

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Depósito Legal M. 56 - 1958.

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXXV

31 DE DICIEMBRE DE 1959

NUMERO 6

REVISIONES DE CONJUNTO

LA CRIODISREACCION

A. RUIZ TORRES.

Departamento de Medicina Interna del Hospital de Verden
(Aller) (Alemania).

Médico Director: Dr. R. WINKHAUS.

INTRODUCCIÓN.

El organismo reacciona frente al frío en forma distinta que frente al calor. Existen dos sistemas que gozan de la mayor sensibilidad. Se trata del sistema nervioso vegetativo y de las proteínas sanguíneas. En presencia de ciertas enfermedades la crioreacción fisiológica alcanza grados exacerbados. Los trastornos circulatorios que se desencadenarán serán de naturaleza extravasal o vasal, según el grado de excitación vegetativa, o intravasal, si las alteraciones de un sistema proteico especial se encuentran en primer plano.

CRIOURTICARIA.

Se trata de una urticaria que aparece en algunos individuos cuando se les expone al frío. Cuando esta clase de reacción cutánea es intensa, estos individuos, aparentemente sanos, han de ser calificados de verdaderos enfermos. Durante el verano se encuentran admirablemente y en el invierno aparecen los síntomas cutáneos. Etiopatogénicamente este proceso presenta muchas analogías con la urticaria facticia y el edema angioneurótico. La prueba de la histamina (REMKY - KOELSCII) suele ser positiva. Igualmente puede suceder con el test de Prausnitz-Küstner y la prueba del "spray" con cloroetilo. Los cuadros puros no suelen presentar elevación en el título de crioaglutininas. Importante es saber que por circunstancias todavía mal conocidas existen zonas cutáneas que presentan mayor sensibilidad al frío que otras. Estas zonas hipersensibles no son las mismas en todos los individuos. Algo parecido suce-

de en los casos de hipersensibilidad cutánea a la luz (KORTING, 1957), por lo que aquí, lo mismo que allí, podrán existir variaciones en los tests de diagnóstico local, según sea la zona del cuerpo elegida para el objeto.

La producción de esta enfermedad puede explicarse por medio de dos mecanismos. Puede tratarse de una alergosis típica con sobrecarga alérgica hereditaria, en donde la liberación del alergógeno (equivalente histamínico de Code, sustancia H de Lewis) conduce al cuadro urticarial. Por otra parte, existe un factor neurovegetativo, ya primario o secundario a la alergosis, que tiene un gran efecto vasoactivo.

Efectivamente, es muy conocida la labilidad vegetativa del alérgico. Es muy curioso el mecanismo antialérgico de los preparados promacínicos, cuyo campo principal de acción es la espasmolisis. Nosotros preferimos en el caso del asma alérgico, por ejemplo, un tratamiento a base de elevadas dosis de cloropromicina e incluso dejamos los vasodilatadores, de utilidad indiscutible, en un segundo lugar. Algo parecido sucede en la urticaria facticia, donde ZELCER (1957) obtiene buenos resultados con atarax. No hay que olvidar, además, que los preparados fenotiacínicos son sustancias bloqueantes, y según la dosis y la receptibilidad personal irán actuando cada vez más sobre los diversos planos de nuestra organización vegetativa (SOEHRING, 1957); estas sustancias son a dosis más o menos altas anestésicos locales. El feñergan, que en Alemania se conoce con el nombre de atosil, es, según nuestra experiencia clínica, uno de estos preparados que a dosis habituales presenta mayor acción sobre el sistema receptivo de la piel, bloqueando el sistema aferente, que sería pronto portador del influjo excitante desencadenado por el alergógeno. Resumiendo, diremos que la colaboración del sistema vegetativo con el alergógeno, que en nuestro caso sería el frío, es indispensable para que aparezca la reacción urticarial. No se sabe bien, en cambio, por qué camino se realiza este punto de contacto, y en qué forma el sistema humorar, que junto a los otros dos factores constituye la así llamada patología de relación de Rikker, desempeña un papel intermedio.

CRIOLANGEÍTIS.

