

Síndrome de Kounis en envenenamiento por accidente apídico, una revisión narrativa

Diana Lizeth Cabrera-Rojas¹ , Edison Muñoz-Ortiz² 

¹ Toxicóloga clínica. Laboratorio Integrado de Medicina Especializada (LIME), Hospital Alma Máter de Antioquia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

² Cardiólogo clínico, líder de la Unidad cardiopulmonar y vascular del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Profesor Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Infarto del Miocardio;
Síndrome Coronario Agudo;
Síndrome de Kounis;
Venenos de Abeja

Recibido: abril 15 de 2022

Aceptado: agosto 22 de 2022

Correspondencia:

Diana Cabrera;
dianal.cabrera@udea.edu.co

Cómo citar: Cabrera-Rojas DL, Muñoz-Ortiz E. Síndrome de Kounis en envenenamiento por accidente apídico, una revisión narrativa. *Iatreia* [Internet]. 2023 Abr-Jun;36(2):233-244. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.191>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

El síndrome de Kounis se define, en general, por la aparición de eventos coronarios agudos asociados a síntomas anafilácticos. A pesar de que su mecanismo fisiopatológico es aún incierto, se ha postulado durante años la actividad vasoespástica coronaria secundaria a hipersensibilidad tipo I como un factor desencadenante. En el contexto de accidente apídico por un ataque masivo de abejas debe considerarse el síndrome de envenenamiento y el efecto de daño miocárdico directo por los componentes del veneno como mecanismo causal.

Recientemente se han reportado casos de síndrome de Kounis en el contexto de infección por SARS-CoV-2. Estos hallazgos abren la posibilidad de que haya otros procesos de lesión implicados, dentro de los que se destacan la tormenta de citoquinas. Esta revisión narrativa pretende examinar los mecanismos de daño en el síndrome de Kounis a partir del envenenamiento por accidente apídico y su relación con el desarrollo de complicaciones a corto plazo.

Kounis syndrome in poisoning due to bee stings, a narrative review

Diana Lizeth Cabrera-Rojas¹ , Edison Muñoz-Ortiz² 

¹ Clinical toxicologist. Integrated Specialized Medicine Laboratory (LIME), Alma Mater de Antioquia Hospital, Faculty of Medicine, University of Antioquia. Medellín Colombia.

² Clinical cardiologist, leader of the Cardiopulmonary and Vascular Unit of the San Vicente Foundation University Hospital. Professor University of Antioquia, Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Acute Coronary Syndrome;
Bee Venoms;
Kounis Syndrome;
Myocardial Infarction

Received: April 15, 2022

Accepted: August 22, 2022

Correspondence:

Diana Cabrera;
dianal.cabrera@udea.edu.co

How to cite: Cabrera-Rojas DL, Muñoz-Ortiz E. Kounis syndrome in poisoning due to bee stings, a narrative review. *Iatreia* [Internet]. 2023 Apr-Jun;36(2):233-244. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.191>



Copyright: © 2023
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Kounis syndrome is defined by the appearance of acute coronary events associated to anaphylactic symptoms. The pathophysiological mechanism is still uncertain, however, coronary vasospastic activity secondary to a hypersensitivity type I response is postulated as a triggering factor. In the context of an accident due to a massive bee's attack, poisoning syndrome also occurs, where the poison components directly damage the myocardium.

Kounis syndrome has been reported in SARS-CoV-2 infection, opening the possibility of other mechanisms, among which the cytokine storm stands out. This narrative review aims to consider the mechanisms of damage in Kounis syndrome secondary to poisoning by a massive bee attack and its relationship with the development of short-term complications.

Introducción

El síndrome de Kounis fue descrito por primera vez en 1991 por Kounis y Zavras, y se ha relacionado desde entonces con la liberación masiva de histamina (1). Sin embargo, reacciones cardiovasculares anafilácticas habían sido descritas desde 1938 por Eugene Clark (2), y en 1950 por Pfister y Pllice (3). Este síndrome se ha definido durante años como la aparición de un evento coronario agudo asociado a reacciones de hipersensibilidad, que pueden ser inducidas por diferentes condiciones y sustancias. Su etiología es diversa e incluye la exposición a fármacos o xenobióticos, ingesta de alimentos, picaduras de insectos en envenenamiento y factores ambientales que se resumen en la Tabla 1 (4,5).

