



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 María Jiménez Juárez

Matricula: 2163063921

ASESORA INTERNA:
DRA AIDA HAMDAN PARTIDA

No. Económico 26343

ASESORA EXTERNA:
DRA. LIZBETH BLANCAS GALICIA

Matricula Institucional 9808

JULIO 2023

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes conocidos como inmunodeficiencias primarias, son una serie de enfermedades debido a alteraciones o deficiencias de ciertas moléculas del sistema inmunológico, esto como resultado de una alteración genética. En nuestro país actualmente existen 2186 EII registrados en la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), lo que corresponde a un 22.9% del total de EII registrados en toda Latinoamérica, siendo México el segundo país con más casos registrados después de Argentina.

El Instituto Nacional de Pediatría es el principal centro de referencia de errores innatos de la inmunidad en México, con un total de 695 casos registrados. Existe una clasificación muy amplia de los diferentes EII según su alteración. Muchas de estas patologías siguen en estudio, por lo que su diagnóstico y manejo se basan en la investigación y casos reportados de distintas partes del mundo. Por otra parte, hay inmunodeficiencias primarias que se han investigado durante mucho tiempo y se conoce un poco más sobre ellas. La ataxia telangiectasia y la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) son patologías con más de 50 años de haberse descubierto, pero que a pesar de no ser de recién descubrimiento, la mayoría de veces se desconocen en la práctica clínica. Por lo que es importante su difusión, para que médicos de primer y segundo nivel puedan identificar estos casos y referirlos a un centro diagnóstico como lo es el INP. Las infecciones recurrentes, la historia familiar de muertes tempranas principalmente en varones, la presencia de alergias de difícil control, retraso en el crecimiento o desarrollo de neoplasias, son situaciones que nos harán pensar en un posible error innato de la inmunidad.

La Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias (UIID) del Instituto Nacional de Pediatría es el centro de investigación más importante a nivel nacional en inmunodeficiencias primarias. También son centros de referencia: el Hospital Infantil de México Federico Gómez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Centro Médico Nacional La Raza, Centro Médico Nacional de Occidente, la Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS No. 25 y el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, por mencionar algunos.

El presente protocolo de investigación tiene su principio en la Enfermedad Granulomatosa Crónica, la cual es un defecto congénito de la fagocitosis y su diagnóstico se realiza en la UIID, siendo de las tres inmunodeficiencias con más registros en nuestro país.

ÍNDICE

CAPÍTULO I: INVESTIGACIÓN

1. Título
 - 1.1 Planteamiento del problema
 - 1.2 Justificación
 - 1.3 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 Conclusiones de la investigación
 - 1.10 Bibliografía

CAPÍTULO II: DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

2. Datos históricos
 - 2.1. Geografía local
 - 2.1.1. Localización
 - 2.1.2. Orografía
 - 2.1.3. Hidrografía
 - 2.1.4. Clima
 - 2.1.5. Flora
 - 2.1.6. Fauna
 - 2.2. Mapas
 - 2.2.1 Mapa del Estado
 - 2.2.2 Mapa del Municipio o delegación
 - 2.2.3 Mapas de características geográficas
 - 2.2.4 Croquis de la comunidad o zona
 - 2.3. Indicadores demográficos y estadísticas vitales
 - 2.3.1 Población total
 - 2.3.2 Población y Seguridad Social

- 2.3.3 Densidad de la población
- 2.3.4 Tasa de Natalidad
- 2.3.5 Tasa de Fecundidad
- 2.4. Indicadores Sociales
 - 2.4.1 Educación
 - 2.4.2 Grupos Vulnerables
 - 2.4.3 Vivienda
 - 2.4.3.1 Organización familiar
 - 2.4.4 Vías de Comunicación
 - 2.4.5 Medios de Comunicación
 - 2.4.6 Economía
 - 2.4.6.1 Población económicamente activa
 - 2.4.7 Energía Eléctrica
- 2.5. Daños a la salud
 - 2.5.1 Mortalidad General
 - 2.5.1.1. Mortalidad por grupos de edad y causas
 - 2.5.1.2 Tasa de Mortalidad
 - 2.5.2 Morbilidad
 - 2.5.3 Brotes Epidemiológicos

CAPÍTULO III: DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS

- 3. Recursos y Servicios de Salud
 - 3.1. Infraestructura en Salud
 - 3.2 Infraestructura del Instituto Nacional de Pediatría

CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

- 4.1 En relación con su formación como persona
- 4.2 En relación con su formación profesional
- 4.3 En relación con su aportación a la comunidad
- 4.4 En relación con su institución educativa

Bibliografía

CAPÍTULO I: INVESTIGACIÓN

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

1.1 Planteamiento del problema

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es un error innato de la inmunidad causado por la deficiencia de una de las cinco subunidades que conforman el complejo NADPH oxidasa (3). Los pacientes con EGC tienen fagocitos, principalmente neutrófilos, que no producen especies reactivas de oxígeno, por lo que presentan infecciones graves y recurrentes con diferentes manifestaciones inflamatorias a lo largo de su vida. Los genes asociados con esta enfermedad son principalmente *CYBB* (herencia recesiva ligada al X) la cual se conoce como la forma clásica de enfermedad granulomatosa crónica, con afectación a la subunidad gp91^{phox} (6). Los genes *NCF1* (defecto en subunidad p47^{phox}) y *NCF2* (defecto en p67^{phox}), son genes transmitidos por herencia autosómica recesiva y también pertenecen a la forma clásica de EGC (13).

La EGC no clásica es una enfermedad recientemente descrita, los genes responsables son *NCF4* con defecto en la subunidad p40^{phox} y *CYBC1* afectando a la chaperona Eros (7). Ambas son mutaciones que se distinguen por una clínica, diagnóstico y pronóstico distinto a la forma clásica de EGC (8). A diferencia de la forma clásica de Enfermedad Granulomatosa Crónica, la cual se caracteriza por iniciar en la infancia, con predominio de infecciones severas y recurrentes por bacterias y hongos; la EGC no clásica inicia en la adolescencia o en la edad adulta (10). Las principales manifestaciones son inflamatorias, aunque también hay infecciones, las cuales son menos graves y recurrentes, siendo más predominantes las infecciones por bacterias que las infecciones por hongos. Hasta la fecha se han reportado en la literatura 26 pacientes de 14 familias con deficiencia autosómica recesiva p40^{phox} y cuatro con defecto en Eros. Siendo un total de 30 casos con Enfermedad Granulomatosa Crónica no clásica en el mundo (10). Actualmente según los registros de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias, no se han registrado casos similares en México (17). Debido a que nuestro grupo de trabajo es líder en el estudio de EGC en el país, consideramos que es indispensable 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^{phox} y Eros en pacientes pediátricos mexicanos, con cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica permitirá conocer la existencia de esta enfermedad en México. Lo cual permitirá el diagnóstico y tratamiento oportuno, previniendo las hospitalizaciones y tratamientos no justificados, así como la mejoría del pronóstico y asesoría genética (7). Todo esto disminuiría los costos para las familias y la institución. La caracterización de las mutaciones de los genes blanco ayudará a hacer una correlación fenotipo-genotipo

y observar el comportamiento de esta enfermedad, en nuestro país y compararlo con los casos reportados a nivel internacional. Estos resultados servirán para investigaciones posteriores, como la caracterización molecular de p40^{phox} y Eros (8). 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

Los errores innatos de la inmunidad (EII), antes denominados inmunodeficiencias primarias (IDP) son desórdenes genéticos que afectan diferentes componentes de la respuesta inmunológica (1). Se manifiestan clínicamente cómo susceptibilidad a infecciones, inflamación, alergias, autoinmunidad y neoplasias. La Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID), ha reportado hasta la fecha en su registro web un total de 10834 errores innatos de la inmunidad, siendo registradas en los últimos seis meses (enero a junio 2023) aproximadamente 134 nuevos casos (17). Lo que demuestra un incremento en el diagnóstico de estas enfermedades. El 22.8% de todos los casos reportados en LASID fueron de México, posicionándose en el segundo país con más casos registrados después de Argentina (17).

Los hallazgos clínicos de distintos EII, se sobreponen en gran cantidad de casos (1). La secuenciación de nueva generación es una tecnología recientemente aplicada que permite demostrar la asociación entre nuevas variantes genéticas y cuadros clínicos, en los cuales no se conoce con exactitud que molécula está alterada (2). Con esta nueva técnica diagnóstica se han descrito a la fecha aproximadamente 436 diferentes Errores Innatos de la Inmunidad. En los cuales en cada uno de ellos se ha descrito un gen con una variante patogénica (antes denominada mutación), integrando la asociación genotipo-fenotipo que explica de mejor manera las diversas Inmunodeficiencias, como es el caso de las formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica (3).

1.3.1 Deficiencia de p40^{phox} y Eros

En 1954 Janeway describió 2 casos clínicos de pacientes con una enfermedad que denominó enfermedad granulomatosa crónica (EGC), su caracterización molecular se ha realizado 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^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox}. En el año 2009 la Dra. Dinauer, experta en el estudio del complejo enzimático de la NADPH oxidasa, describió que la deficiencia de la subunidad p40^{phox} se debe a una variante patogénica en el gen *NCF4*. El cuadro clínico es predominantemente inflamatorio, diferente de las descripciones clínicas de la deficiencia de las otras subunidades de la NADPH (4). En el 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 (por sus siglas en inglés Essential for Reactive Oxygen Species), que al igual que la deficiencia de p40^{phox} se manifiesta

predominantemente con inflamación, principalmente como enfermedad inflamatoria intestinal (4). En el año 2019 la Dra. Dinauer propuso otorgar el termino enfermedad granulomatosa crónica no clásica para la deficiencia de $p40^{phox}$ y de Eros, enfatizando en la frecuencia de síntomas inflamatorios (4).

