



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

TESIS

“Prevalencia de urticaria aguda y su asociación con infecciones en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de enero 2015 a diciembre 2015”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

MÓNICA IMELDA JÁUREGUI AGUNDEZ

Hermosillo, Sonora

julio de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

TESIS

“Prevalencia de urticaria aguda y su asociación con infecciones en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de enero 2015 a diciembre 2015”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

MÓNICA IMELDA JÁUREGUI AGUNDEZ

DRA. ALBA ROCIO BARRAZA LEON
DIRECTOR GENERAL DEL
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO
DE SONORA

DR. HOMERO RENDON GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA, INVESTIGACION,
CALIDAD Y CAPACITACIÓN

DR. JORGE HUERTA ROMERO
MEDICO ALERGOLOGO
DIRECTOR DE TESIS

**DR. JAIME GABRIEL HURTADO
VALENZUELA**
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE PEDIATRIA

Hermosillo, Sonora

julio de 2016

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme otorgado a una familia maravillosa, quienes han creído en mí siempre, dándome ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándome a valorar todo lo que tengo. A todos ellos les dedico el presente trabajo porque han fomentado en mí el deseo de la superación y de triunfo en la vida. Espero contar siempre con su apoyo y amor incondicional.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por el recibimiento como parte de su alumnado durante el periodo de residencia.

Agradezco a mis maestros, personas de gran sabiduría que se han esforzado por ayudarme a llegar el punto en el que me encuentro. Sencillo no ha sido el proceso, pero gracias a las ganas de transmitirme sus conocimientos y dedicación que los ha regido, he logrado grandes objetivos como culminar el desarrollo de mi tesis y obtener mi titulación en la especialidad médica.

Sinceramente, gracias.

Depositario eres de la confianza
De padres que en ti vieron esperanza
Poniendo en tus manos su tesoro
La vida de sus hijos y del mundo futuro.

Tuyos son también los hijos de otros
Niños y adolescentes tu razón y centro
Velar por su salud compromiso y reto
Poniendo a prueba tu paciencia y conocimiento.

Tus noches se hacen días y tus días eternos
Por estudio o por trabajo sin dudar ni un momento
Esforzándote por mantener sano al niño sano
Y por curar al enfermo.

Como un maestro enseñar debes a padres, niños y pueblo
Que prevenir es preferible a curar en todo momento
La leche materna es, sin duda el mejor alimento
Y las vacunas los aliados perfectos.

Como buen sacerdote te toca consolar
Si a la enfermedad no logras ganar
Mostrando tu afecto, sabiendo escuchar,
Pues de tu paciente eres ángel guardián.

José Garibaldi Soto Herrera

RESUMEN

Antecedentes: La urticaria aguda se define como una dermatosis caracterizada por lesiones elevadas, eritematosas, con centro pálido, que palidecen a la presión, por lo general evanescentes y pruriginosas con una duración menor a 24hrs. Sus manifestaciones pueden ser originadas por mecanismo no citotóxico y no alérgico (no mediado por IgE) en pacientes pediátricos. Es más común que sea desencadenado por infecciones, medicamentos o alimentos. En estudios realizados anteriormente se ha demostrado que en este grupo de pacientes la principal causa es infecciosa, de estas las más estudiadas han sido infecciones de vías aéreas superiores, principalmente origen viral; así como infecciones de vías urinarias. Por lo tanto su tratamiento suele enfocarse hacia la urticaria dejando de lado una posible infección o privar a pacientes de alimentos que se conocen como alérgenos desde edades tempranas, esto es lo más común que sucede en la consulta de pediatría. En nuestro hospital no hay estudios acerca de la prevalencia y causa más frecuente de urticaria aguda.

Objetivo: Describir la frecuencia de urticaria aguda en pacientes pediátricos en el hospital infantil del estado de sonora.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo en el que se revisaron 97 expedientes de pacientes que acudieron a la consulta de urgencia de primera vez en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) con diagnóstico de urticaria aguda, por criterios clínico-epidemiológicos de acuerdo a la CIE 10 código L-509. El objetivo general de la investigación se valoró por medio de una prueba de Chi cuadrada y el test exacto de Fisher bajo criterios de normalidad. Además se calculó el índice de correlación utilizando en cada prueba estadística un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados: tomando en cuenta los análisis de laboratorio realizados en los pacientes que acudieron a la consulta de urgencias tuvieron resultados sugestivos de proceso infeccioso, de estos estudios realizados fueron la biometría hemática, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular entre otros. Se observó que existe un mayor número de casos de urticaria en los primeros años de edad de los pacientes; específicamente entre el primer año y la edad de seis años. Además, la proporción de casos de urticaria en relación al sexo muestra resultados similares.

Palabras clave: urticaria aguda, biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, IgE, examen general de orina (EGO), infección de vías aéreas superiores (IRA), infección de vías urinarias (IVU).

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	7
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	17
CAPÍTULO II. MATERIALES Y METODOS	18
2.1. Planteamiento del problema.....	18
2.2. Pregunta de investigación.....	18
2.3. Tipo de estudio y diseño general.....	19
2.4. Tipo y tamaño de muestra.....	19
2.5. Sujetos de estudio.....	19
2.6. Fuente de recolección de datos.....	19
2.7. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	20
2.8. Aspectos éticos.....	20
2.9. Definición de variables.....	21
2.10. Análisis estadístico.....	22
CAPITULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.....	24
RESULTADOS	24
Análisis descriptivo de variables.....	28
Pruebas de hipótesis para variables.....	28
Diferenciación en niveles de biometría hemática.....	28
Prueba de diferenciación de proporción para los valores de igE sérica.....	30
Prueba de diferenciación de proporción para los valores del examen general de orina.....	32
Prueba de diferenciación de proporción para los valores de la Velocidad de Sedimentación Globular.....	34
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES	40
CRONOGRAMA	42
LITERATURA CITADA	43

INTRODUCCIÓN

La urticaria se relaciona con un grupo heterogéneo de enfermedades que originan diferentes reacciones cutáneas. La diversidad en el número de subtipos refleja, en parte, el entendimiento de las causas o factores que la desencadenan, así como los mecanismos moleculares y celulares vinculados con su fisiopatología¹. Aun cuando los estudios de la urticaria infantil son escasos, la mayoría de los médicos reconoce que esta enfermedad constituye un motivo de consulta frecuente no sólo en medicina general sino también en servicios especializados².

Las tasas de prevalencia en niños varían de acuerdo con el país entre 3.4 y 5.4% en tanto que la urticaria crónica afecta de 0.1 a 0.3% de esta misma población. Hasta donde sabemos, no existen datos de la prevalencia de urticaria infantil en la mayor parte de los países en desarrollo, incluidos los de Latinoamérica².

Este padecimiento se caracteriza por un cuadro de pápulas eritematosas polimorfas, migratorias, habitualmente indoloras, asociadas con prurito intenso debidas a un edema vasomotor transitorio, por ello la duración es variable pudiendo afectar todo el cuerpo³.

