



URTICARIA: REVISIÓN DE LA FISIOPATOLOGÍA

Copparoni C*, Gandur A**

* Concurrente de 4º año de Dermatología – Servicio de Dermatología Hospital Luis Lagomaggiore.

** Jefe de Servicio de Inmunología – Hospital Central de Mendoza.

RESUMEN

La urticaria es una enfermedad frecuente que involucra a los mastocitos cutáneos como principal efector. Su activación puede resultar de interacciones ligando-receptor o por activación directa de señales intracelulares. Las consecuencias de la activación son la degranulación, la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas y por último la producción de citoquinas y quimioquinas. El cuadro clínico final varía dependiendo de varios parámetros, incluyendo la naturaleza de los estímulos y la activación de los mastocitos de los pacientes.

Palabras clave: urticaria, fisiopatología, mastocitos, degranulación, citoquinas, quimioquinas.

ABSTRACT

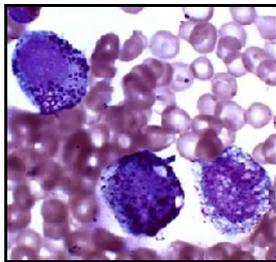
Urticaria is a common disease that involves skin mast cell as the main effector. Its activation may be the result of ligand-receptor interactions or of direct activation of intracellular signaling. The consequences of the activation are degranulation, leukotrienes and prostaglandins synthesis and finally cytokine and chemokine production. The final clinical manifestation varies depending on several parameters, including the nature of the stimuli and the activation of the patients' mast cell.

Key words: urticaria, pathophysiology, mast cell, degranulation, cytokines, chemokines.

Introducción

Probablemente, la descripción más temprana de lo que hoy llamamos urticaria se encuentra en "The Yellow Emperor's Inner Classic" de Huang Di Nei Jing, escrito entre los 10.000 y 200 años a.C. La urticaria era llamada "Fen Yin Zheng", que significa eritema oculto serpenteante.

Hipócrates (460-377a.C.) describió lesiones urticantes que sobresalían en la



piel producidas por ortigas y mosquitos, a las que llamó "cnidosis", utilizando la raíz griega "cnido" en alusión a la ortiga. Plinius (32-79 a.C.) denominó "uredo" (*urere* = quemazón) a esta afección y en 1740, Zedler cambió el término "uredo" por "urticatio". Años más tarde, en 1769

William Cullen introduce el término "urticaria" en su libro "*Synopsiae Nosologiae Methodica*"⁽¹⁻⁴⁾.

Definición

La urticaria se define como un síndrome reactivo de piel y mucosas caracterizado por la presencia de placas eritematosas (habones o ronchas), edematosas, muy pruriginosas, transitorias y de diferente tamaño, acompañadas de eritema e intenso prurito. Afecta la dermis superficial y son ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito que dura algunas horas; puede ser recidivante y de origen inmunológico, no inmunológico o desconocido.

Patogenia

No está completamente aclarada. La urticaria es el resultado de la activación de los **mastocitos** cutáneos. Estos son grandes células secretorias que presentan gránulos metacromáticos intracitoplasmáticos que contienen mediadores preformados y se tiñen con azul de toluidina y/o Giemsa. Pasan la

mayor parte de su vida en los tejidos, localizados alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis de piel y mucosas, además de la mucosa del tracto gastrointestinal y respiratorio. Su rol es establecer la primera línea de defensa epitelial contra microorganismos y parásitos. Su activación induce vasodilatación y aumento de permeabilidad a través de la liberación de mediadores preformados, entre los que se destaca la histamina. Éstos, producen edema dérmico y liberación de efectores inmunes humorales y celulares.

Como se desarrollará más adelante, algunos autores postulan que los mastocitos de los pacientes con urticaria son frágiles y más sensitivos a la activación de señales que los de personas normales. Esta hipótesis no ha sido claramente demostrada ⁽⁵⁾.

