



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
METROPOLITANA UNIDAD  
XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA  
SALUD DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA  
SALUD LICENCIATURA EN MEDICINA

“Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría”

M.P.S.S Razo Requena Cielo Paola

matricula: 2163064277

ASESOR

DRA AIDA HAMDAN PARTIDA  
No. Económico 26343

FEBRERO 2023.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN (la numeración de páginas es solo para el ejemplo)

## CAPITULO I INVESTIGACIÓN

1. Título
  - 1.1 Planteamiento del problema
  - 1.2 Justificación
  - 1.3 3 Marco teórico
  - 1.4 Objetivo general
  - 1.5 Objetivos específicos
  - 1.6 Hipótesis
  - 1.7 Metodología
    - 1.7.1 Tipo de estudio
    - 1.7.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión
    - 1.7.3 Variables
    - 1.7.4 Definición operacional
    - 1.7.5 Material y métodos
  - 1.8 Resultados: cuadros y gráficas
  - 1.9 Análisis de resultados
  - 1.10 Conclusiones de la investigación
  - 1.11 Bibliografía

## CAPITULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

- 2 Datos históricos
  - 2.2 Datos Históricos
    - 2.2.1 Geografía Local
    - 2.2.2 Localización
    - 2.2.3 Orografía
    - 2.2.4 Hidrografía
    - 2.2.5 Clima
    - 2.2.6 Flora
    - 2.2.7 Fauna
  - 2.3 Mapas
    - 2.3.1 Mapa del Estado
    - 2.3.2 Mapa del Municipio o delegación
    - 2.3.3 Mapas de características geográficas
    - 2.3.4 Croquis de la comunidad o zona
  - 2.4. Indicadores demográficos y estadísticas vitales
    - 2.4.1 Población total
    - 2.4.2 Población y Seguridad Social
    - 2.4.3 Densidad de la población
    - 2.4.4 Población por localidad o delegación
    - 2.4.5 índice de envejecimiento
    - 2.4.6 Migración
    - 2.4.7 Tasa de Natalidad
    - 2.4.8 Tasa de Fecundidad
  - 2.5. Indicadores Sociales
    - 2.5.1 Educación
    - 2.5.2 Grupos Vulnerables
    - 2.5.3 Vivienda
      - 2.5.3.1 Organización familiar
      - 2.5.3.2 Disponibilidad de Agua
      - 2.5.3.3 Eliminación de excretas

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>2</sup>

- 2.5.3.4 Eliminación de basura
- 2.5.4. Vías de Comunicación
- 2.5.5 Medios de Comunicación
- 2.5.6 Nutrición
  - 2.5.6.1 Alimentos más frecuentes
  - 2.5.6.2 Obtención de Alimentos
- 2.5.6 Economía
  - 2.6.1 Población económicamente activa
- 2.5.7 Energía Eléctrica
- 2.5.8 Contaminantes Ambientales
- 2.5.9 Religión
- 2.5.10 Servicios de recreo comunitario
- 2.5.11 Hábitos y costumbres
  - 2.5.11.1. Fiestas Civiles y Religiosas más importantes
- 2.6 Daños a la salud
  - 2.6.1 Mortalidad General
    - 2.6.1.1.1 Mortalidad por grupos de edad y causas
    - 2.6.1.2 Tasa de Mortalidad
  - 2.6.2 Morbilidad
    - 2.6.2.1 Principales causas de morbilidad enfermedades transmisibles
  - 2.6.3 Brotes Epidemiológicos

### CAPITULO III DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS

- 3.1 Recursos y Servicios de Salud
  - 3.1.1 Infraestructura en Salud
  - 3.1.2 Infraestructura de Secretaría de Salud
  - 3.1.3 Programas de Salud
  - 3.1.4 Recursos Humanos

### CAPITULO IV RESULTADOS

- 4.1 Resultados

### CAPITULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

- 5.1 En relación con su formación como persona
- 5.2 En relación con su formación profesional
- 5.3 En relación con su aportación a la comunidad
- 5.4 En relación con su institución educativa

## Capítulo 1 INVESTIGACIÓN

### Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría

#### 1.1 Planteamiento del problema

La EGC no clásica es una enfermedad recientemente descrita en pacientes de todo el mundo, los genes responsables son *NCF4* y *CYBC1*. Las características clínicas, diagnósticas y pronósticas son diferentes a la EGC clásica. Esta última se caracteriza por iniciar en la infancia, con predominio de infecciones severas y recurrentes por bacterias y hongos, los síntomas inflamatorios en diferentes órganos están también presentes. Por el contrario, en la EGC no clásica el inicio es en la adolescencia o en la edad adulta, las principales manifestaciones son inflamatorias, también hay infecciones, pero son menos graves y recurrentes, las infecciones por bacterias predominan sobre las infecciones por hongos. En la literatura se han reportado únicamente 34 casos de EGC no clásica, sin embargo, hasta donde es de nuestro conocimiento no se han reportado casos similares en México. Dado que nuestro grupo de trabajo es líder en el estudio de EGC en México, consideramos que es necesario identificar estos casos en nuestra institución.

#### 1.2 Justificación

La detección de formas no clásicas de EGC mediante la técnica DHR modificada y la caracterización molecular de p40<sup>phox</sup> y la proteína Eros en pacientes pediátricos mexicanos con cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica permitirá conocer la existencia de esta enfermedad en México. El conocimiento permitirá un tratamiento oportuno en los pacientes diagnosticados, permitiendo modificar en el número de hospitalizaciones, tratamientos no justificados, mejoría de pronóstico y asesoría genética, esto disminuiría los costos para las familias y la institución. Además, la caracterización de las mutaciones de los genes blanco nos ayudará a hacer una correlación fenotipo-genotipo y observar el comportamiento de esta enfermedad en México y compararlo con los casos reportados a nivel internacional. También estos resultados servirán para investigaciones posteriores, como la caracterización molecular de p40<sup>phox</sup> y Eros. Finalmente esperamos poder difundir la prueba de tamizaje a otras unidades médicas, como lo hemos hecho en el diagnóstico de la EGC clásica.

#### 1.3 Marco Teórico

##### Inmunodeficiencias Primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son desordenes genéticos que afectan diferentes componentes de las respuestas inmunológicas y adaptativas, se manifiestan como susceptibilidad a infecciones, inflamación, alergias, autoinmunidad y neoplasias. En la página de LASID (Latin American Society for Inmunodeficiencies) se reportaron 6939 IDP en julio del 2018, para septiembre de 2019 se reportaron 7950 lo que demuestra incremento en el diagnóstico de estas enfermedades. El 22.17% de todos los casos reportados en LASID fueron de México, otros países que se incluyeron fueron Argentina, Chile, Brasil, Colombia (Amaya-Uribe, Rojas, Azizi, Anaya, & Gershwin, 2019). (<https://lasid.org/?lang=es>)

Los hallazgos clínicos de diferentes IDP se sobreponen en gran cantidad de casos (Cifaldi *et al.*, 2019). La secuenciación de nueva generación es una nueva tecnología que permite demostrar la asociación, entre nuevas variantes genéticas y cuadros clínicos en los cuales no hay una explicación de que molécula está alterada (Chinen, Lawrence, Dorsey, & Kobrynski, 2019). Con esta nueva técnica se han descrito a la fecha aproximadamente 400 diferentes IDP, en cada una de ellas se ha descrito un gen con una variante patogénica (mutación). Como ejemplo está la IDP denominada síndrome de Hiper IgE, la cual era sólo una descripción clínica de diversos signos y

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría4

síntomas, sin embargo, en el 2007 se describió que la presencia de variantes patogénicas en el gen que codifica para la molécula STAT3 eran responsables de este. A partir de esta descripción, la investigación de esta asociación genotipo-fenotipo ha aumentado exponencialmente (Amaya-Urbe, Rojas, Azizi, Anaya, & Gershwin, 2019). En el año 2018 con la secuenciación de nueva generación se ha descrito otra IDP, denominada enfermedad granulomatosa crónica no clásica, las variantes patogénicas se encuentran en los genes *CYBC1* y *NCF4*, y el cuadro clínico se caracteriza por infecciones e inflamación (Cifaldi *et al.*, 2019).

## Deficiencia de Eros y p40<sup>phox</sup>

En 1954 Janeway describió 2 casos clínicos de pacientes con una enfermedad que denominó enfermedad granulomatosa crónica (EGC), su caracterización molecular se ha hecho en las siguientes décadas. Actualmente sabemos que la enfermedad granulomatosa crónica se caracteriza por infecciones severas y recurrentes por hongos y bacterias, además de presentar manifestaciones inflamatorias. Los defectos moleculares que subyacen el cuadro clínico están en las diferentes subunidades de la NADPH oxidasa, gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup>. En el año 2009 la Dra. M. Dinauer experta en el estudio del complejo enzimático de la NADPH oxidasa, describió que p40<sup>phox</sup> está deficiente por una variante patogénica en el gen *NCF4* y que el cuadro clínico es predominantemente inflamatorio, diferente de las descripciones clínicas, de la deficiencia de las otras subunidades de la NADPH (Matute *et al.*, 2009). En el año 2018 dos diferentes grupos de investigación liderados por Thomas D.C y Arnadottir, describieron otra nueva deficiencia de uno de los componentes del complejo enzimático NADPH oxidasa, específicamente Eros (de sus siglas en inglés Essentialfor Reactive Oxygen Species), que al igual que la deficiencia de p40<sup>phox</sup> se manifiesta predominantemente con inflamación como enfermedad inflamatoria intestinal (Arnadottir *et al.*, 2018; Thomas *et al.*, 2019). En el año 2019 la Dra. Mary Dinauer propone acuñar el término enfermedad granulomatosa crónica no clásica para la deficiencia de p40<sup>phox</sup> y de la proteína Eros, con el fin de enfatizar la mayor frecuencia de síntomas inflamatorios (Dinauer, 2019). Por lo anterior en este protocolo nosotros denominaremos a la deficiencia de p40<sup>phox</sup> y de la proteína Eros como enfermedad granulomatosa crónica no clásica. Para comprender la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la deficiencia de p40<sup>phox</sup> y Eros, comenzaremos con una descripción del complejo enzimático NADPH oxidasa, poniendo énfasis en la molécula p40<sup>phox</sup> y Eros (Dinauer, 2019).

## Complejo de la NADH Oxidasa

La NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta de 5 subunidades; el componente unido a membrana es un heterodímero llamado flavocitocromo b558, es el núcleo catalítico de la enzima, está conformado por gp91<sup>phox</sup> y p22<sup>phox</sup> codificado por el gen ligado a X, *CYBB* y por el gen autosómico, *CYBA* respectivamente. Los otros componentes de la NADPH oxidasa son p40<sup>phox</sup>, p47<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup>, que es la parte reguladora del complejo enzimático codificada por los genes autosómicos *NCF4*, *NCF1* y *NCF2* respectivamente (Dinauer, 2019). La proteína Eros se requiere para la expresión de gp91<sup>phox</sup> y p22<sup>phox</sup>. Se describió recientemente y aún no se entiende completamente la función (Thomas *et al.*, 2017). El componente de membrana y el citosólico no interactúan en condición basal, si no hasta que ocurre la activación de la fagocitosis, donde se ensamblan y generan superóxido (O<sup>2-</sup>) en el fagosoma. Este O<sup>2-</sup> es subsecuentemente convertido en peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y otras especies reactivas de oxígeno (ROS de sus siglas en inglés Reactive Oxygen Species) que juntos contribuyen a la destrucción de microorganismos fagocitados (Cifaldi *et al.*, 2019).

## Subunidades implicadas en la EGC no clásica Subunidad

### p40<sup>phox</sup>

p40<sup>phox</sup> es un polipéptido de 339 aminoácidos, citosólico que en condiciones basales se encuentra unido a p67<sup>phox</sup>, es codificado por el gen *NCF4* localizado en el cromosoma 22q13.1, está compuesto por 9 exones, tiene un peso molecular de 18 kb, tiene 3 dominios, PX (phox homology) 19-140 aas, PB1 285-306 aas y SH3 175-306 aas. El dominio SH3 de p40<sup>phox</sup> tiene una homología del 30% con el dominio SH3 de p47<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup>, SH3 interactúa con el dominio C-PRR (C-terminal prolinerich región) de p47<sup>phox</sup> (van de Geer *et al.*, 2018). Una función de p40<sup>phox</sup> es mejorar la translocación de p47<sup>phox</sup> y p67<sup>phox</sup> a la membrana, este efecto se demostró que fue más importante cuando la fagocitosis se activaba a través de un receptor acoplado a proteína G (Ellson *et al.*, 2006; van de Geer *et al.*, 2018). Su expresión es independiente de las demás subunidades de NADPH oxidasa (Dinauer, Orkin, Brown, Jesaitis, & Parkos, 1987) Se ha identificado en células derivadas de médula ósea como neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, megacariocitos, linfocitos B y T (Matute *et al.*, 2009).

### La proteína Eros

Eros es una proteína transmembrana de 187 aminoácidos, tiene la función de chaperona, es codificada por el gen *CYBC1* localizado en el cromosoma 17q25.3 está compuesto por 9 exones, la expresión de esta proteína es necesaria para regular la degradación del dímero gp91<sup>phox</sup> y p22<sup>phox</sup> en el retículo endoplásmico rugoso. Se ha identificado en células derivadas de médula ósea particularmente neutrófilos, monocitos y macrófagos (Arnadottir *et al.*, 2018).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DEFICIENCIA DE

### 7p40<sup>phox</sup>

Como ya comentamos previamente la Dra. Dinauer publicó en el año 2009 el primer caso de deficiencia de p40<sup>phox</sup>. Describió en un paciente de 3 años con colitis granulomatosa, un defecto en la producción ROS y una disfunción en la eliminación de *S. aureus*. En análisis genético mostró 2 variantes patogénicas heterocigotas en el gen *NCF4* (van de Geer *et al.*, 2018). La primera en el alelo paterno, una duplicación en el exón 3 que produce un cambio del marco de lectura y un codón prematuro de paro K52RfsX79, la segunda en el alelo materno, una mutación puntual de R105Q en el dominio de unión de PX a PI3P. Ambas mutaciones producen una reducción de la actividad de la NADPH oxidasa inducida por la fagocitosis en neutrófilos (van de Geer *et al.*, 2018).

