

C. Carrasquer Moya,
J.L. López-Baeza,
E. Fernández Alonso,
M. Durá, A. Peláez
Hernández

Servicio de Alergología.
Hospital Clínico Universitario.
Valencia.

Correspondencia:
Dra. C. Carrasquer Moya
Servicio de Alergología
Hospital Clínico Universitario
Blasco Ibáñez 17
46010 Valencia

Revisión

Urticaria *a frigore*: características clínicas y diagnósticas

Fundamento: La urticaria por frío, caracterizada por la rápida aparición de prurito, eritema, lesiones habonosas y angioedema tras la exposición a un estímulo frío, forma parte las urticarias físicas y representa el 2-3% del conjunto de las urticarias. Se abordará la revisión de los aspectos clínicos y diagnósticos más destacados de esta entidad, junto con la descripción de las características clínicas de 8 pacientes con este tipo de urticaria. La secuencia básica de eritema, edema y prurito puede desencadenarse en respuesta a diferentes estímulos fríos como bajas temperaturas ambientales, viento frío, o manipulación de objetos fríos. La ingesta de comidas o bebidas frías puede provocar tumefacción a nivel de mucosa labial y con menos frecuencia edema en lengua, faringe o laringe. Asimismo, la exposición masiva como la que acontece durante la natación es capaz de causar hipotensión marcada y pérdida de conciencia debido a la liberación masiva de mediadores. La anamnesis en estos pacientes debe ir encaminada, por tanto, a la detección de signos de gravedad de la urticaria *a frigore* como la afección de mucosa bucofaríngea, o la presencia de signos generales como cefalea, artralgias, dolor abdominal o repercusión hemodinámica durante el baño en aguas frías, aspecto que debe ser explicado a los pacientes. En esta revisión se propone una clasificación y se describen las características clínicas y diagnósticas de la urticaria por frío, junto con los datos clínicos más destacados de 8 pacientes afectados de este tipo de urticaria. Únicamente en dos pacientes se objetivó un ligero y transitorio incremento de las cifras de IgE e inmunocomplejos circulantes, que se hallaron en el intervalo normal en determinaciones posteriores. Asimismo, no se encontraron hallazgos patológicos en la radiología de tórax ni en el examen parasitológico de las heces.

Palabras clave: Urticaria *a frigore*. Urticaria. Frío. Antihistamínicos.

Urticaria *a frigore*: clinical characteristic and diagnostics

Background: Cold urticaria, characterised by the rapid onset of pruritus, erytma, hives and angioedema after cold stimuli (like low temperatures, cold wind and manipulation of cold objects), belongs to physical urticarias and represents 2-3% of all urticarial diseases. Otherwise the consumption of cold meals and drinks, can determinate angioedema of the tongue, pharynx and larynx in some patients. Massive exposure, like in aquatic sports, can derive in hipotension and loss of consciousness because of the massive liberation of mediators. That is the reason why, the clinical history is a very important part of the diagnostic procedure in such patients,

and attention is needed to detect signs and symptoms of severity like bucofaryngeal edema, hypotension, or abdominal pain especially with swimming or other aquatic sports. Therefore, the physician must also alert the affected patients of the potential danger with the practice of some aquatic sports.

In this review we have purposed a classification of cold urticaria and have made a description of the clinical and diagnostic aspects offering apart from, the most relevant clinical characteristics of eight patients affected by this kind of urticaria. In the diagnostic procedure, only two patients have shown a small and transitory increase in total IgE levels and circulating immunocomplexes, that were found in normal range in the next blood analysis. Furthermore, no patologic findings were found in thoracic X-ray and parasitologic studies.

Key words: Cold urticaria. Urticaria. Cold Histamine antagonists.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Se han estudiado 8 pacientes consecutivos con manifestaciones clínicas sugerentes de urticaria *a frigore*, en los que tras obtener una historia clínica detallada se llevaron a cabo pruebas cutáneas con aeroalergenos, una prueba de provocación con hielo y diversas exploraciones complementarias.

En la tabla I se ofrecen las características clínicas y los resultados del test de provocación con frío, en estos pacientes.