Su etiología es variada y sus mecanismos etiopatogénicos también suelen ser múltiples. Entre las principales causas están los alimentos, fármacos, insectos, infecciones o factores físicos¹. Desde el punto de vista inmunopatológico, la urticaria y el angioedema son consecuencia de la liberación por parte de las células

(mastocitos y basófilos) de mediadores preformados, siendo la histamina el más importante y el responsable de la expresión cutánea.

Otros factores también son liberados a partir de los mastocitos, por ejemplo el Factor Activador de Plaquetas (PAF). Su acción directa sobre las plaquetas hace que éstas liberen serotonina que podría ser uno de los responsables de la urticaria crónica. Otro mediador liberado de los mastocitos sería el factor quimiotáctico de los eosinófilos el cual sería el responsable de la migración de estas células hacia el foco inflamatorio. Un segundo grupo de mediadores van a ser sintetizados por las células o tejidos circundantes, por acción directa de los mediadores primarios. Estos mediadores secundarios son de aparición más tardía y su acción se prolonga en el tiempo, son metabolitos del ácido araquidónico, leucotrienos C y D.

La activación del complemento da lugar a la producción de anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a) y su acción directa sobre la superficie celular es capaz de liberar histamina. El factor C5a es el más activo sobre la permeabilidad vascular y dado que su inhibición por parte del factor inhibidor de anafilatoxinas se produce más tardíamente, le hace actuar no sólo como favorecedor de la permeabilidad sino que también como factor quimiotáctico de las células que aparecen en el foco inflamatorio³, lo que da aparición a las lesiones características de esta patología.

En urticaria aguda, lo que hace sospechar una relación entre la ingestión de cierto alimento y la aparición de la urticaria es la existencia de una relación estrecha y repetitiva en tiempo entre la ingestión del alimento y la aparición de los síntomas⁴, siendo esta la principal sospecha desencadenante en la consulta, sin tomar en

cuenta en muchas ocasiones otras causas conocidas. Debido a esto, consideramos importante saber la prevalencia de este padecimiento en la población pediátrica de nuestro hospital y determinar su relación con procesos infecciosos, pues está documentado que en este grupo de pacientes es una de las principales etiologías.

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

Aun cuando los estudios de la urticaria infantil son escasos, la mayoría de los médicos reconoce que esta enfermedad constituye un motivo de consulta frecuente no sólo en medicina general, sino también en servicios especializados.

La lesión urticaria típica es una zona eritematosa, intensamente pruriginosa, circunscrita y elevada, de forma y dimensiones variables y de consistencia elástica que desaparece a la vitropresión, denominado habón. Las lesiones pueden aparecer en minutos, aumentar de tamaño y fusionarse con otras, o bien persistir de forma aislada y suelen desaparecer espontáneamente. La afectación puede ocurrir en cualquier área del cuerpo³.

La urticaria se divide en aguda y crónica. La primera se distingue por lesiones que desaparecen antes de las seis semanas; en la segunda aparecen ronchas diariamente, con o sin angioedema, durante seis semanas. La urticaria aguda se relaciona con reacciones de hipersensibilidad tipo 1 (anafiláctica o alérgica) en la mayoría de los casos, contrario a lo que pasa en la urticaria crónica, donde es raro que se vincule con este mecanismo¹.

Desde el punto de vista inmunopatológico, este padecimiento es mediado por liberación de mediadores preformados por las células mastocitos y basófilos siendo la histamina el más importante y la responsable de la manifestación cutánea. Existen otros mediadores involucrados como el factor activador de plaquetas que hace que estas liberen serotonina que podría ser uno de los responsables de la

urticaria crónica ³. Las enfermedades alérgicas son provocadas por una respuesta alterada del cuerpo a diversas sustancias, conocidas en general como alérgenos⁵.

Los pseudoalergenos son sustancias contenidas en los alimentos que pueden causar reacciones de hipersensibilidad similares a las ocasionadas por los alérgenos, pero a través de un mecanismo no mediado por IgE. Los mecanismos para activar las células cebadas son muy variados porque la lista de pseudoalergenos incluye aditivos, colorantes, sustancias vasoactivas (histamina, tiramina) fenoles y compuestos aromáticos¹. La eliminación de estos ayuda a disminuir los síntomas incluso en el 30% de los pacientes ¹, pero esta dieta sólo debe de indicarse en pacientes resistentes al tratamiento y no como primera opción, pues como se menciona en la hipótesis de este protocolo, no es la primera etiología de esta patología, lo que ocasiona privar al niño de alimentos pensando son los causantes de la urticaria, sin embargo está documentado que la reacción alérgica alimentaria en la población pediátrica está en menor prevalencia de ser la principal etiología de urticaria, siendo en este caso asociada a procesos infecciosos, principalmente infecciones de vías urinarias y de vías respiratorias superiores. Por lo que se debe estudiar al paciente de manera que se realice la historia clínica completa y de ahí con estudios de gabinete, como se comenta mas adelante.

El mecanismo patogénico fundamental en estos procesos implica la liberación de sustancias vasoactivas producidas por la activación celular o de vías enzimáticas. Las células efectoras son los mastocitos, eosinófilos, granulocitos y linfocitos. De estas células, los mastocitos son los más fuertemente implicados y la histamina la sustancia liberada cuyos efectos son mejor conocidos y consisten en

vasodilatación (eritema), aumento de la permeabilidad vascular (edema) y un reflejo axónico que incrementa la reacción. El principal mecanismo fisiopatológico por el que se produce urticaria - angioedema es inmunológico de tipo I ⁶.

De acuerdo a esto, las causas de urticaria aguda son ingesta de alimentos (inicia de minutos a una hora postingesta, en casos aislados hasta 8 horas después, principalmente por cacahuete, lácteos, mariscos), uso de medicamentos (aines, opioides, antibióticos), procesos infecciosos (infección de vías respiratorias superiores de etiología viral, bacteriana, infección de vías urinarias) o por alergia a varios alérgenos, intensificándose en pacientes con antecedente de atopia. En la urticaria colinérgica se produce una descarga de acetilcolina provocada por un aumento de la temperatura corporal debido a ejercicio físico, baños calientes o estrés emocional. Las urticarias por agentes infecciosos y las urticarias físicas se producen por mecanismos todavía no aclarados ⁶.

En pacientes preescolares la urticaria aguda es más frecuente, debido a un alta prevalencia de infecciones virales y alergia alimentaria (leche, huevo, cacahuete, mariscos) como causas de urticaria en este grupo etario. Aparentemente las infecciones respiratorias agudas han sido encontradas como los disparadores potenciales más comunes, mientras que los alérgenos alimentarios fueron los menos. La cifra más alta se ha documentado en niños de esta edad con atopia ².

