

# Urticaria a frígore. Respuesta al tratamiento con montelukast

Jorge Romani<sup>a</sup> y Esther Serra<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Municipal de Badalona. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Resumen.**—Las urticarias físicas representan un grupo de enfermedades de causa indeterminada, y con un tratamiento en ocasiones dificultoso. La urticaria a frígore es precipitada por la exposición de la piel a bajas temperaturas, y los pacientes que la padecen deben ser estudiados para descartar una criopatía, especialmente la presencia de crioglobulinas en sangre. El tratamiento de la urticaria a frígore puede ser decepcionante, y suele basarse en la combinación de antihistamínicos anti-H<sub>1</sub>. Según los estudios publicados, los leucotrienos son mediadores importantes en la urticaria a frígore, y se ha comunicado el éxito del tratamiento de la misma con fármacos antagonistas de los leucotrienos, solos o combinados con antihistamínicos.

Se describe un caso de urticaria a frígore que fue controlada mediante la administración combinada de cetirizina y montelukast.

**Palabras clave:** urticaria, a frígore, frío, leucotrienos, montelukast, cetirizina.

## COLD URTICARIA RESPONDING TO TREATMENT WITH MONTELUKAST

**Abstract.**—Physical urticarias represent a group of diseases of indeterminate cause, whose treatment is at times difficult. Cold urticaria is brought on by the exposure of the skin to low temperatures, and patients who suffer from it must be studied to rule out cryopathy, especially the presence of cryoglobulins in the blood. Treatment of cold urticaria may be disappointing, and it is usually based on a combination of H<sub>1</sub>-antihistamines. According to published studies, leukotrienes are important mediators in cold urticaria, and its successful treatment using leukotriene antagonist drugs has been reported, alone or combined with antihistamines.

We describe a case of cold urticaria that was controlled through the combined administration of cetirizine and montelukast.

**Key words:** urticaria, cold urticaria, cold, leukotrienes, montelukast, cetirizine.

## INTRODUCCIÓN

La urticaria a frígore es una de las urticarias físicas menos frecuentes. Las lesiones de urticaria y angioedema pueden aparecer al ingerir alimentos fríos, provocando disfagia o disnea. La inmersión de estos pacientes en agua fría puede precipitar un choque anafiláctico grave<sup>1</sup>. En la urticaria a frígore adquirida, el curso de la enfermedad puede ser largo, con periodos de exacerbación y remisión, y su tratamiento puede obtener resultados irregulares y con frecuencia decepcionantes. La enfermedad puede ser molesta e invalidante, especialmente en los meses más fríos del año, o con el consumo de agua o bebidas frías.

El tratamiento de la urticaria a frígore suele consistir en la administración de antihistamínicos anti-H<sub>1</sub>, que no siempre consiguen controlar la aparición de las lesiones ante temperaturas bajas. Se presenta un caso de urticaria a frígore refractaria al tratamiento antihistamínico que fue controlada con éxito mediante el antagonista de los leucotrienos montelukast.

### Correspondencia:

Jorge Romani. Hospital Municipal de Badalona.  
Vía Augusta, 9-13. 08911 Badalona. Barcelona. España.  
joromani@bsa.gs

Recibido el 10 de febrero de 2004.

Aceptado el 11 de marzo de 2004.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

En agosto de 2003 acudió a la consulta de dermatología de nuestro hospital un varón de 39 años de edad, sin antecedentes personales o patológicos de interés. El paciente relataba episodios de prurito y aparición de habones y angioedema precipitados por la exposición al frío. Los desencadenantes más habituales eran el agua fría, el contacto con aire frío y el consumo de alimentos fríos. En varias ocasiones, la ingesta de agua o bebidas heladas, o el consumo de helados o granizados le había provocado tumefacción y prurito en los labios o la lengua, disnea o disfagia, que habían motivado su ingreso en diferentes servicios de urgencias, donde los síntomas fueron controlados con la administración parenteral de corticoides o adrenalina. En la piel expuesta al frío el paciente relataba la aparición de habones que duraban entre 2 y 6 h.

El paciente se veía seriamente incapacitado por la enfermedad. Aunque la primera visita tuvo lugar en época estival, estaba trabajando de transportista y debía exponerse a agua fría para lavar su camión en la madrugada. Asimismo, tenía síntomas cuando viajaba en moto.

Se practicó una prueba con tres cubitos de hielo enfundados en un plástico, que se colocaron sobre la piel del antebrazo durante 5, 10 y 15 min. En los tres la respuesta fue positiva, observándose la aparición



Fig. 1.—Respuesta al test de provocación practicado en la primera consulta, alcanzada con la aplicación de un cubito de hielo en la piel durante 15 min. Se observa la aparición inmediata de un habón.

de un habón (fig. 1). Se solicitó un estudio analítico en sangre. El hemograma completo, la velocidad de sedimentación globular (VSG), la dosificación de inmunoglobulina E (IgE) y crioglobulinas, la bioquímica estándar hepática y renal, las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C y B, el test de Paul Bunnell y los anticuerpos antinucleares (ANA) arrojaron valores normales o negativos.