Los mecanismos por los que los mastocitos son activados aun no son del todo comprendidos y están separados esquemáticamente en inmunológicos y no inmunológicos (Figura 1). Este es un proceso complejo iniciado por diversos estímulos y que resultan en tres consecuencias principales:

- Degranulación
- Producción de citoquinas y quimioquinas
- Síntesis de prostaglandinas y leucotrienos

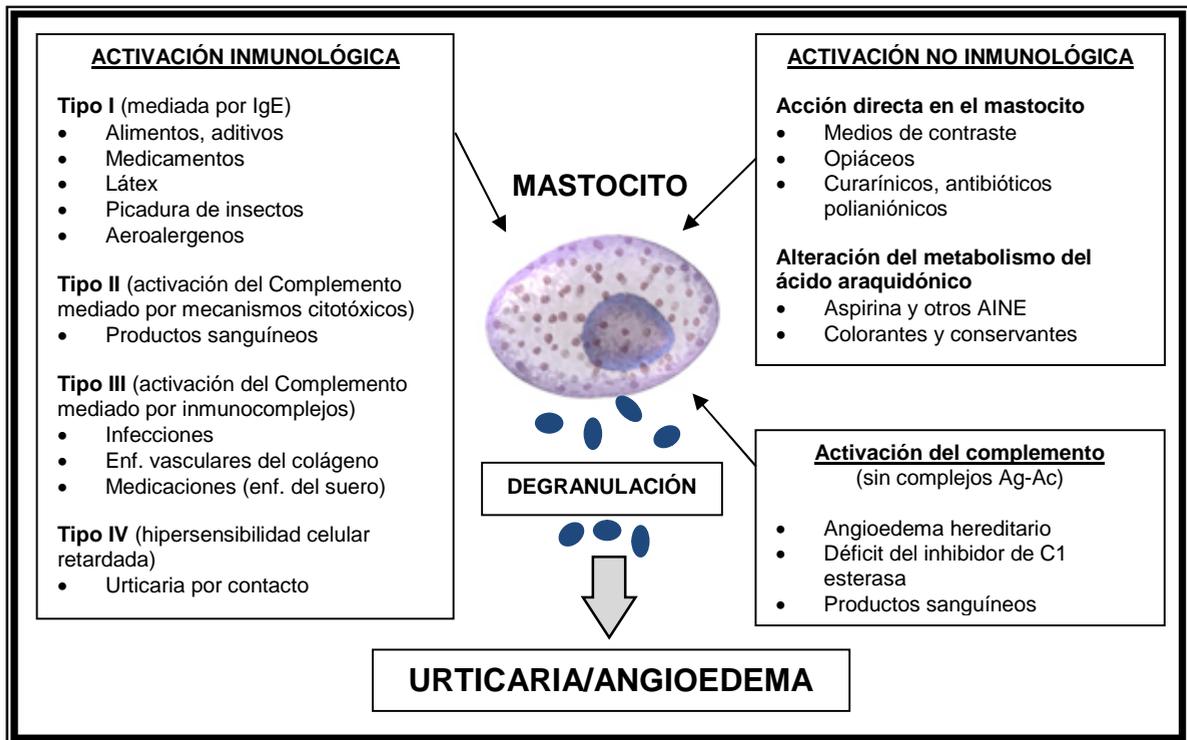


Figura 1. Fisiopatología de la urticaria/angioedema

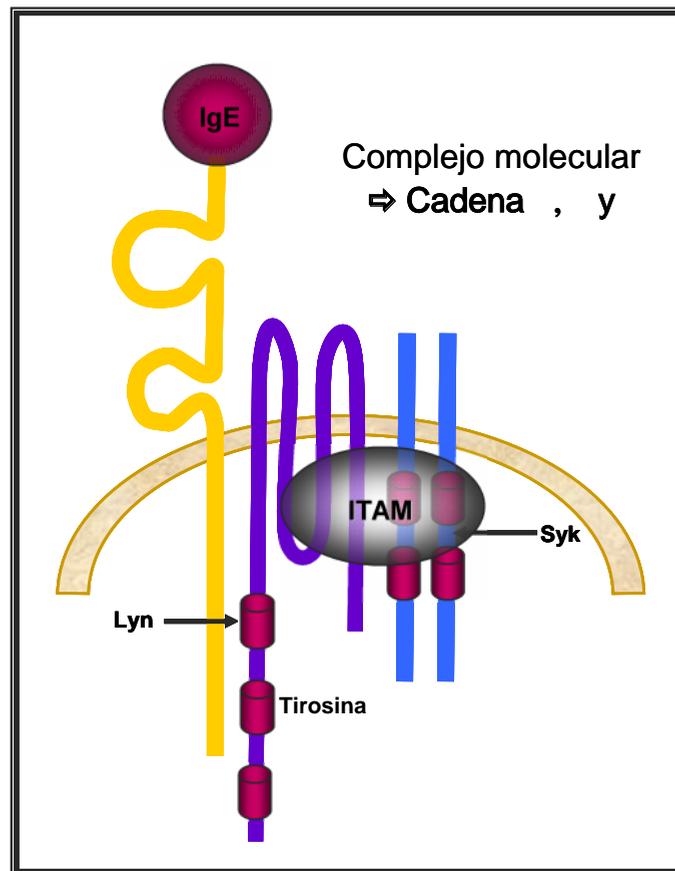
Fuente: www.aeped.es

Activación del mastocito mediada por el receptor

En este caso se produce una unión cruzada entre el alérgeno y el receptor de Inmunoglobulina E (IgE) de alta afinidad, lo cual hace que este último se agregue induciendo la activación de moléculas intracelulares denominadas Syk y Lyn, resultando en una potente activación del mastocito.