El diagnóstico de este padecimiento es clínico ⁶, pero para tener la etiología se requieren de una historia clínica completa, análisis de laboratorio y gabinete como lo son la biometría hemática, determinación de valores de IgE y las pruebas

cutáneas, sin embargo, en busca de causa infecciosa se debe realizar además velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, antiestreptolisinas, exudado faríngeo, examen general de orina, coprocultivo y urocultivo, con el fin de comprobar que las infecciones están directamente relacionadas con urticaria aguda, en su mayor frecuencia con infecciones de vías respiratorias superiores y con infecciones de vías urinarias bajas.

La historia clínica detallada y el examen físico del paciente son suficientes para hacer el diagnóstico de urticaria aguda con o sin angioedema. La urticaria aguda con o sin angioedema intermitente, pero repetitiva, debe considerarse entre las urticarias crónicas y a pesar de que no son necesarios los estudios de laboratorio rutinarios para hacer el diagnóstico de urticaria aguda espontánea, la causa más frecuente de urticaria aguda espontánea en niños son las infecciones, por lo que consideramos importante realizarlos. La urticaria aguda es más común que la crónica en la población en general y esta tiene grandes posibilidades de convertirse en proceso crónico³.

El tratamiento se dirige al alivio de los síntomas, así como a tratar la causa desencadenante según sea el caso, en lugar de suprimir completamente la urticaria. Consiste en la administración de antihistamínicos H1, H2 y corticoesteroides. Los antihistamínicos no siempre disminuyen las lesiones o la frecuencia de la erupción, pero mejoran el prurito. En pacientes que no mejoran con las dosis recomendadas o que tienen síntomas moderados-graves se puede duplicar o incluso cuadruplicar la dosis. Existen varios antihistamínicos H1: hidroxizina, ciproheptadina, clorfeniramina, loratadina, cetirizina, etc. Éstos se prescriben juntos o combinados.

Cuando se administran antihistamínicos de primera generación deben tomarse en cuenta los efectos adversos (somnolencia). La administración diaria del medicamento previene recaídas intermitentes. Si se prescriben durante el brote de las lesiones, será demasiado tarde para detenerlas. Al indicar un antihistamínico debe evaluarse la periodicidad diurna de los síntomas. Cuando la urticaria afecta la cara y aparece angioedema facial, es probable que requieran tratamiento adicional como antihistamínicos H2 (cimetidina o ranitidina) en conjunto con H. En los casos graves se indican corticoesteroides sistémicos (prednisona) durante periodos largos. Los antagonistas de leucotrienos funcionan como antiinflamatorios no esteroides, pero su función continúa sin establecerse ⁸.

La urticaria aguda es un padecimiento frecuente en la edad pediátrica, que requiere de mayor estudio para tener un abordaje completo y por ende un tratamiento exitoso.

JUSTIFICACIÓN

La urticaria constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica médica, la presentación aguda de este padecimiento es extremadamente común. Específicamente en niños preescolares la urticaria aguda espontánea es más frecuente, debido al alta prevalencia de infecciones virales y alergia alimentaria (leche, huevo y cacahuete) como causas en este grupo etario ³.

Durante mucho tiempo esta patología ha sido considerada paradigma de las enfermedades alérgicas, pero pocas veces se confirma la etiología. Existen múltiples desencadenantes potenciales y si bien en la urticaria aguda es más probable llegar a un diagnóstico causal, en la urticaria crónica pocas veces se llega a identificar el desencadenante ⁷.

Existe poca literatura acerca de este padecimiento en la población pediátrica por lo que con este estudio se busca encontrar la principal causa relacionada con esta patología en la población pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, haciendo énfasis en buscar la relación entre procesos infecciosos y la aparición de la urticaria.

Por tal motivo y considerando la frecuencia elevada de la patología se plantea la presente investigación de carácter descriptivo con la intención de describir el comportamiento estadístico de este problema.

OBJETIVOS

- **General**

Describir la frecuencia de urticaria aguda en pacientes pediátricos en el hospital infantil del estado de sonora.

- **Específicos**

- Determinar la causa más frecuente de urticaria en pacientes pediátricos.

- Determinar la frecuencia de urticaria en pacientes con atopia.

- Identificar los alérgenos que frecuentemente están asociados a urticaria aguda mediante pruebas cutáneas.

- Comparar las diferencias entre géneros de casos de urticaria aguda y los valores de la biometría hemática, examen general de orina, igE sérica y la velocidad de sedimentación globular de los pacientes evaluados.

HIPÓTESIS

La urticaria aguda es la más frecuente en pacientes pediátricos y la mayoría de los casos están desencadenados por procesos infecciosos además de que los casos serán similares de manera estadística entre género.

CAPÍTULO II. MATERIALES Y METODOS

2.1. Planteamiento del problema.

La urticaria aguda ha sido menos estudiada que la crónica aunque este es un padecimiento que frecuentemente requiere de evaluación médica prontamente y ocasionalmente hospitalización.

Una creencia común con respecto a la urticaria es que está asociada con alérgenos comunes incluyendo alérgenos alimentarios, medicamentos, contactantes y picadura de insectos ². Sin embargo, la mayoría de estos casos se ha visto que están asociados con enfermedades infecciosas, especialmente infecciones virales del tracto respiratorio superior e infecciones de vías urinarias bajas. Teniendo como consecuencia un abordaje incompleto y en tales casos un tratamiento mal dirigido, por lo que consideramos importante conocer la frecuencia de casos de urticaria aguda en pacientes pediátricos y buscar la principal causa de este padecimiento.

2.2. Pregunta de investigación.

¿Cuál es la prevalencia de casos de urticaria aguda y que porcentaje está relacionado con procesos infecciosos en pacientes pediátricos en el periodo del febrero 2015 a diciembre 2015 en el hospital infantil del estado de sonora?

2.3. Tipo de estudio y diseño general.

Se realizó un análisis retrospectivo en el que se revisaron 97 expedientes de pacientes que acudieron a la consulta de urgencia de primera vez en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) con diagnóstico de urticaria aguda, por criterios clínico-epidemiológicos de acuerdo a la CIE 10 código L-509.

2.4. Tipo y tamaño de muestra.

En el periodo de tiempo del enero del 2015 a diciembre del 2015 se reportaron en la consulta de urgencias 238 casos con el diagnóstico de urticaria, de los cuales 202 casos se les diagnosticó urticaria aguda idiopática de acuerdo a la CIE 10 código L-509. Se tomó como muestra 97 pacientes.

2.5. Sujetos de estudio.

Pacientes de 0 meses a 17 años de edad que acudieron a consulta de urgencias del hospital por urticaria aguda de primera vez en el periodo de tiempo mencionado.

2.6. Fuente de recolección de datos.

Los datos se recolectaron de los registros hospitalarios conformados por los expedientes médicos e información recolectada en el departamento de estadística del HIES.

Se obtuvo de los expedientes para análisis la información sociodemográfica y clínica de los casos.

2.7. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

* Criterios de inclusión

✓ Diagnóstico de urticaria aguda por primera vez en el servicio de urgencias del HIES.

✓ Residente de Hermosillo Sonora.