Diez años después de la primera descripción de la deficiencia de p40<sup>phox</sup>, dos grupos de investigación en el campo de las inmunodeficiencias, en el ADN de múltiples pacientes con un cuadro clínico altamente sugestivo de una inmunodeficiencia primaria, en los que no se había detectado un defecto molecular previamente descrito, fueron sometidos a la secuenciación y análisis de su exoma. Encontraron 24 pacientes con deficiencia de p40<sup>phox</sup> (van de Geer *et al.*, 2018).

Los 24 pacientes originarios de diferentes países eran de 12 familias y compartían varias características clínicas. De los 24 casos, el 50% presentó lesiones cutáneas como lesiones lupus-like y lupus discoide y el 50% presentó manifestaciones gastrointestinales granulomatosas; otras manifestaciones fueron úlceras orales, abscesos, granulomas, periodontitis, gingivitis, esofagitis y gastritis. Un paciente presentó enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tipo Crohn con fistula o absceso perianal, requirió terapia inmunosupresora y colectomía total. Otro 15% de los 24 pacientes tuvo infecciones pulmonares asociadas a enfermedad intersticial pulmonar con buena respuesta a esteroides, lo que sugirió un componente predominantemente inflamatorio (van de Geer *et al.*, 2018).

En el análisis microbiológico de las lesiones cutáneas se encontró *S. aureus*, un paciente presentó infección diseminada por histoplasmosis, once pacientes fueron vacunados con la vacuna BCG y sólo uno desarrolló linfadenitis, el mismo paciente posteriormente desarrollo meningitis por *Mycobacterium avium*. Cuatro niños permanecieron asintomáticos, a pesar de que se encontró que

tenían mutación en el gen *NCF4*, lo cual demuestra la penetrancia clínica incompleta de la deficiencia de p40<sup>phox</sup>, al menos hasta la adolescencia (van de Geer *et al.*,2018). A través de la secuenciación del exoma identificó ocho variantes patogénicas homocigotas en el gen *NCF4*, dos afectaban los sitios de empalme, tres de sentido erróneo, una sin sentido, una delección y una variante heterocigota del sitio de empalme; los 4 pacientes asintomáticos eran portadores de mutaciones bi alélicas (van de Geer *et al.*, 2018). La mutación más frecuente fue R105Q, en el exón IV, que repercute en la síntesis del dominio PX (van de Geer *et al.*, 2018).

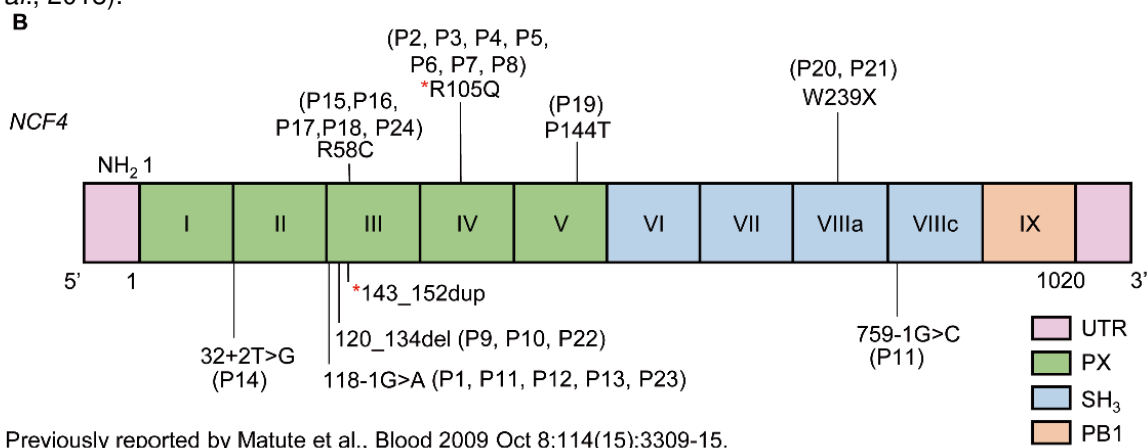


Figura 1. Gen *NCF4*. Está compuesto por 9 exones, cada color representa un dominio diferente, además se muestra las variantes patogénicas descritas hasta hoy. (Matute *et al.*, Blood 2009 Oct 8; 114 (15): 3309-15)

En la cohorte de 24 pacientes con mutaciones en *NCF4* muestran que el fenotipo clínico se caracteriza por infecciones menos severas y más manifestaciones inflamatorias en relación con la EGC clásica (van de Geer *et al.*,2018).

En el 2019 Mathew Wright *et al.* reportaron a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal de inicio muy temprano VEO-IBD (de sus siglas en inglés very early onset inflammatory bowel disease) con manifestaciones severas, requirió hemicolectomía y administración de anti TNF- $\alpha$  (Infliximab) sin respuesta terapéutica. El deterioro clínico aumentó y presentó complicaciones infecciosas por el uso de infliximab. Se realizó secuenciación de nueva generación de 27 genes que ya habían sido implicados en la VEO-IBD, con lo que se evidenció deficiencia de la subunidad p40<sup>phox</sup>, secundaria a una mutación homocigota c.179G>A en el gen *NCF4* y disminución de la producción de ROS producidos por la NADPH oxidasa (Wright *et al.*, 2019).

### Deficiencia de Eros

El primer caso de deficiencia de Eros fue reportado por Thomas *et al* en el año 2018, se describió un paciente de 11 años con diferentes manifestaciones inflamatorias, infecciosas y autoinmunes, en él se demostró un defecto sustancial en la producción de ROS. Las manifestaciones clínicas del paciente comenzaron a los 2 meses con un absceso en el sitio de aplicación de la vacuna BCG. Él permaneció asintomático hasta los 8 años, presentó infecciones pulmonares recurrentes, tonsilitis, faringitis y fiebre con linfopenia. Se realizó la prueba 1,2,3 dihidrorrodamina (DHR) y se demostró una falta de la producción de ROS con estímulos como forbol miristato acetato (PMA) y zimosán. A los 11 años presentó síndrome de activación macrófaga refractario al tratamiento con ciclosporina y esteroides. Se curó con trasplante de progenitores hematopoyéticos. Previo al trasplante se evidenció inflamación granulomatosa en pulmones y médula ósea sin evidencia de infección. El análisis genético de su exoma demostró que el paciente tenía una mutación homocigota en el sitio de empalme del gen *CYBC1*. Este caso evidenció que la deficiencia de Eros es la causa de la enfermedad granulomatosa crónica (Thomas *et al.*, 2019)

También Arnadottir *et al.* 2018 describieron la deficiencia de Eros por mutación en *CYBC1* en una cohorte de 8 pacientes (Arnadottir *et al.*, 2018).

Dos hermanos fueron diagnosticados a los 7 y 9 años con enfermedad de Crohn. El hermano menor tuvo historia de linfadenitis e inflamación de la órbita a los 5 años. Ambos tuvieron infecciones bacterianas recurrentes perinasales y una herida activa en la boca con un aislamiento de *Burkholderia cepacia*. Por lo anterior se sospechó en EGC, la cual se confirmó con la prueba de DHR con PMA. Por la falta de respuesta al tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn se les realizó a ambos hermanos trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El análisis de la secuenciación del exoma mostró una mutación homocigota en el gen *CYBC1*, p. Tyr2\*. Los padres y sus tres hermanos sanos fueron portadores heterocigotos de la mutación (Arnadottir *et al.*, 2018).

Posteriormente los investigadores se preguntaron si este defecto estaba presente en otros pacientes con un cuadro clínico similar, pero sin un diagnóstico molecular definido, para esto fueron a una base de datos de pacientes islandeses en los que además de tener su historia clínica, se tenía su ADN. Localizaron a aquellos con colitis, infecciones, talla baja y una deficiencia en la producción de EROS, a todos se les buscó la mutación. Encontraron 6 individuos homocigotos para la misma mutación p. Tyr2\* en el gen *CYBC1* (Arnadottir *et al.*, 2018). Las características clínicas de estos otros 6 pacientes fueron las siguientes, tres pacientes tuvieron colitis diagnosticada como enfermedad inflamatoria intestinal, dos tuvieron colitis granulomatosa y otra enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn. Todos tenían además historia de infecciones de repetición como infecciones de mucosas por *Burkholderia cepacia*, septicemia por *Candida* spp, infección por *Legionella* spp y tuberculosis miliar. Otro presentó a los 30 años infección neumocócica invasiva y fibrosis intersticial pulmonar como una complicación inflamatoria. Es de resaltar que no hubo infecciones por *S. aureus* y *Aspergillus* spp, características típicas de la EGC no clásica (Arnadottir *et al.*, 2018).

## Hallazgos anormales en la producción de ROS en la EGC no clásica

El estándar de oro para el diagnóstico de la EGC clásica es la prueba de DHR, que cuantifica a través de un citómetro de flujo la producción de ROS intracelulares después de la estimulación con PMA. Para la deficiencia de p40<sup>phox</sup> la deficiencia de ROS se hace evidente con la técnica de DHR usando como estímulo estafilococo ó zimósán, ya que con PMA o fMLP (de sus siglas en inglés N-Formylmethionyl-leucylphenylalanine) la producción de ROS es normal (Matute *et al.*, 2009; van de Geer *et al.*, 2018)

En los casos de Eros existe una producción residual de ROS, Thomas *et al* demostraron que para hacer evidente la deficiencia de ROS es necesario usar como estímulo el *S. aureus* (Thomas *et al.*, 2019).

La deficiencia de p40<sup>phox</sup> y Eros son inmunodeficiencias primarias recientemente descritas y hasta dónde es de nuestro conocimiento no se ha reportado ningún caso de EGC no clásica en México.

### 1.4 Objetivo General

Describir la frecuencia de formas no clásicas de EGC en pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo.

### 1.5 Objetivos Específicos

- Realizar la prueba DHR modificada en los pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica.
- Caracterizar molecular de p40<sup>phox</sup> y Eros en los pacientes con resultado anormal de DHR.
- Secuenciar los genes blancos *NCF4* y *CYBC1* en los pacientes con deficiencia de p40<sup>phox</sup> y Eros respectivamente.
- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico establecido.

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>8</sup>



- Describir la correlación fenotipo-genotipo de los pacientes con diagnóstico establecido.

## 1.6 Hipótesis

- Al realizar con mayor frecuencia estas pruebas específicas y especializadas nos darán mayor resultado y panorama sobre la EGC no Clásica.
- Al especificar la prueba se podrá facilitar el diagnóstico y realizar una clasificación más certera
- Esta prueba desplegará investigaciones de tratamiento específicas.

## 1.7 Metodología

### 1.7.1 Tipo de estudio

Transversal, descriptivo, observacional

### 1.7.2 Población, criterios de inclusión y exclusión

#### Población objetivo

Pacientes menores de 18 años de cualquier sexo, con cuadro clínico sugestivo de enfermedad granulomatosa crónica no clásica como lesiones cutáneas lupus-like o lupus discoide, abscesos cutáneos, infecciones cutáneas, enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn, fístulas y abscesos perianales, abscesos y granulomas gastrointestinales, infecciones pulmonares y enfermedad intersticial pulmonar.

#### Población elegible

Pacientes mexicanos del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de vigencia del proyecto

#### Criterios de inclusión

- a. Pacientes menores de 18 años de cualquier sexo, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, con cuadro clínico sugestivo de enfermedad granulomatosa crónica no clásica como lesiones cutáneas lupus-like o lupus discoide, abscesos cutáneos, infecciones cutáneas, enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn, fístulas y abscesos perianales, abscesos y granulomas gastrointestinales, infecciones pulmonares y enfermedad intersticial pulmonar.
- b. Pacientes que cuenten con consentimiento informado de parte de los padres biológicos o tutor, para participar en el estudio.
- c. Pacientes con asentimiento informado, en caso de que sea mayor a 8 años.

#### Criterios de exclusión

- a. Pacientes a los que por cualquier motivo no se les pueda tomar las muestras biológicas respectivas para el análisis.

### 1.7.3 Variables

En el anexo, se encuentran las diferentes variables a analizar en el estudio. A continuación, se describen las definiciones operacionales:

1. Cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica. La presencia de alguna de estas entidades, lesiones cutáneas lupus-like o lupus discoide, abscesos cutáneos, infecciones cutáneas, enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn, fístulas y abscesos perianales, abscesos y granulomas gastrointestinales, infecciones pulmonares y enfermedad intersticial pulmonar.
2. Diagnóstico confirmado de forma no clásica de EGC. Paciente en el que se demuestre defecto funcional mediante la técnica DHR modificada y se compruebe mediante la caracterización molecular la deficiencia de  $p40^{rhox}$  o Eros y/o mutación en el gen *NCF4* o *CYBC1*.

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>9</sup>

3. Caracterización molecular.  
Detección mediante técnicas moleculares de alteraciones estructurales en proteínas o genes.
4. Deficiencia de p40<sup>phox</sup> y Eros.  
Caracterización molecular que evidencia la falta de expresión de alguna de estas 2 proteínas
5. Técnica de DHR modificada  
Técnica DHR en la que en lugar de usar PMA como estímulo se utiliza *S. aureus* con el objetivo de aumentar selectivamente la producción de especies reactivas de oxígeno

#### 1.7.4 Definición operacional

Cuantificación de la producción de especies reactivas de oxígeno mediante el uso de citometría de flujo.