Así como la presencia de manifestaciones clínicas con bajas temperaturas ambientales (frío), en relación con el consumo de comidas o bebidas frías (alimentos) o con

ejercicio físico-estrés (útil en el diagnóstico diferencial con otros tipos de urticaria física como la colinérgica). Asimismo, en la tabla se consigna el tiempo transcurrido en el test de provocación con frío, entre la aplicación del estímulo y la aparición de la lesión habonosa.

Las manifestaciones clínicas en la mayor parte de los casos fueron lesiones urticariales asociadas en algunos casos a angioedema. Uno de los pacientes presentaba, además, manifestaciones sistémicas y en este caso se apreció un menor tiempo de latencia entre la exposición a un estímulo frío y la aparición de sintomatología. La mayor parte de los pacientes relataban síntomas clínicos con la exposición a bajas temperaturas ambientales y en seis de los casos estudiados se evidenciaron también síntomas con el consumo de comidas o bebidas frías. En todos los pacientes referidos la sintomatología se relacionaba únicamente con la exposición a un estímulo frío y no con otro tipo de desencadenantes como el ejercicio físico o el estrés psicológico.

No se hallaron antecedentes familiares de urticaria por frío en ninguno de los casos ni tampoco asociación con otros tipo de urticaria. Tan sólo en uno de los pacientes se apreció el antecedente personal de algún proceso atópico (rinitis alérgica por hipersensibilidad a polen de gramíneas).

El test de provocación con frío fue positivo en 7 de los pacientes y se apreció un resultado precozmente positivo en el que presentaba manifestaciones cutáneas y sistémicas.

En todos los casos se practicaron diversas exploraciones complementarias, que se hallaron dentro de los límites de la normalidad en la mayor parte de los pacientes (tabla II), a excepción de dos de ellos, en los que se detectaron cifras inicialmente elevadas de IgE total e inmunocomplejos circulantes, que se encontraron normalización en determinaciones posteriores.

Tabla I. Características clínicas y resultado del test de contacto con frío en 8 pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Edad (años)	52	29	22	18	52	22	29	22
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Varón
Clínica	Urticaria	Urticaria	Urticaria Disnea	Urticaria	Urticaria Angioedema	Urticaria	Urticaria	Urticaria Angioedema
Inmersión agua fría	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Frío	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Alimentos	Sí	No	Sí	No	No	No	No	No
E.físico/estrés	No	No	No	No	No	No	No	No
Antecedentes familiares	No	No	No	No	No	No	No	No
Test cubito de hielo	Positivo	Positivo	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Tiempo de latencia (min.)	10	12	2	-	5	5	6	5

Tabla II. Resultado de las exploraciones complementarias en 8 pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8
Hemograma								
VSG								
Bioquímica								
GOT, GPT								
T4, TSH								
Serología								
Sífilis								
Hidatidosis								
Hepatitis								
VEB								
Clamydia								
Mycoplasma								
ANA								
Cuantif. Igs		↑ Ig E			↑ Ig E			
I. circulantes		↑↑			↑↑			
C3 C4 CH50								
Proteinograma								
Crioglobulinas								
Parásitos heces								
RX tórax								

Cuantif. Igs = cuantificación de inmunoglobulinas; i. circ. = inmunocomplejos circulantes. N = negativo.

Les informó detalladamente a los pacientes del tipo de enfermedad y se indicaron las recomendaciones a seguir, especialmente la evitación de los estímulos fríos capaces de desencadenar la sintomatología así como de las situaciones o actividades con potencial riesgo vital (sobre todo, en el caso que presentaba manifestaciones sistémicas).

Cinco de los pacientes estudiados se están tratando con cetirizina y los tres restantes con mizolastina, que hasta el momento actual han permitido un buen control de sus síntomas, con ausencia de manifestaciones clínicas o síntomas clínicos más atenuados ante una eventual exposición a un estímulo frío. En el caso concreto del paciente con manifestaciones sistémicas, el tratamiento prolongado con mizolastina pareció ser más efectivo que cetirizina en el control de los síntomas del paciente. Así pues, en este tipo de pacientes, es necesario el control evolutivo de la sintomatología y efectividad del tratamiento por un especialista en Alergología.