* Criterios de exclusión

✓ Administración previa de antihistamínicos en casa o en otra unidad de salud.

* Criterios de eliminación

✓ Expediente clínico incompleto.

2.8. Aspectos éticos.

El presente trabajo fue realizado con fines médicos y de diagnóstico, cuidando la identidad e integridad de las pacientes involucrados en la investigación. En este trabajo no se hace referencia a los datos personales de ninguno de los pacientes participantes. Dichos datos son manejados de forma confidencial.

Las investigaciones médicas realizadas se rigen según los criterios establecidos en la declaración de Helsinki y en la ley general de salud en México. El presente trabajo ha sido elaborado respetando los aspectos éticos que demanda la investigación médica con seres humanos y con base a los criterios de riesgo establecidos en el artículo 17 de la ley general de salud. Este trabajo de investigación está aprobado por el comité de Bioética del Hospital Infantil del Estado de Sonora, de acuerdo con las normas éticas.

2.9. Definición de variables.

Para el desarrollo de las conclusiones se caracterizaron siete variables estadísticas (Cuadro 1).

1. EDAD: Periodo de tiempo que ha vivido el individuo desde su nacimiento hasta el momento del análisis.

2. SEXO: Identidad orgánica que permite diferenciar entre el hombre y la mujer. Se cataloga como masculino o femenino.

3. BIOMETRIA HEMÁTICA: Análisis de sangre que examina las tres líneas de celulares circulantes en valores absolutos y en porcentajes. Para finalidades de este estudio se tomó en cuenta la serie blanca, leucocitos totales normal 4.5 leucos/mm³ hasta <12 leucos/mm³.

4. IgE SÉRICA: Anticuerpo detectado en la sangre implicado en reacciones de hipersensibilidad tipo I y en respuesta inmune frente a patógenos como parásitos. Los valores normales para el género masculino son 0-230U/ml y para el femenino son 0-170U/ml.

5. EXAMEN GENERAL DE ORINA: Examen macroscópico, fisicoquímico, microscópico de orina. Se buscaron datos de exámenes patológicos en busca de infección de vías urinarias como la presencia de nitritos, leucocitos en sedimento >10 x campo, bacterias.

6. VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR: Estudio que mide la velocidad de sedimentación de glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre provenientes

de una muestra de plasma sanguíneo. Valores normales Hombres <15mm/hr, mujeres <20mm/hr, niños <10mm/hr.

Cuadro 1. Variables estadísticas utilizadas en la investigación.

VARIABLE	DEFINICION N	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
EDAD	1	Independiente sociodemográfica Cuantitativa	Años
SEXO	2	Independiente sociodemográfica Cualitativa dicotómica	Masculino femenino
BIOMETRIA HEMATICA	3	Dependiente Cualitativa dicotómica	1 Normal 2 Anormal
IgE sérica	4	Dependiente Cualitativa dicotómica	1 Normal 2 Anormal
EXAMEN GENERAL DE ORINA	5	Dependiente Cualitativa dicotómica	1 Normal 2 Anormal
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR	6	Dependiente Cualitativa dicotómica	1 Normal 2 Anormal
PRUEBAS CUTANEAS	7	Dependiente Cualitativa dicotómica	1 Reactivo 2 No reactivo

2.10. Análisis estadístico.

Se revisaron 97 expedientes que se detectaron como muestra con el diagnóstico de urticaria aguda durante la consulta de urgencias del HIES, en busca de cumplir con las características clínicas descritas de esta enfermedad, así como buscar relación con procesos infecciosos, esto es buscando a quienes se les realizaron los análisis de laboratorio descritos como variables:

Edad, sexo, IgE, Velocidad de sedimentación globular, biometría hemática, examen general de orina, velocidad de sedimentación globular y pruebas cutáneas

de los pacientes que hayan sido enviados a la consulta externa del servicio de alergología.

Las variables numéricas fueron depositadas en una hoja de cálculo y se construyeron tablas de abundancia y frecuencia además de gráficos comparativos entre edades. Las variables categóricas se depositaron en la hoja de cálculo de SPSS V22 para realizar el estudio de prueba de hipótesis. El objetivo general de la investigación se valoró por medio de una prueba de Chi cuadrada y el test exacto de Fisher bajo criterios de normalidad. Además se calculó el índice de correlación utilizando en cada prueba estadística un valor de $p < 0.05$ como significativo. Los análisis se realizaron en SPSS V.22 bajo el sistema operativo Windows con un burning de 30,000.

CAPITULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN.

RESULTADOS

Análisis descriptivo de variables

Durante el año 2015 se reportaron en la consulta de urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 238 casos con el diagnóstico de urticaria. De estos casos, 202 fueron diagnosticados con urticaria aguda idiopática de acuerdo a la CIE 10 código L-509. Los casos de urticaria aguda representan el 85% del total de casos; factor que hace evidente la elevada abundancia relativa de la patología (Figura 1).

De manera general, se observó que existe un mayor número de casos de urticaria en los primeros años de edad de los pacientes; específicamente entre el primer año y la edad de seis años. Además, la proporción de casos de urticaria en relación al sexo muestra resultados similares. Por lo tanto, podemos inferir que en los primeros años de vida del paciente no parece existir diferencias entre sexos relacionadas con el padecimiento (Figura 2).

La muestra seleccionada para análisis de variables fue de 97 pacientes que acudieron a la consulta de urgencias y que contaron con los criterios clínicos de urticaria aguda así como análisis de laboratorio. Además se les realizó análisis de laboratorio (biometría hemática), velocidad de sedimentación globular, IgE sérica, el examen general de orina y velocidad de sedimentación globular. También, se

buscaron los pacientes a los que se les realizó prueba cutánea en la consulta de alergología.

Porcentaje de casos reportados de urticaria aguda

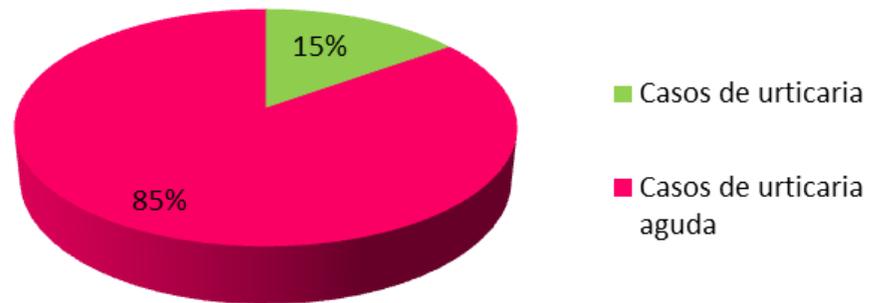


Figura 1. Porcentaje de casos con urticaria aguda reportados en la muestra total de pacientes que presentaron diagnóstico inicial de urticaria.