Por lo anterior en el presente protocolo denominaremos a la deficiencia de $p40^{phox}$ y de Eros como enfermedad granulomatosa crónica no clásica. Para comprender la fisiopatología y las manifestaciones clínicas de la deficiencia de $p40^{phox}$ y Eros, comenzaremos con una descripción del complejo enzimático NADPH oxidasa, principalmente ambas subunidades ($p40^{phox}$ y Eros).

1.3.2 Complejo de la NADPH oxidasa

La NADPH oxidasa de los fagocitos está compuesta por 5 subunidades; el componente unido a membrana es un heterodímero llamado flavocitocromo *b558*, es el núcleo catalítico de la enzima, está conformado por $gp91^{phox}$ y $p22^{phox}$ codificado por el gen ligado a X, *CYBB* y por el gen autosómico *CYBA* respectivamente. Los otros componentes de la NADPH oxidasa son $p40^{phox}$, $p47^{phox}$ y $p67^{phox}$, que es la parte reguladora del complejo enzimático codificada por los genes autosómicos *NCF4*, *NCF1* y *NCF2* respectivamente (4). Eros es una molécula descrita recientemente y aún no se entiende por completo su función. En el 2019 se descubrió que Eros es esencial para la generación de especies reactivas de oxígeno, ya que es necesaria para la expresión proteica del heterodímero $gp91^{phox}$ y $p22^{phox}$. Se ha observado la ausencia de estas subunidades en la deficiencia de Eros (5). 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_2^-) en el fagosoma. Este O_2^- es convertido en peróxido de hidrogeno (H_2O_2) y otras especies reactivas de oxígeno (ROS), y juntos contribuyen a la destrucción de microorganismos fagocitados (4).

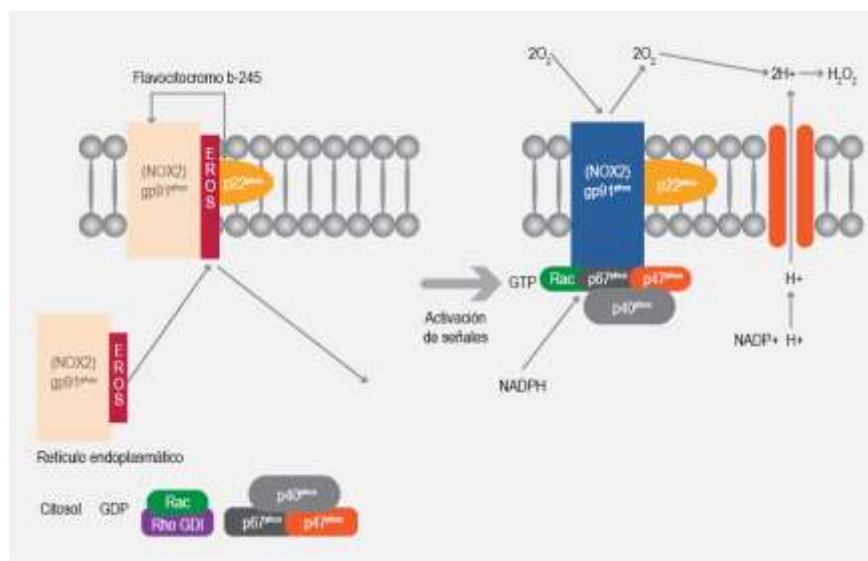


Figura 1. Formas inactivas y activas del complejo NADPH oxidasa. El complejo se integra por las subunidades: $gp91^{phox}$ y $p22^{phox}$ que se asocian para formar un heterodímero unido a la membrana plasmática, tanto en la forma inactiva como en la activa. La proteína transmembranal Eros, que inicialmente se localiza en el retículo endoplasmático, actúa como una enzima chaperona para la

dimerización de gp91^{phox} y p22^{phox}, sin embargo, aún no se conoce del todo su localización y función en relación con el complejo NADPH oxidasa. En reposo, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y la proteína G rac se encuentran en el citosol. En la forma activa, las subunidades citosólicas se asocian con el heterodímero NOX2 (gp91^{phox}/p22^{phox}) unido a la membrana. La NADPH oxidasa activa genera superóxido (O₂⁻), transfiriendo electrones de NADPH dentro de la célula a través de la membrana y acoplándolos al oxígeno molecular.

López-Hernández I, Suárez-Gutiérrez M, Santos-Chávez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. Enfermedad granulomatosa crónica. Actualización y revisión. RAM. 2019 Jun 14;66(2):232-45.

1.3.3 Subunidades implicadas en la Enfermedad Granulomatosa no clásica

1.3.3.1 Subunidad p40^{phox}

La subunidad p40^{phox} es un polipéptido de 339 aminoácidos, citosólico que en condiciones basales se encuentra unido a p67^{phox}, es codificado por el gen *NCF4* localizado en el cromosoma 22q13.1, compuesto por 9 exones, tiene un peso molecular de 18 kb, tiene 3 dominios, PX (phox homology) de 19 a 140 aminoácidos (aas), PB1 285-306 aas y SH3 175-306 aas. El dominio SH3 de p40^{phox} tiene una homología del 30% con el dominio SH3 de p47^{phox} y p67^{phox}, SH3 interactúa con el dominio C-PRR (C-terminal proline-rich region) de p47^{phox} (6). Una función de p40^{phox} es mejorar la translocación de p47^{phox} y p67^{phox} 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 (6). Su expresión es independiente de las demás subunidades de NADPH oxidasa. Se ha identificado en células derivadas de médula ósea como neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, megacariocitos, linfocitos B y T (6).

1.3.3.2 Eros

La subunidad Eros es una proteína transmembranal 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 expresión proteica del heterodímero gp91^{phox} y p22^{phox}. Se ha identificado en células derivadas de médula ósea particularmente neutrófilos, monocitos y macrófagos (5).

1.3.4 Manifestaciones clínicas de la deficiencia de p40^{phox}

Como se ha comentado previamente, en el año 2009 la Dra. Dinauer, publicó el primer caso de deficiencia de p40^{phox}. Describió en un paciente de tres años con colitis granulomatosa un defecto en la producción ROS y una disfunción en la fagocitosis de *S. aureus*. El análisis genético mostró dos variantes patogénicas heterocigotas en el gen *NCF4* (7). La primera en el alelo paterno, una duplicación en el exón 3 encargado

En la cohorte de 24 pacientes con mutaciones en *NCF4* se muestra que el fenotipo clínico se caracteriza por infecciones menos severas y más manifestaciones inflamatorias en relación con la EGC clásica (8). 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- α (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^{phox}, secundaria a una mutación homocigota c.179G>A en el gen *NCF4* y disminución de la producción de ROS producidos por la NADPH oxidasa (9).

Recientemente en mayo de este año, la Doctora Anna Neehus y colaboradores describieron el caso de una paciente de once años con deficiencia autosómica recesiva de la subunidad p40^{phox} con úlceras bucales recurrentes desde la infancia, lesiones purpúricas, fotosensibilidad y trombocitopenia inmunitaria crónica grave (10). De este reporte de caso, llama la atención la edad de la paciente y la presencia de trombocitopenia inmunitaria crónica grave como nuevo hallazgo clínico.

1.3.5 Manifestaciones clínicas de la deficiencia de Eros

El primer caso de deficiencia de Eros fue reportado por el Doctor Thomas y colaboradores en el año 2018, quienes describieron a un paciente de once años con diferentes manifestaciones inflamatorias, infecciosas y autoinmunes, demostrando un defecto sustancial en la producción de sustancias reactivas de oxígeno (ROS). Las manifestaciones clínicas del paciente comenzaron a los dos meses con un absceso en el sitio de aplicación de la vacuna BCG. El paciente permaneció asintomático hasta los ocho años, presentó infecciones pulmonares recurrentes, tonsilitis, faringitis y fiebre con linfopenia (5). 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 once años presentó síndrome de activación macrofágica, refractario al tratamiento con ciclosporina y esteroides. Mejoró significativamente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Previo al trasplante se evidenció inflamación granulomatosa en pulmones y médula ósea sin evidencia de infección. Se realizó secuenciación de su exoma y se 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 causa de enfermedad granulomatosa crónica (5).

En el 2018 Arnadottir y colaboradores. describieron la deficiencia de Eros por mutación en *CYBC1* en una cohorte de ocho pacientes (12). Dos hermanos fueron diagnosticados a los siete y nueve años con enfermedad de Crohn. El hermano menor tuvo historia de linfadenitis e inflamación de la órbita a los cinco 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 Enfermedad Granulomatosa Crónica, la cual se confirmó con la prueba de DHR con estímulo 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 (12).

Con el tiempo 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. Se buscó la mutación en todos los pacientes. Encontraron seis individuos homocigotos para la misma mutación p. Tyr2* en el gen *CYBC1* (12). Las características clínicas de estos seis 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 paciente presentó a los 30 años infección neumocócica invasiva y fibrosis intersticial pulmonar como una complicación inflamatoria (12).

1.3.6 Hallazgos anormales en la producción de ROS en la Enfermedad Granulomatosa Crónica no clásica

En la Enfermedad Granulomatosa Crónica clásica, el estándar de oro diagnóstico es la prueba de dihidrorodamina (13). La cual se basa en la medición directa de los radicales libres de oxígeno, superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrogeno (H_2O_2), producidos por los neutrófilos a través del complejo NADPH oxidasa (13). Para observar la producción de sustancias reactivas de oxígeno intracelulares, se utilizan estímulos que potencian su actividad. Los más utilizados para el diagnóstico de la EGC clásica son el PMA (forbol miristato acetato) y el Zimosán. Para la realización de esta técnica se utiliza la citometría de flujo.

En un principio la deficiencia de $p40^{phox}$ se identificaba por la prueba de DHR, utilizando el Zimosán y el estafilococo como estímulos (8). Recientemente se ha observado que la deficiencia de $p40^{phox}$ no afecta la producción de peróxido de hidrogeno utilizando el PMA en combinación con IFN- γ y como estímulo en la prueba de DHR (10). En este caso, la ausencia de $p40^{phox}$ fue confirmada por Western Blot (10). En cambio, en los reportados con deficiencia de Eros, existe una producción residual de ROS (5). Se ha demostrado que para hacer evidente la deficiencia de ROS en estos pacientes, es necesario usar como estímulo *S. aureus* (5). La deficiencia de $p40^{phox}$ y Eros son errores innatos de la inmunidad recientemente descritos y aún no se ha reportado ningún caso de Enfermedad Granulomatosa Crónica no clásica en México.