ASPECTOS CLÍNICOS Y CLASIFICACIÓN

Las secuencia básica de eritema, edema y prurito puede desencadenarse en respuesta a diferentes estímulos

fríos como bajas temperaturas ambientales, viento frío, o manipulación de objetos fríos. La ingesta de comidas o bebidas frías puede provocar tumefacción en la mucosa labial y con menos frecuencia edema en lengua, faringe o laringe. Asimismo, la exposición masiva al frío como la que acontece durante la natación es capaz de causar hipotensión marcada y pérdida de conciencia debido a la liberación masiva de mediadores². La anamnesis en estos pacientes debe ir encaminada, por tanto, a la detección de signos de gravedad de la urticaria *a frigore* como la afectación de mucosa bucofaríngea o la presencia de signos generales como cefalea, artralgias, dolor abdominal o repercusión hemodinámica durante el baño en aguas frías, aspecto que debe ser atendido y posteriormente explicado a los pacientes³.

Las urticaria *a frigore* pueden clasificarse según dos criterios: 1.º Familiares o adquiridas, según existan o en antecedentes familiares de la enfermedad y 2.º típicas o atípicas, según el resultado de la prueba de contacto con el frío (tabla III)⁴.

Se considera que la respuesta al test de contacto con frío es típica si aparece un habón en la zona estimulada con frío en menos de 20 minutos; el resultado es atípico cuando no hay respuesta, aparece a distancia de la zona

Tabla III. Clasificación de la urticaria por frío en función del resultado del test de contacto con frío

Típica	Atípica
Idiopática	Sistémica
Secundaria	Localizada
	Colinérgica inducida por frío
	Local refleja
	Dermografismo inducido por frío

estimulada o no aparece en la fase inmediata. Las urticarias por frío adquiridas con test de contacto con frío positivo (típicas) representan el 80-90% de todos estos tipos de urticaria; a su vez, pueden subdividirse en primaria (idiopática) o secundaria a una enfermedad sistémica.

La **forma familiar** de urticaria *a frigore* es un trastorno raro, con patrón autosómico dominante, que recientemente Hoffman et al⁴ han relacionado con un locus del cromosoma 1q44⁴. Suele iniciarse en la infancia y persistir a lo largo de la vida. Clínicamente se caracteriza por la aparición de lesiones maculopapulares eritematosas y dolorosas (causan al paciente sensación de quemazón, más que prurito), que comienzan pocos minutos después de la exposición al frío y pueden durar 48 horas. Las membranas mucosas no suelen afectarse y el test del cubito de hielo es habitualmente negativo⁵. La forma inmediata se caracteriza por la aparición de las lesiones poco después de la exposición al frío y la frecuente asociación de fiebre, escalofríos, leucocitosis, artromialgias y cefalea que duran de 4 a 6 horas. La histología de las lesiones muestra infiltrado de polimorfonucleares. En la forma retardada las lesiones aparecen de 9 a 18 horas después de la exposición al frío y en la biopsia se aprecia un infiltrado de células mononucleares.

La urticaria *a frigore* **adquirida primaria** o idiopática constituye la forma más frecuente de urticaria *a frigore*. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes y en algunos casos es posible hallar el antecedente de infección vírica de vías respiratorias superiores, mononucleosis infecciosa, sífilis, hepatitis vírica, eritema nudoso, picadura de insectos, enfermedad tiroidea o administración de medicamentos (penicilina, anticonceptivos orales, griseofulvina)⁶.

Las lesiones pueden aparecer a los pocos minutos hasta una hora después de la exposición al estímulo frío y tanto el viento frío como los días fríos y lluviosos son importantes desencadenantes. Tras la ingesta de alimentos fríos pueden presentar angioedema en cavidad oral o farin-