#### 1.7.5 Material y Métodos

##### I. Técnica de 1,2,3 dihidrorrodamina modificada

- a. Reactivos
  1. 1, 2, 3 dihidrorrodamina 5 mm de 1 mL DMSO (Lifetechnologies, catálogo D23806). Hacer alícuotas de 2 µL (500 alícuotas). Almacenar a -20°C. Usar una alícuota por experimento. No volver a congelar en caso de tener sobrante.
  2. Forbol Miristato Acetato 5 mg (PMA; promega, catálogo V117A). Preparación de solución stock: agregar 5 mL de solución DMSO (relación 1mg/mL). Hacer alícuotas de 2 µL (2,500 alícuotas) Almacenar -20°C.
  3. Zimosán A (Z4250-250MG, SIGMA-ALDRICH)
  4. BD FACS solución de lisis 10 × 100 mL (BD; catálogo 349202).
  5. Tampón fosfato salino o PBS1X (de sus siglas en inglés phosphate buffered saline).
  6. Paraformaldehído al 1%.
- b. Lavar con PBS estéril el botón de bacterias
  1. Centrifugar de nuevo a 4000 rpm durante 10min
  2. Lavar con PBS estéril el botón de bacterias
  3. Resuspender en 10mL de PBS con 3% de paraformaldehído
  4. Distribuir en tubos de criopreservación 1mL de la suspensión anterior y congelar a -80°C.
- c. Concentración de trabajo de zimosán. El zimosán se resuspende en PBS 1x a una concentración de 100 mg/ 1 mL.
- d. Recolección de muestra

Toma y manejo de muestras de sangre de paciente y control: coleccionar 2 mL de sangre en tubos de heparina sodio o heparina litio, procesar inmediatamente para evitar la autofluorescencia generada en las células muertas.

En caso de tener que procesar las muestras un día después, las muestras deben tomarse en un tubo de ACD (marca BD; solution A blood collection tubes catálogo 364606). El control debe ser un sujeto sano de cualquier género mayor a 18 años edad, se debe tomar al mismo tiempo que la muestra del paciente. El control no es necesario para el diagnóstico, ni para comparar entre control sano y paciente, sino para validar la calidad de los reactivos, ya que en el laboratorio algún producto se puede alterar con el tiempo, además hay la posibilidad de que exista un error operador dependiente y dar un resultado falso negativo, de esta forma el control sano sirve como un control de calidad de la técnica y es un referente con el que se valida el resultado del paciente en investigación. El uso del control sano en esta técnica ya ha sido descrito previamente (van de Geer *et al.*, 2018).

##### e. Desarrollo de la técnica

Cada una de las muestras a procesar requerirán cuatro tubos para citometría. Rotular los tubos como tubo 1, tubo 2, tubo 3 y tubo 4 del paciente y del testigo, debido a que cada tubo tendrá diferentes condiciones. A cada uno de los tubos 1, 2, 3 y 4 tanto del paciente como del testigo agregar 50 µL de sangre. Agregar 6 µL de la mezcla de DHR a los tubos 2, 3 y 4 tanto del paciente como del control, (modo de preparación de DHR:

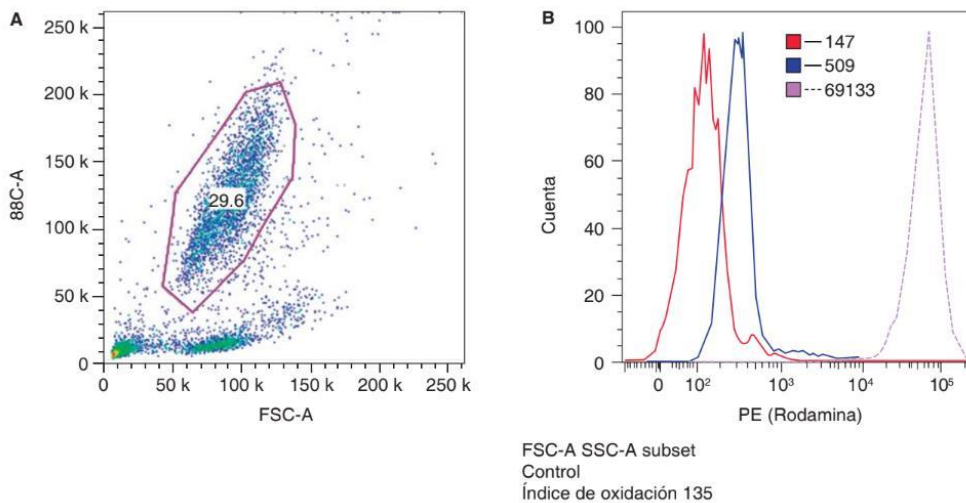
Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría10

sacar del congelador de  $-20^{\circ}\text{C}$  una alícuota de  $2\ \mu\text{L}$  de DHR y agregarle la cantidad de  $78\ \mu\text{L}$  de PBS1X, mezclar). Incubar los tubos 1, 2, 3 y 4 por cinco minutos a  $37^{\circ}\text{C}$ , (calor seco, estufa de cultivo o baño María). Después de agregar la DHR hay que evitar exponer los tubos a la luz hasta finalizar la técnica, puede usar papel aluminio. Al término de incubación agregar a los tubos 3 del paciente y del testigo PMA (modo de preparación de PMA: sacar del congelador de  $-20^{\circ}\text{C}$  una alícuota de  $2\ \mu\text{L}$  y reconstituir con  $198\ \mu\text{L}$  de PBS al 1X), a los tubos 4 se agregan  $10\ \mu\text{L}$  de zimósán ( $100\text{mg/mL}$ ) incubar los tubos 1, 2, 3 y 4 del paciente y del testigo 30 minutos a  $37^{\circ}\text{C}$ . Al término de la incubación agregar  $500\ \mu\text{L}$  de solución de lisis de glóbulos rojos 1X previa dilución, ya que la presentación comercial viene 10X), incubar 10 minutos en refrigeradora  $2^{\circ}\text{C}$ . Sacar de refrigerador y mezclar (vortex), lavar dos veces agregando a cada tubo  $1\ \text{mL}$  de PBS 1X, centrifugar a  $750\ \text{rpm}$  5 minutos, al término decantar y fijar con  $200\ \mu\text{L}$  de paraformaldehído al 1%. Se procede a leer inmediatamente en el citómetro de flujo (BD ARIA) 10, 000 eventos totales, en canal de FL2 ( $488\text{nm}$ ) (Figura 2).

El análisis de las muestras se realizó en Software BDFACS DIVA, seleccionamos la región de neutrófilos, FSC contra SSC, (Figura 3A) y graficamos un histograma para cálculo de la IFM de FL2 de cada tubo (Figura 3, agregar las figuras del histograma con 2 picos de la computadora).

f. Interpretación de los resultados

Determinar el índice de oxidación o estimulación, el cual refleja cuántas veces se incrementó la producción de rodamina posterior al estímulo. Se calcula de la siguiente manera: dividir el índice medio de fluorescencia del tubo 2 entre el índice medio de fluorescencia del tubo 3. Un sujeto sano tiene una sola población con un índice de estimulación mayor de 30 (Figura 3B), los pacientes con EGC tienen una sola población con índice de estimulación menor a 5 (Figura 3C). Existen condiciones en las cuales podemos observar un histograma bimodal (Figura 3D), este patrón refleja dos diferentes poblaciones de neutrófilos en cuanto al IMF, es decir una que tiene un índice de estimulación normal y otra anormal. (Lizbeth Blancas-Galicia, et al.,2013. 1,2,3 dihidrorodamina, una técnica accesible y útil para la detección de pacientes y portadoras de enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. 29/12/2022, de <http://www.medigraphic.com/alergia/>. Sitio web: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47385>)



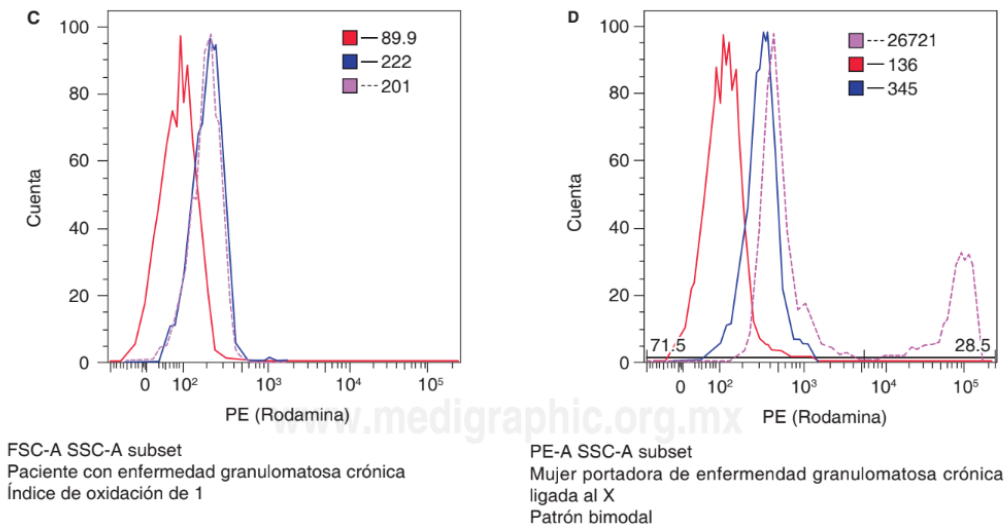


Figura 3. 4 graficas de tamaño contra granularidad. Sobre el área de neutrófilos se cuantificó la intensidad de fluorescencia media (IFM). En las figuras B-D). Se muestran los histogramas midiendo la IFM de la rodamina, a partir de los cuales se calcula el índice de oxidación. B Sujeto sano con un índice de oxidación 69, C) Paciente con enfermedad granulomatosa crónica con un índice de oxidación de 1, D) en la madre del paciente observamos un patrón bimodal; el primer pico con un índice de 5.8 y el segundo con 116.

## II. Detección de la subunidad $p40^{phox}$ Eros de la NADPH oxidasa por citometría de flujo en neutrófilos

Lista de reactivos.

1. Rotular tubos tanto del paciente como del testigo como: ST, p40, EROS. Por otro lado, rotular tubo para calibración: ST2, APC (CD14), PE1 (p40 +Anticuerpo secundario acoplado a PE), PE2 (Eros + Anticuerpo secundario acoplado a PE).
2. A cada tubo agregar 50 $\mu$ l.
3. Agregar Anticuerpo monoclonal (CD14-APC) 4  $\mu$ l por tubo a los siguientes tubos: ST, p40, Eros y APC (CD14). Los tubos ST2 y p40 llevan CD14.
4. Incubamos: a) 30 minutos a temperatura ambiente cubierto de la luz o b) agregamos anticuerpo e incubamos toda la noche a 4°C cubierto de la luz.
5. Se deja mezcla en agitador (máximo de rpm) y se retira del mismo hasta que lo necesitemos.
6. Después de terminar la incubación de CD14 agregamos 500  $\mu$ l de solución de lisis.
7. Colocar en agitador.
8. Incubar 10 minutos a 4°C cubiertos de la luz.
9. Al terminar la incubación, volver a colocar en agitador.
10. Centrifugar tubos a 1500rpm por 5minutos.
11. Decantar sin gasa.
12. Agregar 500  $\mu$ l de buffer permeabilizante biolegend® diluido, centrifugar tubos a 1260 rpm por 5-10 min
13. Decantar sin gasa.
14. Agregar 500  $\mu$ l de buffer permeabilizante biolegend® diluido, centrifugar tubos a 1260 rpm por 5-10 minutos.
15. Decantar sin gasa.
16. Preparar anticuerpos primarios Eros y  $p40^{phox}$  a 1:50. Agregar 50  $\mu$ l de mezcla del anticuerpo y PBS a cada tubo.
16. Incubar 30-45 minutos a temperatura ambiente cubiertos de la luz.
17. Al terminar la incubación agregar 1 ml de PBS1X a cada tubo.
18. Centrifugar a 1500 rpm por 5 minutos.
19. Decantar con gasa.

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>12</sup>

20. Preparar anticuerpo secundario a dilución de 1:200
21. Agregar 50  $\mu$ l de la mezcla a todos los tubos de ST, p40 y tubo de calibración PE. Tubo rotulado como APC y ST2 no se agrega anticuerpo secundario.
22. Incubar 30-45 minutos a temperatura ambiente y cubiertos de la luz.
23. Después de la incubación, agregar 1 ml de PBS 1X.
24. Centrifugar a 1500 rpm por 5 minutos.
25. Decantar SIN gasa.
26. Leer en el citómetro inmediatamente.
  - a. Leer los tubos del testigo y el paciente en el siguiente orden:
    - i. ST
    - ii. p40
    - iii. EROS
27. En caso de no poder leer ese día se debe de fijar con paraformaldehído al 1%, se agregan 200  $\mu$ l por tubo.