Tabla 1. Etiología asociada a síndrome de Kounis

Medicamentos	
Antibióticos	<p>Penicilinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina • Ampicilina • Ampicilina-sulbactam • Piperacilina-tazobactam <p>Cefalosporinas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefuroxima • Cefradina • Cefazolina • Cefoxitina • Cefoperazona-sulbactam <p>Otros:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lincomicina • Trimetoprim-sulfametoxazol
Analgésicos	<ul style="list-style-type: none"> • Acetaminofén • Dipyridamol <p>Antiinflamatorios no esteroideos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diclofenaco • Naproxeno • Aspirina
Anestésicos	<ul style="list-style-type: none"> • Etomidato • Isoflurano • Propofol • Remifentanilo • Rocuronio • Succinilcolina • Benzodiazepinas
Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico • Clopidogrel • Heparinas
Antineoplásicos	<ul style="list-style-type: none"> • 5-fluorouracilo • Capecitabina • Carboplatino • Denileukina • Interferón • Paclitaxel

Tabla 1. Etiología asociada a síndrome de Kounis (Continuación)

Glucocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Betametasona • Hidrocortisona
Trombolíticos	<ul style="list-style-type: none"> • Estreptoquinasa • Activador tisular del plasminógeno
Otros medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> • Alopurinol • Bupropion • Dextrán • Enalapril • Esmolol • Gelofusina • Insulinas • Yodo • Hierro • Losartán • Protamina • Mesalamina • Quetiapina • Adrenalina • <i>Stents</i>: metales pesados – fármacos activos
Alimentos	
	<ul style="list-style-type: none"> • Comida enlatada (atún) • Huevos • Leche • Pescados y mariscos • Frutas (tomate, kiwi) • Hongos (<i>Coprinopsis atramentaria</i>)
Exposiciones	
Desinfectantes	<ul style="list-style-type: none"> • Clorhexidina • Yodopovidona
Medios de contraste	<ul style="list-style-type: none"> • Gadolinio • Iohexol • Loxagato • Meglumina • Diatrizoato • Índigo carmín
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Pelo de animales • Corte de césped • Síndrome escombroide • Contacto con látex • Intoxicación por hiedra • Exposición a metales pesados • Exposición a nicotina • <i>Beso de la muerte y lamida de perro.</i>
Accidentes por animales ponzoñosos (síndrome tóxico)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Picadura por himenópteros (abejas) • Picadura por escorpión • Mordedura de serpientes • Picadura de medusa • Mordedura de pulpo

Fuente: creación propia

El síndrome de Kounis (SK) puede ser desencadenado por intoxicación y, en este contexto, no estaría relacionado con un mecanismo inmunogénico. El envenenamiento o síndrome tóxico por accidente apídico resulta del efecto directo de la inoculación de un gran volumen de apitoxina (6,7), caso en el que el grado de compromiso orgánico estará determinado directamente por el número de abejas que participen en el ataque (9,10).

Cuando una abeja pica, inyecta de 50 a 100 µg de veneno. A partir de esto, la dosis letal 50 del veneno liofilizado y purificado en ratones es de 2,5 a 2,8 mg/kg por vía endovenosa (10). En humanos, la dosis tóxica aún no se conoce con exactitud; sin embargo, se considera nocivo desde 50 picaduras o, de manera más precisa, una picadura por kilogramo de peso (9,10).

En general, el envenenamiento o síndrome tóxico no se instaura de manera inmediata, sino que inicia varios minutos después del evento. Incluso hay reportes anecdóticos en los que puede manifestarse varias horas o días después del ataque (6-8,11,12). Cabe también mencionar que, a partir de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, se han contemplado otras etiologías para SK, dentro de las cuales se postula la tormenta de citoquinas como un factor común en el desarrollo de daño orgánico (13,14).

El objetivo de esta revisión narrativa va dirigido a reconocer el SK secundario a envenenamiento por accidente apídico y revisar sus mecanismos de daño. Para esto realizamos una búsqueda de la literatura en Pubmed/Medline, Embase y Google Scholar con los términos *bee, poisoning bee, Kounis syndrome, cytokine, cytokine storm* y *mast cells* durante los últimos 10 años y se actualizó al 26 de julio del 2022. Del total de artículos, se seleccionaron aquellos que abordaran complicaciones cardíacas desde el enfoque del envenenamiento, o que guardara relación con la tormenta de citoquinas como factor común en el desarrollo de isquemia miocárdica. La bibliografía más antigua se utilizó para la definición de SK y para exponer estudios *in vitro* o moleculares relacionados con el efecto toxicodinámico del veneno de abejas.