ge, que en ocasiones pueden asociarse a síntomas generales como sofoco, palpitaciones, cefalea, sibilancias e incluso pérdida de conciencia con el baño en agua fría. La urticaria por frío se ha asociado a urticaria por presión, urticaria colinérgica y dermatografismo. Aunque el curso no es predecible, la duración media del proceso suele ser de 6 años^{2,7}. Wanderer et al⁵ describieron varios patrones clínicos de urticaria *a frigore* adquirida primaria: tipo I (30% de los casos), caracterizada por la aparición de urticaria y/o angioedema localizado; tipo II (32%), que incluye la presencia de uno o más episodios de urticaria y/o angioedema generalizado sin síntomas de hipotensión (reacción sistémica leve), y tipo III (38%), en la que se producen reacciones sistémicas graves con uno o más episodios de urticaria y/o angioedema generalizado, hipotensión o shock. Además, se ha evidenciado una relación entre el tiempo que tarda en hacerse positivo el test de provocación con frío y la intensidad o el tipo de manifestaciones clínicas que el paciente puede presentar tras la exposición al frío de forma natural: a mayor precocidad de la respuesta, mayor sería el riesgo de desarrollar manifestaciones sistémicas y por tanto, hipotensión o shock anafiláctico. De esta manera, los cuadros de hipotensión y reacciones sistémicas inducidos por frío ocurren más frecuentemente en pacientes con un test de contacto con frío positivo en un tiempo igual o inferior a 3 minutos⁵.

La **urticaria a frigore adquirida secundaria** constituye una forma muy rara de urticaria por frío (0,5% de los casos)⁷. Las manifestaciones clínicas incluyen lesiones habonosas, fenómeno de Raynaud, púrpura o necrosis cutánea. Se ha asociado con diversos procesos caracterizados por la existencia de inmunoglobulinas anormales que tienen alguna propiedad dependiente del frío. La presencia de crioglobulinas puede ser idiopática o hallarse en el contexto de colagenosis, leucemia linfática crónica, mieloma múltiple, enfermedad de Waldenström, sífilis secundaria (que puede cursar con hemoglobinuria paroxística por frío debida al anticuerpo de Donath-Landsteiner) y hepatitis C^{2,8,9}.

La **urticaria a frigore atípica** incluye varias formas de urticaria generalizada o localizada (tabla III), que aparecen con la exposición a un estímulo frío, aunque el test de provocación con frío es negativo. La forma sistémica es un trastorno raro, caracterizado por la aparición de lesiones urticariales generalizadas que no se limitan a las zonas expuestas al frío; puede cursar con reacciones anafilactoides graves con peligro para la vida del paciente. La forma localizada consiste en la aparición de urticaria y/o angioedema en zonas localizadas de la superficie corporal; se han des-

crito algunos casos asociados a la picadura de insectos, pruebas cutánea con alergenicos, administración de inmunoterapia o de vacunación antitetánica^{5,10}. En la urticaria colinérgica inducida por frío, las lesiones típicas constituidas por pápulas pruriginosas de pequeño tamaño (1-7 mm) aparecen después de la exposición corporal total al frío o con ejercicio realizado en ambiente frío; es decir, el ejercicio físico realizado a bajas temperaturas provoca la aparición de las lesiones, mientras que no aparecen si se realiza en lugar cálido. El test del cubito de hielo y de acetilcolina son negativos, lo que es útil para el diagnóstico diferencial con la urticaria colinérgica, que cursa con test de acetilcolina positivo.

En la urticaria por frío local refleja, el test del cubito de hielo provoca la aparición de lesiones urticariales a distancia de la zona de aplicación del estímulo. En el caso del dermatografismo dependiente del frío, se aprecia la aparición de habones que dibujan la zona presionada solo si el paciente se expone al frío; puede cursar con manifestaciones exclusivamente cutáneas o asociarse a síntomas sistémicos como dolor abdominal, vómitos o diarrea. Debe distinguirse de las urticarias por frío típicas que se acompañan en algunos casos de dermatografismo.

ETIOLOGÍA

La revisión de las diversas series de pacientes con urticaria por frío muestra que la mayor parte de los casos son idiopáticos. Este tipo de urticaria se ha relacionado con diversos contextos clínicos (tabla IV) entre los que se hallan la presencia de crioproteínas, infecciones (como mononucleosis infecciosa, rubéola o sífilis) y la administración de fármacos como penicilina, anticonceptivos orales o griseofulvina⁵.