### III. Extracción de ADN

1. Técnica de extracción de ADN modificada para evitar la degradación del ADN genómico obtenido de sangre periférica por el método de adsorción por sales caotrópicas en columna de sílica (usaremos el kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen). Obtener el botón de leucocitos totales de la manera habitual.
2. Homogeneizar perfectamente el botón de leucocitos (no dejar grumos) en vórtex con 100-200  $\mu$ L de solución de lisis de glóbulos rojos.
3. Agregar los siguientes volúmenes de proteinasa K [20 mg/mL] y beta- mercaptoetanol dependiendo del volumen sanguíneo procesado:
4. 50  $\mu$ L de proteinasa K, 10  $\mu$ L de beta-mercaptoetanol.
5. Homogeneizar perfectamente la proteinasa K y el beta-mercaptoetanol con los leucocitos en vórtex, ante de adicionar el BUFFER AL.
6. Adicionar las siguientes cantidades de buffer AL homogeneizado, dependiendo del volumen sanguíneo procesado: 600  $\mu$ L
7. Mezclar perfectamente por vórtex (1-3 min mínimo)
8. Pasar el hidrolizado a un microtubo eppendorff de 2 mL.
9. Incubar a 56° C con agitación constante a máxima velocidad (140 rpm) por un mínimo de 1 hora.
10. Dejar enfriar la muestra a temperatura ambiente y agregar al mismo volumen de AL, de etanol frio absoluto (300, 600 o 1,200  $\mu$ L)
11. Centrifugar a 10,000 rpm por 3 minutos.
12. Pasar un máximo de 600  $\mu$ L por la columna. Asegurarse de pasar a la columna la hebra de DNA visible que se puede formar al agregar el etanol. Centrifugar a 10,000 rpm por 2 minutos. Repetir el filtrado de 1-3 veces.
13. Desechar el filtrado y agregar 600  $\mu$ L de buffer AW1, incubar durante 2 minutos a 30°C.
14. Centrifugar a 8,000 rpm y desechar el sobrenadante.
15. Agregar 600  $\mu$ L de buffer AW2 y dejar reposar la columna por 5 minutos a 30°C.
16. Centrifugar a 12-14,000 rpm por 3 minutos.
17. Desechar el filtrado y volver a centrifugar a 12-14,000 rpm/1 minuto para eliminar cualquier rastro de buffer AW2 y dejar seca la membrana de la columna. Repetir procedimiento 2 veces.
18. Cambiar la camisa de la columna, por una nueva para la elución del DNA.
19. Para el caso de volúmenes sanguíneos procesado de 1 a 6 ml. Agregar 130  $\mu$ L de buffer AE a la columna. Incubar por 10 minutos a 65°C.
20. Centrifugar a 12-14,000 rpm por 1 minuto. Recuperar el DNA eluído a un microtubo nuevo.
21. Volver a agregar otros 130  $\mu$ L de buffer AE a la columna, centrifugar a 12-14,000 rpm/1minuto.
22. En caso de haber procesado 2 columnas para una muestra de 6-12 ml de sangre periférica, la membrana deberá pasar por un mínimo de 2 y un máximo de 3 eluciones de 300  $\mu$ L con buffer AE.
23. Dejar secar durante 20 minutos.

24. Reconstituir con 40  $\mu$ L de buffer AE.
25. Valorar integridad y pureza del DNA eluido

#### IV. Técnica de PCR

Con el DNA previamente extraído se realizará la amplificación de cada exón codificante a través de la reacción en cadena de polimerasa PCR. LA amplificación por PCR de secuencias exón especificad de todos los exones de los genes *NCF4* y *CYBC1* se realizara con los oligonucleótidos reportados en [www.cardiffroterdamdatabase.com](http://www.cardiffroterdamdatabase.com), que funcionaran como cebadores mediante cilos repetidos de desnaturalización, alineación y extensión en un termociclador siguiendo un programa de 30 ciclos, donde las temperaturas dependerán de la secuencia de los oligonucleótidos empleados. En general, la mezcla de reacción (volumen final 30  $\mu$ l) para la PCR estará compuesta por 1  $\mu$ l de oligonucleótidos (10pmol/ $\mu$ l), 0.2  $\mu$ l de enzima Taq polimerasa (5U/ $\mu$ l), 1.5 ml de buffer específico para la enzima (10x), 1.5  $\mu$ l de MgCL<sub>2</sub>(25mM), 1ml de dNTP's (10nM) y 3  $\mu$ l de DNA (dilución 1:10, con una concentración de 200 ng) obtenido del paciente. El producto final se observará en un gel de agarosa al 2%, teñido con bromuro de etidio.

#### Búsqueda de variantes patogénicas

Los amplicones obtenidos se detectaron en un gel de agarosa al 1.5% con 1 $\mu$ L de bromuro de etidio 10mg/mL. Una vez colocado el gel en la cámara horizontal de electroforesis con amortiguador Tris-Borato-EDTA 1X, 8 (merk, número de artículo 106177) se depositaron 4  $\mu$ L de cada amplicón junto con 2.5  $\mu$ L de colorante de corrimiento Orange (New England Biolabs, MA, E.U.A), con corrimiento a 100 V por 30 minutos. Se usó un marcador de tamaño de 100 pb (100 bp DNA Ladder) (New England Biolabs MA, E.U.A). La presencia, tamaño e intensidad de las bandas fue obtenida con un transiluminador. La secuenciación Sanger se realizará en una empresa comercial invitae.

#### Resultados

Los resultados pertenecen y serán publicados por la Dra Lizbeth Blancas Galicia, Instituto Nacional Pediatría y el Laboratorio de Inmunodeficiencias. En cuanto al objetivo general será parte de los resultados de la Dra Lizbeth Blancas. Los objetivos específicos se cumple el proceso de caracterizar a la molécula p40 phox con un marcador específico y con la técnica de subunidades descrita anteriormente, los genes aún no han sido secuenciados por falta de presupuesto en el envío de muestras y por la tardanza de dicha secuenciación. Las características clínicas aun no son homogenizadas, pero hasta el momento se han descrito pacientes con antecedentes de consanguinidad, infecciones recurrentes en su mayoría por hongos.

Describir la frecuencia de formas no clásicas de EGC en pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo.

#### 1.5 Objetivos Específicos

- Realizar la prueba DHR modificada en los pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica.
- Caracterizar molecular de p40<sup>phox</sup> y Eros en los pacientes con resultado anormal de DHR.
- Secuenciar los genes blancos *NCF4* y *CYBC1* en los pacientes con deficiencia de p40<sup>phox</sup> y Eros respectivamente.
- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes con diagnóstico establecido.
- Describir la correlación fenotipo-genotipo de los pacientes con diagnóstico establecido.

## CAPITULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

### 2.1 Datos Históricos

El Instituto Nacional de Pediatría antes llamado Hospital Infantil de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (IMAN) fundada el 6 de noviembre de 1970 por el presidente Gustavo Díaz

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>14</sup>

Ordaz, con 3 misiones las cuales son: otorgar servicios de atención médica pediátrica especializada, realizar investigación científica en las distintas áreas de la pediatría y formar recursos humanos especializados. El 19 de abril de 1983 en el Diario Oficial de la Federación por Decreto Presidencial del entonces presidente Miguel de la Madrid Hurtado se le otorga autonomía bajo la coordinación de Secretaría de Salud (Sólon, D. (2011). *PROGRAMA DE TRABAJO PARA LA DIRECCIÓN GENERAL 2011*. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA PROGRAMA 2011. [https://www.pediatria.gob.mx/archivos/planeacion/desempe/pt\\_2011.pdf](https://www.pediatria.gob.mx/archivos/planeacion/desempe/pt_2011.pdf))

## 2.2 Geografía Local

Ubicado en Insurgentes Sur No. 3700-C Colonia Insurgentes Cuicuilco Delegación Coyoacán C.P. 04530 Mexico CDMX. Sólon, D. (2011). *PROGRAMA DE TRABAJO PARA LA DIRECCIÓN GENERAL 2011*. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA PROGRAMA 2011. [https://www.pediatria.gob.mx/archivos/planeacion/desempe/pt\\_2011.pdf](https://www.pediatria.gob.mx/archivos/planeacion/desempe/pt_2011.pdf)

Personal ocupado (estrato):	251 y más personas
Área geostadística básica:	1529
Manzana:	008
19.30630736	
Longitud:	-99.18618741

Coordenadas geográficas son 19°21´al norte, 19° 18´al sur, 99°06´al este y 99° 12´de longitud l oeste, representa el 3.6% de la superficie de Ciudad de México. Tiene como colindancia al norte las alcaldías Álvaro Obregón, Benito Juárez, e Iztapalapa, al este Iztapalapa y Xochimilco, al sur Tlalpan y al oeste Álvaro Obregón.

### 2.2.2 Localización

Ciudad de México tiene coordenadas 19° 03' a 19° 36' de latitud norte y de 98° 57' a 99° 22' longitud oeste. (Instituto Nacional de Pediatría se localiza en Ciudad de México Alcaldía Coyoacán, Colonia Insurgentes Cuicuilco. División municipal. Distrito Federal. (n.d.). Retrieved from [cuentame.inegi.org.mx](http://cuentame.inegi.org.mx) website: [https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/div\\_municipal.aspx?tema=me&e=09](https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/div_municipal.aspx?tema=me&e=09))

### 2.2.3 Orografía

Forma parte del eje Neovolcánico, lagos y volcanes de Anáhuac y llanura Lacustre. La mayor parte del suelo se conforma de origen volcánico y una zona de transición. La zona de transición está compuesta de depósitos arcillosos y limosos que cubren estratos de arcilla volcánica se localiza en poniente de la alcaldía en Ciudad Universitaria, Pedregal de Carrasco, Santa Úrsula Coapa, Copilco el Alto, Viveros de Coyoacán, entre otros, y la zona lacustre se ubica en el resto de la alcaldía. (*Relieve. Ciudad de México.* (s. f.). <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/relieve.aspx?tema=me>)





- San Buenaventura
- El Zorrillo
- Oxaixtla.

De los antes mencionados 4 están registrados como entubados (Churubusco, Mixcoac, Consulado, La Piedad).

- Canales:
  - Chalco
  - Apatlaco
  - General
  - Nacional
  - Cuemanco
  - Del Desagüe.
- Lagos
  - Xochimilco
  - San Juan de Aragón (es artificial)
  - Chapultepec (Artificiales)
- Presas
  - Anzaldo
  - Mixcoac (Canutillo)

En la alcaldía Coyoacán su promedio anual de pluviométrico es de 6 milímetros, acumulando 804 milímetros al año con mayor precipitación los meses de junio, julio, agosto y septiembre. Dicha alcaldía cuenta con las corrientes principales de los ríos Magdalena y Churubusco y al interior de la alcaldía localiza Canal Nacional. (Agua. Distrito Federal. (s. f.). <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/agua.aspx?tema=me>)

### 2.2.5 Clima

Ciudad de México cuenta con un clima templado subhúmedo (87%), en el resto se encuentra clima seco y semiseco. La temperatura media anual es de 16°C. La temperatura más alta registrada es de 25°C representados en los meses de marzo, abril y mayo y la más baja registrada de 5°C en el mes de enero, Las lluvias se presentan en verano. El clima de la alcaldía Coyoacán es templado subhúmedo con temperaturas mínimas de 8°C y máximas medias de 16-24°C (Clima. Distrito Federal. s. f.). <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/clima.aspx?tema=me>)

### 2.2.6 Flora

La flora representa una minoría en Ciudad de México ya que él 40 % del territorio es urbano y el 33% de bosque templados que cuentan con: Pino, omayel, pino-encino y encino, pastizales y matorrales. El instituto Nacional de Pediatría se encuentra rodeado por Bosque de Tlalpan, Parque ecológico Loreto y Peñapobre. (Flora y fauna. Distrito Federal. (s. f.). [https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/recursos\\_naturales.aspx?tema=me](https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/recursos_naturales.aspx?tema=me))

### 2.2.7 Fauna

Habitan víbora de cascabel, rana de Moctezuma, y rana de árbol. En los bosques liebres, ardillas, tlacuache. Musaraña, rata canguro, gorrión, colibrí, lagartija de collar y mariposa. En lo matorrales comadreja, mapache y conejo, En pastizales: rata, ratón ardilla, mapache y tuza. En los lagos de Xochimilco y Tláhuac; charal, sapo, rana, salamandra o ajolote, culebra de agua y pato mexicano. La fauna en peligro de extinción son cacomixtle, conejo de los volcanes o teporingo. (Flora y fauna. Distrito Federal. (s. f.). [https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/recursos\\_naturales.aspx?tema=me](https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/recursos_naturales.aspx?tema=me))

## 2.3 Mapas

### 2.3.1 Mapa del Estado



Publicaciones y mapas. (n.d.). [Www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx). Retrieved January 2, 2023, from <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=889463807469>

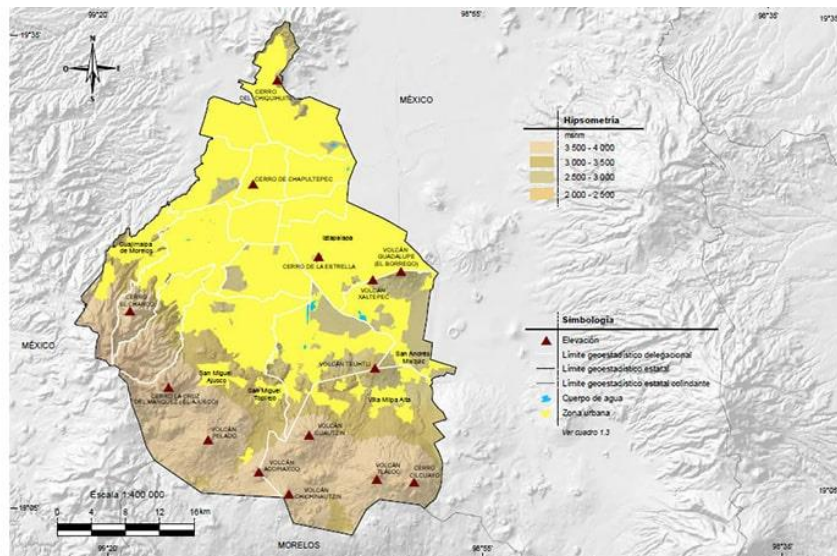
### 2.3.2 Mapa del municipio o Delegación



(Publicaciones y mapas. (n.d.). [Www.inegi.org.mx](http://www.inegi.org.mx). Retrieved January 2, 2023, from <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=889463807469>)

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>18</sup>

## 2.3.3 Mapas de Características geográficas



(Publicaciones y mapas. (n.d.). Www.inegi.org.mx. Retrieved January 2, 2023, from <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=889463807469>)

### 2.3.4 Croquis de la comunidad o zona



(Publicaciones y mapas. (n.d.). Www.inegi.org.mx. Retrieved January 2, 2023, from <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=889463807469>)