Discusión

Epidemiología

La prevalencia general del SK es del 1,1 %, según un análisis de pacientes hospitalizados por reacciones anafilácticas en los Estados Unidos (15). En el grupo con SK se demostró una mortalidad intrahospitalaria mayor por todas las causas (OR 9,74; IC 95 %:8,08-11,76, $p < 0,001$), estancia hospitalaria más prolongada (media $5,8 \pm 6,0$ frente a $3,0 \pm 3,9$ días, $p < 0,001$) y gastos de hospitalización más elevados (USD 52.656 frente a USD 20.487, $p < 0,001$) (15).

No encontramos una epidemiología local que permitiera definir la frecuencia de presentación de esta enfermedad en nuestro medio, ni su relación con el desarrollo de otras complicaciones en el contexto de accidente apídico. Un estudio descriptivo realizado en el Centro de Información sobre Drogas y Venenos de Arizona por Rahimian *et al.* informó de 312 víctimas de picaduras de abejas desde enero del 2017 hasta junio del 2019 (16). La mayoría sufrieron una picadura (251 personas), y la anafilaxia ocurrió únicamente en el 9,6 % (30 casos). Trece pacientes (4,2 % del total) tuvieron picaduras masivas (>50) y, de estos, diez (3,2 % del total) presentaron disfunción cardiovascular (16).

Clasificación

En general, la angina alérgica vasoespástica, el infarto de miocardio (IM) alérgico, y la trombosis del *stent* constituyen las variantes más reconocidas del SK (4,5). Sin embargo, en el contexto de envenenamiento se consideran dos tipos: el tipo I, causado por vasoespasmo en pacientes sin enfermedad de arterias coronarias, y el tipo II, asociado a trombosis coronaria por erosión y ruptura de placas ateromatosas inducida por el efecto cardiotóxico del veneno (17).

Patogenia: un enfoque desde el síndrome tóxico

Por años, la fisiopatología del síndrome de Kounis se ha postulado bajo la actividad vasoespástica coronaria mediada por la inmunoglobulina E (1,4,5). Sin embargo, la degranulación de mastocitos puede ocurrir por otros mecanismos, dentro de los que se conocen el papel de los péptidos del complemento (C3a-C5a) (18) y algunos componentes de las apitoxinas (péptido degranulador de mastocitos, MDG-P) (6,7). Estos mecanismos tienen la capacidad de liberar mediadores inflamatorios y vasoactivos que, aunque tienen repercusiones sistémicas, no se relacionan con hipersensibilidad tipo I (6,7,18,19).

El MDG-P (presente en el veneno de abejas) es un péptido de 22 aminoácidos capaz de inducir la liberación de histamina endógena a través de la activación del receptor X2 acoplado a proteína G en el mastocito (MRGPRX2) (20,21). La histamina liberada en este proceso finalmente actúa sobre receptores tipo 1 y tipo 2 a nivel del sistema cardiovascular (1). El receptor H₁ media la vasoconstricción coronaria e incrementa la permeabilidad vascular, mientras que el receptor H₂ aumenta el cronotropismo e inotropismo auriculoventricular (18). El efecto sobre otros receptores de histamina (H₃-H₄) favorece la quimiotaxis de mastocitos y linfocitos (1), así como la activación plaquetaria y la agregación de otros agonistas trombóticos como la trombina y el factor activador de plaquetas (12).

El veneno de las abejas está compuesto por otras sustancias con capacidad de inducir isquemia y disfunción ventricular (1,18), y en este escenario es importante reconocer la posibilidad de daño miocárdico secundario a envenenamiento por exposición a melitina (6-8,11). La melitina es un oligopéptido con efecto citolítico, hemolítico, despolarizador de la membrana y activador de fosfolipasa C. Este induce la contracción miocárdica sostenida, la estimulación de vías de apoptosis y finalmente la muerte celular mediante el aumento del flujo de calcio (Ca²⁺) por activación de canales de rianodina y la alteración de la bomba calcio ATPasa a nivel del retículo sarcoplásmico (RS) (24-26).

Los trastornos de conducción eléctrica y arritmias cardíacas reportadas en este tipo de intoxicación pueden explicarse, además, por la alta afinidad y capacidad de bloqueo de canales de sodio (Na⁺) y potasio (K⁺) inducido por la apamina (6,7,11) y por la degranulación inflamatoria de los mastocitos miocárdicos que pueden suprimir la actividad del marcapasos y afectar el patrón de activación en el nódulo sinoauricular (27).

El veneno de abejas contiene otro tipo de sustancias como histamina, serotonina, dopamina, noradrenalina y bradiquinina. Sin embargo, estas se encuentran en pequeñas cantidades, por lo que el mecanismo cardiotóxico puede relacionarse en mayor medida con los principios previamente expuestos en relación con una respuesta inmunológica aguda y no por la acción local de estas sustancias (6,7).