El paciente había sido tratado por su médico de cabecera, con deflazacort en dosis de 45 mg al día y ebastina (10 mg/día) sin alcanzar un control de los síntomas a las 3 semanas de tratamiento. El paciente recibió inicialmente una pauta de ciproheptadina (4 mg/12 h) y posteriormente combinada con cetirizina (10 mg/día), sin alcanzar un control de los episodios de urticaria por frío. El tratamiento le provocaba sedación que dificultaba su actividad diaria. Un mes después, se le prescribió desloratadina (5 mg/día) combinada con cetirizina (10 mg/día), igualmente sin resultados. Con ambas pautas de tratamiento, el test del cubito de hielo no se modificó. Fue entonces tratado con montelukast (Singulair®) en do-

sis de 10 mg/12 h, junto con cetirizina (10 mg/día). En una visita de control a las 2 semanas de tratamiento, el paciente relataba una mejoría subjetiva de los síntomas, explicando que ya toleraba los ambientes y las bebidas frías, a pesar de encontrarnos en aquel momento en época invernal. El test del cubito de hielo fue negativo con los 5 y los 10 min de exposición, y la exposición de 15 min provocó sólo eritema sin elevación de la superficie cutánea. La tolerancia al tratamiento fue buena, sin que el paciente manifestase somnolencia u otros efectos secundarios. Se recomendó al paciente que siguiera el tratamiento con montelukast, y que tomara la cetirizina de forma puntual si percibía una mayor actividad de la urticaria ese día.

Tras 3 meses de seguimiento, el paciente continúa asintomático y con una tolerancia normal al frío, sin haber interrumpido el tratamiento con montelukast. Durante este tiempo no ha consumido cetirizina.

## COMENTARIO

La fisiopatología de la urticaria a frígore es similar a la de otras urticarias físicas. Los estudios han identificado como mediadores a la histamina, el factor quimiotáctico de los eosinófilos y los neutrófilos, la prostaglandina E los leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>)<sup>2-4</sup>. El tratamiento habitual de la urticaria a frígore se basa en la administración de antihistamínicos anti-H<sub>1</sub> solos o combinados. Algunos autores han descrito la posibilidad de tratar la urticaria a frígore mediante la inducción de tolerancia, exponiendo progresivamente al paciente a agua a baja temperatura, pero no es un método que se emplee con frecuencia en la práctica. Se ha considerado la ciproheptadina como antihistamínico de primera elección, sin que se disponga de estudios recientes que avalen su eficacia. Algunos autores han probado el tratamiento con doxepina, terbutalina, aminofilina, o antihistamínicos anti-H<sub>2</sub>, en general combinados con antihistamínicos anti-H<sub>1</sub>, con resultados irregulares<sup>5,6</sup>. El material publicado consiste en casos aislados y pequeñas series, que impiden llegar a conclusiones fiables sobre la eficacia del tratamiento.

La implicación de los leucotrienos en la fisiopatología de las urticarias ha motivado el tratamiento de las mismas con los antagonistas montelukast o zafirlukast. La eficacia de estos fármacos en la urticaria crónica idiopática es en la actualidad motivo de controversia. Recientemente, un estudio firmado por Erbagci<sup>7</sup> concluye que el montelukast puede ser eficaz en el tratamiento de la UCI refractaria. Se trata de un estudio aleatorizado, a simple ciego, frente a placebo, que incluyó 30 pacientes. El grupo tratado con montelukast mostró una mejoría estadísticamente significativa de la actividad clínica de la urticaria y de la necesidad de administración de antihistamínicos. En el mismo año, Reimers et al<sup>8</sup> publicaron un estudio alea-

torizado a doble ciego, en el que 32 pacientes con UCI no obtuvieron un beneficio estadísticamente significativo mediante un tratamiento con zafirlukast, que se comparó con un placebo. Pacor et al<sup>9</sup> publicaron en 2001 un estudio aleatorizado a doble ciego en 5 pacientes con urticaria crónica, en el que montelukast fue superior en términos de control de los síntomas a la cetirizina y al placebo.

Se han publicado asimismo casos aislados en los que montelukast solo o combinado con antihistamínicos anti-H<sub>1</sub> consiguió controlar la aparición de lesiones en pacientes con urticaria a frígore<sup>10,11</sup>. En nuestro paciente, aunque el antagonista de los leucotrienos fue administrado junto con otro fármaco, el beneficio terapéutico alcanzado fue perfectamente atribuible a la administración de montelukast, porque el paciente había sido anteriormente tratado con cetirizina sin resultado, y porque dicho beneficio se mantuvo tras la suspensión de ésta y la continuación de la administración de montelukast aislado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Koepfel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R. Urticaria caused by cold: 104 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123:627-32.
2. Grabbe J. Pathomechanisms in physical urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001;6:135-6.
3. Maltby NH, Ind PW, Causo RC, Fuller RW, Taylor GW. Leukotriene E4 release in cold urticaria. *Clin Exp Allergy* 1989;19:33-6.
4. Norris JG, Sullivan TJ. Leukotrienes and cytokines in steroid-dependent chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;101:128.
5. Husz S, Toth-Kasa I, Kiss M, Dobozy A. Treatment of cold urticaria. *Int J Dermatol* 1994;33:210-3.
6. Delorme N, Drouet M, Thibaudeau A, Verret JL. Cold-induced urticaria. *Allerg Immunol (Paris)* 2002;34:255-8.
7. Erbagci Z. The leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A single-blind placebo-controlled, crossover clinical study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:484-8.
8. Reimers A, Pichler C, Helbling A, Pichler WJ, Yaw N. Zafirlukast has no beneficial effects in the treatment of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1763-8.
9. Pacor ML, Di Lorenzo G, Corrocher R. Efficacy of leukotriene receptor antagonist in chronic urticaria. A double-blind, placebo-controlled comparison of treatment with montelukast and cetirizine in patients with chronic urticaria with intolerance to food additive and acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607-14.
10. Hani N, Hartmann K, Casper C, Peters T, Schneide Hunzelmann N, Scharffetter-Kochanek K. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000;80:229.
11. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Pasalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:714-6.