## 2.4. Indicadores demográficos y estadísticas vitales

### 2.4.1 Población total

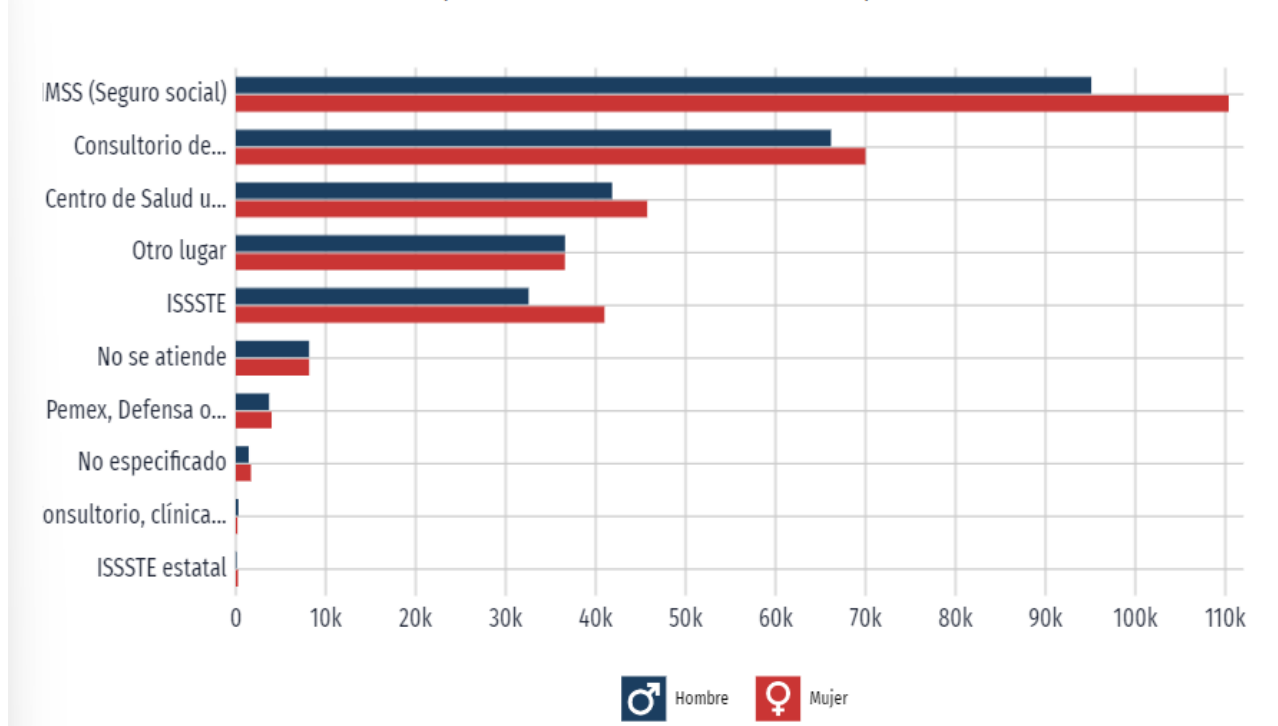
INEGI reporta 126 014 024 habitantes en el censo de población y vivienda, de las cuales el 51.2% corresponden a mujeres y el 48.8% a hombres; colocándonos, así como el lugar número 11 a nivel mundial en población. Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-c). *Población*. <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>19</sup>

## 2.4.2 Población y Seguridad Social

El 14.5% de la población es atendida por Seguro Popular y el 34% por Seguro Social

Distribución de personas afiliadas a servicios de salud por sexo (2020)

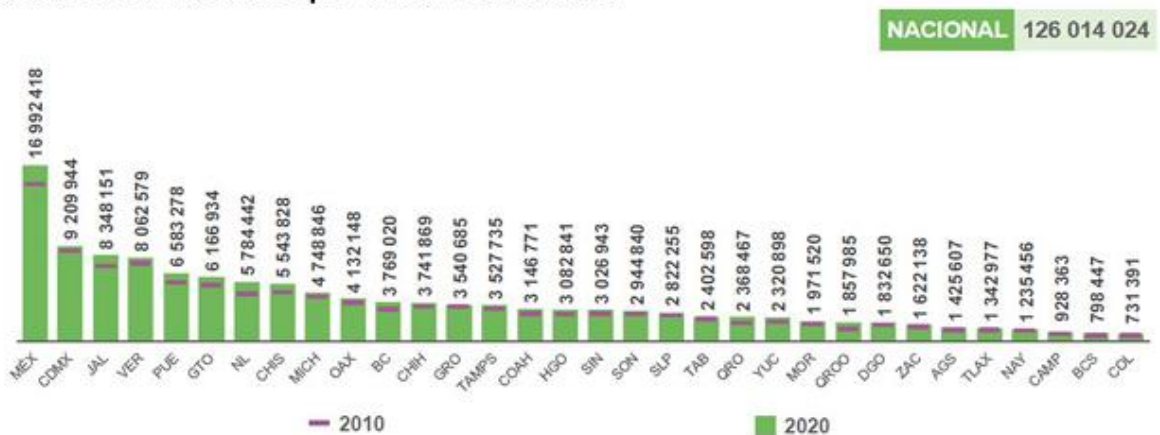


## 2.4.3 Densidad de la población

Los estados más poblados son Estado de México con casi 17 millones de habitantes y Ciudad de México con 9.2 millones de habitantes. Y la Densidad reportada por INEGI es de 64.3 habitantes por kilómetro cuadrado. Mostrando que en ciudades más poblada hay de 253.9 a 6163.3 habitantes por kilómetro cuadrado y en los menos habitados existe una densidad de 10.8 a 58.7 habitantes por kilómetro cuadrado. Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-c). *Población*. <https://www.inegi.org.mx/temas/estructura/>

## 2.4.4 Población por localidad o delegación

Gráfica 2 Población total por entidad federativa.



Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>20</sup>

#### 2.4.5 índice de envejecimiento

La edad mediana ha pasado de 26-29 años en una década, por lo cual el proceso de envejecimiento presenta una tendencia a reducir la base lo que nos indica que la proporción de niños y adolescentes en México ha disminuido y se ha incrementado la proporción en adultos y adultos mayores. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-g). *Tabulados Interactivos-*

*Genéricos.* [https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Poblacion\\_Poblacion\\_05\\_da611615-0bef-4433-933d-d6746c924ad4](https://www.inegi.org.mx/app/tabulados/interactivos/?pxq=Poblacion_Poblacion_05_da611615-0bef-4433-933d-d6746c924ad4))

**Imagen 2. Estructura por edad y sexo, 2020**



#### 2.4.6 Migración

Se reportan alrededor de 1212252 personas nacidas en otro país y radicantes en México. Los migrantes son provenientes en su mayoría de Estados Unidos de América, República Bolivariana de Venezuela y República de Colombia. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-c). *Migración.* <https://www.inegi.org.mx/temas/migracion/>)

#### 2.4.7 Tasa de Natalidad

El promedio de nacidos vivos es de 2.6 en 2000, 2.3 en 2010 y 2.1 hijos en 2020. De mujeres de 12 años y más. Se observó según los datos otorgados por la INEGI que en una década la disminución en la natalidad, la cual paso de 2,643,908 nacimientos en 2010 a 1 629 211 nacimientos en 2020. Mostrando una prevalencia del 15% en madres menores de 20 años en el año 2020. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-d). *Natalidad y fecundidad.* <https://www.inegi.org.mx/temas/natalidad/>)

#### 2.4.8 Tasa de Fecundidad

La tasa de Fecundidad registrada en el año 2020 por INEGI en México es de 2.1 hijos por mujer, demostrando un descenso de esta el cual fue reportado tan sólo una década atrás con 2.3 hijos por mujer. Presentando al estado de Zacatecas con mayor tasa de fecundidad en 2.5 hijos por mujer y el más bajo Ciudad de México con 1.6 hijos por mujer. (*Estimación de las necesidades no satisfechas de anticoncepción en México a través de la ENADID 2014.* REALIDAD, DATOS Y ESPACIO REVISTA INTERNACIONAL de ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA. <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2018/11/07/estimacion-las-necesidades-satisfechas-anticoncepcion-en-mexico-a-traves-la-enadid-2014/>)

### 2.5. Indicadores Sociales

#### 2.5.1 Educación

Este rubro ha sido descrito con un porcentaje de 84.2% estudiados hasta nivel secundaria, 97.4% con nivel primaria y 65.6% a nivel preescolar. Presentando que de 6 a 11 años es la población con

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>21</sup>

mayor asistencia escolar con el 95.5% mientras que el nivel más bajo es reportado a la edad de 45.3% de 15 a 24 años. En la población de 15 años y más el 49.3% presenta escolaridad básica el 24% escolaridad media superior. El 21.6% escolaridad superior y el 4.9% sin escolaridad. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-a). *Características educativas de la población*. <https://www.inegi.org.mx/temas/educacion/>)

### 2.5.2 Grupos Vulnerables

En México el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social, desglosa los grupos vulnerables y su proporción de la siguiente manera:

- Vulnerables por carencias sociales
- En pobreza
- Trabajadores informales
- Personas Desocupadas

En 2018 el 29.3% de la población era vulnerable por carencias sociales. El 41.9% de la población se encontraba en pobreza, es decir, 52.4, millones de personas. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-i). *XIII Encuentro Internacional de Estadísticas de Género: empoderamiento, autonomía económica y políticas públicas*. [https://www.inegi.org.mx/eventos/seminarios/2011/grupos\\_vulnerables](https://www.inegi.org.mx/eventos/seminarios/2011/grupos_vulnerables))

### 2.5.3 Vivienda

En México el total de viviendas de tipo particular habitadas son 35 219 141, con un valor total aumentado en 10 años el cual era de 28 607 568 viviendas. Estas viviendas tienen en promedio a 3.6 ocupantes. Las ciudades que representan el mayor número de viviendas con electricidad son Ciudad de México con 99.6%, Estado de México con 99.6%, Aguascalientes 99.6%. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-i). *Vivienda*. <https://www.inegi.org.mx/temas/vivienda/>.)

#### 2.5.3.1 Organización familiar

INEGI reporta que de 100 hogares en México 71 son nucleares, es decir están conformados por papá, mamá y los hijos o solo mamá o papá con hijos; una pareja que vive en el mismo sitio sin hijos, pero constituye un hogar nuclear, 25 son ampliados, es decir que son formados por un hogar de tipo nuclear más otros parientes como tías y/o tíos, primas (primos), etc. Y solo 1 es compuesto es decir es un hogar nuclear o ampliado y al menos 1 perdona sin parentesco con la jefa o jefe del hogar. También registra que de cada 100 hogares no familiares 95 son integrados por 1 sola persona 5 son corresidentes y están formados por 2 o más personas sin relaciones de parentesco con el jefe del hogar. (*Nuevo escenario de baja fecundidad en México a partir de información censal*. REALIDAD, DATOS Y ESPACIO REVISTA INTERNACIONAL de ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA. <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2022/01/03/nuevo-escenario-de-baja-fecundidad-en-mexico-a-partir-de-informacion-censal/>)

#### 2.5.3.2 Disponibilidad de Agua

SEMARNAT (Secretaría del Medio ambiente y Recursos Naturales) reporta que el agua que entra al sistema por precipitación es de 1 488.8 km<sup>3</sup> anuales, del 71.5% regresa la atmósfera por evapotranspiración. Por lo que el balance general la disponibilidad natural media en México es de 471.5 km<sup>3</sup> anuales de agua en promedio. Cuenta con Canal Nacional, La Magdalena, El Cuatzin. (INEGI CONAGUA 2007 Mapa de Red Hidrográfica Digital de México escala 1: 250 000 México <https://www.inegi.org.mx/temas/hidrologia/>)

#### 2.5.3.3 Eliminación de excretas

1. Depósito: las heces deben ser depositadas en un retrete higiénico y almacenadas en contenedores herméticos o fosas, aisladas del contacto humano. Los inodoros SOIL ofrecen acceso a un saneamiento seguro y digno. SOIL está trabajando en transformar las condiciones de Haití tanto mediante proyectos de corto plazo que se

- ocupan de necesidades críticas, como de una estrategia de largo alcance para expandir el acceso a saneamiento a través de modelos de negocio sociales.
2. Transporte: los servicios de cañería o de vaciamiento de letrina deben transportar las heces hasta su etapa de tratamiento. SOIL recolecta los residuos y los moviliza hacia uno de sus sitios de tratamiento de residuos.
  3. Tratamiento: Las heces deben ser procesadas en aguas residuales tratadas y productos residuales que pueden ser devueltos al ambiente de manera segura. SOIL trata a los residuos mediante un proceso cuidadoso probado en laboratorio, transformándolos en compost. Desde la creación de su primera planta de tratamiento de residuos en Haití en 2009, SOIL se ha convertido en una de las mayores operaciones de tratamiento de excrementos del país, tratando miles de galones de residuos al mes.
  4. Eliminación o Reutilización: Los excrementos adecuadamente tratados pueden ser utilizados para generación eléctrica o como fertilizantes en la producción de alimentos. SOIL produce una creciente cantidad de Konpòs Lakay, el compost ECOSAN de SOIL, cada año. Este compost se utiliza para reconstruir el potencial productivo de los suelos de Haití.