Receptor de IgE de alta afinidad (Fc RI)

El Fc RI es un complejo molecular compuesto por 4 subunidades: una cadena α que une IgE, una cadena β y un dímero de cadenas γ . Las dos últimas van a ser las encargadas de mediar la señal intracelular. La porción intracitoplasmática contiene residuos de tirosina y leucina que representan un motivo de reconocimiento inmune del receptor de activación basado en tirosina (ITAM). La cadena β contiene una tirosina que está involucrada en la regulación negativa de la producción de citoquinas mastocitarias.



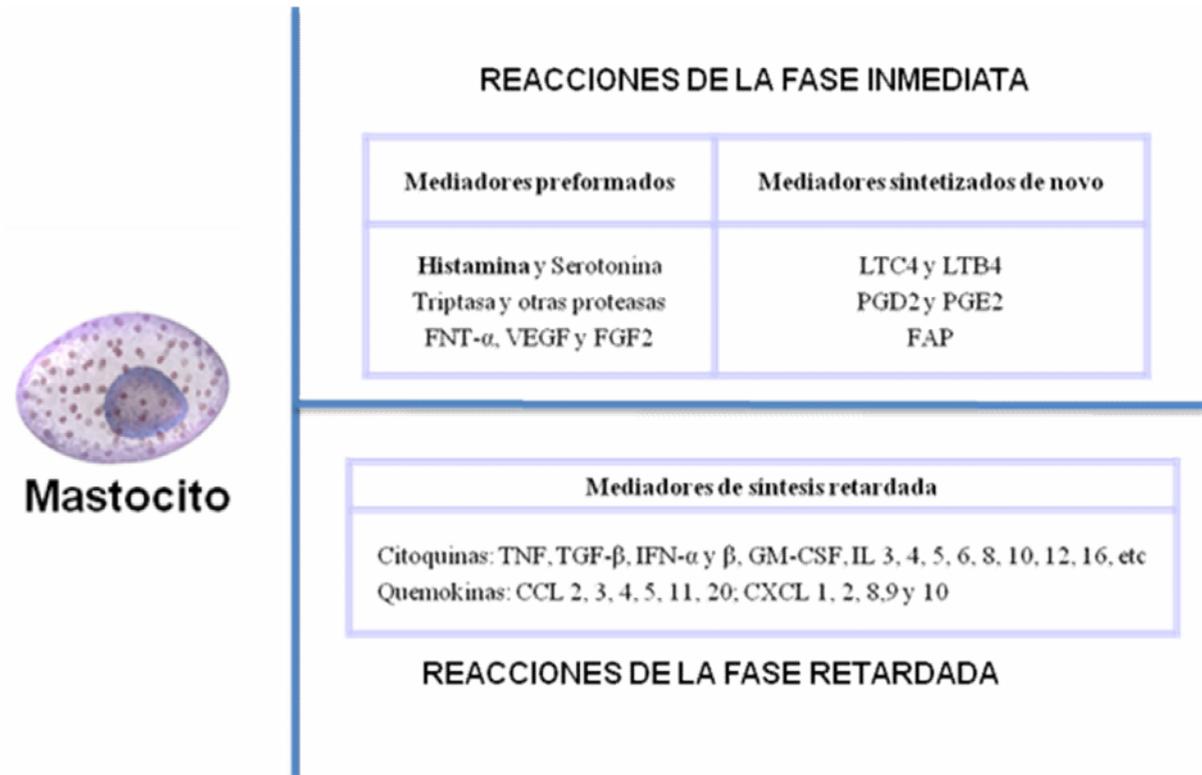
Todas las hipótesis sobre la activación del mastocito en la urticaria se basan en estas observaciones y postulan que la interacción de algún ligando con su receptor en la superficie de estas células conduce a patrones de activación celular similar a aquellos obtenidos con el complejo IgE-Fc RI. Sin embargo, esto resta ser demostrado formalmente ⁽⁵⁾.