Cambios en la proporción sexual de casos de urticaria presentados por edad

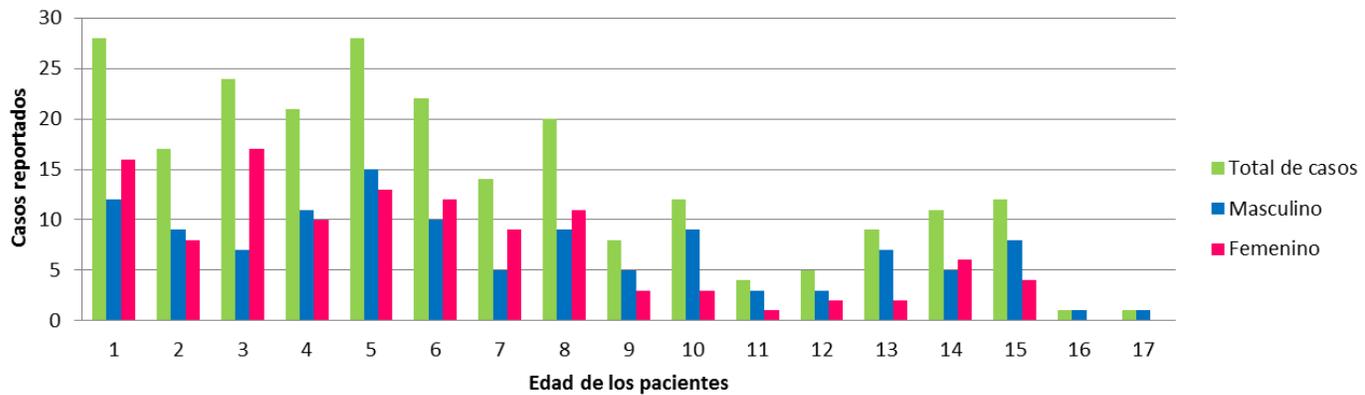


Figura 2. Diferencias en los cambios de proporción sexual de los pacientes con diagnóstico inicial de urticaria en relación a la edad del paciente comprendida desde el nacimiento a los 17 años.

De los casos valorados con urticaria aguda se encontró mayor proporción de pacientes del género femenino (57%) mientras que los pacientes del género masculino representaron menos de la mitad de los casos (43%) (Figura 3). Estos resultados difieren con la proporción de género de los casos que se recibieron con diagnóstico de urticaria. En lo que respecta al rango de edad, la muestra seleccionada indicó que la mayor proporción de casos de urticaria aguda se presenta entre los cinco y diez años (Figura 4).

Proporción sexual de los casos de urticaria aguda valorados

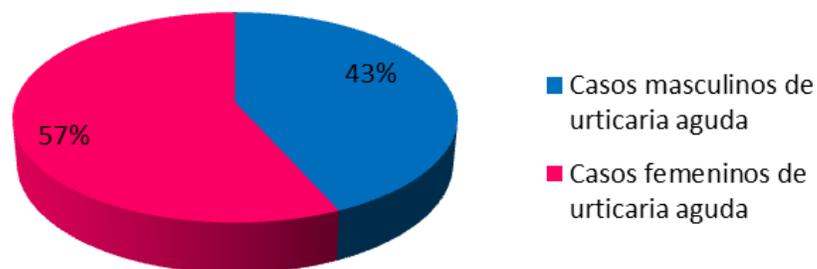


Figura 3. Porcentaje de pacientes femeninos y masculinos que presentaron casos con urticaria aguda.

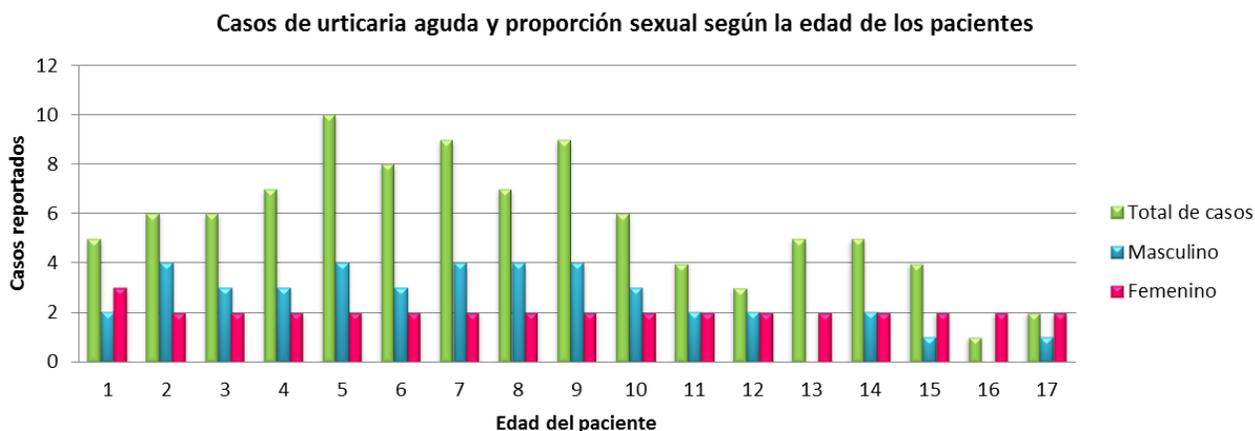


Figura 4. Diferencias en los cambios de proporción sexual de los pacientes con diagnóstico de urticaria aguda en relación a la edad del paciente.

Las variables numéricas analizadas en los pacientes con urticaria aguda muestran que casi la mitad de la proporción de pacientes presentó biometría hemática anormal. De los cuales, la mayoría de los pacientes eran de sexo femenino. Los valores de EGO fueron relativamente similares mientras que la igE sérica se inclina por valores normales. Además, los valores de VSG fueron en más del 50% normales (Cuadro 2).

Cuadro 2. Proporción de resultados para las variables evaluadas y su relación con el género del paciente.

	Biometría hemática		igE sérica		EGO		VSG	
	Normal	Anormal	Normal	elevada	normal	anormal	Normal	Anormal
	56	41	77	20	48	49	58	39
Masculino	30	14	19	16	28	21	38	11
Femenino	26	27	58	4	20	28	20	28

Pruebas de hipótesis para variables

Las pruebas cutáneas sólo fueron realizadas en ocho pacientes; de los cuales, un paciente de sexo masculino con edad de tres años presentó resultado positivo para alergia a proteínas de la leche de vaca y trigo. La prueba de antiestreptolisinas se realizó a seis pacientes de los cuales, el total resultó negativo. Dichos pacientes presentaron una proporción de género de cuatro mujeres y dos hombres. No existen reportes de urocultivo ni coprocultivo y debido a la naturaleza de estos resultados, una prueba estadística para medir diferenciación y/o correlación resultaría poco confiable y significativa.