En contacto con este problema interesa también tener en cuenta la endoangeítis obliterante. KÖSTER (1958) hace un estudio patogénico de esta enfermedad y la divide en varios grupos. La enfermedad de Winiwarter-Bürger sería la endoangeítis primaria esencial, que ha de ser distinguida, según el autor citado, de la endoangeítis traumática y de la angeítis por frío o crioangeítis.

CRIOAGLUTINACIÓN.

Desde el punto de vista morfológico hemos de empezar diciendo que el fenómeno de aglutinación debe de ser distinguido del de la agregación eritrocítica o "sludge blood" (MARMOT, 1955). SANDKÜHLER (1958) diferencia también la crioaglutinación por crioglobulinemia de la criogelificación por criogeloproteína. Los virus, especialmente del grupo influenza, aglutinan los eritrocitos humanos, de cobaya y de pollo (sustancia enzimática virásica de Barnet). A esta forma de aglutinación se la suele denominar *virus-aglutination*. El frío es necesario para que se efectúe. Existen ciertos sueros humanos que presentan la facultad de aglutinar eritrocitos de animales. Generalmente, también se necesita la presencia del frío. Un caso parecido lo constituye la reacción de Hanganatzu-Deicher en la fiebre ganglionar de Pfeiffer (eritrocitos de carnero). A este tipo de aglutinación se le denomina heteroaglutinación. Ahora bien, en el caso de la verdadera aglutinación al frío nos encontramos frente a una *autoaglutinación*, en donde globulinas, especialmente predestinadas y en su mayor parte pertenecientes a la fracción euglobulínica jugarán un papel importante. Estas crioaglutininas no sólo pueden aglutinar los propios hematies, sino también pueden hacerlo con eritrocitos de otros individuos o animales (autoheteroaglutininas). FISHER (en KAEMERER, 1954) indica la posibilidad de que el factor aglutinante sea frenado por una sustancia colesterínica; efectivamente, los lípidos acetosolubles de los eritrocitos humanos poseen una acción frenadora de la aglutinación.

En el organismo normal pueden existir anticuerpos cuya característica es la de desencadenar la aglutinación por debajo de + 5° C. Esta circunstancia debe de ser tenida siempre presente en el momento de la determinación de grupos sanguíneos en ambientes fríos, ya que se puede llegar fácilmente a resultados erróneos (HOFF, 1957). Existen individuos, aparentemente normales, que frente al frío reaccionan sin más ni más con una elevación del título de aglutininas, pudiéndose llegar a circunstancias, hasta tal punto avanzadas, que la vida de estos enfermos en climas fríos se hace imposible. Estos pacientes curan en el verano, en forma parecida como decíamos en el caso de la urticaria al frío. Estos individuos no presentan otra enfermedad que su disreacción, y se pueden calificar de *cryoaglutinación esencial*.

Nosotros hemos tenido ocasión de observar un caso de este tipo. Se trataba de una joven de diecinueve años, en la que la exposición al frío desencadenaba trastornos francamente alarmantes en la circulación de las extremidades inferiores. En una pierna presentaba una ulceración del tipo de las varicosas. El cuadro era de acrocirosis y acroedema. La sintomatología desapareció como por encanto con la simple estancia de la enferma en el hospital. Los datos de laboratorio, así como otras exploraciones eran normales. La exposición de sólo un

cuarto de hora a una temperatura no más baja de 5-6° sobre cero volvió a desencadenar todo el cuadro. En esta enferma, al igual que casi en todos estos enfermos, la velocidad de sedimentación se mostró acelerada a temperaturas ambiente más o menos frías; en cambio, era normal cuando se dejó sedimentar los eritrocitos en la estufa. A + 6° C., el título de aglutininas sólo era ligeramente elevado (!).