Mediadores involucrados en el desarrollo de las lesiones de Urticaria

Estudios recientes sobre los mecanismos de activación de los mastocitos a través del complejo IgE-Fc RI han demostrado que el Fc RI induce la activación de distintas señales enzimáticas con tres consecuencias metabólicas:

- 1) Degranulación

- 2) Síntesis de citoquinas y quimioquinas
- 3) Síntesis de leucotrienos y prostaglandinas



1) Degranulación: induce la liberación inmediata de mediadores que provocan vasodilatación y reclutamiento de plasma en la dermis. Además de histamina, se liberan en forma inmediata Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), serotonina, proteasas y proteoglicanos, y pueden estar involucrados directa o indirectamente en el desarrollo del habón.

2) Síntesis de citoquinas y quimioquinas: los mastocitos activados producen un pool de citoquinas y quimioquinas entre 6 y 24 horas luego del estímulo. La IL-1 y el TNF- son citoquinas de la fase aguda de la inflamación en respuesta a la activación del endotelio, permitiendo el reclutamiento de leucocitos y la producción de citoquinas por células de otro tipo. Otras moléculas que se producen son interleukinas de tipo IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9 e IL-13; *Transforming growth factor-* , factor estimulador de crecimiento de colonias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF), Stem cell factor, Interferon-inducible

protein-10, Macrophage inflammatory protein-1- , todas éstas involucradas en el reclutamiento de leucocitos, especialmente eosinófilos, en la dermis. Estos leucocitos participan en el mantenimiento de la inflamación cutánea denominada reacción de fase tardía y expresada clínicamente como un eritema indurado ⁽⁶⁾.

Trabajos recientes han demostrado que los mastocitos pueden comportarse como células presentadoras de antígenos (CPA) capaces de activar las células T y que las células T infiltrantes de la piel pueden participar en la cronicidad de las lesiones. Esta observación podría explicar la eficacia espectacular de la ciclosporina, en bajas dosis, en algunas urticarias severas resistentes a antihistamínicos ⁽⁷⁻¹²⁾.

3)- Síntesis de leucotrienos y prostaglandinas: en las horas siguientes a la activación del mastocito, se produce la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas a partir del ácido araquidónico a través de dos sistemas enzimáticos: las ciclooxigenasas y las lipooxigenasas. Aunque los mecanismos exactos por los cuales ellos participan en las lesiones urticarianas no son conocidos, estudios recientes han enfatizado una actividad quimiotáctica potente del LTB₄, el cual es producido por los mastocitos en el reclutamiento temprano y selectivo de leucocitos. En algunos pacientes con urticaria crónica, estos mediadores parecen ser lo más importante en la cronicidad de la enfermedad, ya que la remisión prolongada puede ser obtenida con el uso de anti-leucotrienos y/o AINES ^(14,15).

Dependiendo de la naturaleza del estímulo, la activación mastocitaria puede conducir a los tres fenómenos biológicos o sólo a una parte de ellos. Por lo tanto, es posible inducir la producción de citoquinas sin degranulación. Este dato sugiere que la urticaria puede no siempre estar asociada a la liberación de

histamina ni, incluso, a la degranulación de los mastocitos. Diversos ejemplos terapéuticos sostienen esta hipótesis:

1º- La urticaria asociada a la producción de grandes cantidades de IL-6 es resistente al tratamiento con antihistamínicos.

2º- Si bien la mayoría de las urticarias son sensibles a antihistamínicos, algunos pacientes muestran mejoría sólo con drogas antiinflamatorias no esteroides o con una combinación de antileucotrienos y antihistamínicos ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

3º- Otros pacientes con urticaria crónica resistente a antihistamínicos, presentan una mejoría duradera con inmunosupresores que previenen la síntesis de citoquinas como, por ejemplo, la ciclosporina ⁽⁸⁻¹²⁾.

URTICARIA INMUNE

Es el resultado de la activación de los mastocitos a través de efectores de la inmunidad adaptativa. Estas urticarias son mediadas por anticuerpos o células T capaces de interactuar con receptores de membrana. Han sido clasificadas como:

- Urticaria mediada por IgE (reacción de hipersensibilidad tipo I): también llamada urticaria alérgica. A nivel experimental puede reproducirse mediante una reacción inducida por prick tests con aeroalergenos en pacientes atópicos.
- Urticaria mediada por IgG (reacción de hipersensibilidad tipo II)
- Urticaria mediada por inmunocomplejos circulantes (reacción de hipersensibilidad tipo III)
- Urticaria mediada por células T (reacción de hipersensibilidad tipo IV)

La relación entre estos tipos de reacciones de hipersensibilidad y las diferentes presentaciones clínicas de la urticaria es aún desconocida.