Diferenciación en niveles de biometría hemática

Para valorar la diferenciación entre los resultados de biometría hemática entre sexos se construyó una tabla de contingencia. Los valores muestran de nuevo una tendencia que afecta al género femenino con mayor número de proporción de casos. Sin embargo, los valores anormales de biometría hemática se presentaron considerablemente en los varones ($p=0.05$) (Figura 5). La prueba de Chi cuadrada mostró que los valores observados para las variables nominales no difieren de manera significativa de los esperados. Trabajando bajo la hipótesis nula de independencia entre variables se consideró un valor crítico de $X^2=3.84$ para todas las variables. Los resultados de biometría hemática muestran que existen diferencias significativas entre las proporciones de pacientes con resultado normal y anormal en relación al sexo. Tanto la prueba Chi cuadrada como el test exacto de Fisher no mostraron significancia ($p=0.06$). Bajo el supuesto de un tamaño muestral

de N bajo, los resultados de la prueba de Fisher resultan adecuados y confiables (Cuadro 3). Además, el índice de correlación tampoco muestra resultados estadísticamente significativos entre las variables (Cuadro 4).

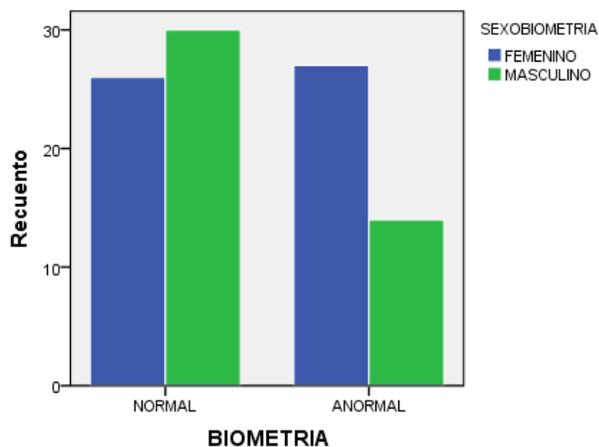


Figura 5. Proporción de género para pacientes con biometría hemática normal y anormal en los casos de urticaria aguda.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	3.604	1	.058		
Corrección de continuidad	2.863	1	.091		
Razón de verosimilitud	3.644	1	.056		
Prueba exacta de Fisher				.066	.045
Asociación lineal por lineal	3.566	1	.059		
N de casos válidos	97				

Cuadro 3. Resultados de prueba Chi cuadrada y F de Fisher para la valoración de biometría hemática.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	21.070	1	.000		
Corrección de continuidad	18.740	1	.000		
Razón de verosimilitud	20.793	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	20.853	1	.000		
N de casos válidos	97				

Cuadro 4. Resultados del índice de correlación para la valoración de biometría hemática.

		Valor	Error estándar asintótico	Aprox. S	Aprox. Sig.
Intervalo por intervalo	R de persona	-.193	.099	-1.915	.059
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-.193	.099	-1.915	.059
N de casos válidos		97			

Prueba de diferenciación de proporción para los valores de igE sérica

Caso contrario a la biometría hemática, los valores anormales de igE sérica sí presentaron diferencias considerables en lo que respecta a los valores esperados bajo los supuestos estadísticos. La proporción de pacientes con casos de valores de IgE anormales fueron muy inferiores a lo esperado. La prueba Chi cuadrada muestra una relación o dependencia entre los niveles anormales de igE sérica en relación al sexo. Podemos concluir que ambas variables son independientes ($p=0.0001$) (Cuadro 4). Además, el índice de correlación mostró valores cercanos

al 50% de correlación estadística que también resultó significativa ($p < 0.05$) (cuadro 5).

Los valores normales de IgE sérico en cuanto a proporción favorecieron al género femenino mientras que los varones presentan proporciones similares para valores tanto anormales como normales (Figura 6).

Cuadro 5. Resultados de prueba Chi cuadrada y F de Fisher para la valoración de igE sérica.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	21.070	1	.000		
Corrección de continuidad	18.740	1	.000		
Razón de verosimilitud	20.793	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	20.853	1	.000		
N de casos válidos	97				

Cuadro 5. Resultados del índice de correlación para la valoración de igE sérica.

		Valor	Error estándar asintótico	Aprox. S	Aprox. Sig.
Intervalo por intervalo	R de persona	.466	.092	5.134	.000
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.466	.092	5.134	.000
	N de casos válidos	97			

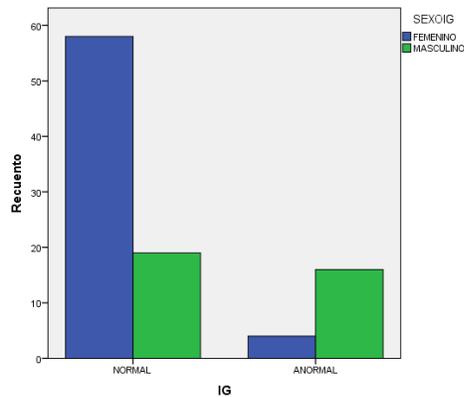


Figura 6. Proporción de género para pacientes con igE sérica normal y anormal en los casos de urticaria aguda.

Prueba de diferenciación de proporción para los valores del examen general de orina.

Los valores anormales y normales de la prueba EGO no presentaron diferencias elevadas entre lo observado y esperado bajo los supuestos estadísticos. La proporción de pacientes con casos de valores de EGO anormales fueron similares a lo esperado. La prueba de Chi cuadrada mostró que los valores observados para las variables nominales no difieren de manera significativa de los esperados. Los resultados de la prueba EGO muestran que existen diferencias significativas entre las proporciones de pacientes con resultado normal y anormal en relación al sexo. Tanto la prueba Chi cuadrada como el test exacto de Fisher no mostraron significancia ($p=0.157$). (Cuadro 6). Además, el índice de correlación tampoco muestra resultados estadísticamente significativos entre las variables (Cuadro 7). Además, para el examen general de orina (EGO), los pacientes presentaron proporciones de abundancia similar entre sexos para resultados

normales y anormales (Figura 8). Sin embargo, las mujeres presentan mayor abundancia de casos con resultados fuera de los parámetros normales.

Cuadro 7. Resultados de prueba Chi cuadrada y F de Fisher para la valoración del Examen General de Orina en pacientes con urticaria aguda.

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	2.323	1	.127		
Corrección de continuidad	1.745	1	.186		
Razón de verosimilitud	2.333	1	.127		
Prueba exacta de Fisher				.157	.093
Asociación lineal por lineal	2.299	1	.129		
N de casos válidos	97				

Cuadro 8. Resultados del índice de correlación para la valoración de Prueba General de Orina en pacientes con urticaria aguda.

		Valor	Error estándar asintótico	Aprox. S	Aprox. Sig.
Intervalo por intervalo	R de persona	-.155	.100	-1.527	.130
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-.155	.100	-1.527	.130
N de casos válidos		97			

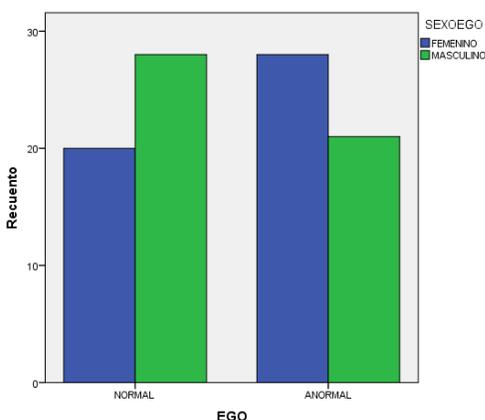


Figura 7. Proporción de género para pacientes con Examen General de Orina normal y anormal en los casos de urticaria aguda.

