo II. Si bien en artículos previos fueron los hallazgos histológicos los parámetros principales que sugirieron la existencia de un síndrome de Kounis (3), en el caso que se presenta fueron los hallazgos clínicos y bioquímicos los más relevantes para sugerir la posibilidad de que la causa de la muerte pudiese haberse debido a un síndrome de Kounis de tipo II.

CONCLUSIONES

El síndrome de Kounis tipo II, al igual que la mayoría de entidades clínicas asociadas con reacciones anafilácticas letales, conforman un grupo de patologías posiblemente infradiagnosticadas en el contexto médico forense.

La disponibilidad de una correcta encuesta previa a la autopsia, un estudio histopatológico completo y la posibilidad de practicar estudios bioquímicos orientados al análisis de sustancias relacionadas con reacciones anafilácticas pueden ayudar a identificar correctamente estas entidades nosológicas letales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* 1991;45:121-8.
2. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(10): 1545-1559
3. Molina P, Presentación C, Beltrán P, Zorio E. Síndrome de Kounis: una posibilidad a tener en cuenta como causa de muerte súbita cardíaca. *Cuad Med Forense*.2012;18(1):35-38
4. Navarro-Escayola E, Canos-Villena JC. Protocolo de actuación en muerte súbita por anafilaxia. *Rev Esp Med Legal*.2011;37(1):37-45
5. Kovanen PT, Kaartinen M, Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1083-8.
6. Biteker M, Duran NE, Biteker FS, Civan HA, Kaya H, Gökdeniz T, et al. Allergic myocardial infarction in childhood: Kounis syndrome. *Eur J Pediatr* 2010;169:27-9.
7. Lippi G, Buonocore R, Schirosa F, Cervellin G. Cardiac troponin I is increased in patients admitted to the emergency department with severe allergic reactions. A case-control study. *Int J Cardiol* 2015;194:68-9.
8. Forzese E, Pitrone C, Cianci V et al. An Insight into Kounis Syndrome: Bridging Clinical Knowledge with Forensic Perspectives. *Life* 2024, 14, 91. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14010091>
9. Li J, Zheng J, Zhou Y et al. Acute coronary syndrome secondary to allergic coronary vasospasm (Kounis Syndrome): a case series, follow-up and literature review. *BMC Cardiovasc Dis*.2018;18:42
10. Pejčić AV, Milosavljević MN, Janković S et al. Kounis Syndrome Associated With the Use of Diclofenac. *Texas Heart Inst J*.2023;50(1):e217802.. DOI: <https://doi.org/10.14503/THIJ-21-7802>
11. Garcipérez de Vargas FJ, Mendoza J, Sánchez-Calderón P et al. Shock cardiogénico secundario a síndrome de Kounis tipo II inducido por metami-zol. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(12):1134-1142
12. Cianci V, Pitrone C, Sapienza D et al. Fatal Outcome Due to Kounis Syndrome Following Fluorescein Retinal Angiography: A Case Report. *Diagnostics* 2024, 14, 1092. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14111092>
13. Di Filippo Ch, Giovannini M, Gentile S et al. Kounis Syndrome Associated With Takotsubo Syndrome in an Adolescent With Peutz-Jeghers Syndrome. *JACC:Case Reports*.2021;3(14):1602 – 1606.
14. Pejčić AV, Milosavljević MN, Janković S et al. Kounis Syndrome Associated With the Use of Diclofenac. *Tex Heart Inst J*. 2023 Feb 3;50(1):e217802.
15. Baillieau F. Inmunoglobulina E: revisión y actualización de su rol en salud y enfermedad. *Arch Alerg Inmunol Clin*.2015;46(2):54-66
16. Edston E et al. Mast cell tryptase in postmortem serum. Reference values and confounders. *Int J Legal Med*. 2007;121:275-280.
17. Palmiere C et al. Measurement of b-tryptase in postmortem serum in cardiac deaths. *J Forensic Legal Med*.2014;23:12-18.
18. Garland J, Ondruschka B, Da Broi U, Palmiere C, Tse R, Post mortem tryptase: A review of literature on its use, sampling and interpretation in the investigation of fatal anaphylaxis. *Forensic Sci Med Pathol*.2020;314:110415.

Si desea citar nuestro artículo:

Garamendi PM, Martínez de Mandojana AM, Mendoza J, Barrero F, Galisteo L, Barquero M, et al. Muerte súbita cardíaca por síndrome de Kounis tipo II. *Cuad Med Forense*. 2025; 28(2): 9-16. DOI: [10.59457/cmef.2025.28.02.cc01](https://doi.org/10.59457/cmef.2025.28.02.cc01)