Tabla IV. Implicaciones etiológicas

Autor (es)	Año	Nº de casos	Idiopáticos	Crioproteínas	Enfermedad infecciosa
Neittaanmäki ¹³	1985	220	168	2 crioglobulinemias (1 de ellas con linfoma)	11 viriasis respiratorias 4 neumonías, 3 rubéola
Wanderer ⁵	1986	50	46	2 crioglobulinas (1 con LLC)	1 mononucleosis infecciosa
Henquet ¹⁴	1992	30	26	1 criofibrinógeno	No
Huszl et al ¹⁵	1994	42	37	No	5 infecciones odontológicas
Koeppel et al ⁸	1996	104	99	4 crioglobulinas 1 criofibrinógeno	1 VIH
Mathelier-Fusade et al ³	1998	35	32	No	No

LLC = Leucemia linfática crónica; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana.

PATOGENIA

No es bien conocida, aunque al igual que en otros tipos de urticaria, el mastocito es la célula fundamental. En la piel y en la sangre de estos pacientes se han observado concentraciones elevadas de diferentes mediadores de la degranulación de los mastocitos como histamina, prostaglandina D₂, factor activador de plaquetas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En pacientes con diferentes tipos de urticaria (incluida la urticaria *a frigore*) se ha detectado un aumento en la expresión de TNF- α y de interleucina (IL) 3 a nivel de las células endoteliales en áreas de piel afectada y sana⁶.

Asimismo, se ha propuesto la intervención de mecanismos inmunológicos en los que participarían inmunoglobulinas (en algunos casos, el suero de estos pacientes puede inducir respuesta al frío en forma de cuadro urticarial, cuando es transfundido a sujetos sanos, mediado por inmunoglobulinas de tipo IgE, aunque también se han descrito por IgM e IgA), neuropéptidos como la sustancia P, factores quimiotácticos y citocinas^{7,8}.

DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico de un paciente con urticaria *a frigore* debe incluir, en primer lugar, una anamnesis detallada que oriente el diagnóstico de sospecha. En los pacientes con historia clínica compatible se realizará el test de provocación con frío y se solicitarán diversas exploraciones complementarias.

El test de provocación con frío más habitualmente utilizado es el test del cubito de hielo, que consiste en colocar un cubito de hielo en la cara anterior del antebrazo durante 4 minutos y observar el área estimulada 10 minu-

Tabla V. Exploraciones complementarias recomendadas en el estudio de pacientes con urticaria por frío

Hemograma, VSG	Anticuerpos antinucleares
Bioquímica con función hepática	C3, C4, CH50
T ₄ , TSH	Serología virus de Epstein Barr, sífilis, hepatitis B y C, hidatidosis,
Proteinograma	<i>Clamidia</i> , <i>Mycoplasma</i>
Cuantificación inmunoglobulinas	Parasitológico heces
Crioglobulinas	Radiología tórax

tos después; en los pacientes con urticaria *a frigore* suele aparecer prurito en la zona mencionada 2 minutos después de retirar el cubito de hielo y a los 10 minutos un habón con la forma y el tamaño del cubito de hielo². Se ha señalado que un tiempo de contacto más prolongado (20 minutos) aumentaría la sensibilidad de la prueba. Parece existir, además, una correlación entre el tiempo que tarda en positivizarse la prueba y la intensidad de la urticaria, de modo que a mayor precocidad en el resultado, mayor es el riesgo de manifestaciones sistémicas y, por tanto, de hipotensión o shock anafiláctico⁶.

Si el test del cubito de hielo es negativo, la siguiente prueba a realizar es la inmersión del brazo en agua fría (5-10°C) durante 5-10 minutos. Si las dos pruebas anteriores son negativas y persiste la sospecha clínica, podría llevarse a cabo la exposición total al frío en una habitación a 4°C durante varios minutos (5-30 minutos) con ropa ligera; en este caso es imprescindible un control médico estrecho, dada la posibilidad de aparición de sintomatología sistémica.

En estos pacientes y con la finalidad de descartar enfermedades subyacentes, se recomienda realizar diversas exploraciones complementarias reseñadas en la tabla V^{5,6,11}.