Prueba de diferenciación de proporción para los valores de la Velocidad de Sedimentación Globular.

Los resultados de las proporciones entre variables muestran resultados similares a los esperados en criterios estadísticos de normalidad. La prueba de Chi cuadrada mostró que los valores observados para las variables nominales no difieren de manera significativa de los esperados. Trabajando bajo la hipótesis nula de independencia entre variables se los resultados de biometría hemática muestran que existen diferencias entre las proporciones de pacientes con resultado normal y anormal en relación al sexo. Tanto la prueba Chi cuadrada como el test exacto de Fisher no mostraron significancia ($p=0.06$) (cuadro 8). Esto quiere decir que no rechazamos la hipótesis nula y concluimos que las variables presentan independencia entre ellas. Además, el índice de correlación tampoco muestra resultados estadísticamente significativos entre las variables (Cuadro 9).

En lo que respecta a la proporción sexual, de nuevo observamos una tendencia del género femenino por presentar mayor abundancia tanto en resultados

normales como anormales en las pruebas de las variables. Las mujeres fueron las que presentaron de manera considerable mayor abundancia de resultados anormales en la velocidad de sedimentación globular (Figura 8).

Cuadro 8. Resultados de prueba Chi cuadrada y F de Fisher para la valoración de la velocidad de sedimentación globular.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.423 ^a	1	.516		
Corrección de continuidad	.183	1	.669		
Razón de verosimilitud	.426	1	.514		
Prueba exacta de Fisher				.658	.336
Asociación lineal por lineal	.418	1	.518		
N de casos válidos	97				

Cuadro 9. Resultados del índice de correlación para la valoración de prueba de velocidad de sedimentación globular.

		Valor	Error estándar asintótico	Aprox. S	Aprox. Sig.
Intervalo por intervalo	R de persona	-.066	.100	-.645	.521
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	-.066	.100	-.645	.521
N de casos válidos		97			

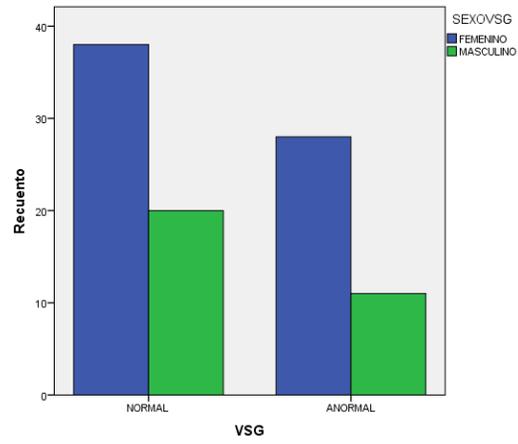


Figura 8. Proporción de género para pacientes con Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) normal y anormal en los casos de urticaria aguda.

DISCUSIÓN

La hospitalización por urticaria aguda es aproximadamente tres veces más común en pacientes de 0-4 años que en pacientes de mayor edad (8). Sin embargo, nuestros resultados reportan diferencia con respecto a la media mencionada en la literatura. Esto es un factor importante pues permite conocer la incidencia o prevalencia de este trastorno en nuestro nosocomio. De esta forma los planes de tratamiento y control patológico pueden enfocarse a casos particulares y con pacientes que cumplen ciertas características.

Generalmente, los estudios de prevalencia deben ser controlados a nivel local pues las poblaciones humanas tienden a tener características que las distinguen de las demás poblaciones. Dichas características pueden variar y ser dependientes de factores sociales, genéticos y de ambiente. Por lo tanto, la prevalencia de problemas médicos de frecuencia elevada, resulta de vital importancia para el cumplimiento de la labor médica.

Cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina y loratadina son medicamentos útiles y seguros para el tratamiento de la urticaria en niños (9). En niños estos medicamentos deben de suministrarse en dosis menores con respecto a los pacientes adultos (eg., 10). Algunos medicamentos como los antihistamínicos mencionados anteriormente no deben de utilizarse 72 horas antes de la realización de pruebas cutáneas para el diagnóstico de alergias relacionadas a la urticaria (12). Estas especificaciones se deben considerar y evaluar dependiendo del tipo de paciente al que la institución se encuentra propensa a recibir.

Los antihistamínicos son medicamentos para utilizar en formas no complicadas de urticaria, en formas complicadas se puede usar el shock anafiláctico como una urgencia médica y precisan una inyección de adrenalina intramuscular o subcutánea (14). Para los casos de urticaria crónica, el tratamiento principal es educar al paciente en evadir los agentes (que pueden variar de paciente a paciente) que han sido identificados como desencadenantes de urticaria (15). Dado esa información será de vital importancia desarrollar nuevas investigaciones descriptivas que presenten el tratamiento que se utiliza en nuestra institución para de esta forma obtener un control adecuado de los casos y el control médico.

Las infecciones víricas son la causa más frecuente de urticaria aguda presente en pacientes pediátricos y se ha reportado en un 47% de los casos (2). Nuestros resultados difieren en abundancia pues considerando que se cuenta con un muestreo estadístico confiable, los valores presentados en el Hospital Infantil de Sonora sobrepasan la media nacional. El mecanismo de estas urticarias no está mediado por IgE sin embargo suelen ser motivo de consulta con el especialista. Los virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus, influenza y parainfluenza se han descrito como causantes de urticaria. La infección por virus de Epstein-Barr puede ser causa de rash cutáneo en el 3 al 15% de los pacientes. También se ha reportado que puede elevar su prevalencia hasta en un 80% en aquellos que recibieron tratamiento con amoxicilina. Esto, por un efecto de diagnóstico erróneo de amigdalitis bacterianas. Las infecciones también pueden producir y/o exacerbar una urticaria crónica (4).

Aunque se trata de una enfermedad generalmente benigna, supone una gran preocupación para los padres y pacientes, originando numerosas consultas a los Servicios de Urgencias, aunque en pocas ocasiones precisan ingreso hospitalario. La ciencia médica moderna sugiere que se evalúen otros aspectos del paciente como son la calidad de vida, alimentación y rendimiento físico. Sin embargo, aunque en población adulta el estudio de esta patología avanza significativamente, en población pediátrica existe una gran escasez de estudios específicos, y muchas de las recomendaciones para su tratamiento son específicas del paciente adulto.

CONCLUSIONES

La urticaria aguda es un caso de abundancia significativa y afecta al 85% de los pacientes de manera global.

Este padecimiento afecta a los pacientes pediátricos principalmente entre los cuatro y diez años de edad, según los datos obtenidos en el HIES.