¿Un mecanismo común entre infección por SARS-CoV-2, anafilaxia y envenenamiento apídico?

A través del tiempo se ha relacionado la aparición de SK con la anafilaxia. No obstante, en la actualidad se plantea el papel de mediadores inflamatorios como base de una vía común que confluye con el desarrollo de la disfunción multiorgánica. Stone *et al.* midieron las concentraciones de potenciales marcadores, incluidas citocinas, quimiocinas, triptasa de mastocitos (MCT) e histamina en 76 pacientes que acudieron a diferentes servicios de emergencia en el contexto de anafilaxia, y a partir de esto concluyeron que los niveles de IL-2, IL-6, IL-10, receptor I del factor de necrosis tumoral (TNF), MCT e histamina se elevaron significativamente en pacientes con reacciones graves (n = 36) en comparación con reacciones moderadas (n = 40) y con los controles sanos (28).

Recientemente se han publicado reportes de casos con hallazgos sugestivos de SK en pacientes con infección por SARS-CoV-2 o como reacción posterior a la vacunación contra este virus (29-32). Estos nuevos resultados abren la puerta a la posibilidad de evaluar la existencia de una vía común

que guarde relación con el desarrollo de una tormenta de citoquinas y la disfunción multiorgánica, dentro de la cual puede manifestarse el síndrome de Kounis, la cual es una respuesta inmunitaria compleja y excesiva que resulta de la liberación incontrolada de citoquinas proinflamatorias. Este fenómeno puede ser desencadenado por una variedad de estímulos externos, dentro de los que se destacan enfermedades infecciosas, anafilaxia y reacciones no mediadas por la inmunoglobulina E secundarias a la exposición a ciertos medicamentos y agentes inmunoterapéuticos contra el cáncer (13,14,33).

Se han postulado diversos mecanismos para dar explicación a todas las manifestaciones clínicas de las reacciones tóxicas secundarias a la picadura de abeja y, por ahora, la más aceptada establece que las víctimas pueden desarrollar un síndrome de envenenamiento grave caracterizado por la liberación de una gran cantidad de citocinas, principalmente interleucinas (IL) del tipo IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF) a partir de un daño inicial ocasionado por la acción directa de algunos componentes del veneno (34-36).

Este fenómeno conduce a una respuesta inflamatoria aguda desregulada que desencadena finalmente en lesión sobre los sistemas cardiovascular, nervioso central, inmune, musculoesquelético, hepático y renal (37,38). Así, el síndrome de Kounis en el contexto de ataque de abejas debe considerarse como una enfermedad arterial multisistémica relacionada con mecanismos fisiopatológicos de daño directo, desregulación inmunitaria, hipoperfusión e isquemia. El mecanismo por el cual se pretende explicar el síndrome de Kounis en el accidente apídico se resume en la Figura 1.