1.4 Objetivo General

Identificar y diagnosticar las formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo.

1.5 Objetivos Específicos

- Describir la frecuencia de formas no clásicas de EGC en pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo.
- Realizar la prueba DHR modificada en los pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo de EGC no clásica.
- Caracterización molecular de p40^{phox} y Eros en los pacientes con resultado anormal de DHR.
- Secuenciar los genes *NCF4* y *CYBC1* en los pacientes con deficiencia de p40^{phox} 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.
- Actualizar el registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) con los nuevos casos identificados de EGC no clásica y clásica, así como otras inmunodeficiencias recientemente diagnosticadas.

1.6 Hipótesis

Las pruebas realizadas de manera cotidiana en el laboratorio de inmunodeficiencias primarias para diagnosticar EGC clásica son las mismas utilizadas para el diagnóstico de EGC no clásica, por lo que al realizar con mayor frecuencia estas pruebas podríamos analizar y especializar la técnica para identificar Enfermedad Granulomatosa Crónica no clásica. Lo cual facilitaría el diagnóstico, dando pauta al inicio de investigaciones que podrían proponer nuevas formas diagnósticas clínicas y tratamientos específicos.

1.7 Metodología

1.7.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y 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 autorizado por los padres biológicos o tutor, para participar en el estudio.
- c. Pacientes con asentimiento informado, en caso de que sea mayor a 18 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

- Edad de los pacientes
- Manifestaciones cutáneas
- Manifestaciones orales, principalmente úlceras orales
- Presencia de abscesos
- Antecedente de autoinmunidad
- Antecedente de alergias
- Antecedente de historia familiar asociada
- Antecedente de infecciones recurrentes
- Efecto adverso a la aplicación de la vacuna BCG

1.7.4. Definición operacional

La prueba de dihidrorrodamina (DHR) es una técnica diagnóstica en la que se utiliza la citometría de flujo para observar y analizar la medición directa de los radicales libres de oxígeno, superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), producidos por los neutrófilos a través del complejo NADPH oxidasa. Con el fin de observar la producción de sustancias reactivas de oxígeno intracelulares.

1.7.5 Material y Métodos

I. Técnica de 1,2,3 dihidrorrodamina (DHR) modificada

Técnica de DHR modificada	
Reactivos	Técnica
<p>a) 1,2,3 dihidrorrodamina 5 mm de 1 ml DMSO (Lifetechnologies, catálogo D23806). Hacer alícuotas de 2 µL . Almacenar a -20°C. Usar una alícuota por experimento. No volver a congelar en caso de tener sobrante.</p> <p>b) Forbol Miristato Acetato (PMA: Promega, catálogo V117A) 5mg. Preparación de solución stock: agregar 5 ml de solución DMSO (relación 1mg/ml). Hacer alícuotas de 2 µL. Almacenar a -20°C.</p> <p>c) Zimosán (Z4250-250MG, SIGMA- ALDRICH).</p> <p>d) BD FACS solución de lisis 10 x 100 ml (BD, catálogo 349202). Amortiguador fosfato salino o PBS 1X (Phospate Buffered Saline). Paraformaldehído al 1%.</p>	<p>1). Recolección de muestra: Toma y manejo de muestras de sangre de paciente y control: Colectar 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. El control debe ser un sujeto sano de cualquier género mayor a 18 años, se debe tomar al mismo tiempo que la muestra del paciente. Es necesario el control para validar la calidad de los reactivos, y similar las condiciones de a las cuales se ha sometido la muestra sanguínea del paciente, así mismo en caso de presentarse algún error operador de pendiente que podría dar un resultado falso negativo. De esta forma el control sano sirve como 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 ha sido descrito en el 2018 por el Doctor Van de Geer (8).</p>
<p>2). Desarrollo de la técnica:</p>	<pre> graph TD A[Rotular tubos] --> B[Anotar en libreta nombre de las muestras Cada paciente y/o control lleva 4 tubos] B --> C[Resuspender los tubos con la muestra de sangre] C --> D[Agregar 50 µL de sangre a cada tubo de paciente y testigo(s)] D --> E[Preparar mezcla: 1 µL de DHR y 39 µL de PBS] E --> F[Agregar 5 µL de la mezcla a tubos N. 2,3,4] F --> G[Vortexear durante 5 segundos] G --> H[Separar en gradilla: - Gradilla 1: TUBOS 1 y 2 - Gradilla 2: TUBOS 3 y 4] H --> I[Incubar a 37°C por 5 minutos] I --> J[Preparar Zimosán: 100 µL de suero humano + 10 µL de Zimosán] J --> K[Incubar mezcla de Zimosán durante 30 minutos a 37°C en estufa] K --> L[Hacer mezcla de 2 µL de PMA + 198 de PBS] L --> M[Agregar 30 µL de mezcla de PMA a los tubos 3] M --> N[Sacar tubo de mezcla de Zimosán de la incubadora Agregar 10 µL de esta mezcla al tubo] N --> O[Incubar a 37°C por 30 min] O --> P[Vortex 60 seg] P --> Q[Encender citometro de flujo] Q --> R[Al termino de la incubación agregar 500 µL de solución de lisis a cada tubo] R --> S[Vortexear 60 seg] S --> T[Incubar a 4°C por 10 min] T --> U[Vortex 60 seg] U --> V[Agregar 1 ml de PBS a cada tubo] V --> W[Centrifugar 1300 revoluciones por min durante 5 min] W --> X[Decantar sin gas] X --> Y[Leer muestras en citometro] </pre>

Es importante que posterior a agregar el DHR las muestras se oculten de la luz, ya que el reactivo es fotosensible. De igual manera es opcional que después de la decantación del último lavado, las muestras se pueden fijar con 200 μ L de paraformaldehído al 1%. Se leen inmediatamente en el citómetro de flujo (BD ARIA) 10,000 eventos en canal de FL2 (488 nm).

Interpretación de los resultados de DHR

El análisis de las muestras se realizó en el Software BD FACSDiva™, en donde se debe seleccionar la región de neutrófilos y establecer FSC (Forward scatter) contra SSC (Side scatter) en el software. Como resultado se obtiene un histograma para el cálculo de la IFM de FL2 de cada tubo.

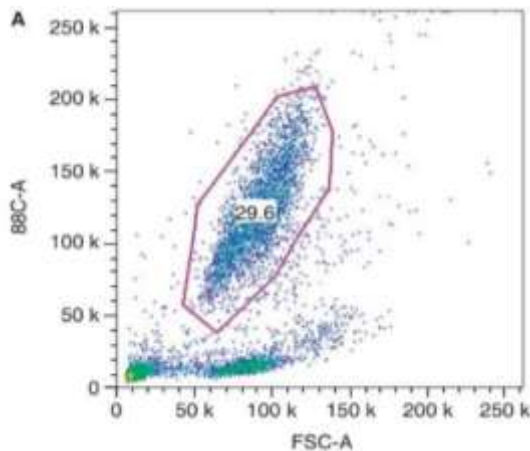


Figura 3. Selección de neutrófilos

Es importante determinar el índice de oxidación, pues se refiere a cuántas veces se incrementó la producción de rodamina posterior al estímulo, se deben comparar y estimar un promedio entre el índice medio de fluorescencia emitida de la muestra que solo contiene dihidrorrodamina (tubo 2) y el índice medio de fluorescencia de los estímulos PMA (tubo 3) y Zimosán (tubo 4). En teoría un sujeto sano (control) tiene una sola población de neutrófilos con un índice de oxidación mayor de treinta.

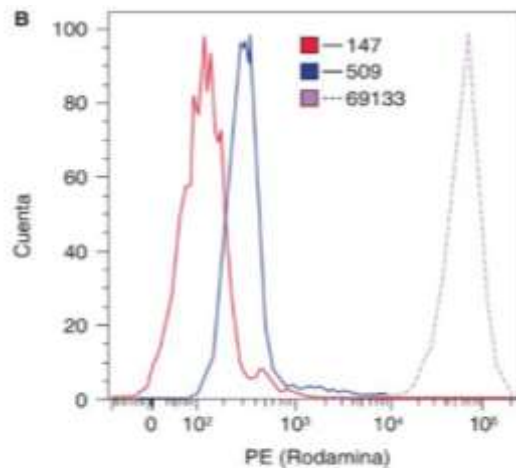


Figura 4. Muestra control con Rodamina

FSC-A SSC-A subset
Control
Índice de oxidación 135

Los pacientes con EGC tienen una sola población de neutrófilos con índice de oxidación menor a cinco.

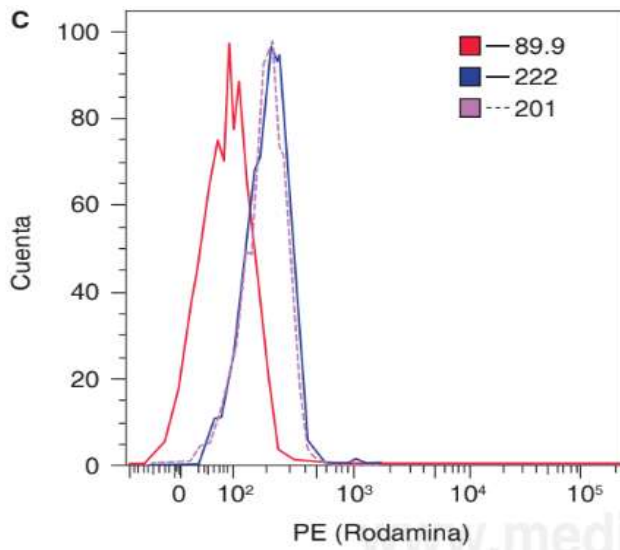


Figura 5. Paciente EGC con Rodamina

FSC-A SSC-A subset
 Paciente con enfermedad granulomatosa crónica
 Índice de oxidación de 1

Se puede observar un histograma bimodal en ciertas condiciones, pues este patrón refleja dos poblaciones distintas de neutrófilos en cuanto al índice medio de fluorescencia, es decir, una población tiene un índice de oxidación normal y otra anormal.