### 2.5.3.4 Eliminación de basura

La ciudad de México maneja 13, 149 toneladas diarias de residuos por lo cual se genero el plan "Basura cero" para disminuir la generación de residuos y maximizar su aprovechamiento a través del reciclaje. Para que dicho plan tuviera una función favorable se fomentaron acciones como entrega calendarizada y separación diferenciada de residuos. Es decir, los martes, jueves y sábado se recolectan residuos orgánicos solidos biodegradables, lunes miércoles, viernes y domingo se recolectan inorgánicos reciclables como vidrio, metal, envases, papel y cartón, esos mismos días se recolecta los inorgánicos no reciclables como son toallas sanitarias, bolsas de frituras, curitas, calzado, unigel, etc. Y los días domingo se recolectan los de manejo especial y voluminoso, así como computadoras, colchones, muebles, televisores, etc. (Gobierno del Distrito Federal secretaria del Medio Ambiente, Dirección General de la Comisión de Recursos Naturales 2008. <https://sedema.cdmx.gob.mx/programas/programa/basura-cero>)

# BASURA CERO

**SEPARA Y ENTREGA**  
tus residuos el día que les toca

Orgánicos		martes • jueves • sábado
Inorgánicos reciclables		lunes • miércoles • viernes • domingo
Inorgánicos no reciclables		lunes • miércoles • viernes • domingo
Manejo especial y voluminosos		domingo




GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DEL  
MEDIO AMBIENTE

CIUDAD INNOVADORA  
Y DE DERECHOS

(Gobierno del Distrito Federal secretaria del Medio Ambiente, Dirección General de la Comisión de Recursos Naturales 2008. <https://sedema.cdmx.gob.mx/programas/programa/basura-cero>)

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>23</sup>

#### 2.5.4. Vías de Comunicación

INEGI describe como vialidad Av. Coyoacán, Andador Coyoacán, Calle Coyoacán, 3 casetas de peaje, zona protegida solo 1 El Histórico Coyoacán. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-c). *Vías de comunicación*. <https://www.inegi.org.mx/temas/viascomunicacion/>)

#### 2.5.5 Medios de Comunicación

En México se cuenta con aproximadamente 13 periódicos 22 revistas 9 canales de televisoras y 7 radiodifusoras, medios de comunicación en la actualidad es más usado el internet y la mayoría de estos periódicos y revistas ya son digitales. (*México - Encuesta Nacional sobre Disponibilidad y Uso de Tecnologías de la Información en los Hogares 2020*. (2022, 30 noviembre). <https://www.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/674>)

#### 2.5.6 Nutrición

En México ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) reporta en el 2018 que de alimentos recomendables el 88% de la población consume agua, el 20% verduras, 60% lácteos, 45% frutas y 48% carnes, en los alimentos no recomendables el 85% consume bebidas no lácteas endulzadas, el 65% botanas, dulces y postres, el 50% cereales dulces entre otras. Referente a esta encuesta en la población de 0-4 años el 22.2% tiene riesgo de sobrepeso, la población de 5-11 años 18.4% tiene sobrepeso y el 19.5% tiene obesidad. En población de 12-19 años el 24.7% tiene sobrepeso y el 15% obesidad y los porcentajes más altos los presentan las entidades de Veracruz, Quintana Roo, Colima, Sonora y Tabasco. La población de 20 años y más presenta en mujeres 76.8% presenta obesidad y sobre peso (36.6% sobrepeso, 40.2% obesidad) y en hombres el 73% presenta sobrepeso y obesidad (42.5% sobrepeso y 30.5 obesidad). (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, Instituto Nacional de Salud Pública)

##### 2.5.6.1 Alimentos más frecuentes

En población urbanizada tiene un porcentaje de consumo en carnes procesadas, botanas, dulces y postres. La población de adultos consume menor cantidad de los alimentos recomendables y en niños y adolescentes consumen 50% de lo recomendable en frutas y verduras. Por lo cual se registra un alto consumo en bebidas no lácteas endulzadas, botanas, dulces y postres, en alimentos recomendables lo más consumido por México es agua, lácteos (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, Instituto Nacional de Salud Pública)

##### 2.5.6.2 Obtención de Alimentos

El sistema alimentario se conforma por tres elementos 1) las cadenas de suministro de alimentos, 2) el entorno de alimentarios y 3) comportamiento de los consumidores. El primer elemento lo conforma 3.2 millones de personas con alrededor de 280 cultivos cíclicos, 199 perennes en el área ganadera el 11% se dedican a esta actividad. La concentración de consumo de estos alimentos es urbana por lo cual incluye la distribución y abastecimiento. Se estima que el 70% de los alimentos que se consumen en México provienen de: mercados, tiendas de abarrotes, tiendas especializadas y supermercados. (Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)

#### 2.5.6 Economía

En México la economía se rige por sectores como son manufactura, construcción, comercio, minería, agricultura y servicios, en el sector de comercio se registraron 2.248.315 establecimientos con una variación en abarrotes, alimentos, bebidas, hielo, ropa, zapatos, productos farmacéuticos, de perfumería, línea blanca, entre otras. Este aumentó en 15 años de 1 508 587 en 2003 a 2 248 315 en 2018, de estos establecimientos alrededor de 7 481 987 personas laboran en los mismos siendo el 47% mujeres y 53% hombres. (Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 /

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>24</sup>



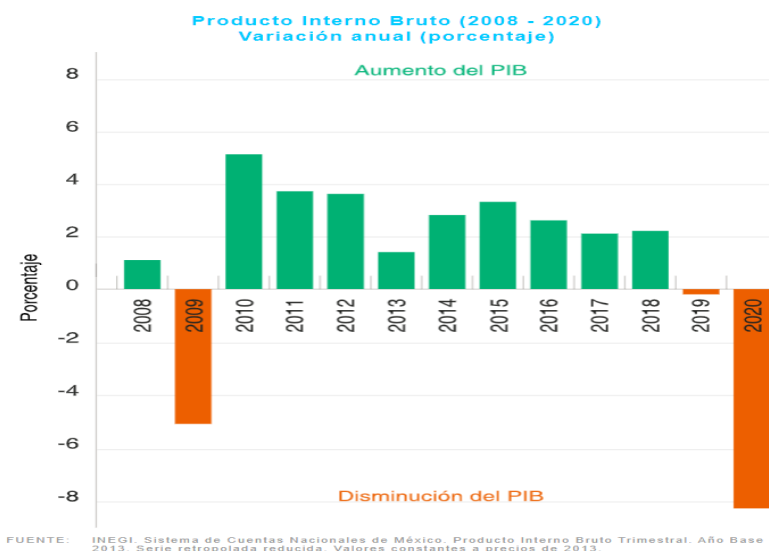
Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)

La Ciudad de México está registrada con un nivel de participación muy alto en sector comercial. En Sector de Construcción en año de 2018 se registraron 19 501 empresas dedicadas a este sector. Las actividades de este son variadas como restauración de viviendas, construcción de centro comerciales, banquetas, teatros, parques, etc. A nivel nacional en 2018 el 87% son hombres y el 13% mujeres. (Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)

Ciudad de México reaparece con una muy alta participación, en Sector Manufacturera. Existen 579 828 establecimientos con actividades variadas como elaboración de maquinaria, productos textiles etc. De estos registrados 6 493 020 personas laboran en el siendo un 37% sector femenino y 63% masculino, siendo Ciudad de México con una participación alta. (Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)

En sector de Pesca y Agricultura se reportan 23 329 establecimientos con un 84% dedicado a la pesca y un 16% dedicado a agricultura estableciendo así a 213 246 personas que laboran en estas actividades con un 12% mujeres y 88% hombres. En esta actividad Ciudad de México se registra sin litoral. (Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)

El sector de Minería son 3 123 establecimientos que se dedican a extracción de petróleo y gas, explotación de minerales metálicos y no metálicos, con una participación de 190 685 personas y Ciudad de México solo se reporta como extracción de Minerales. México como país ante todas estas funciones antes mencionadas reportan por INEGI un PIB en decrecimiento. (Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)



### 2.6.1 Población económicamente activa

El número de personas Económicamente activa es de 58 085 314 personas, con una tasa de participación de 59.6%, con un porcentaje de 28.3% de población activa en sector informal y el 55.2% de población activa informal es de 15 años y más. (datos actualizados a junio 2022 INEGI). (Anuario

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>25</sup>

estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.)

### 2.5.7 Energía Eléctrica

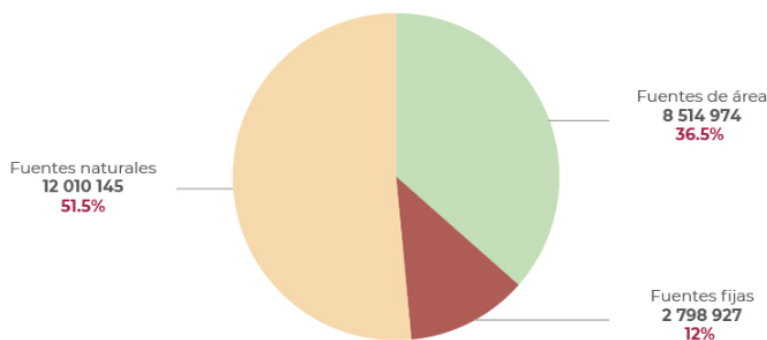
El consumo de la energía eléctrica dentro de la delegación Coyoacán se concentra principalmente en edificios de equipamiento público, residenciales y edificios comerciales (Global Covenant of Mayors for climate & energy, 2016).

La CENACE (Centro Nacional de Control de Energía) reporta el 40 057 mw de demanda brutal en México y pronostica 38 727 MW Neto. La alcaldía Coyoacán consume 0.075 TJ por habitante. (*Gráfica de Demanda.* (s. f.). <https://www.cenace.gob.mx/GraficaDemanda.aspx>)

### 2.5.8 Contaminantes Ambientales

En México la calidad del aire tiene implicaciones sociales. SEMARNAT reporta que según la OMS en 2012 la contaminación de aire fue responsable de 3.7 millones de muertes en el planeta. Los factores que determinan la calidad del aire son emitidos a la atmósfera, más las características climáticas y geográficas. Se emitieron a nivel nacional en 2014 23.3 millones de toneladas de contaminantes de fuentes móviles, las fuentes naturales emitieron 51.5% y las antropogénicas el 48.5% restante, Las emisiones de fuentes naturales corresponden con 86% en compuestos orgánicos volátiles provenientes de vegetación y el 14% restante a óxidos de nitrógeno generado por vegetación y actividad microbiana del suelo. (PAOT. 2021 PROCURADURÍA AMBIENTAL Y DEL ORDENAMIENTO TERRITORIAL DE LA CIUDAD DE MÉXICO [https://paot.org.mx/conocenos/informes/Informe\\_PAOT\\_2021.pdf](https://paot.org.mx/conocenos/informes/Informe_PAOT_2021.pdf))

**Figura 5.1** Emisión nacional de contaminantes por fuente,<sup>1</sup> 2014



**Nota:**

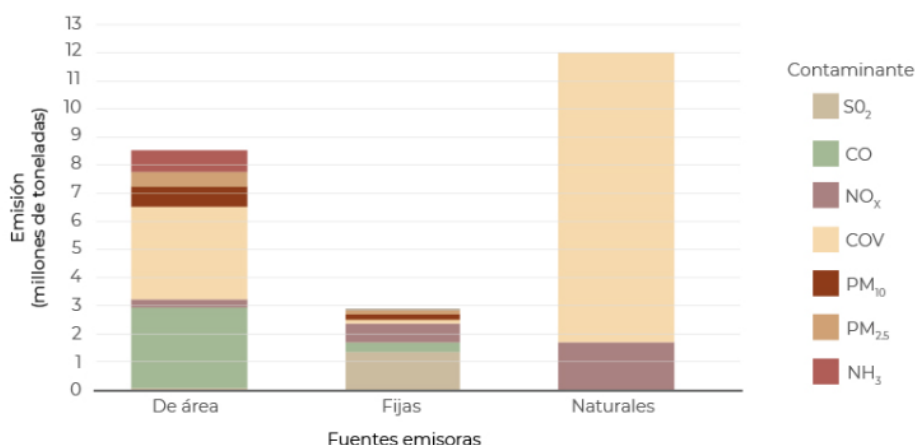
<sup>1</sup> La fuente no ofrece información sobre las emisiones de las fuentes móviles.

<sup>2</sup> Los datos se muestran en toneladas. .

**Fuente:**

Dirección General de Gestión de la Calidad del Aire y RETC, Semarnat, México. Agosto de 2018.

**Figura 5.3** Emisión nacional de contaminantes de origen antropogénico, por fuente y contaminante, 2014



**Notas:**

La fuente no ofrece información sobre las emisiones de las fuentes móviles.

CO: monóxido de carbono

COV: compuestos orgánicos volátiles

NH<sub>3</sub>: amoníaco

NO<sub>x</sub>: óxidos de nitrógeno

PM<sub>2.5</sub>: partículas iguales o menores a 2.5 micrómetros

PM<sub>10</sub>: partículas iguales o menores a 10 micrómetros

SO<sub>2</sub>: dióxido de azufre

**Fuentes:**

Dirección General de Gestión de la Calidad del Aire y RETC, Semarnat. México. Agosto de 2018.