URTICARIA MEDIADA POR IgE: reacción HS tipo I

Esta urticaria corresponde a las reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad inmediata y se presenta como urticaria aguda. Los pacientes sensibilizados producen IgE específica, la cual se une con gran afinidad al Fc RI en la superficie de los mastocitos. Si bien, la vida media de la IgE sérica es de sólo algunas semanas, la IgE unida a los mastocitos es de algunos meses, lo cual explica la posibilidad de un shock anafiláctico tiempo después del estímulo alergénico en un paciente sensibilizado.

Algunos ejemplos incluyen urticaria generalizada luego de picaduras de abejas en pacientes con alergia a himenópteros, algunas urticarias inducidas por alimentos y drogas, y urticarias de contacto como aquellas presentadas en pacientes con alergia al látex luego del uso de guantes de este material.

Debido a que la IgE específica se une a los mastocitos de piel y mucosas y a los basófilos sanguíneos, usualmente las urticarias mediadas por IgE están asociadas con síntomas sistémicos que involucran pulmones y tracto gastrointestinal y por último inducen un shock anafiláctico. Por lo tanto, en ausencia de síntomas sistémicos, la posibilidad de una urticaria mediada por IgE específica es muy difícil.

La existencia de urticaria crónica mediada por IgE ha sido reportada en pacientes atópicos expuestos a aeroalergenos. Sin embargo, estos casos son excepcionales y la urticaria crónica no debe ser considerada como manifestación de una reacción de hipersensibilidad inmediata.

URTICARIA MEDIADA POR IgG: reacción HS tipo II

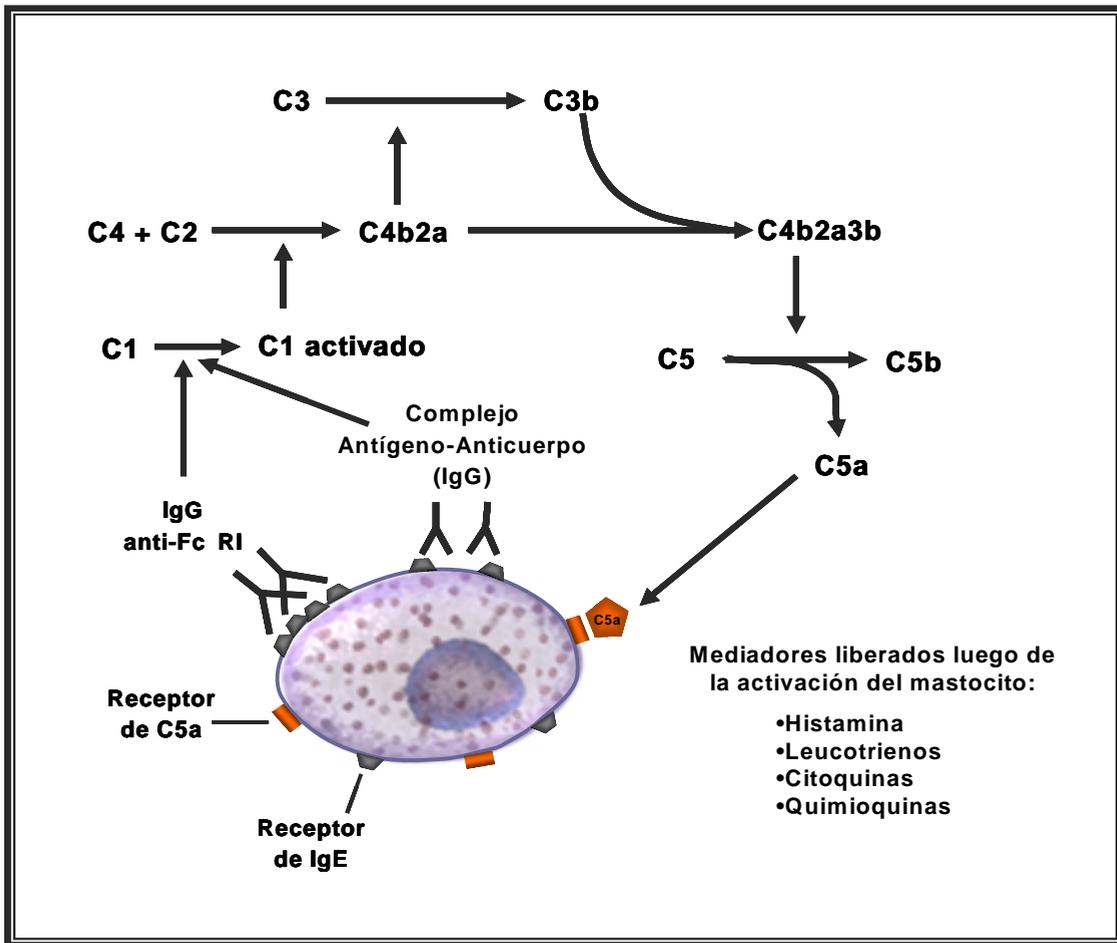
La activación inmunológica de los mastocitos puede ocurrir independientemente del complejo alergeno-IgE y puede involucrar IgG, inmunocomplejos circulantes, o células T a través de la interacción con los receptores de membrana responsables de la activación de las señales