Frecuentemente se da el caso que los enfermos de neumonía a virus presentan una elevada tendencia a la crioaglutinación, que va acompañada de complicaciones flebotrombóticas (GROSS, en NAEGLI, 1958.) HENNEMANN (1951 b.) describe un caso en donde se determinaron títulos hasta de 1:16.394 a 4° C. Su amplitud calórica alcanzaba los 35° C. Hay que tener además en cuenta que el número de aglutininas al frío suele encontrarse elevado también en estados francamente patológicos, infecciosos o tumorales. Otras enfermedades por virus se dejan acompañar por elevación en la cifra de crioaglutininas. También ciertas sulfamidas pueden desencadenar la aparición de una elevada cifra de crioaglutininas (KRAH, 1952). Las leucemias y los plasmocitomas muestran también esta tendencia. Elevaciones parecidas se han descrito también en la *arthritis reumatoide*, *lupus eritematoso* y *periarteritis nodosa*. En la literatura italiana se describen elevaciones en niños acetonémicos (ORLANDI y CHIARI, 1956).

Hemos hablado de una crioaglutinemia esencial y de una crioaglutinemia sintomática. Se ha de añadir además que no es raro observar casos de combinados de crioaglutinemia esencial con urticaria al frío. Así es, por ejemplo, el caso de WIRTSCHAFTER y colaboradores (1956). El tratamiento con cortisona hizo que desaparecieran todos los síntomas. BRUNSTEINER y colaboradores (citado por HARDERS, 1957) hacen mención a la frecuencia con que las afecciones de asma, edema o púrpura al frío se acompañan de un elevado título de crioaglutininas. Algo parecido sucede también con los casos de hemoglobinuria al frío con un elevado título de crioaglutininas.

Una entidad que por su interés hemos dejado voluntariamente al final, es la enfermedad *macroglobulinémica de Waldenstrom*. En la clínica resulta algunas veces difícil su diagnóstico diferencial con las otras crioaglutinemias. Hay que señalar, aunque sea de pasada, que ya en el campo de las paraproteinemias, el suero de estos enfermos puede comportarse en forma no muy caracterizada cuando se le expone al frío, ya que unas veces puede precipitar y otras, gelificar. Existen además casos en donde el suero ni precipita ni gelifica, sino que a la exposición frente a temperaturas más o menos bajas responde aumentando su viscosidad. Es decir, habrá además estados paraproteínicos que podrán dar lugar a crioprecipitación, criogelificación o aumento de la viscosidad sanguínea (SCHUBOTHE, 1958). El verdadero diagnóstico sólo se realiza con la determinación en el ultracentrifugado (40.000-50.000 vueltas por minuto) de una paraproteína de elevado peso molecular. En la electroforesis sobre papel, la macroglobulina migra con las beta o las gama. Esta proteína tiende individualmente a variar en su homogeneidad, peso parcial y en su porcentaje en proteínas totales (WUHRMANN y WUNDERLY, 1957). En ocasiones suele existir en estos pacientes proteinuria, tipo Bence-Jones, o de cualquier otra paraproteína. (Más detalles en RIVA, 1958.) Como se puede ver, las relaciones de esta entidad morbosa con el plasmocitoma son estrechas. En el caso del diagnóstico diferencial entre el mieloma y la macroglobulinemia se puede

decir que generalmente cuando se exponen ambos sueros a la acción del frío, el segundo es más sensible a aumentar su viscosidad a medida que van actuando temperaturas cada vez más bajas. Otros detalles para el diagnóstico del plasmocitoma no son de interés para este capítulo.

WALDENSTRÖM casi por el mismo tiempo describió otra enfermedad, que la llamó, por su sintomatología, *púrpura hiperglobulinémica*. También en esta enfermedad se determinan títulos elevados de crioaglutininas y criogelproteínas (HORSTER, 1950).

La *sintomatología* que los procesos de crioaglutininas pueden dar lugar es la siguiente: cutis marmorata, síndrome de Raynaud, acrocirosis, acrogangrena, trombosis y ulceraciones del tipo de las varicosas. BAUMGARTNER (en HENNEMANN, 1951) diferenció por ello el Morbus Raynaud e vitio sanguinis del Morbus Raynaud e vitio vasorum. Según MARMON y colaboradores (1955), en la crioaglutinación, los trastornos circulatorios que se producen en las extremidades pueden presentar diversos cursos; la *acrocirosis* sería causada por la simple lentificación de la corriente: la *acroasfixia, tipo Raynaud*, por un estancamiento prolongado, y la *necrosis y gangrena*, por una interrupción constante de la circulación sanguínea.