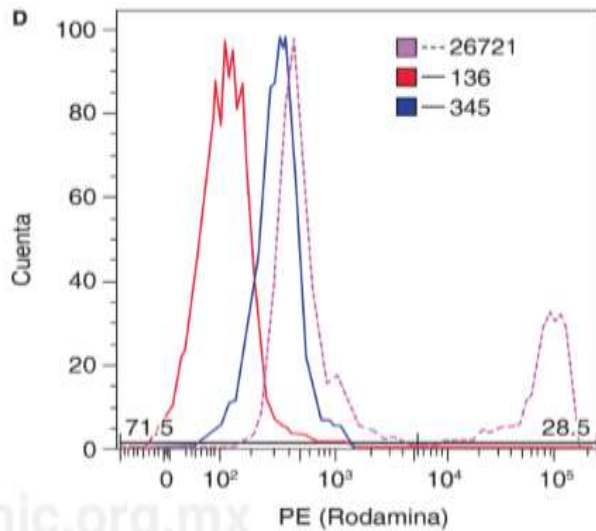


Figura 6. Paciente portadora de EGC ligada al X

PE-A SSC-A subset
 Mujer portadora de enfermedad granulomatosa crónica
 ligada al X
 Patrón bimodal

Figuras 3, 4, 5 y 6: Gráficas de tamaño contra granularidad. Sobre el área de neutrófilos se cuantificó la intensidad de fluorescencia media. En las figuras 4 y 5 se muestran los histogramas midiendo la fluorescencia media de la rodamina,

a partir de los cuales se calcula el índice de oxidación. Podemos observar en la figura 4 un paciente sano con índice de oxidación de 69, quien sirve como testigo. Mientras que en la figura 5 observamos al paciente con EGC con índice de oxidación de 1. En la figura 6 observamos a la madre del paciente con un patrón bimodal, el primer pico con un índice de 5.8 y el segundo con 116.

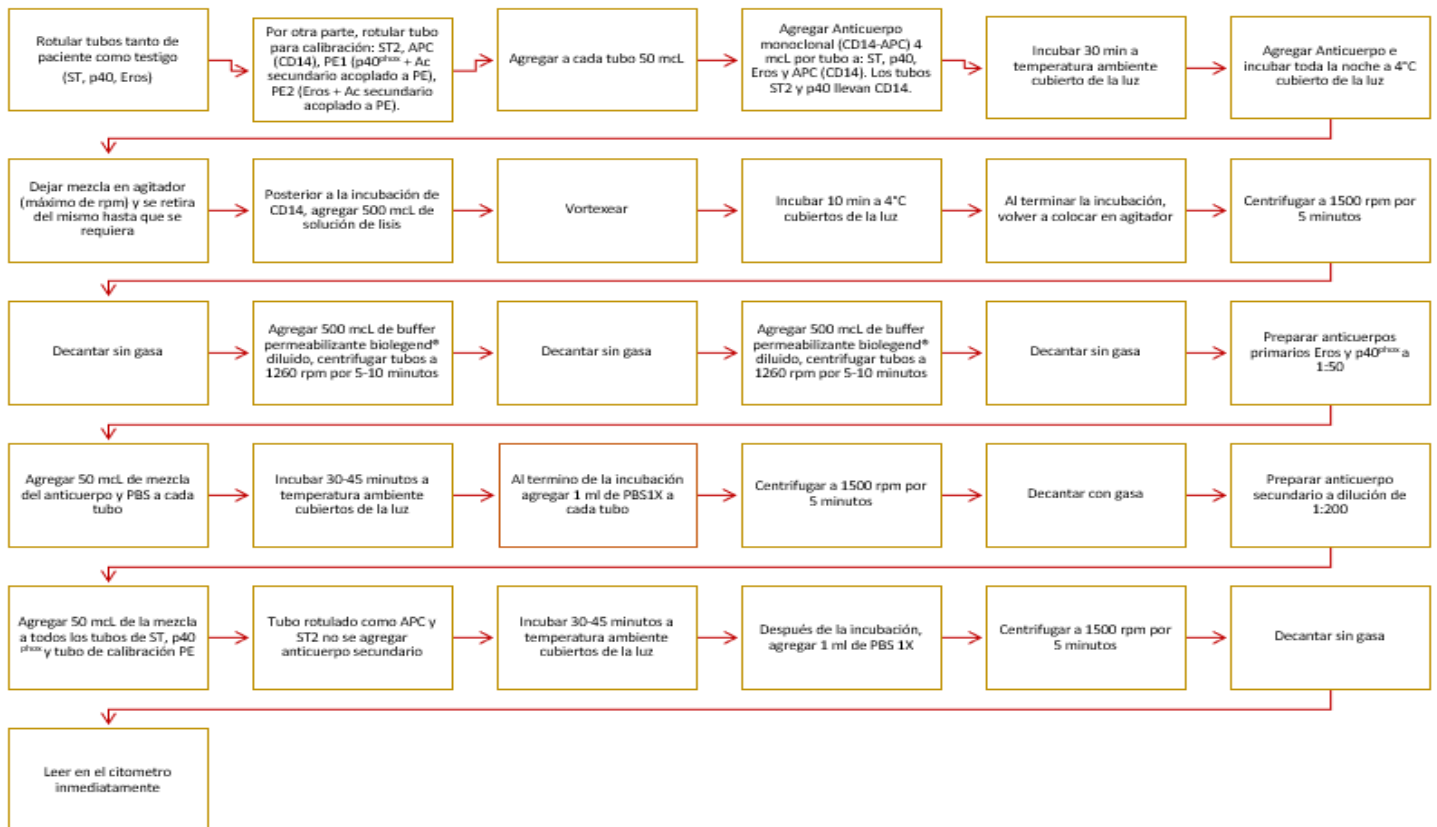
Blancas-Galicia L, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ. 1,2,3 dihidrorodamina, una técnica accesible y útil para la detección de pacientes y portadoras de enfermedad granulomatosa crónica. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2013;22(3):96-100.

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

Técnica de Detección de la subunidad p40^{phox} y Eros de la NADPH oxidasa por citometría de flujo en neutrófilos

Reactivos	Técnica
<ul style="list-style-type: none"> a) Anticuerpo monoclonal (CD14-APC) 4 µl por tubo. b) Anticuerpos primarios Eros y p40^{phox} a una concentración 1:50. Se agregarán 50 µl de mezcla del anticuerpo a cada tubo. c) Anticuerpo secundario a dilución de 1:200 d) Paraformaldehído al 1%. 	<p>1). Recolección de muestra:</p> <p>Toma y manejo de muestras de sangre de paciente y control: Colectar 2 ml de sangre en tubos de heparina sodio o heparina litio. Procesar inmediatamente para evitar la autofluorescencia. En caso de tener que procesar las muestras un día después, las muestras deben tomarse en un tubo de ACD.</p>

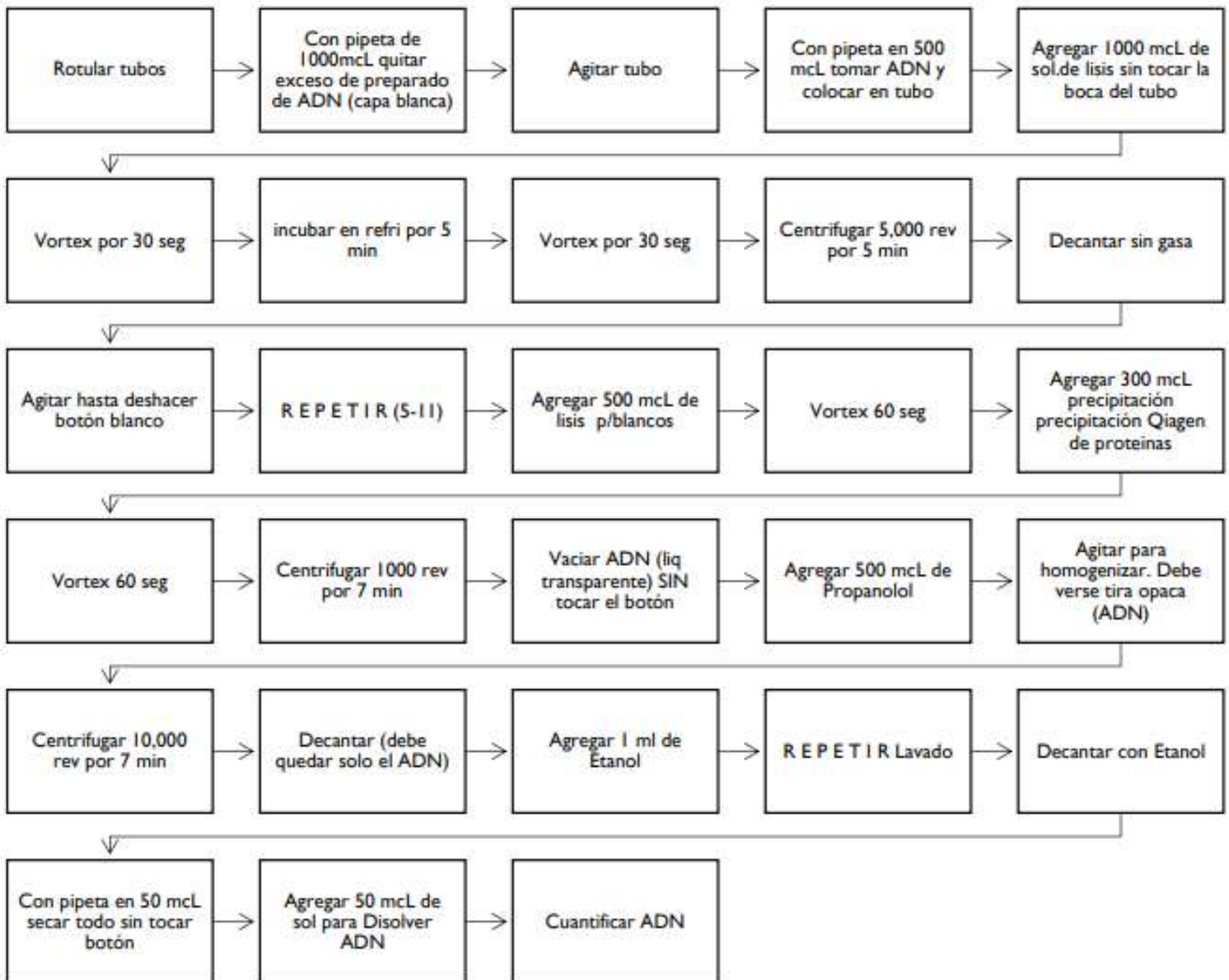
2). Desarrollo de la técnica:



Es importante mantener las muestras ocultas de la luz. De igual manera es opcional que después de la decantación del último lavado, las muestras se pueden fijar con 200 μ L (a cada tubo) de paraformaldehído al 1%. Se leen inmediatamente en el citómetro de flujo (BD ARIA) 10,000 eventos en canal de FL2 (488 nm).