intracelulares descritas anteriormente. De este modo, la urticaria puede ser la expresión de reacciones de HS tipo II, III y/o tipo IV.

Urticaria autoinmune:

Aproximadamente el 35 a 40 % de los pacientes con urticaria crónica tienen autoanticuerpos de tipo IgG para la subunidad del receptor de IgE, el cual es usualmente reactivo con receptores IgE desocupados, y 5 a 10 % tienen autoanticuerpos de tipo IgG para IgE ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Otros autoanticuerpos (antitiroideos y antinucleares) están frecuentemente presentes en estos pacientes ⁽¹⁹⁾. Estos anticuerpos pueden activar basófilos y mastocitos ya que liberan histamina y son usualmente (pero no siempre) detectados por el test cutáneo del suero autólogo ⁽²⁰⁾ y confirmado por estudios de liberación de histamina, inmunoblotting, o ELISA.

La liberación de histamina por los mastocitos mediada por autoanticuerpos requiere la activación de la cascada del complemento a través de la vía clásica ⁽²¹⁾. Esto último ha sido demostrado mediante la adición de un autoanticuerpo anti-Fc RI en suero de donantes que son deficientes en C2 o C5 y no se produjo la activación de basófilos. Los pacientes con urticaria autoinmune no difieren clínicamente de otros pacientes con urticaria crónica que no tienen autoanticuerpos de tipo IgG.



**URTICARIA MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS CIRCULANTES:
reacción HS tipo III**

Los inmunocomplejos circulantes generados luego de la unión de anticuerpos séricos a antígenos solubles, pueden interactuar con receptores para la porción Fc de inmunoglobulinas (FcR) en varios tipos celulares, incluyendo mastocitos y basófilos. Hay varios tipos de receptores para IgG en la superficie de los mastocitos. Fc RI (CD64) y Fc RIII (CD16) tienen un ITAM, el cual permite la transducción de señales, ya que Fc RIIB (CD32) tiene un inmuno-receptor basado en tirosina de tipo inhibitorio, el cual es responsable de la inhibición de la activación de señales. Por lo tanto, la interacción inmunocomplejos circulantes-FcR puede inducir tanto las señales de activación como las señales

inhibitorias, dependiendo del tipo de FcR que esté comprometido durante la interacción.

Es posible que la urticaria observada en el curso de enfermedades asociadas con la producción de altas cantidades de inmunocomplejos circulantes (enfermedades infecciosas como hepatitis B o C y lupus eritematoso) sea secundaria a la activación mastocitaria inducida por inmunocomplejos ⁽²²⁻²⁵⁾.

URTICARIA MEDIADA POR CELULAS T: reacción de HS tipo IV

Diversas observaciones sugieren que las células T pueden producir urticaria:

1º- La histología de la urticaria crónica revela un infiltrado perivascular de linfocitos CD4+ consistentes en una mezcla de Th1 y Th2.

2º- Algunos pacientes con urticaria crónica resistente a antihistamínicos pueden mejorar con inmunosupresores que ataquen células T, como ciclosporina ⁽⁸⁻¹²⁾.

3º- Finalmente, estudios recientes han revelado que las células T pueden activar directamente a los mastocitos que se comportan como células presentadoras de antígenos.

Los mastocitos expresan moléculas del CMH clase I y II, así como las moléculas co-estimuladoras CD86 y CD40. De manera similar a las células dendríticas, los mastocitos migran desde la dermis a los nódulos linfáticos, donde presentan el antígeno a las células B, células T CD8+ y células T CD4+.