La *anemia* que suelen presentar estos enfermos es hibernal y su mecanismo de producción puede ser explicado por medio de un proceso mecanicohemolítico (HARDERS, 1957). En relación con este problema existen estudios electromicroscópicos de Bucher-Zimmermann (1954), en donde se llegó a ver que los eritrocitos que aglutinaron bajo la acción del frío, después, al desaparecer este influjo, recobraron en su gran mayoría la forma original. Parece ser que en el proceso de la aglutinación, la estructura de la superficie del glóbulo rojo no se altera por la acción de los anticuerpos. No hay que olvidar además que muchas veces en la clínica, recuentos de eritrocitos francamente bajos se deben sin más ni más a la aglutinación de los mismos en la pipeta. HARDERS (1957) presenta un caso de macroglobulinemia, en donde la sintomatología, en el invierno alarmante, retrocedía en el verano. En uno de los inviernos se salvó la vida del paciente en una cámara climática a una temperatura de 27° C.

Existe, finalmente, una forma crónica de crioaglutinemia, la llamada *acrocirosis hemopática de Frank*. Esta enfermedad afecta más a hombres que a mujeres, y la edad suele encontrarse entre los sesenta-ocho años (SCHUTBOTHE, 1955).

CRIOPROTEÍNA.

Existen opiniones de gran número de autores que explican la aparición de anemia hemolítica por mecanismos de crioaglutinemas. La realidad es, no obstante, que no es necesario aglutinación para que se desencadene hemólisis. En la prueba de Donath-Landsteiner se demuestra la presencia de criohemolinas y, en cambio, la aglutinación es negativa. Algo parecido sucede también en la *hemoglobinuria paroxística al frío*.

A pesar de todo no hay que olvidar que cuando existen títulos de crioaglutininas por encima de 1:32.000, no es raro que se acompañe de una hemólisis. Según HEGGLIN (1956) estas elevaciones de crioaglutininas sólo suelen presentarse en las neumonías a virus. Efectivamente, se trata de un dato raro encontrar una crioaglutinación de las llamadas esen-

ciales acompañada de la hemólisis (BAUMGARTNER, 1955), y en caso que exista son entonces demostrables anticuerpos específicos (lisinas).

Interesa el conocimiento de la entidad anteriormente mencionada para su diagnóstico diferencial con la enfermedad de Weil, anemia esferocítica congénita hemolítica, hemólisis alérgicas y tóxicas, hemoglobinuria hemolítica nocturna (MARCHIAFAVA-MICHELI), hemoglobinuria de Marschall y mioglobinuria aguda. Frecuentemente, en los casos de hemoglobinuria paroxística por frío se encuentran antecedentes sifilíticos (SCHUBOTHE, 1955). El diagnóstico se hace fácilmente por medio de la prueba del baño frío de pies (ROSENBACH), que llega al desencadenamiento del paroxismo hemoglobinúrico.

TRATAMIENTO.

En primer lugar interesa, como es natural, volcar toda la atención a la terapéutica etiológica, que en nuestro tema es polimorfa. Las cámaras climáticas desempeñan también un buen papel en ciertos casos. Entre los antihistamínicos, nosotros empleamos en el caso estudiado la pyribenzamina a dosis francamente altas (300 mg. al día). Se trata de un derivado del neoantergan, de acción más potente, aunque también es más tóxico que aquél.

LUCIA, HUNT y BIERNAN (1953) estudian la influencia de los antihistamínicos en la aglutinación eritrocítica (isoaglutinación). Las sustancias que mayor efecto presentan son la difenhidramina y la pirilamina. Menor efecto demuestran tener el metapirilen (hystadil) y la tripelenamina (pyribenzamina). La ciclopentamina (clopane), la antazolina (antistina), la mezcla de fenilefrine (neosinefine) con el thenfadiol y el dimenhidrato (dramina) no tienen efecto práctico alguno. Autores sajones recomiendan el salicilato, que igualmente como el ACTH, actuaría inhibiendo la reacción antígeno-anticuerpo (NELSON y MARSHALL, 1953). Los vasodilatadores actuarán sintomáticamente contra el estancamiento circulatorio.