III. Extracción de ADN

La técnica de extracción de ADN modificada se utiliza para evitar la degradación del ADN genómico obtenido de sangre periférica por el método de adsorción por sales caotrópicas en columna de sílica (utilizamos el kit comercial QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen).



- 1) Se debe obtener el botón de leucocitos totales de manera habitual.
- 2) Homogeneizar perfectamente el botón de leucocitos (evitar los grumos) en vórtex con 100-200 μL de solución de lisis de glóbulos rojos.
- 3) Agregar proteinasa K (20 mg/ml) y beta-mercaptoetanol dependiendo del volumen sanguíneo procesado. Agregar 50 μL de proteinasa K y 10 μL de beta-mercaptoetanol.
- 4) Homogeneizar perfectamente la proteinasa K y el beta-mercaptoetanol con los leucocitos en vórtex, previo a agregar buffer al.
- 5) Adicionar 600 μL de buffer al homogeneizado, dependiendo del volumen sanguíneo procesado.
- 6) Mezclar perfectamente por vórtex (1-3 min)
- 7) Pasar el hidrolizado a un microtubo eppendorff de 2ml.
- 8) Incubar a 56° C con agitación constante a máxima velocidad (140 rpm) por un mínimo de una hora.
- 9) Dejar enfriar la muestra a temperatura ambiente y agregar al mismo volumen de AL, de etanol frío absoluto (300, 600 o 1,200 μL ;mínimo).
- 10) Centrifugar a 10,000 rpm por 3 minutos.
- 11) Pasar un máximo de 600 μL 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.
- 12) Desechar el filtrado y agregar 600 μL de buffer AW1, incubar durante 2 minutos a 30°C.
- 13) Centrifugar a 8,000 rpm y desechar el sobrenadante.
- 14) Agregar 600 μL de buffer AW2 y dejar reposar la columna por 5 minutos a 30°C.
- 15) Centrifugar a 12-14,000 rpm por 3 minutos.
- 16) 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.
- 17) Cambiar la camisa de la columna, por una nueva para la elución del DNA.
- 18) Para el caso de volúmenes sanguíneos procesado de 1 a 6 ml. Agregar 130 μL de buffer AE a la columna. Incubar por 10 minutos a 65°C.
- 19) Centrifugar a 12-14,000 rpm por 1 minuto. Recuperar el DNA eluído a un microtubo nuevo.
- 20) Volver a agregar otros 130 μL de buffer AE a la columna, centrifugar a 12-14,000 rpm/1minuto.
- 21) 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 μL con buffer AE.
- 22) Dejar secar durante 20 minutos.
- 23) Reconstituir con 40 μL de buffer AE.
- 24) Valorar integridad y pureza del DNA eluído.

Técnica extraída: Requena R, Paola C. Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. 2023. [citado el 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/38115>

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 especificada de todos los exones de los genes *NCF4* y *CYBC1* se realizará con los oligonucleótidos reportados en www.cardiffroterdamdatabase.com, que funcionarán como cebadores mediante ciclos 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 µl) para la PCR estará compuesta por 1 µl de oligonucleótidos (10pmol/µl), 0.2 µl de enzima Taq polimerasa (5U/µl), 1.5 ml de buffer específico para la enzima (10x), 1.5 µl de MgCL₂(25mM), 1ml de dNTP's (10nM) y 3 µl 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 (15).

Búsqueda de variantes patogénicas:

Los amplicones obtenidos se detectaron en un gel de agarosa al 1.5% con 1µL 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 µL de cada amplicón junto con 2.5 µL 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 (15).

1.8 Resultados

Durante el año de servicio social (agosto 2022 a julio 2023), se analizó un grupo de pacientes con sospecha clínica de Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC), a los cuales se les realizó prueba de dihidrorrodamina (DHR), utilizando como estímulos Forbol Miristato Acetato (PMA) y Zimosán. En las formas no clásicas de EGC (n=1) se observó que con el Zimosán hubo una disminución de la producción de sustancias reactivas de oxígeno (ROS) en comparación con el control sano (histogramas en la citometría de flujo se observan sin incremento de la fluorescencia). Mientras que con PMA se observó un valor nulo de la producción de ROS. En este paciente la detección de las subunidades de la NADPH oxidasa por citometría de flujo en neutrófilos, resultó con adecuada expresión para todas las subunidades (gp91^{phox}, p22^{phox}, p47^{phox} y p67^{phox}). Esto sugiere una forma no clásica de EGC. Posteriormente se realizó la secuenciación de nueva generación con la intención de buscar la variante patogénica. No se hallaron variantes patogénicas en *CYBB*, *CYBA*, *NCF4* y *NCF2*. Por lo que ahora se buscarán variantes patogénicas en *NCF1* (p47^{phox}) y *CYBC1* (Eros).

Por otro lado, cuatro pacientes analizados tuvieron prueba de DHR anormal tanto con zimosán como con PMA, por lo que se diagnosticaron como Enfermedad Granulomatosa Crónica clásica. Se realizó la detección de las subunidades de la NADPH oxidasa por citometría de flujo en neutrófilos, resultando sin expresión para la subunidad gp91^{phox} en tres de los pacientes, y sin expresión de la subunidad p67^{phox} en uno de los pacientes.

Para la confirmación de los diagnósticos moleculares se realizó secuencia de nueva generación hallando las siguientes variantes patogénicas:

Paciente	Variante patogénica	Subunidad afectada
1	Duplicación de exones 7 y 8. Gen <i>NCF2</i>	p67 ^{phox}
2	<i>CYBB</i> c.868 C>T	gp91 ^{phox}
3	<i>CYBB</i> c.1281 T>G	gp91 ^{phox}
4	En proceso	

Durante el desarrollo del protocolo pudimos mejorar la técnica. Anteriormente la metodología para la preparación del zimosán consistía en una preparación previa del reactivo, se hacían alícuotas de zimosán diluido en PBS y estas se congelaban antes de usar en cada experimento. Al momento de usarse, se descongelaban las alícuotas y se agregaba suero humano, para posteriormente incubar durante treinta minutos a 37°C. Actualmente hemos observado que el Zimosán estimula mejor cuando se pesa al momento de utilizarse, es decir, se extrae del stock y se pesa la cantidad necesaria (0.0010 mcg de zimosán = 100 µL de suero humano), se agrega suero humano para su opsonización y se incuba a 37°C durante una hora y media.

De igual manera se ha modificado la técnica de preparación del PMA, pues anteriormente éste se encontraba congelado (pesado y alícuotado). Se descongelaba y se agregaba PBS, sin embargo, no se obtuvo la estimulación esperada en las muestras. Por lo que se modificó la técnica y actualmente hemos observado una mejor estimulación del PMA cuando este no se congela y únicamente se refrigera, con un límite máximo de tiempo de un mes en refrigeración. Se agregan 2 µL de PMA y 198 mcL de PBS o solución fisiológica, se agita y se añade a los tubos 3 de las muestras que ya tienen dihidrorrodamina.

Los resultados pertenecen y serán publicados por la Doctora Lizbeth Blancas Galicia como autora principal y yo como coautora, el Instituto Nacional de Pediatría y el Laboratorio de Inmunodeficiencias de dicho instituto, en una revista indexada. El objetivo general será parte de los resultados de la Doctora Lizbeth Blancas. Respecto a los objetivos específicos se cumple el proceso de caracterización molecular de p40^{phox} con un marcador específico y con la técnica de subunidades descrita anteriormente.

La actualización del registro de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) se ha realizado favorablemente. En dicho registro se incluyen los casos nuevos identificados de Enfermedad Granulomatosa Crónica, así como otras inmunodeficiencias recientemente diagnosticadas o no registradas previamente.

1.9 Conclusiones de la investigación

Se debe sospechar de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes con antecedente de infecciones recurrentes, reacción adversa a la vacuna BCG, consanguinidad o historia familiar relacionada a la enfermedad, o bien, fallecimiento en la infancia de hermanos, primos o tíos. Es importante considerar que las formas no clásicas de EGC pueden cursar con un cuadro clínico diferente y presentarse en edades distintas a las formas clásicas de EGC. Por lo tanto, se debe realizar el estudio molecular de los pacientes sospechosos de EGC. Actualmente existen en nuestro país 2186 pacientes registrados en la LASID con algún error innato de la inmunidad, de los cuales 221 corresponden a EGC en sus diversas variables (dependiendo de la subunidad afectada). La difusión de los errores innatos de la inmunidad es necesaria para que los médicos en el primer nivel de atención logren identificar de manera oportuna a estos pacientes independientemente de su edad, y referirlos al tercer nivel de atención para su abordaje y estudio.