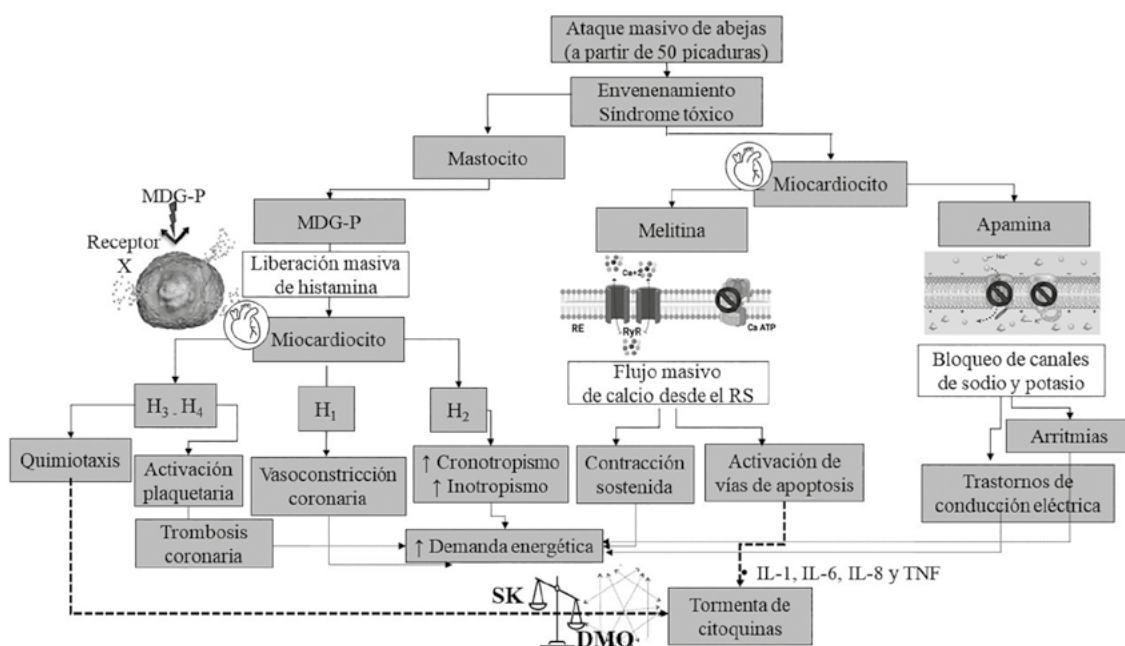


Figura 1. Síndrome de Kounis por ataque masivo de abejas. El péptido degranulador de mastocitos (MDG-P) actúa en los receptores X e induce la degranulación mastocitaria y la liberación de histamina, que por activación de receptores H₁, H₂, H₃ y H₄ produce vasoconstricción coronaria, aumento del cronotropismo e inotropismo, activación plaquetaria y quimiotaxis. La melitina a nivel de los canales de rianodina favorece la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico (RS) y activa vías de apoptosis. Estos procesos inducen la liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNF) e inducen la tormenta de citoquinas, el aumento de la demanda metabólica y la energía miocárdica que, en conjunto, perpetúan la muerte de miocitos cardiacos y la disfunción multiorgánica (DMO).

Fuente: creación propia

Aproximación diagnóstica

El diagnóstico del síndrome de Kounis en envenenamiento es eminentemente clínico y se basa en el antecedente de exposición y la presencia de un evento coronario agudo que coinciden en el tiempo. La clínica seguirá las mismas particularidades que un síndrome coronario de otra etiología y, por ende, puede manifestarse con dolor torácico de características anginosas, cortejo vegetativo e hipotensión (4,5,23).

La aparición de angioedema y lesiones eritematosas con centro puntiforme (en algunos casos aún con presencia de aguijones) orientan a la consideración del accidente apídico como etiología, y en este escenario el número de picaduras cobra importancia (6,7,9). La presencia de plasma de aspecto hemolítico, rhabdomiólisis e insuficiencia renal aguda se relaciona con envenenamientos masivos siempre que estén presentes (6,7). Es imperioso recordar que existen otros órganos blanco de disfunción que pueden enmascarar el inicio de este síndrome.

El diagnóstico definitivo de SK se confirma mediante hallazgos electrocardiográficos, ecocardiográficos y angiográficos (39,40). En el electrocardiograma se observan cambios inespecíficos o en relación con isquemia de miocardio, trastornos de conducción y arritmias cardíacas (41). Las troponinas son un marcador asociado a lesión miocárdica aguda; sin embargo, su elevación no es específica. Cha *et al.* (42) demostraron que la lesión miocárdica en el contexto del síndrome de Kounis puede debutar con un aumento aislado de troponinas. Aunque las enzimas cardíacas en valores altos pueden tener factores confusos, la ecocardiografía convencional ayuda a diferenciar este síndrome de otras causas de dolor torácico, como pericarditis o disección aórtica (43).

En la mayoría de los pacientes con SK, el ecocardiograma revela alteraciones de contractilidad segmentaria, que habitualmente desaparecen en pocos días o semanas sin complicaciones tras la fase aguda (5,43). La indicación de arteriografía estará dirigida básicamente a determinar la anatomía coronaria, tratar el vasoespasmio con agentes intracoronarios o realizar angioplastia cuando esté indicado (4,5).

Otras técnicas de diagnóstico más nuevas, como la resonancia magnética cardíaca (IRM), la gammagrafía miocárdica (44), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) con talio-201 y la SPECT con ácido 125I-15- (p-yodofenil) -3- (R, S) metilpentadecanoico (BMIPP) también pueden ser de utilidad, principalmente en la identificación de la variante tipo I (45). No obstante, estas no han sido estandarizadas y por ende sus resultados no se han evaluado ampliamente en estudios clínicos.

Tratamiento

El síndrome de Kounis es una afección coronaria aguda compleja que requiere tomar decisiones rápidas en el tratamiento. Este debe estar dirigido no solo a la revascularización del miocardio, sino también a tratar la noxa primaria y el compromiso multiorgánico concomitante. En este aspecto, cobran importancia las medidas de contención del envenenamiento inicial, que se consigue básicamente con el retiro temprano del aguijón de la abeja incrustado en la piel. La extracción del aguijón debe realizarse a la mayor brevedad posible para limitar el tiempo y el grado de exposición al veneno (6,7).