El género femenino mostró mayor tendencia a sufrir casos de urticaria aguda en los pacientes que acudieron a la consulta de urgencias en nuestro hospital.

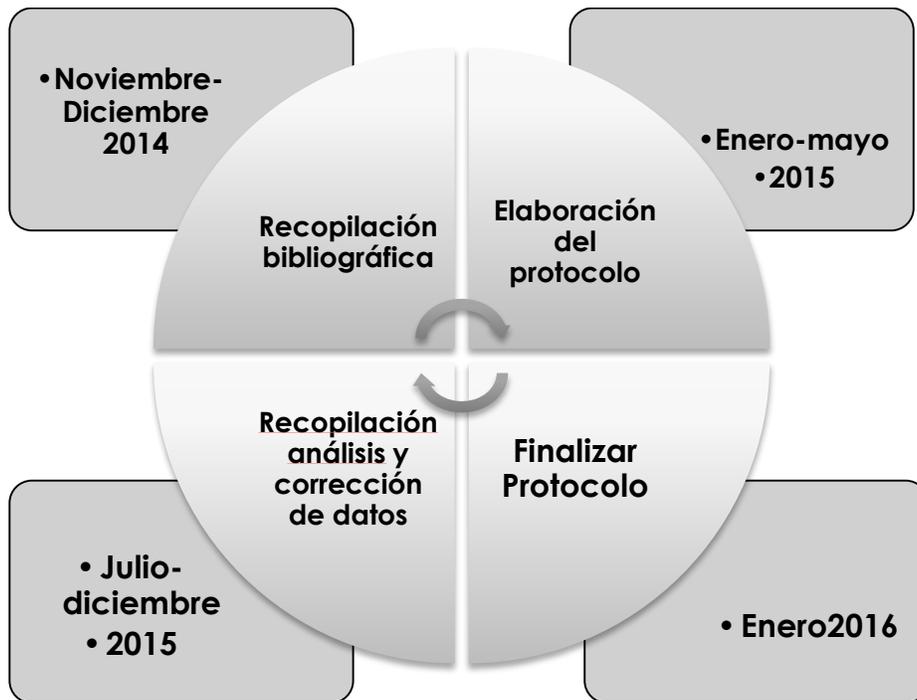
Existen diferencias entre los cambios de biometría hemática entre hombres y mujeres, tales cambios están relacionados a proceso infeccioso, pues en la mayoría de estos concordaba con una velocidad de sedimentación globular alterada o un examen general de orina.

Existe una relación o dependencia entre los niveles anormales de IgE sérica en relación al sexo. En estos pacientes se encontró que tienen antecedentes de atopia, lo cual es mayor predisponente según la literatura.

La urticaria aguda es un padecimiento frecuente, que al ser de aparición abrupta y desaparición rápida no se trata adecuadamente, pues lo más común es pensar en alergia alimentaria, privando al paciente de alimentos que muchas de las veces ni siquiera ha probado, solo por ser conocidos como alérgenos. Es importante tomar en cuenta que en la población pediátrica la principal causa documentada son procesos infecciosos, como se ha comentado en este trabajo, por lo que debemos estudiar al paciente, para tener un tratamiento eficaz y un diagnóstico certero. Si

bien es conocido la infección de vías urinarias es causante de urticaria en niños, si en el paciente se manifiesta con urticaria como primera vez y cursa con IVU es de suma importancia su estudio, pues todas las infecciones de vías urinarias de primera vez en un paciente se deben estudiar, según las normas. Con esto mencionado queremos dar a conocer la importancia de llevar más allá el abordaje del paciente y no dejarlo como una alergia alimentaria, claro siempre y cuando se sospeche de algo más, haciendo uso correcto de los análisis clínicos y de gabinete.

CRONOGRAMA



LITERATURA CITADA

1. Guillén-Escalón, J., Rosas-Vargas, M., 2007. Urticaria y angioedema. Revista Alergia México 54(2), 54-65.
2. Sánchez-Borges, M., Capriles-Hulett, A., 2014. Urticaria en niños atendidos en servicios de alergología. Revista Alergia México 61, 90-98.
3. Calderón-Rodríguez S., Alonso-Lebrero, E., 2013. Urticaria y angioedema. Protoc diagn ter pediatr. 1, 207-18.
4. Larenas-Linnemann, D., Morales-Sánchez, M.A., 2014. Guía Mexicana para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Urticaria. Revista Alergia México 61 (Supl. 2), S117-S193.
5. Larenas-Linnemann, D., Arias-Cruz, A., Guidos-Fogelbach, G.A., Cid del Prado, M.L., 2009. Alérgenos usados en las pruebas cutáneas en México. Revista Alergia México 56(2), 41-47.
6. Fernández-González, P., Polo-Mellado, M.C., 2006. Urticaria, Angioedema, Anafilaxia. BOL PEDIATR 46(SUPL. 1), 13-18.

7. Bernstein, J.A., Lang, D.M., Khan, D.A., Craig, T., Dreyfus, D., Hsieh, F., Sheikh, J., Weldon, D., Zuraw, B., Bernstein, D.I., Blessing-Moore, J., et al., 2014. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 133, 1270-1277.
8. Sánchez-Borges, M., Asero, R., Ansotegui, I.J., 2012. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective. *WAO Journal* 5, 125–147.
9. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., Brzoza, Z., Canonica, G.W., Church, M.K., Ensina, L.F., Giménez-Arnau, A., Godse, K., et al., 2013. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, DOI: 10.1111/all.12313.
10. Sánchez-Saldaña, L., Ponce-Rodríguez, M., Cabanillas-Becerra, J.J., 2012. Urticaria aguda. *Dermatol PERU* 22, 54-65.
11. Bedin, C., del Carmen Gimenez, P.R., 2007. Urticaria causas y tratamiento. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 172, 8-11.
12. Arruda-Chávez, Erika., 2004. Pruebas diagnósticas en alergia y su utilidad clínica. *Rev Med Hered* 15 (2), 113-117.

13. Schaeffer, P., 2011. Urticaria: Evaluation and Treatment. American Family Physician 83, 1078-1084.

14. Ameline, M., Fleuret, C., Plantin, P., 2014. Urticarias en el niño, Pediatría 49, 1-10.

15. Ghaffari, J., Reza-Farid, Hossain., Rafatpanah, H., Shahmohammadi, S., 2013. Chronic urticaria in children: Etiologies, Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment. Journal of Pediatrics Review 1(2), 55-68.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Mónica Imelda Jáuregui Agundez
Teléfono	6862 107295
Universidad	Universidad Autónoma de Baja California/UNAM
Facultad	Facultad de Medicina Mexicali
Número de cuenta	514211132
2. Datos del Director	Dr. Jorge Huerta Romero
3. Datos de la tesis	
Título	“Prevalencia de urticaria aguda y su asociación con infecciones en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de enero 2015 a diciembre 2015”
Número de páginas	Páginas 40