El registro de los errores innatos de la inmunidad es indispensable para conocer los casos con inmunodeficiencias a nivel nacional y Latinoamérica, pues el apoyo a este tipo de patologías se justifica del total de casos reportados y registrados.

1.10 Bibliografía

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022 Oct;42(7):1508-20.
2. Cifaldi C, Brigida I, Barzaghi F, Zoccolillo M, Ferradini V, Petricone D, et al. Targeted NGS Platforms for Genetic Screening and Gene Discovery in Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol*. 2019 Apr 11;10.
3. Chiriaco M, Salfa I, Ursu GM, Cifaldi C, Di Cesare S, Rossi P, et al. Immunological Aspects of X-Linked Chronic Granulomatous Disease Female Carriers. *Antioxidants*. 2021 Jun 1;10(6):891.
4. Dinauer MC. Inflammatory consequences of inherited disorders affecting neutrophil function. *Blood*. 2019 May 16;133(20):2130-9.
5. Thomas DC, Charbonnier L, Schejtman A, Aldhekri H, Coomber EL, Dufficy ER, et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Feb;143(2):782-785.e1.
6. Tsunawaki S, Yoshikawa K. Relationships of p40phox with p67phox in the Activation and Expression of the Human Respiratory Burst NADPH Oxidase. *Journal of Biochemistry*. 2000 Nov 1;128(5):777-83.

7. Matute JD, Arias AA, Wright NAM, Wrobel I, Waterhouse CCM, Li XJ, et al. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood*. 2009 Oct 8;114(15):3309-15.
8. Van de Geer A, Nieto-Patlán A, Kuhns DB, Tool AT, Arias AA, Bouaziz M, et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2018 Aug 31;128(9):3957-75.
9. 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. *The Journal of Pediatrics*. 2019 Jul;210:220-5.
10. Neehus A, Fusaro M, Bodemer C, Roelens M, Gervais A, Casanova J, et al. A New Patient with p40phox Deficiency and Chronic Immune Thrombocytopenia. *J Clin Immunol*. 2023 May 18.
11. Yu H, Yang Y, Chiang B. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2021 Oct;61(2):101-13.
12. Arnadottir GA, Norddahl GL, Gudmundsdottir S, Agustsdottir AB, Sigurdsson S, Jensson BO, et al. A homozygous loss-of-function mutation leading to CYBC1 deficiency causes chronic granulomatous disease. *Nat Commun*. 2018 Oct 25;9(1)
13. López-Hernández I, Suárez-Gutiérrez M, Santos-Chávez EE, Espinosa S, Blancas-Galicia L. Enfermedad granulomatosa crónica. Actualización y revisión. *RAM*. 2019 Jun 14;66(2):232-45.
14. Blancas-Galicia L, Espinosa-Padilla SE, Espinosa-Rosales FJ. 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. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2013;22(3):96-100.
15. Requena R, Paola C. Detección de formas no clásicas de Enfermedad Granulomatosa Crónica en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. 2023. [citado el 16 de junio de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/38115>
16. Blancas-Galicia L, Santos-Chávez E, Deswarte C, Mignac Q, Medina-Vera I, León-Lara X, et al. Genetic, immunological, and clinical features of the first Mexican cohort of patients with chronic granulomatous disease. *J Clin Immunol*. 2020;40(3):475–93.
17. LASID Registry. [Internet]. Latin American Society of Primary Immunodeficiencies. [citado en junio de 2023]. Disponible en: <https://lasid.org/>

CAPÍTULO II: DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

2. Datos Históricos

En 1961 surgió el Instituto Nacional de Protección a la infancia (INPI), quien se encargaba de suministrar desayunos escolares y servicios asistenciales a los niños mexicanos. Más tarde en 1968 se creó el Instituto Mexicano de Asistencia a la Niñez (IMAN) que tenía como objetivo principal asistir a los niños víctimas de abandono, para después convertirse en el Hospital del Niño de la IMAN, cuyo nombre



inicial fue Hospital Infantil de la Institución Mexicana de Asistencia a la niñez. En ese mismo año México fue sede organizadora de los XIX Juegos Olímpicos, y como parte de las actividades planeadas durante este evento, fueron donados al Instituto varios murales internacionales, lo que hizo al INP seguir los patrones de otras instituciones nacionales que cuentan con obras de muralistas famosos, considerando al Instituto Nacional de Pediatría como una nueva sede con reconocimiento de tercer nivel de atención (1).

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) antes llamado Hospital Infantil de la Institución Mexicana de Asistencia a la Niñez (IMAN), se inauguró el 6 de noviembre de 1970 por el presidente Gustavo Díaz Ordaz, con el objetivo de proporcionar asistencia médica pediátrica integral, enseñanza e investigación.

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con tres misiones fundamentales: 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 la Secretaría de Salud. El 26 de mayo del 2000 se publicó en el Diario Oficial de la Federación la Ley de Institutos Nacionales de Salud, la cual define al instituto como un organismo descentralizado del sector salud determinando como objetivo principal del instituto la investigación científica, la formación y capacitación de recursos humanos de excelencia y la prestación de servicios de atención médica de alta especialidad para los padecimientos de la población infantil hasta la adolescencia, abarcando todo el territorio nacional (1).

2.1 . Geografía Local

2.1.1. Localización

El Instituto Nacional de Pediatría se ubica en Insurgentes Sur 3700, Letra C, Alcaldía Coyoacán C.P. 04530, CDMX, México. La alcaldía de Coyoacán ocupa la parte central de la CDMX, abarca una superficie de 54,04 km². Representa el 3.6% de la superficie de la CDMX. Dicha delegación colinda al norte con las alcaldías: Álvaro Obregón, Benito Juárez, e Iztapalapa. Mientras que por el este colinda con Xochimilco e Iztapalapa. Al sur con la alcaldía Tlalpan y al oeste con la alcaldía Álvaro Obregón (2).

La alcaldía Coyoacán se encuentra integrada por 2031 manzanas, distribuidas en 120 áreas geoestadísticas básicas, todas de carácter urbano.

2.1.2 Orografía

El relieve está constituido por la corriente de lava originada por el volcán Xitleque, que conforma la región suroeste de la Delegación y se extiende aproximadamente hasta la Avenida Miguel Ángel de Quevedo, División del Norte y la Calzada de Tlalpan. 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 el poniente de la alcaldía, en Ciudad Universitaria, Pedregal de Carrasco, Santa Úrsula Coapa, Copilco el Alto y Viveros de Coyoacán. El resto del territorio se constituye por suelos depositados en el margen de lo que fue el lago de Texcoco-Xochimilco (7).

2.1.3 Hidrografía

La Ciudad de México cuenta con 13 ríos, 6 canales, 2 presas y 3 lagos. El Instituto Nacional de Pediatría no se encuentra cercano a ningún río. En la alcaldía Coyoacán el promedio anual de pluviométrico es de 6 milímetros, acumulando 804 milímetros al año, con mayor precipitación en los meses de junio, julio, agosto y septiembre (7). Dicha alcaldía cuenta con las corrientes principales de los ríos Magdalena y Churubusco. Al interior de la alcaldía se localiza Canal Nacional.

2.1.4 Clima

La Ciudad de México en la mayor parte de su territorio presenta clima templado subhúmedo (87%). En el resto se encuentra un clima seco y semiseco (7%), y templado húmedo (6%). La temperatura media anual es de 16°C. La temperatura más alta corresponde mayor a 25°C y se presenta en los meses de marzo a mayo. Mientras que la temperatura más baja oscila alrededor de los 5°C en el mes de enero. Se presentan mayores lluvias en verano, la precipitación total anual es variable. En la región seca es de 600 mm y en la parte templada húmeda (Ajusco) es de 1200 mm anuales (2).

2.1.5 Flora

El avance de la mancha urbana ha puesto en peligro a todos los ecosistemas que existieron en el valle de México. La zona urbana ocupa la mayor parte del territorio de la CDMX (40% de su territorio), sin embargo, hacia la parte sur y sureste se encuentran zonas agrícolas, principalmente de temporal, donde se cultiva el maíz, frijol, avena y nopal. El 33% del territorio de la CDMX son bosques templados en los que predominan el oyamel, pino ocote, encino, eucalipto y fresno. El instituto Nacional de Pediatría se encuentra rodeado por el Bosque de Tlalpan, parque ecológico Loreto y Peñapobre. En los matorrales existentes predominan el palo dulce, huizache, mezquite y la yuca (2).

2.1.6 Fauna

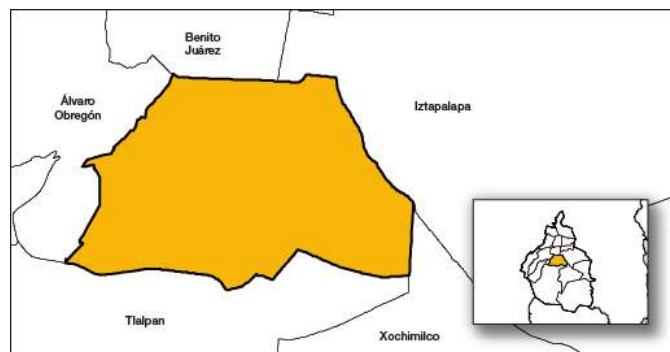
A los alrededores del Instituto Nacional de Pediatría, específicamente en el bosque de Tlalpan y el parque ecológico Loreto y Peña pobre, habitan liebres, ardillas, tlacuaches y musarañas. Aves como el gorrión, colibrí, lagartija de collar y mariposas. En los lagos de Xochimilco y Tláhuac habitan especies como sapos, ranas, salamandras y ajolotes (2).