En la actualidad no se cuenta con evidencia científica de peso para el tratamiento del síndrome de Kounis en accidente apídico, y no existe un antídoto dirigido a inactivar el veneno inoculado; sin embargo, el manejo debe dirigirse de acuerdo con el cuadro clínico predominante (síndrome coronario agudo vs. síndrome de envenenamiento vs. anafilaxia). El tratamiento emergente en anafilaxia está determinado por el uso de adrenalina, y en picaduras por abejas está la posibilidad de una respuesta paradójica atribuida a la producción excesiva de catecolaminas por estrés, así como el riesgo de hipersensibilidad a los excipientes que componen el medicamento (46,47).

Ante esto, es imperioso evaluar en cada caso la relación riesgo-beneficio inherente al uso de adrenalina.

Puede ser suficiente tratar exclusivamente las manifestaciones histaminérgicas cuando estamos ante un SK tipo I; sin embargo, la mayoría de los pacientes requerirán un abordaje integral del síndrome coronario agudo y del compromiso multisistémico, sobre todo si existe antecedente de enfermedad coronaria o enfermedades concomitantes que puedan favorecer o acelerar la aparición de complicaciones (4,5,48).

En ausencia de pautas específicas, el enfoque del SK en el contexto de accidente apídico debe seguir las recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento del SCA que han sido revisadas recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología (49-52). Las intervenciones adicionales al manejo antiagregante y la estratificación deben ser prioritarias siempre que estén disponibles.

Conclusiones

En cuanto al objetivo de esta revisión, consideramos que el efecto toxicodinámico de la apitoxina representa el patrón de daño inicial que da pie a la instauración de la tormenta de citoquinas como vía común. El diagnóstico de SK por envenenamiento apídico siempre será eminentemente clínico, y se basa en el antecedente de exposición y un evento coronario agudo que coinciden en el tiempo. Al no contar con un antídoto específico para este tipo de intoxicación, el tratamiento oportuno e individualizado limitará la progresión del toxidrome y, por ende, el compromiso multisistémico que finalmente puede llevar a la muerte.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Referencias

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract* [Internet]. 1991;45(2):121–8. PMID 1793697.
2. Clark E. Serum carditis: morphologic cardiac alterations in man associated with serum disease. *JAMA* [Internet]. 1938;110(14):1098-1100. <https://doi.org/10.1001/jama.1938.62790140001008>
3. Pfister CW, Plice SG. Acute myocardial infarction during a prolonged allergic reaction to penicillin. *Am Heart J* [Internet]. 1950;40(6):945-47. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(50\)90191-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(50)90191-8)
4. Kounis NG, Cervellin G, Koniari I, Bonfanti L, Dousdampanis P, Charokopos N, et al. Anaphylactic cardiovascular collapse and Kounis syndrome: systemic vasodilation or coronary vasoconstriction? *Ann Transl Med* [Internet]. 2018;6(17):332–332. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.05>
5. Kounis NG, Koniari I, Velissaris D, Tzani G, Hahalis G. Kounis syndrome-not a single-organ arterial disorder but a multisystem and multidisciplinary disease. *Balkan Med J* [Internet]. 2019;36(4):212–21. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.5.62>
6. Valderrama-Hernandez R. Envenenamiento causado por picadura de himenópteros:abejas,avispas y hormigas. En: Peña LM, Arroyave CL, Aristizabal JJ, Gomez UE, editor. *Fundamentos de medicina: Toxicología Clínica*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2010. p. 499–535.
7. Valderrama-Hernandez R. Aspectos toxinológicos y biomédicos del veneno de las abejas *Apis mellifera*. *Iatreia* [Internet]. 2003;16(3):217–27. Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/4004>.
8. Mathew A, Chrispal A, David T. Acute myocardial injury and rhabdomyolysis caused by multiple bee stings. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2011;59:518-20. PMID 21887913.