URTICARIAS NO INMUNOLOGICAS

Las urticarias no inmunes son aquellas urticarias no mediadas por efectores de la inmunidad adaptativa.

La activación de los mastocitos puede resultar de factores físicos (frío, calor, radiación ultravioleta) o de la toxicidad de algunas moléculas (incluyendo xenobióticos) o puede involucrar receptores de membrana de la inmunidad innata.

Los mastocitos tienen muchos receptores de membrana que pueden transducir vías de activación a través de la interacción con sus ligandos, incluyendo receptores para neurotransmisores, neurohormonas, y neuropéptidos, los cuales podrían explicar las ronchas de la urticaria desencadenada por estrés psicológico en pacientes con urticaria crónica ⁽²⁶⁾; receptores para las moléculas del complemento, especialmente las anafilotoxinas C3a y C5a; los receptores toll-like (TLR) son capaces de unir microorganismos con o sin degranulación y receptores de citoquinas y quimioquinas. Varias quimioquinas son capaces de unirse a sus receptores de membrana e inducir la degranulación mastocitaria.

Finalmente, todas las vías intracelulares asociadas con la activación de los mastocitos pueden ser el blanco directo de varias moléculas, incluyendo drogas o proteínas de alimentos, induciendo la activación de los mastocitos sin interacción con receptores de membrana.

La urticaria/angioedema inducida por drogas es un buen ejemplo de urticaria no inmunológica. La mayoría de las urticarias inducidas por fármacos o alimentos son reacciones no inmunológicas producidas por un efecto tóxico directo de las moléculas de los fármacos o alimentos sobre los mastocitos. Con frecuencia se las llama urticarias pseudo-alérgicas.

En cambio, menos del 10% de los pacientes que presentan lesiones urticarianas luego del contacto con una droga son verdaderamente alérgicos con presencia de IgE específica para drogas en su sangre, en mastocitos y

basófilos. La urticaria casi nunca es un síntoma aislado en estos pacientes, quienes desarrollan síntomas sistémicos de anafilaxia. Más del 90% de los pacientes que presentan urticaria como único signo de intolerancia a drogas no tienen IgE específica y no pueden ser considerados *verdaderos alérgicos*. El fármaco puede ser reintroducido y es, en la mayoría de los casos, bien tolerado. Estos pacientes intolerantes a drogas con frecuencia tienen historia de urticaria idiopática o urticaria crónica, que sugiere que son más propensos a la activación de los mastocitos por químicos con propiedades tóxicas ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

DEGRANULACIÓN MASTOCITARIA

El concepto de degranulación mastocitaria postula que los mastocitos de pacientes con urticaria son frágiles y más sensibles a señales de activación que los de individuos sin urticaria. Por lo tanto, estímulos exógenos que son bien tolerados en pacientes que no padecen urticaria (factores físicos, dietas liberadoras de histamina, hormonas, neuromediadores, xenobióticos, tóxicos y fármacos) pueden inducir activación del mastocito, la cual resulta en el desarrollo de ronchas en pacientes con urticaria crónica ⁽³⁰⁾.

Esto significa que la fragilidad de los mastocitos es secundaria al estado de activación crónica de las células a través de la ocupación de los receptores de membrana, como el complejo IgE-Fc RI, interactuando con autoanticuerpos IgG en la urticaria crónica. Los anticuerpos de tipo IgE incrementan la expresión del Fc RI en la superficie de los mastocitos y basófilos, los cuales, mejoran la sensibilidad celular a estímulos alérgicos y la intensidad del mediador liberado durante el advenimiento de la respuesta secretoria inducida por alérgeno. Recientemente se ha descrito que otros factores pueden jugar un rol en la degranulación mastocitaria. Tal es el caso del ejercicio que incrementa la producción de mediadores en los mastocitos cutáneos en

pacientes con asma inducida por ejercicio, cuyo asma o alergia es relativamente severa.

La hipótesis de la degranulación mastocitaria no ha sido demostrada formalmente y es aun una materia de debate. De cualquier modo, estudios muy recientes sostienen fuertemente la hipótesis que muestra que los basófilos de pacientes con urticaria son hiperrespondedores a varias moléculas no identificadas aun, encontradas en el suero de humanos normales.

Conclusiones

Poco tiempo atrás, la urticaria crónica era considerada una enfermedad idiopática o alérgica. Ahora sabemos que se presenta en cerca de la mitad de los pacientes como una enfermedad autoinmune con producción de autoanticuerpos de tipo IgG patogénicos. Por lo tanto, es necesario continuar investigando si los mecanismos auto-inmunes que involucran autoanticuerpos contra las moléculas de superficie (complejo IgE-FcεRI) o células T auto-reactivas son los responsables de los casos restantes de urticaria crónica o realmente debe denominarse idiopática.