2.2. Mapas

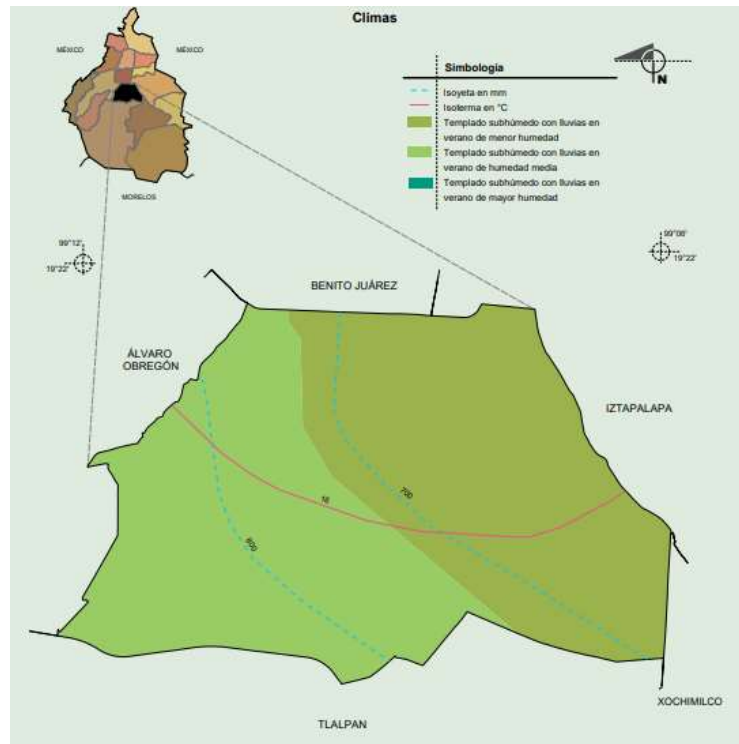
2.2.1 Mapa del Estado: **CDMX**



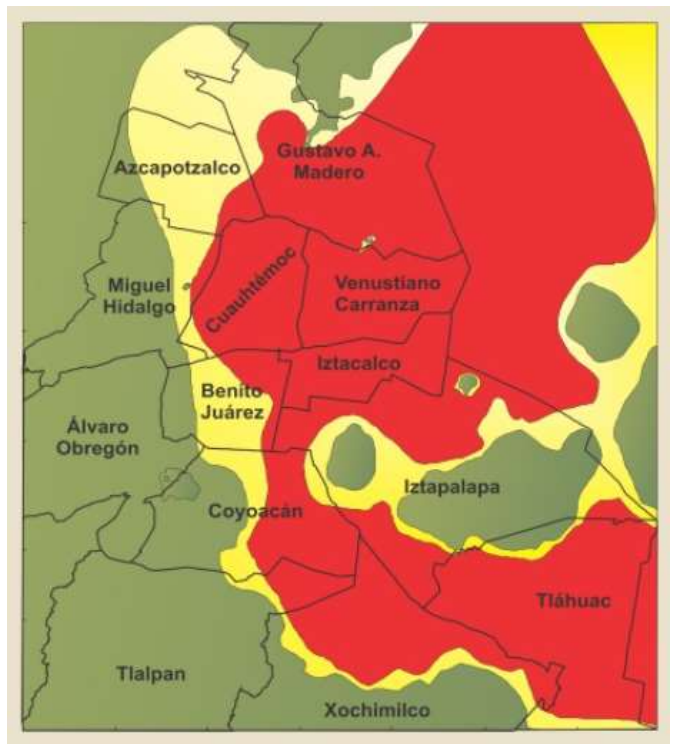
2.2.2 Mapa de la Delegación: **Coyoacán**



2.2.3 Mapas de Características geográficas



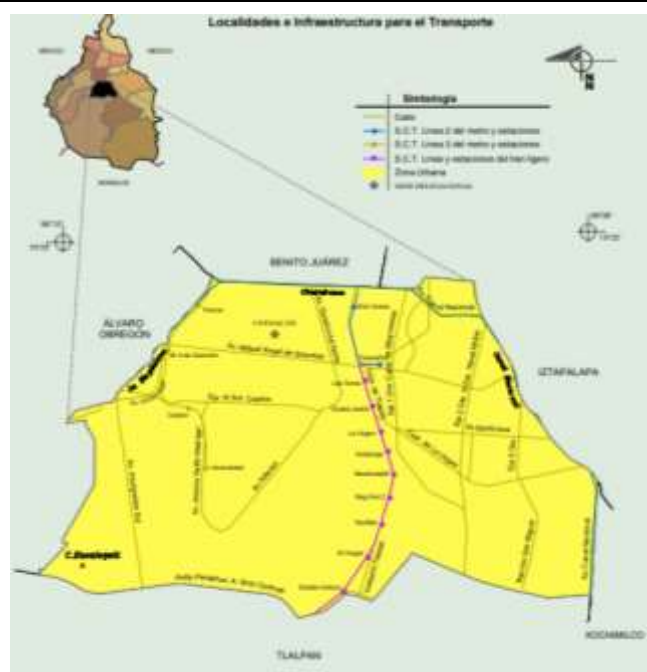
Climas en la Delegación Coyoacán



Tipos de suelo en el valle de México

- Zona de loma: Suelo duro, los sismos son de corta duración
- Zona de transición: Suelo intermedio entre duro y blando
- Zona de lago: Suelo blando, favorece la duración de los sismos.

2.2.4 Croquis de la comunidad o zona



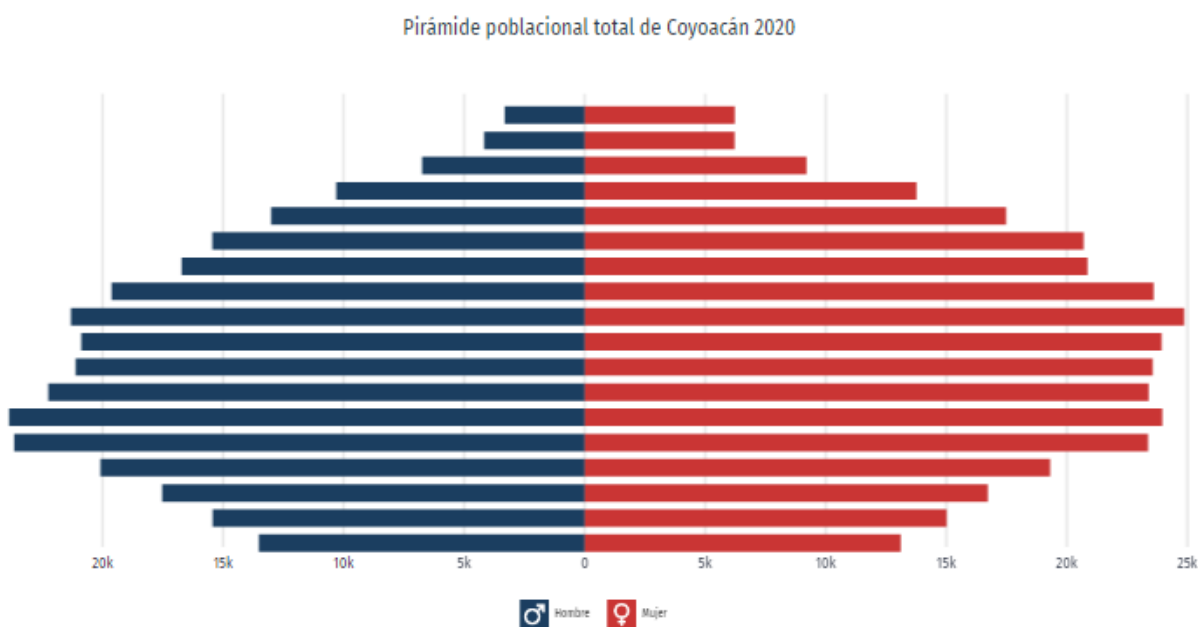
● Instituto Nacional de Pediatría (INP)

2.3. Indicadores demográficos y estadísticas vitales

2.3.1 Población total

En el 2020 el INEGI reportó una población total en la Delegación Coyoacán de 614,447 habitantes, de los cuales 47.1% son hombres y 52.9% mujeres (5).

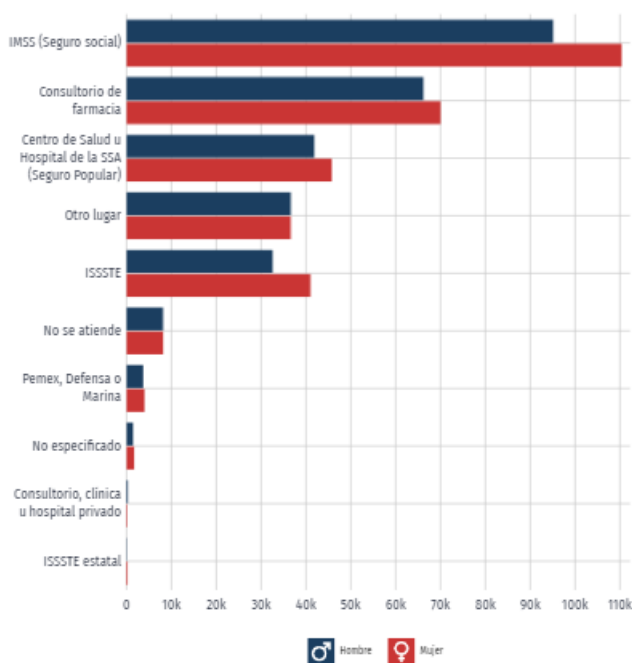
Los rangos de edad con mayor población fueron de los 25 a 29 años (47,839 habitantes), 20 a 24 años (47,036 habitantes) y 45 a 49 años (46,180 habitantes). Entre ellos se concentraron el 23% de la población total.



2.3.2 Población y Seguridad Social

Según el cuestionario ampliado del censo de población y vivienda 2020, en Coyoacán las opciones de atención de salud más utilizadas en el 2020 fueron el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con un aproximado de 205,000 derechohabientes. En comparación con Seguro Popular, tanto en centros de salud como hospitales, cuenta con 87,600 derechohabientes. Por otra parte, fueron reportadas 136,000 personas que prefieren acudir a un servicio de consulta médica en una farmacia (6).