9. Schmidt JO. Clinical consequences of toxic envenomations by Hymenoptera. *Toxicon* [Internet]. 2018;150:96–104. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.05.013>
10. Peña, L, Pineda, M. E, Hernandez, M, Rodriguez-Acosta A. Toxinas Naturales: abejas y sus venenos. *Arch Venez Farmacol y Ter* [Internet]. 2006;25(1):6–10. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642006000100001&lng=es.
11. Gupta PN, Kumar BK, Velappan P, Sudheer MD. Possible complication of bee stings and a review of the cardiac effects of bee stings. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2016;bcr2015213. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-213974>
12. Rao ST, Basappa H, Raveesh H, Hegde S, Manjunath CN. Acute Coronary syndrome following honey bee sting: A series of 6 cases of “kounis syndrome” with literature review. *J Indian Coll Cardiol* [Internet]. 2021;11(3):98–103. https://doi.org/10.4103/JICC.JICC_34_20
13. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C, Assimakopoulos SF, Velissaris D, Hung MY, et al. COVID-19 Disease, Women’s Predominant Non-Heparin Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia and Kounis Syndrome: A Passepartout Cytokine Storm Interplay. *Biomedicines* [Internet]. 2021;9(8):959. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080959>
14. Kounis NG, Koniari I, de Gregorio C. COVID-19 and Kounis Syndrome: Deciphering Their Relationship. *Balkan Med J* [Internet]. 2021;38(3):145–9. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2021.21097>
15. Desai R, Parekh T, Patel U, Fong HK, Samani S, Patel C, et al. Epidemiology of acute coronary syndrome co-existent with allergic/hypersensitivity/anaphylactic reactions (Kounis syndrome) in the United States: A nationwide inpatient analysis. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;292:35–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.06.002>
16. Rahimian R, Shirazi FM, Schmidt JO, Klotz SA. Honeybee Stings in the Era of Killer Bees: Anaphylaxis and Toxic Envenomation. *Am J Med* [Internet]. 2020;133(5):621–626. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.028>
17. Karasu E, Minareci K. Myocardial infarction following a bee sting: An example of Type II Kounis syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2011;148(3):382–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.099>
18. Villamil-Munevar PA, Sanchez-Solanilla LF. Síndrome de Kounis o angina alérgica. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2017;24(4):382–7. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.10.042>
19. Geoffroy S, Lambert Y, Fremery A, Marty C, Andre N. Case Report: “Killer Bee” Swarm Attacks in French Guiana: The Importance of Prompt Care. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2021;105(1):225–229. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1432>
20. Galli SJ, Tsai M, Marichal T, Tchougounova E, Reber LL, Pejler G. Approaches for Analyzing the Roles of Mast Cells and Their Proteases In Vivo. *I Adv Immunol* [Internet]. 2015;126:45–127. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2014.11.002>
21. Palma MS. Hymenoptera Insect Peptides. En: Kastin AJ, editor. *Handbook of Biologically Active Peptides*. 2nd ed. Academic Press; 2013. p. 416–22.
22. Kounis NG. Coronary hypersensitivity disorder: The kounis syndrome. *Clin Ther* [Internet]. 2013;35(5):563–71. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.02.022>
23. Kounis NG, Patsouras N, Grapsas N, Hahalís G. Histamine induced coronary artery spasm, fish consumption and Kounis syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2015;193:39–41. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.038>
24. Fletcher JE, Jiang MS. Possible mechanisms of action of cobra snake venom cardiotoxins and bee venom melittin. *Toxicon* [Internet]. 1993;31(6):669–95. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(93\)90375-s](https://doi.org/10.1016/0041-0101(93)90375-s)
25. Lubawy J, Urbanski A, Mrowczynska L, Matuszewska E, Swiatly-Błaszkiwicz A, Matysiak J, et al. The Influence of Bee Venom Melittin on the Functioning of the Immune System and the Contractile Activity of the Insect Heart—A Preliminary Study. *Toxins (Basel)* [Internet]. 2019;11(9):494. <https://doi.org/10.3390/toxins11090494>
26. Gasanoff E, Liu Y, Li F, Hanlon P, Garab G. Bee Venom Melittin Disintegrates the Respiration of Mitochondria in Healthy Cells and Lymphoblasts, and Induces the Formation of Non-Bilayer Structures in Model Inner Mitochondrial Membranes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(20):11122. <https://doi.org/10.3390/ijms222011122>