Ya hemos señalado anteriormente el efecto de los medicamentos fenotiacínicos. El largactil presenta un efecto anestésico local y, debido a la necesidad de dosificar alto y el peligro que lleva consigo el desencadenamiento de un colapso ortostático, se recomienda que el tratamiento se realice en un servicio hospitalario. (Véase criourticaria.)

Según COLUCCI (1957) los glucocorticoides sintéticos debilitarían la elaboración de aglutininas, particularmente si se administran a dosis elevadas. HENNEMANN (1953), en cambio, no encuentra explicación exacta sobre esta acción, y concluye que el efecto por lo menos del ACTH no es seguro sobre la formación de crioaglutininas. De la misma opinión es REMY (1957) en el caso de la prednisona.

ILLIG (citado por ZIERZ, 1958) señala un caso en el que la hipersensibilidad al frío desapareció por completo tras un tratamiento con shock insulínico.

BIBLIOGRAFIA

- BAUMGARTNER, W.—Schweiz. med. Wschr., 85, 1.157; 1955.
- V. BOROVICZENY, K. G., LUKITS, E. y BENCZUR, G. Y.—Die Medizinische, 4, 161; 1958.
- BUCHER-ZIMMERMANN, R.—Helv. med. Acta 21, 259; 1954. Ref. en Schweiz. med. Wschr., 85, 71; 1955.
- COLUCCI, C. F.—Presse Méd., 16, 351; 1957.
- HARDERS, H.—Dtsch. med. Wschr., 2, 71, 1957.
- HEGGLIN, R.—"Differentialdiagnose innerer Krankheiten". G. Thieme, 1956 (Stuttgart) S. 57.
- HEIDELMAN, G., PREUB, E. G. y KAISER, W.—Dtsch. med. Wschr., 8, 284; 1957.

- HENNEMANN, H. H.—Klin. Wschr., 29-30, 722; 1953.
 HENNEMANN, H. H.—Ärzt. Wschr., 6, 413; 1951.
 HENNEMANN, H. H.—Ärzt. Wschr., 6, 1.025; 1951.
 HORSTER, I. A.—Acta Haemat., 4, 201; 1950. Cit. 12.
 KÄMMERER, H.—Handbuch der Inneren Medizin - VI/I. Springer - Verlag (1945). Berlin.
 KÖLBL, H. y WOLF, H. G.—Dtsch. med. Wschr., 49, 1.833; 1954.
 KORTING, G. W.—Dtsch. med. Wschr., 4, S. 159; 1957.
 KÖSTER, R.—Ärzt. Wschr., 13, 343; 1958.
 KRAH, E.—Klin. Wschr., 39-40, 954; 1952.
 LELCER, I.—Med. Argent., 20, 1.538; 1957.
 LUCIA, S. P., HUNT M. Z. y BIERMAN.—J. Lab. y clin. Med., 41, 499; 1953. Ref. Jour. Am. Med. Ass., 15, 1.468; 1953.
 MARMONT, A., MATTIS, F. DE y MAHIOTTI, L.—Schweiz. med. Wschr., 85, 902; 1955.
 NAEGLI, TH., MATIS, P. etc.—"Clínica y terapéutica de los procesos tromboembólicos". Morata. Madrid. 1958. Pág. 300.
 NELSON, M. G. y MARSHALL, R. J.—Brit. med. J., 2, 314; 1953. Ref. en Schweiz. med. Wschr., 84, 728; 1954.
- ORLANDI, E. y CHIARI, G.—Il Lattante, 27, 201; 1956.
 REMY, D.—Ärzt. Wschr., 23-24, 505; 1957.
 RIVA, G.—"Makroglobulinämie Waldenström". Benno Schwabe Verlag Basel - Stuttgart, 1958.
 ROEMHED, L. y SANDKÜHLER, St.—Dtsch. med. Wschr., 49, 2.068; 1957.
 SANDKÜHLER, St.—Schweiz. med. Wschr., 42, 1.034; 1958.
 SCHUBOTHE, H.—Schweiz. med. Wschr., 42, 1.035; 1958.
 SCHUBOTHE, H.—"Autoaggressionskrankheiten des Blutes" - 8. Klinik der Gegenwart - Urban Verlag München - Berlin (1955), S. 472.
 SOEHRING, C.—Med. Klin., 52, 1.129; 1957.
 TILLING, W.—Zeitschr. f. d. ges. Inn. Med. u. ihre Grenzgeb., 12, 996; 1957.
 WIRTSCHARFTER, Z. T., GAULDEN, E. C., y WILLIAMS, D. W.—Arch. Dermat., 74, 302; 1956.
 WUHRMANN, F. y WUNDERHY, CH.—"Die Bluteiweißkörper des Menschen". Benno Schwabe Co. Verl. Basel, 1957.
 ZIERZ, P.—Deutsche med. Wschr., 83, 2.344; 1958.