TRATAMIENTO

El aspecto más importante del enfoque terapéutico en la urticaria *a frigore* lo constituyen las medidas preventivas. Por ello, el paciente debe ser alertado sobre el riesgo que suponen determinadas situaciones que pueden representar un riesgo vital como la ingesta de comidas o bebidas frías o la práctica de actividades acuáticas o deportivas a bajas temperaturas. La existencia de un test del cubito de hielo positivo en menos de 3 minutos es considerado como factor de riesgo para la práctica de deportes acuáticos⁵. En el caso de que el paciente deba ser sometido a una intervención quirúrgica, deben observarse determinadas medidas como la administración de infusiones in-

travenosas a 37 °C y el incremento de la temperatura del quirófano. En los pacientes con alto grado de sensibilidad al frío es recomendable proporcionar adrenalina y corticoides para autoadministración en caso necesario¹⁵.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los antihistamínicos pueden ser eficaces en la reducción o supresión de los síntomas. Aunque la ciproheptadina fue considerada durante años el fármaco de elección, ha sido relegada por los antihistamínicos no sedantes, que poseen menor proporción de efectos secundarios. La asociación de antihistamínicos H₁ y H₂ no parece haber mostrado mayor eficacia que la utilización de antihistamínicos H₁ de forma aislada^{2,15}. En los casos con escasa respuesta al tratamiento con antihistamínicos se ha utilizado con resultados satisfactorios la doxepina, antidepressivo tricíclico con importante efecto antihistamínico H₁ a dosis de 50-75 mg/día¹⁶. El estanozolol (esteroide anabolizante derivado sintético de la testosterona con mínimos efectos androgenizantes) ha resultado eficaz en el tratamiento de la urticaria *a frigore* familiar¹⁷. En pacientes colaboradores y con alto grado de motivación algunos autores proponen la inducción de tolerancia o desensibilización al frío, en la que el paciente es sometido al contacto con agua fría de forma progresiva, incrementando gradualmente el tiempo de exposición y la superficie corporal expuesta, hasta que tolere la inmersión corporal total. La prueba se llevará a cabo bajo hospitalización debido al riesgo de reacción anafiláctica durante la inducción¹⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnosis guidelines. *Allergy* 1997; 52: 504-513.
2. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. En: Middleton E, ed. *Allergy. Principles and practice*. Barcelona: Salvat, 1998; 1104-1119.
3. Mathelier-Fusade P, Bakhos D, Chabane MH, Leynadier F. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatology* 1998; 134: 106-107.
4. Hoffman HM, Wright FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1693-1698.
5. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 965-981.
6. Hermes B, Prochazka, AK, Norbert H, Jurgovsky K, Sticherling M, Henz BM. Upregulation of TNF- α and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 307-314.
7. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold urticaria syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 417-423.

8. Koepfel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. Urticaire au froid. 104 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 627-632.
9. Gorevic PD. Cryopathies: cryoglobulins and cryofibrinogenemia. En: Samter M ed. *Immunological diseases*, 4th ed. Boston/Toronto: Little Brown, 1988; 1283-1293.
10. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection y type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-1491.
11. Soter NA. Urticaria and angioedema. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KK, ed. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1993; 1483-1493.
12. Kivity S, Schwartz Y, Wolf R, Topilsky M. Systemic cold-induced urticaria. Clinical and laboratory characterization. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 52-54.
13. Neittaanmäki H. Cold urticaria: clinical findings en 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 634-644.
14. Henquet CJM, Martens BP, Van Vloten WA. Cold urticaria: a clinico-therapeutic study in 30 patients. *Eur J Dermatol* 1992; 2: 75-77.
15. Husz S, Toth I, Kiss M, Dobozy A. Treatment of cold urticaria. *Int J Dermatol* 1994; 33: 210-213.
16. Moller A, Henz BM. Cold urticaria. En: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, ed. *Urticaria: clinical and therapeutics aspects*. Berlín; Ed. Springer-Verlag, 1998; 69-78.
17. Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki JE. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 483-489.
18. Ormerod AD, Smart L, Reid TM. Familial cold urticaria: investigation of a family and response to stanazolol. *Arch Dermatol* 1993; 129: 343-346.