### 2.5.9 Religión

En México es reportado 97 864 218 católicos, 14 095 307 cristianos/ evangélicos, protestantes y 133 314 516 sin religión o adscripción religiosa. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-b). *Religión*. <https://www.inegi.org.mx/temas/religion/>)

### 2.5.10 Servicios de recreo comunitario

La alcaldía Coyoacán cuenta con aproximadamente 55 Iglesias, 30 jardines, y 13 museos. Entre ellos podemos encontrar: Cineteca Nacional, Museo Nacional de Culturas populares, Museo Lon Trotsky, Foro cultural Coyoacanense, Jardín Centenario, Exconvento de Churubusco, La casa del “Indio” Fernández, Plaza la Conchita, Museo Frida Kahlo, Museo de Intervenciones, Parque Masayoshi Ohira, Alameda del Sur, entre otros (*Alcaldía Coyoacán*. (s. f.). <https://coyoacan.cdmx.gob.mx/>)

### 2.5.11 Hábitos y costumbres

En la alcaldía Coyoacán tienen como costumbre los festejos de: Fiesta de Santa Catalina, Via Crucis y procesión del silencio de Semana Santa, Noche de leyendas en noviembre, Navidad en la Casa Cultura, Cabalgata por la defensa de Churubusco, Desfile y Ofrendas del Día de Muertos, Grito de independencia de 15 de septiembre, Día de la Candelaria, Purificación de la Virgen y presentación de Jesús en el templo. (*Alcaldía Coyoacán*. (s. f.). <https://coyoacan.cdmx.gob.mx/>)

#### 2.5.11.1. Fiestas Civiles y Religiosas más importantes

Los días de descanso obligatorio se encuentran señalados en el artículo 74 de la Ley Federal del Trabajo:

I. El 1o. de enero;

II. El primer lunes de febrero en conmemoración del 5 de febrero;

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>27</sup>

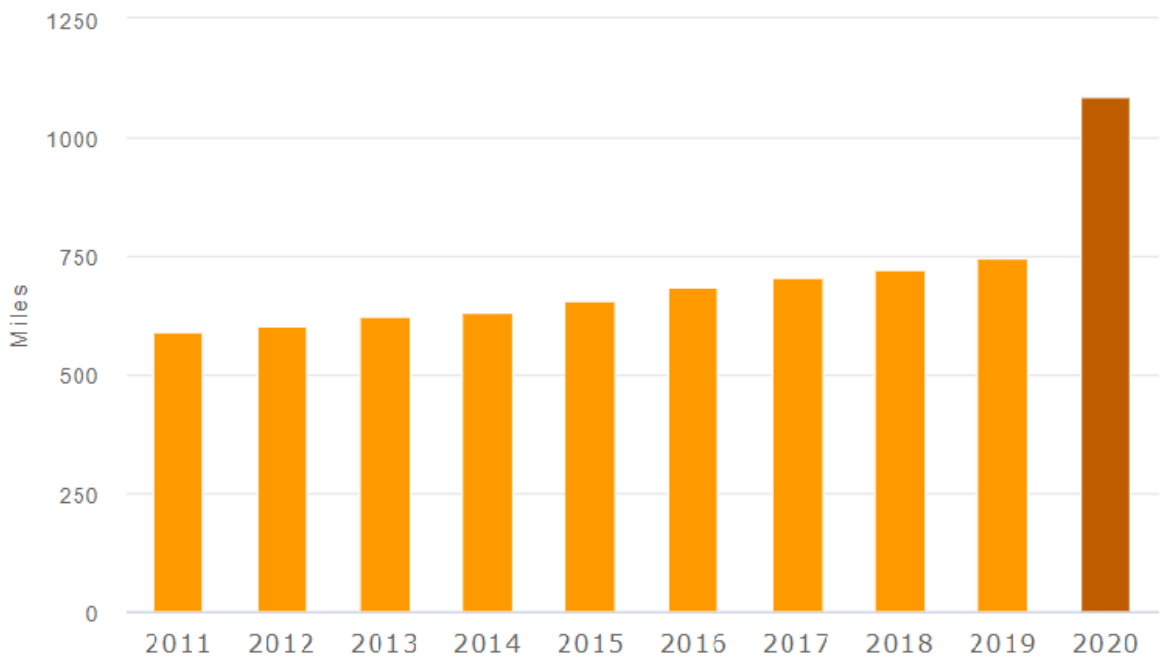
- III. El tercer lunes de marzo en conmemoración del 21 de marzo;
  - IV. El 1o. de mayo;
  - V. El 16 de septiembre
  - VI. El tercer lunes de noviembre en conmemoración del 20 de noviembre;
  - VII. El 1o. de diciembre de cada seis años, cuando corresponda a la transmisión del Poder Ejecutivo Federal;
  - VIII. El 25 de diciembre, y
  - IX. El que determinen las leyes federales y locales electorales, en el caso de elecciones ordinarias, para efectuar la jornada electoral.
- (Estados Unidos Mexicanos.- Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales. DOF - Diario Oficial de la Federación 2/1/23, 8:56)

### 2.6.1 Mortalidad General

El periodo registrado 2020 indica 1, 086, 743 personas con 59% de hombres y 41% mujeres en el año 2020. Realizando un análisis retrospectivo del periodo 2011 a 2020 el número de muertes aumento con un poco más de 300, 000 defunciones. (Geografía (Inegi), E. D. N. I. Y. (s. f.). *Mortalidad*. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>

#### Total de fallecimientos registrados

2011 - 2020



Fuente: INEGI. Estadísticas de Defunciones Registradas 2020. Cifras definitivas.

#### 2.6.1.1.1 Mortalidad por grupos de edad y causas

El porcentaje de edad más alto en defunciones fue de personas mayores de 64 años con 605, 944 defunciones. Las causas de defunción por edad son

- 1-9 años: accidentes, defectos de nacimiento y tumores malignos (cáncer)
- 10-14 años: accidentes, tumores malignos, lesiones autoinfligidas intencionalmente
- 15-24 años: agresiones como homicidios, accidentes, lesiones autoinfligidas intencionalmente y tumores malignos
- 25-34 años: homicidios, accidentes, Covid-19, tumores malignos

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>28</sup>

- 35-44 años: Covid-19, homicidios, enfermedades cardíacas, tumores malignos y diabetes mellitus
- 45-54 años: covid-19 diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, tumores malignos
- 55-64 años: Covid-19, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, tumores malignos
- 65 y más años: Enfermedades cardíacas, Covid-19 diabetes mellitus.

Geografía (Inegi), E. D. N. I. Y. (s. f.). *Mortalidad*. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>

### 2.6.1.2 Tasa de Mortalidad

INEGI reporta de enero a marzo 2022 una tasa de defunción de 19.9 menor al periodo 2021, se registraron de forma preliminar 255 448 defunciones.

Geografía (Inegi), E. D. N. I. Y. (s. f.). *Mortalidad*. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>

### 2.6.2 Morbilidad

La morbilidad en México está clasificada por padecimiento y posteriormente por grupo de edad. Entre las primeras 10 causas encontramos

- Infecciones respiratorias agudas
- COVID-19
- Infección de vías urinarias
- Infecciones intestinales por otros organismos y mal definidas
- Úlceras, gastritis y duodenitis
- Obesidad
- Gingivitis y enfermedad periodontal
- Conjuntivitis
- Hipertensión arterial
- Vulvovaginitis

Geografía (Inegi), E. D. N. I. Y. (s. f.). *Mortalidad*. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>

#### 2.6.2.1 Principales causas de morbilidad enfermedades transmisibles

La Dirección General de Epidemiología marca las principales causas de morbilidad como: infecciones respiratorias, infecciones intestinales, influenza, faringitis y amigdalitis estreptocócicas, neumonías y bronconeumonías. Salud, S. de. (s. f.). *Histórico Boletín Epidemiológico*. gov.mx. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>

### 2.6.3 Brotes Epidemiológicos

El Sistema de vigilancia Epidemiológica de México reporta en la semana 44 las siguientes enfermedades de notificación inmediata: cólera, parálisis flácida aguda en <15 años, poliomielitis, difteria, enfermedad febril exantemática, sarampión, síndrome coqueluchoide, tos ferina, tétanos neonatal, meningitis meningocócica. Cómo casos nuevos de enfermedades de vigilancia se encuentran: enfermedades infecciosas intestinales, infecciones respiratorias agudas, varicela, intoxicación alimentaria, bacteriana, sífilis adquirida, brucelosis, hepatitis virales. (Salud, S. de. (s. f.). *Histórico Boletín Epidemiológico*. gov.mx. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>

## CAPITULO III DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS

### 3.1 Recursos y Servicios de Salud

#### 3.1.1 Infraestructura en Salud

Cuenta con 183 Instituciones de Salud, 136 de estas tienen consulta externa 9 son unidades de apoyo 11 de asistencia social y 27 cuentan con hospitalización. Cuenta con 1 hospital de secretaria del Estado, 7 centros de salud. (Aov, C. J. S. (s. f.). *Salud Coyoacán*. <https://saludcoyoacan.com/>)

#### 3.1.2 Infraestructura de Secretaría de Salud

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>29</sup>

El 41.4% de participación es de Centro de Salud con 110 consultorios en total y el 58.6% de participación son hospital con 156 consultorios. Consultas de especialidad con 6 471 917 (46.0%), la consulta general con 5 135 598 (36.5%), y urgencias 2 068 155 (14.7%). Las de menor demanda son las consultas odontológicas con 257 760 (1.8%) y las de medicina preventiva con 131 590 (1.0%) Aov, C. J. S. (s. f.). *Salud Coyoacán*. <https://saludcoyoacan.com/>

### 3.1.3 Programas de Salud

Cuenta con programas como Diabetes, Módulo de atención a la Obesidad, Hiperplasia prostática, Obesidad e Hipertensión arterial, Nutrición, Sistema de Información en Crónicas Unidades de especialidades Median en enfermedades Crónicas, Salud sexual y reproductiva para adolescentes. (Municipal, I.N. para el F. y el D.(n.d.) Compendio de Fichas Informativas de Programas Federales pata Municipios 2022. Gob.mx. Retrieved January 2,2023 from <https://www.gob.mx/inafed/documentos/compendio-de-fichas-informativas-de-programas-federales-municipales?idiom=es>)

### 3.1.4 Recursos Humanos

Coyoacán cuenta con médicos los cuales el 23.5% son médicos generales, 16.9% son pediatras, 10% odontólogos, entre otros. En centro de Salud se reportan 188 médicos y 340 en Hospitalización. En 2019, los establecimientos particulares de salud registraron 92 169 médicos, 76 821 (83.3%) son médicos en acuerdo especial, que son los contratados por el paciente y 15 348 (16.7%) se encuentran en la nómina de los hospitales. (Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.). *Estadísticas de Salud en Establecimientos Particulares*. <https://www.inegi.org.mx/programas/salud/>)

## CAPITULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

### 5.1 En relación con su formación como persona

Este Servicio Social ha sido un maestro difícil, a veces complejo, a veces pesado, pero siempre me ha dejado con una gran lección. Me enseñó que el trabajo en equipo no solo acelera los procedimientos, que también limita los errores que se pueden tener. Así mismo nos desarrolla con profesionales de alto reconocimiento lo cual inspira a seguir adelante y a mejorar día a día aprendiendo algo nuevo o estudiando cosas nuevas. Me enseñó que la célebre frase de Platón “Yo solo sé que no se nada” es muy cierta, en realidad es una frase con la cuál deberíamos presentarnos día a día en cualquier trabajo, y definitivamente no es por despreciar o infravalorar todo lo aprendido a lo largo de mis estudios, es más bien un poético recordatorio de que siempre tenemos algo que aprende, que todos desconocemos sobre otras cosas, y que aún desconocemos muchísimo sobre enfermedades, procesos, universo, todo en realidad, que realmente hacemos el esfuerzo en nuestra capacidad humana para mejorar y evolucionar, y sobre todo entender y que entre más conocimiento tenemos, menos sabemos de otras cosas. Me hizo crecer y darme cuenta de que no todo en la medicina es un bisturí o un medicamento, que es una ciencia tan amplia que abarca a todo un organismo con muchos procesos, que la manera en que aprendemos medicina es la manera en que esperan que tratemos enfermos, pero que no aprendemos medicina esperando tratar personas sanas o prevenir enfermedades. Mi servicio social me hizo darme cuenta de que tratar personas una a una en una consulta es hermoso, pero tratar y lograr encontrar la causa de una sola enfermedad de la cual casi no conocemos pacientes es igual de maravilloso y mágico. Que los laboratorios de investigación no solo son para entender más sobre un procedimiento, es para ayudar a miles de personas aún cuando no las conoces o las tratas directamente, que la magia de la salud puede estar a través de una pipeta o un microscopio y no siempre debe estar en una habitación fría con un paciente inconsciente. Podría concluir que mi servicio social me inspiró muchísimo a aprender, a soñar, a ser curiosa, a ser humilde, generosa y empática, me enseñó que realmente no se nada, pero que es una gran ventaja por que ahora puedo aprenderlo todo.

### 5.2 En relación con su formación profesional

Es un área algo complicada de desarrollar ya que en lo personal me “abrió los ojos” dándome cuenta que es una especialidad muy poco valorada y que podría enseñar y resolver muchas cosas más, así como que su estudio es tan importante que podría evitar muchas enfermedades en la población, pero del mismo modo me hace darme cuenta que como sociedad y profesionales nos falta mucho por trabajar para entender y reconocer que estudiamos esto no solo por un reconocimiento, también por un bien a una tercera persona y que los “egos” de tantas especialidades para un solo ser humano afectan muchísimo el desenlace en los pacientes. En general ninguna especialidad tiene la razón absoluta y que de todas se puede aprender y apoyarse entre sí para poder mejorar el camino de la medicina y no solo de un paciente. Así que de manera profesional creo que nos falta mucha empatía con nuestro gremio para el bien de los pacientes, creo que a pesar de tantas enseñanzas y aprendizaje nos falta muchísima humildad y que es un área en la que se deberá trabajar ya que no solo los médicos trabajan para el bien de un paciente y que la falta de integración del resto del personal de salud y no solo hablando de médicos es crucial, que enfermería, QFBT, Trabajo Social, etc. Debería tener un regulador común que los haga expresar nuevas ideas o conocimiento sobre su área para el bien de los pacientes, también es importante el crear nuevos profesionales con mentalidades de inclusión en su área y que no sólo permitan el trabajo en equipo, que lo impulsen y propongan nuevos métodos de trabajo en áreas tan grandes como un hospital de tercer nivel.

A nivel profesional también me ayudo a comprender que por tener mayor conocimiento no se debe menospreciar a las personas que no cuentan con los mismos conocimientos y que el respeto e igualdad no se miden por un nivel de conocimiento o económico, que al final los pasantes, médicos internos, y aún están trabajando a veces en horarios extras o en horarios extremos sin un pago o descanso como para aumentar el desprecio o maltrato por parte del personal a cargo, se entiende que la responsabilidad de tener pasantes es alta, que un error puede costar mucho dinero, demandas, etc. Pero que eso no justifica el maltrato y la poca paciencia que se otorga al enfrentarnos a experimentos de alta especialidad con retos manuales y cognitivos constantes. Algunas veces justifican sus maltratos con actitudes pasivo-agresivas, que en su mayoría suelen ser ofensivas, y en ocasiones intentan enmendar sus errores incluyéndote en alguno de sus proyectos en los cuales trabajaste todo el año hasta fines de semana ya que fue de modo exigente y prepotente el pedir que se realicen actividades. Es importante recordar que la responsabilidad de los procesos a los cuales los pasantes nos enfocamos es de la persona a cargo de nosotros y no del pasante en sí, que con ese simple resultado en donde el personal a cargo es quien lleva toda la responsabilidad, lo ideal sería al menos respetar horarios o a las personas, apoyar y enseñar de manera educada. Por lo cual de modo profesional me llevo muchas enseñanzas de como quiero y no quiero ser, como tratar a mis colegas y colaboradores, y de como me gustaría trabajar cuando me toque un puesto que tenga personas a su cargo, y que aún cuando ese puesto no haya llegado aún puedo aportar mucho incluyendo y pidiendo opiniones con todo el equipo multidisciplinario, que definitivamente no es quien se lleva el reconocimiento, que el área de la salud es a cuántas personas se les puede ofrecer y resolver su estado mental, físico, etc.