Referencias Bibliográficas

1. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Comparison of histamine-releasing factor recovered from skin and peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:475-9.
2. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy JA. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:89-98.
3. Lennart Juhlin. The history of urticaria and angioedema. *Clin Exp Dermatol* 1999;25:33-41.
4. Guillén Escalón J, Rosas Vargas MA, Mendoza Magaña E, Zepeda Ortega B, Sierra Monge J, del Río Navarro B. Urticaria y angioedema. *Revista Alergia México* 2007;54(2):54-65.
5. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006 Feb;30(1):3-11.
6. Kitao, A, Nobuhara S, Kore-Eda S, Takhashi K, Nighigor C, Miyachi Y. Persistent urticaria-urticarial reaction caused by late phase reaction? *Eur J Dermatol* 2001;11(5):440-442.
7. Frandji P, Mourad W, Tkaczyk C, et al. IL-4 mRNA transcription is induced in mouse bone marrow-derived mast cells through an MHC class II-dependent signaling pathway. *Eur J Immunol* 1998;28(3):844-854.
8. Grattan C, O'Donnell B, Francis D, et al. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *Br J Dermatol* 2000;143(2):365-372.

-
9. Barlow RJ, Black AK, Greaves MW. Treatment of severe chronic urticaria with cyclosporin A. *Eur J Dermatol* 1993;3:273–275.
 10. Fradin MS, Ellis CN, Goldfarb MT, Voorhees JJ. Oral cyclosporin for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1065–1067.
 11. Toubi E, Blant A, Kessel A, Golan TD. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997;52:312–316.
 12. Stellato C, De Paulis A, Ciccarelli A, Cirillo R, Patella V, Casolaro V, Marone G. Anti-inflammatory effect of cyclosporin A on human skin mast cells. *J Invest Dermatol* 1992;98:800–804.
 13. Bagenstose SE, Levin L, Bernstein JA. The addition of zafirlukast to cetirizine improves the treatment of chronic urticaria in patients with positive autologous serum skin test results. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:134-40.
 14. 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/or acetylsalicylic acid. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1607–14.
 15. Perez C, Sanchez-Borges M, Capriles E. Pretreatment with montelukast blocks NSAID-induced urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1060–1.
 16. Du Toit G, Prescott R, Lawrence P et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:341–4.

17. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM et al. Classification of anti-FcεpsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:492–9.
18. Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:922–7.
19. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.
20. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza BA, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446–52.
21. Ferrer M, Nakazawa K, Kaplan AP. Complement dependence of histamine release in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:169–72.
22. Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990;336:822–3.
23. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F, Okamoto H. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:195-8.
24. Siddique N, Pereira BN, Hasan AS. Hepatitis C and urticaria: cause and effect? *Allergy* 2004;59:668.
25. Vaida GA, Goldman MA, Bloch KJ. Testing for hepatitis B virus in patients with chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72:193–8.
26. Papadopoulou N, Kalogeromitros D, Staurianeas NG, Tiblalex D, Theoharides TC. Corticotropin-releasing hormone receptor-1 and histidine decarboxylase expression in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 2005;125:952–5.

27. Bircher A. Drug-induced urticaria and angioedema caused by non-IgE mediated pathomechanisms. *Eur J Dermatol* 1999;9(8):657-63.
28. Cousin F, Philips K, Favier B, Bienvenu J, Nicolas JF. Drug-induced urticaria. *Eur J Dermatol* 2001;11(3):181-7.
29. Schubert B, Grosse Perdekamp M, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E, Trautmann A. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity: fable or reality? *Eur J Dermatol* 2005;15(3):164-7.
30. Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: Current Opinions about Etiology, Diagnosis and Therapy. *Acta Derm Venereol* 2007;87:196-205.

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
Ag	Antígeno
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
C	Complemento
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA	Célula presentadora de antígenos
FcR	Receptor para la porción Fc de inmunoglobulinas
Fc RI	Receptor de IgE de alta afinidad
GM-CSF	Factor estimulante de crecimiento de colonias granulocíticas-macrofágicas
HS	Hipersensibilidad
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IL	Interleuquina
ITAM	Motivo de reconocimiento inmune del receptor de activación basado en tirosina
LT	Leucotrieno
TLR	Receptores toll-like
TNF-	Factor de necrosis tumoral alfa