27. Kuzmin VS, Malykhina IA, Pustovit KB, Ivanova AD, Kuniewicz M, Walocha J, et al. Inflammatory degranulation of the cardiac resident mast cells suppresses the pacemaking and affects activation pattern in the sinoatrial node. *Transl Res Anat* [Internet]. 2022;26:100170. <https://doi.org/10.1016/j.tria.2022.100170>
28. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2009;124(4):786-92.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.055>
29. Kounis NG, Koniari I, Mplani V, Kouni S, Velissaris D, Plotas P, et al. Rare Hypersensitivity Myocardial Reactions Following COVID-19 Vaccination: Hypersensitivity Myocardial Infarction (Kounis Syndrome) and Hypersensitivity Myocarditis. *Anatol J Cardiol* [Internet]. 2022;26(3):245-6. <https://doi.org/10.5152/AnatolJCardiol.2022.1573>
30. Kounis NG, Koniari I, Kouni S, Mplani V, Velissaris D, Plotas P, et al. Rare acute hypersensitivity myocardial infarction (Kounis syndrome) and hypersensitivity myocarditis following COVID-19 vaccination. *QJM* [Internet]. 2022;hcac021. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcac021>
31. Allam C, Kounis NG, Chlawit R, Saouma M, Badaoui G. Kounis syndrome following COVID-19 vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* [Internet]. 2022;35(3):369-370. <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2034226>
32. Fialho I, Mateus C, Martins-Dos-Santos G, Pita J, Cabanelas N, Baptista SB, et al. Recurrent Kounis syndrome - a life-threatening event after COVID-19 vaccine administration. *J Cardiol Cases* [Internet]. 2022;25(6):400-403. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2022.01.014>
33. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(23):2255-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
34. Xia C, Zhang G, Xie J, Liu X. Changes and clinical significance of serum cytokines in patients with bee-sting poisoning. *Chinese J Emerg Med* [Internet]. 2006;12:wpr-682673. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-682673>
35. Yue C, Chen L, Wang J. Changes of coagulation function and serum cytokines in patients with bee-sting poisoning. *Chinese J Gen Pract* [Internet]. 2012;(6):939-40. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-429486>
36. Lee HS, Kim YS, Lee KS, Seo HS, Lee CY, Kim KK. Detoxification of Bee Venom Increases Its Anti-inflammatory Activity and Decreases Its Cytotoxicity and Allergenic Activity. *Appl Biochem Biotechnol* [Internet]. 2021;193:4068-4082. <https://doi.org/10.1007/s12010-021-03653-2>
37. Li F, Liu L, Guo X, Luo Z, Zhang Y, Lu F, et al. Elevated cytokine levels associated with acute kidney injury due to wasp sting. *Eur Cytokine Netw* [Internet]. 2019;30(1):34-38. <https://doi.org/10.1684/ecn.2019.0425>
38. Alvis-Miranda HR, Duarte-Valdivieso NC, Alcalá-Cerra G, Moscote-Salazar LR. Brain Infarction: Rare Neurological Presentation of African Bee Stings. *Bull Emerg Trauma* [Internet]. 2014;2(1):59-61. PMID 27162866.
39. 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* [Internet]. 2015;194:68-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.093>
40. Yanagawa Y, Kondo A, Ishikawa K, Nagasawa H, Takeuchi I, Jitsuiki K, et al. Kounis syndrome should be excluded when physicians treat patients with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2017;119(4):392. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.08.003>
41. Kounis NG. Kounis syndrome: An update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2016;54(10):1545-59. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0010>
42. Cha YS, Kim H, Bang MH, Kim OH, Kim H II, Cha K, et al. Evaluation of myocardial injury through serum troponin i and echocardiography in anaphylaxis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2016;34(2):140-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.09.038>
43. Kounis NG, Mazarakis A, Bardousis C. Myocardial injury through serum troponin I and echocardiography in anaphylaxis: Takotsubo cardiomyopathy and the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2016;34(3):650-1. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.019>
44. Okur A, Kantarci M, Karaca L, Ogul H, Akoz A, Kizrak Y, et al. The utility of cardiac magnetic resonance imaging in Kounis syndrome. *Postep w Kardiol Interwencyjnej* [Internet]. 2015;11(3):218-23. <https://doi.org/10.5114/pwki.2015.54017>

45. Goto K, Kasama S, Sato M, Kurabayashi M. Myocardial scintigraphic evidence of Kounis syndrome: What is the aetiology of acute coronary syndrome? *Eur Heart J* [Internet]. 2016;37(14):1157. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv703>
46. Hanashiro PK, Weil MH. Anaphylactic shock in man. Report of two cases with detailed hemodynamic and metabolic studies. *Arch Intern Med* [Internet]. 1967;119(2):129–40. <https://doi.org/10.1001/archinte.119.2.129>
47. Kohase H, Umino M. Allergic reaction to epinephrine preparation in 2% lidocaine: two case reports. *Anesth Prog* [Internet]. 2004;51(4):134–7. PMC 2007490.
48. Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, Chourdakis E, Despotopoulos S, Davlouros P, et al. The Humble Relation of Kounis Syndrome, MINOCA (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries) and MACE (Major Adverse Cardiac Events). *Can J Cardiol* [Internet]. 2018;34(8):1089.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.04.024>
49. European Society of Cardiology. Guías de práctica clínica [Internet]. 2021 [Consultado 2021 Apr 30]. Disponible en: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines>
50. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2018;39(2):119–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
51. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* [Internet]. 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
52. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* [Internet]. 2021;42(14):1289–367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>