### 5.3 En relación con su aportación a la comunidad

La aportación a la comunidad es muy importante ya que no solo se trata de una manera de retribuir, es una manera de simpatizar, de sensibilizarte después de tanta enseñanza para no ser tan sensibles en la carrera, creo que es una gran oportunidad para que nos sensibilicemos y empaticemos con los pacientes, nos solo porque ahora somos el rostro que ven en noticias buenas o malas, también es la confianza que le se entrega al entregarte su salud, eres esa persona la cual sus palabras podrían cambiar el rumbo de su vida, creo que es muy poco valorado el servicio social a nivel de “estudiante”, pero es un gran escalón para la vida diaria, las responsabilidades que sr nos otorgan al darnos una cédula y un título que nos acreditarán como profesionales.

Este servicio social nos permite unirnos con la población que atendemos y empatizar para poder trabajar con más personas y no solo como pacientes, también con personal de salud que pide apoyo y ayuda para los diagnósticos oportunos. Al ser un servicio único con pruebas especializadas y gratuitas o con un bajo costo de este que es un procedimiento con mucha demanda y con apoyo de una fundación. La cual no solo nos recuerda que el apoyo es mejor cuando es entre varios, ya que cuentan con n gran equipo de médicos, químicos y Administradores que apoyan el proceso de diagnóstico que apoya el proyecto en el que estuve en el año. Esta fundación apoya a niños y niñas que, a pesar de no tener enfermedad granulomatosa, tienen otros errores innatos de la inmunidad y

Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría<sup>31</sup>

que en su mayoría necesitan, medicamentos muy costosos, por lo cual en mi servicio mediante esta fundación para que el costo de medicamentos, análisis y hasta envíos internacionales de muestra sean o gratuitos o con un costo reducido, y sean accesibles.

Desde mi perspectiva la mayor aportación a la comunidad ha sido el conocimiento, este se otorga a familiares, médicos, especialistas, entre otros en su mayoría personal de salud que no tienen un contacto directo con la especialidad pero sí con pacientes que podrían ser portadores de algún error innato y por desconocimiento de la patología o de varias de estas que son relacionadas se suele otorgar un tratamiento erróneo, o acertado para una patología sospechada, pero que al investigar un poco más podremos darnos cuenta que tienen un error de nacimiento que no ayuda a su sistema de defensa y por lo cual se enferman tan constantemente y que el medicamento que aportaron al inicio es un medicamento que no les dará mucha ayuda ya que el error está en el sistema.

#### 5.4 En relación con su institución educativa

Agradecimiento por permitirme tener profesores que se convirtieron en maestros no solo de carrera, también de vida, con personajes que marcaron mi alma de una manera tan positiva y profunda. Agradecimiento por permitir mi desarrollo de una manera respetuosa en su mayoría y sobre todo responsable, ya que permiten que mi educación lleve un ritmo continuo pero no impuesto; es tan mágico volver hacia el inicio de mi carrera y entender que no siempre es fácil, pero que esta institución te enseña a que tú eres responsable de tus actos, de tu ritmo, de tu enseñanza que al no ser impuesta el límite es el cielo y que el tener guías en tu camino que son profesores que te van mostrando el camino sin imponerlo y la mayoría abiertos a aprender contigo, maravillados de tu pasión y contagiados constantemente de esta te permiten mejorar y mejoran contigo.

Desgraciadamente no todos son tan maravillosos también existen profesores con grandes cartas de vida pero con poca empatía o capacidad de enseñanza, que se quedan en su zona de confort, aun así de ellos se aprende mucho más ya que al haber tanta equidad y llevar ese conocimiento a sedes hospitalarias de distintos niveles te enfrentas a una realidad tan diferente que te impulsa a no quedarte, a estudiar a que esos guías sean un ejemplo no solo de médicos o profesionales de la salud, también a nivel personal como el saber no detenerte en la vida y que todo sigue y avanza, en que todo evoluciona y que son el mejor ejemplo de que los ejemplos no siempre deben ser positivos, también pueden ser negativos o estáticos

#### Bibliografía

1. Sólomon, D. (2011). *PROGRAMA DE TRABAJO PARA LA DIRECCIÓN GENERAL 2011*. INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA PROGRAMA 2011. [https://www.pediatria.gob.mx/archivos/planeacion/desempe/pt\\_2011.pdf](https://www.pediatria.gob.mx/archivos/planeacion/desempe/pt_2011.pdf)
2. Geografía (Inegi), E. D. N. I. Y. (s. f.). *Mortalidad*. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>
3. Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.). *Estadísticas de Salud en Establecimientos Particulares*. <https://www.inegi.org.mx/programas/salud/>
4. Estados Unidos Mexicanos.- Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales. DOF - Diario Oficial de la Federación 2/1/23, 8:56
5. *Alcaldía Coyoacán*. (s. f.). <https://coyoacan.cdmx.gob.mx/>
6. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, Instituto Nacional de Salud Pública
7. Clima. Distrito Federal. (n.m.). Cuéntame.inegi.org.mx <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/clima.aspx?tema=me&e=09>
8. *México - Encuesta Nacional sobre Disponibilidad y Uso de Tecnologías de la Información en los Hogares 2020*. (2022, 30 noviembre). <https://www.inegi.org.mx/rnm/index.php/catalog/674>
9. División municipal. Distrito Federal. (n.d.). Retrieved from [cuentame.inegi.org.mx website: https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/div\\_municipal.aspx?tema=me&e=09](https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df/territorio/div_municipal.aspx?tema=me&e=09)



10. Municipal, I.N. para el F. y el D.(n.d.) Compendio de Fichas Informativas de Programas Federales para Municipios 2022. Gob.mx. Retrieved January 2,2023 from <https://www.gob.mx/inafed/documentos/compendio-de-fichas-informativas-de-programas-federales-municipales?idiom=es>
11. Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-b). *Religión*. <https://www.inegi.org.mx/temas/religion/>
12. Salud, S. de. (s. f.). *Histórico Boletín Epidemiológico*. gob.mx. <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/historico-boletin-epidemiologico>
13. Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-c). *Vías de comunicación*. <https://www.inegi.org.mx/temas/viascomunicacion/>
14. Geografía, E. D. N. I. Y. (s. f.-a). *Características educativas de la población*. <https://www.inegi.org.mx/temas/educacion/>
15. *Nuevo escenario de baja fecundidad en México a partir de información censal*. REALIDAD, DATOS Y ESPACIO REVISTA INTERNACIONAL de ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA. <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2022/01/03/nuevo-escenario-de-baja-fecundidad-en-mexico-a-partir-de-informacion-censal/>
16. *Estimación de las necesidades no satisfechas de anticoncepción en México a través de la ENADID 2014*. REALIDAD, DATOS Y ESPACIO REVISTA INTERNACIONAL de ESTADÍSTICA Y GEOGRAFÍA. <https://rde.inegi.org.mx/index.php/2018/11/07/estimacion-las-necesidades-satisfechas-anticoncepcion-en-mexico-a-traves-la-enadid-2014/>
17. *Publicaciones y mapas*. (n.d.). Ww.inegi.org.mx. Retrieved January 2, 2023, from <https://www.inegi.org.mx/app/biblioteca/ficha.html?upc=889463807469>
18. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (México). Anuario estadístico y geográfico por entidad federativa 2020 / Instituto Nacional de Estadística y Geografía. -- México : INEGI, c2021. 625 p. 1. México - Condiciones económicas - Estadísticas. 2. México - Condiciones sociales - Estadísticas. 2. Geografía física - México.
19. PAOT. 2021 PROCURADURÍA AMBIENTAL Y DEL ORDENAMIENTO TERRITORIAL DE LA CIUDAD DE MÉXICO [https://paot.org.mx/conocenos/informes/Informe\\_PAOT\\_2021.pdf](https://paot.org.mx/conocenos/informes/Informe_PAOT_2021.pdf)
20. INEGI Continuo Nacional del Conjunto de Datos Geográficos de la Carta de Climas 1:1 000 000, serie <https://www.inegi.org.mx/temas/climatologia/>
21. INEGI Dirección General de Geografía. Superficie del País por Entidad y Municipio [https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva\\_estruc/702825197513.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825197513.pdf)
22. INEGI CONAGUA 2007 Mapa de Red Hidrográfica Digital de México escala 1: 250 000 México <https://www.inegi.org.mx/temas/hidrologia/>
23. INEGI Conjunto Nacional de Conjunto de Datos Geográficos de la Carta Hidrológica de Agua Superficiales, 1: 2500 00 serie I <https://www.inegi.org.mx/app/mapas/default.html?t=196&ag=26>
24. <https://www.inegi.org.mx/app/mapas/default.html?t=196&ag=26>
25. Gobierno del Distrito Federal secretaria del Medio Ambiente, Dirección General de la Comisión de Recursos Naturales 2008. <https://sedema.cdmx.gob.mx/programas/programa/residuos-solidos>
26. Gobierno del Distrito Federal secretaria del Medio Ambiente, Dirección General de la Comisión de Recursos Naturales 2008. <https://sedema.cdmx.gob.mx/programas/programa/basura-cero>
27. INEGI Censo General de Población y Vivienda <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/>
28. Aov, C. J. S. (s. f.). *Salud Coyoacán*. <https://saludcoyoacan.com/>
29. *Gráfica de Demanda*. (s. f.). <https://www.cenace.gob.mx/GraficaDemanda.aspx>
30. Van de Geer A, Nieto-Patlan A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, de Boer M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2018;128(9):3957-375. DOI: 10.1172/JCI97116
31. CHARLES A. PARKOS\*, MARY C. DINAUER†, LESLIE E. WALKER\*, RODGER A. ALLEN\*, ALGIRDAS J. JESAITIS\*, AND STUART H. ORKIN††. ( 1988). Primary structure and unique expression of the 22-kilodalton light chain of human neutrophil cytochrome b. 29/12/2022, de Proc. Nati. Acad. Sci. USA. Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC280200/pdf/pnas00262-0057.pdf>

32. Thomas DC. How the phagocyte NADPH oxidase regulates innate immunity. *Free Radic Biol Med.* 2018;125:44-52. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.011
33. Lizbeth Blancas-Galicia,\* Sara E Espinosa-Padilla,\* Francisco J Espinosa-Rosales. (2013). 1,2,3 dihidrorodamina, una técnica accesible y útil para la detección de pacientes y portadoras de enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. 29/12/2022, de <http://www.medigraphic.com/alergia/>. Sitio web: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=47385>
34. Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood.* 2019;133(20):2130-2139. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844563
35. Wright M, Chandrakasan S, Okou DT, Yin H, Jurickova I, Denson LA, et al. Early onset granulomatous colitis associated with a mutation in NCF4 resolved with hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr.* 2019;210:220-225. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.03.042
36. Arnadóttir GA, Norddahl GL, Gudmundsdóttir S, Sigurdsson S, Jensson BO, Theodors F, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun.* 2018;9(1):4447. DOI: 10.1038/s41467-018-06964-x
37. Chiriaco, M. (s. f.). *Immunological Aspects of X-Linked Chronic Granulomatous Disease Female Carriers.* MDPI. <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/6/891>
38. Molano-González, N., Rojas, M., Monsalve, D. M., Pacheco, Y., Acosta-Ampudia, Y., Rodríguez, Y., Rodríguez-Jimenez, M., Ramírez-Santana, C., & Anaya, J. M. (2019). Cluster analysis of autoimmune rheumatic diseases based on autoantibodies. New insights for polyautoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 98, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.002>
39. Chinen, J., Lawrence, M., Dorsey, M., & Kobrynski, L. J. (2019). Practical approach to genetic testing for primary immunodeficiencies. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 123(5), 433-439. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.016>
40. Matute, J. D., Arias, A. A., Wright, N. A. M., Wrobel, I., Waterhouse, C. C. M., Li, X. J., Marchal, C. C., Stull, N. D., Lewis, D. B., Steele, M., Kellner, J. D., Yu, W., Meroueh, S. O., Nauseef, W. M., & Dinauer, M. C. (2009). A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood*, 114(15), 3309-3315. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-231498>
41. van de Geer, A., Nieto-Patlán, A., Kuhns, D. B., Tool, A. T., Arias, A. A., Bouaziz, M., de Boer, M., Franco, J. L., Gazendam, R. P., van Hamme, J. L., van Houdt, M., van Leeuwen, K., Verkuijlen, P. J., van den Berg, T. K., Alzate, J. F., Arango-Franco, C. A., Batura, V., Bernasconi, A. R., Boardman, B., . . . Bustamante, J. (2018). Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *Journal of Clinical Investigation*, 128(9), 3957-3975. <https://doi.org/10.1172/jci97116>
42. Matute, J. D., Arias, A. A., Wright, N. A. M., Wrobel, I., Waterhouse, C. C. M., Li, X. J., Marchal, C. C., Stull, N. D., Lewis, D. B., Steele, M., Kellner, J. D., Yu, W., Meroueh, S. O., Nauseef, W. M., & Dinauer, M. C. (2009b). A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood*, 114(15), 3309-3315. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-231498>
43. Van de Geer, A., Nieto-Patlán, A., Kuhns, D. B., Tool, A. T., Arias, A. A., Bouaziz, M., de Boer, M., Franco, J. L., Gazendam, R. P., van Hamme, J. L., van Houdt, M., van Leeuwen, K., Verkuijlen, P. J., van den Berg, T. K., Alzate, J. F., Arango-Franco, C. A., Batura, V., Bernasconi, A. R., Boardman, B., . . . Bustamante, J. (2018b). Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *Journal of Clinical Investigation*, 128(9), 3957-3975. <https://doi.org/10.1172/jci97116>