ORIGINALS

ASMA INFANTIL

(Revisión de 170 casos.)

C. LAHOZ MARQUÉS, J. PÉREZ GUERRERO, J. SALGADO ORTIZ y F. LAHOZ NAVARRO (*).

Del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
 Director: Prof. JIMÉNEZ DÍAZ.

Creemos de gran importancia ocuparnos del asma infantil por tres razones fundamentales. En primer lugar, por su frecuencia; aunque nosotros carecemos de estadísticas con índices de morbilidad comparativo con otras afecciones, en la literatura se encuentran cifras, como las de SHERMAN y KESSLER¹, quienes afirman que del 2 al 5 por 100 de los niños, en Estados Unidos, son asmáticos. Por otra parte, DEES² señala que el 9,3 por 100 de los niños admitidos en el Hospital de la Universidad de Duke en el transcurso de un año padecían asma bronquial. La estadística de ERIKSSON LIRHR³ arroja una incidencia de asma menor en la población infantil de Finlandia, pues sólo llega al 0,6 por 100. En segundo lugar, si consideramos, de acuerdo con URBACH y GOTTLIEB⁴, que del 30 al 40 por 100 de los asmas bronquiales se inician en la primera década de la vida, es evidente el interés de hacer una profilaxis del adulto, estudiando y tratando adecuadamente al niño asmático. Por último, y en conexión inmediata con el apartado anterior, es de desear un mejor conocimiento del cuadro clínico del asma infantil, puesto que ofrece peculiaridades que le son propias y retrasan el diagnóstico de asma si no son valoradas debidamente.

Nosotros hemos revisado los casos de asma infantil (hasta los 15 años) estudiados en los

tres últimos años en las policlínicas de asma y enfermedades alérgicas del Hospital Provincial y Clínica de Nuestra Señora de la Concepción, que dirige el profesor JIMÉNEZ DÍAZ, cuyo número total es de 170 niños.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En el cuadro I recogemos nuestros casos de acuerdo con el sexo, apreciándose un procedimiento manifiesto de los niños, de casi el doble, coincidiendo con la estadística de JUMON⁵.

CUADRO I

Total de enfermos	170
Niños	110 64,70 %
Niñas	60 35,30 %

A continuación, en el cuadro II, desglosamos de la casuística total los diferentes grupos etiológicos.

CUADRO II

NÚMERO DE ENFERMOS EN TOTAL.....	170
ETIOLOGÍA ÚNICA	126 74,11 %
a) Bacterianos	115 67,64 %
b) Domésticos	7 4,11 %
c) Hongos	3 1,76 %
d) Ascaris	1 0,58 %
ETIOLOGÍA MÚLTIPLE	44 25,89 %
a) Doméstico + bacteriano	27 15,88 %
b) Hongos + bacteriano	2 1,17 %
c) Polen + bacteriano	5 2,94 %
d) Alimento + bacteriano	2 1,17 %
e) Bacteriano + psíquico	1 0,58 %
f) Doméstico + cereales + bacteriano	2 1,17 %
g) Hongos + doméstico + bacteriano	2 1,17 %
h) Alimento + doméstico + hongos + bacteriano	2 1,17 %
j) Bacteriano + estacional	1 0,58 %

(*) Comunicado en el V Congreso Nacional de Alergia. Salamanca, 1959.