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



2.3.3 Densidad de la población

Los estados más poblados de México son Estado de México con casi 17 millones de habitantes y Ciudad de México con 9.2 millones de habitantes. La densidad reportada por INEGI en el 2020 es de 64.3 habitantes por kilómetro cuadrado. Mostrando que en ciudades más pobladas hay de 253.9 a 6163.3 habitantes por kilómetro cuadrado (5).

La edad mediana ha pasado de 26-29 años en una década, por lo tanto, la población de niños y adolescentes en México ha disminuido, mientras se ha incrementado la proporción en adultos y adultos mayores.

2.3.4 Tasa de Natalidad

En el 2010 el promedio de nacidos vivos fué de 2.3 de mujeres mayores de doce años. Según datos reportados por el INEGI, en una década la natalidad disminuyó de 2,643,908 nacimientos en el 2010 a 1 629 211 nacimientos en el 2020 (11).

2.3.5 Tasa de Fecundidad

La tasa de fecundidad registrada en el año 2020 por el INEGI en México fue de 2.1 hijos por mujer, demostrando un descenso de ésta. La CDMX posee la menor tasa de fecundidad en el país (1.6 hijos por mujer). En comparación con el estado de Zacatecas, quien tiene la mayor tasa de fecundidad en México (2.5 hijos por mujer).

2.4 Indicadores Sociales

2.4.1 Educación

En 2020, los principales grados académicos de la población de Coyoacán fueron Licenciatura (175,000 personas o 34.4% del total), Preparatoria o Bachillerato General (111,000 personas o 21.8% del total) y Secundaria (91,200 personas o 17.9% del total).



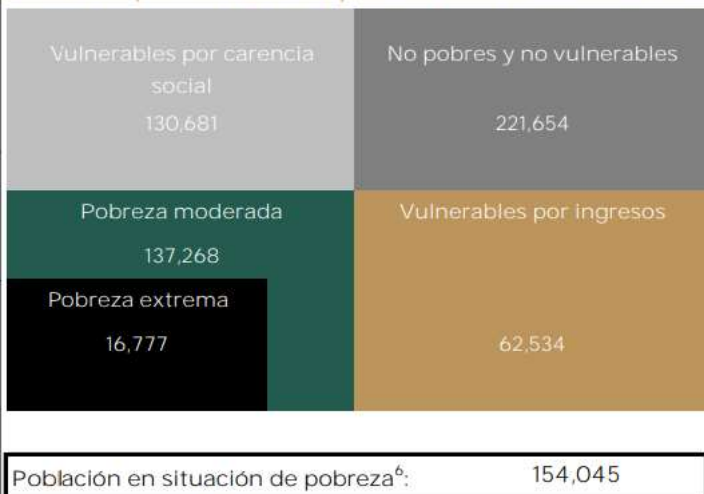
2.4.2 Grupos Vulnerables

En México el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social, desglosa los grupos vulnerables:

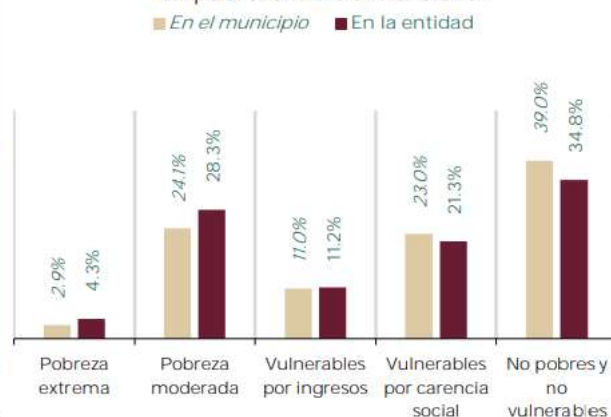
- Vulnerables por carencias sociales
- En pobreza
- Trabajadores informales
- Personas Desocupadas

En Coyoacán en el 2020 el 23% de la población era vulnerable por carencias sociales. El 24.1% de la población se encontraba en pobreza moderada (137,268 personas). Es decir 154,045 personas se encuentran en situación de pobreza (9).

Población por condición de pobreza multidimensional, 2020⁵



Porcentaje de la población por condición de pobreza multidimensional



2.4.3 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 fue 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 CDMX con 99.6%, el Estado de México con 99.6% y Aguascalientes 99.6% (3).

Respecto a las viviendas en Coyoacán, según la Dirección General de Planeación y Análisis (DGPA), de la Secretaría de Bienestar, la mayoría de las viviendas en esta delegación cuentan con calidad y espacios en la vivienda, aunque una gran parte de la población son viviendas con hacinamiento (3.7%).

III. Indicadores de seguimiento al derecho a la vivienda (Parte 1)				
Indicador de carencia	Población (miles)	%	Número de viviendas	%
Calidad y espacios en la vivienda ¹	17.2	3.0%		
En viviendas con pisos de tierra ²	0.3	0.0%	97	0.1%
En viviendas con techos de material endeble ³	1.2	0.2%	408	0.2%
En viviendas con muros de material endeble ⁴	1.2	0.2%	370	0.2%
En viviendas con hacinamiento ⁵	22.6	3.7%	4,242	2.3%

Por otra parte, la mayoría de las viviendas en Coyoacán cuentan con servicios básicos en la vivienda. Es importante mencionar que el 0.6% no cuentan con drenaje y el 0.2% de las viviendas no cuentan con acceso al agua potable (3).

III. Indicadores de seguimiento al derecho a la vivienda (Parte 2)				
Indicador de carencia	Población (miles)	%	Número de viviendas	%
Servicios básicos en la vivienda ¹	8.3	1.5%		
En viviendas sin acceso al agua ²	1.5	0.2%	482	0.3%
En viviendas sin drenaje ³	3.4	0.6%	938	0.5%
En viviendas sin electricidad ⁴	0.1	0.0%	68	0.0%
En viviendas sin chimenea cuando usan leña o carbón para cocinar ⁵	0.0	0.0%	0	0.0%

2.4.3.1 Organización familiar

En el 2020 INEGI reportó que en México 71% de los hogares son nucleares, es decir están conformados por papá, mamá e hijos o sólo mamá o papá con hijos. Por otra parte, 25% son familias ampliadas, es decir que son formados por un hogar de tipo nuclear más otros parientes como tías y/o tíos, primas (primos), entre otros.

2.4.4 Vías de Comunicación

Las vías de comunicación pueden describirse como aquellos lugares por donde se trasladan los medios de transporte. En Coyoacán 57.2% de la población dispone de automóvil, 7.59% de motocicleta y 19.3% disponen de bicicleta, según el cuestionario ampliado del censo de población y vivienda 2020. Según el INEGI el tiempo promedio de traslado del hogar al trabajo en esta delegación es de 40.3 minutos, 72.1% de la población tarda menos de una hora en el traslado, mientras que el 15.9% tarda más de una hora en llegar a su trabajo. El tiempo promedio de traslado del hogar al lugar de estudio fue 25.3 minutos, 92.1% de la población tarda menos de una hora en el traslado, mientras que 5.96% tarda más de una hora (5).



2.4.5 Medios de Comunicación

Según el INEGI 2020, en Coyoacán 82.6% de los habitantes tienen acceso a internet, mientras que un 69.9% de la población disponen de una computadora. Es importante mencionar que un 93.7% disponen de un teléfono celular (5).



2.4.6 Economía

En México la economía se rige por sectores como la manufactura, construcción, comercio, minería y agricultura. Respecto al 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. De estos establecimientos alrededor de 7,481,987 personas laboran en ellos, siendo el 47% mujeres y 53%

hombres. En la CDMX predomina el sector de la construcción, el comercio y la manufacturera, según datos del INEGI 2020 (5).

2.4.6.1 Población económicamente activa

En la CDMX se encuentran económicamente activas 58,085,314 personas. Con una tasa de participación de 59.6%, y un porcentaje de 28.3% que corresponde a la población activa en el sector informal. Según datos del INEGI actualizados en junio de 2022, el 55.2% de esta población activa informal tienen más de 15 años (5).

2.4.7 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 (12).

2.5 Daños a la salud

2.5.1 Mortalidad General

En el periodo registrado en el censo 2020 del INEGI, se registraron 1,086,743 personas de los cuales 59% fueron hombres y 41% mujeres. Realizando un análisis retrospectivo del periodo 2011 a 2020 el número de muertes aumentó con un poco más de 300, 000 defunciones (8).

2.5.1.1 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 fueron las siguientes:

Rango de edad	Causa de defunción
1 a 9 años	Accidentes, defectos de nacimiento y tumores malignos.
10 a 14 años	Accidentes, tumores malignos, lesiones autoinfligidas intencionalmente.
15 a 24 años	Agresiones como homicidios, accidentes, lesiones autoinfligidas intencionalmente y tumores malignos.
25 a 34 años	Homicidios, accidentes, COVID-19, tumores malignos.
35 a 44 años	COVID-19, homicidios, enfermedades cardíacas, tumores malignos y Diabetes Mellitus.
45 a 54 años	COVID-19, Diabetes Mellitus, enfermedades cardíacas, tumores malignos.
55 a 64 años	COVID-19, Diabetes Mellitus, enfermedades cardíacas y tumores malignos.
> 65 años	Enfermedades cardíacas, COVID-19, Diabetes Mellitus.

2.5.1.2 Tasa de Mortalidad

El INEGI reportó de enero a marzo de 2022 una tasa de defunción de 19.9, la cual resulta menor a la tasa de defunción durante el periodo 2021 (11).

En el Instituto Nacional de Pediatría, la tasa de mortalidad anual durante el 2021 -2022 fue de 0.41 (10). Siendo las principales causas de mortalidad hospitalaria las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.

Principales Causas de Mortalidad Hospitalaria			
Causas	2021	2022	Var
1 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	32	37	15.6
2 Tumores (Neoplasias)	33	23	-30.3
3 Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	23	21	-8.7
4 Enfermedades del sistema digestivo	4	12	200.0
5 Enfermedades del sistema circulatorio	11	10	-9.0
6 Todas las demás	48	47	-2.0
TOTAL	151	150	-0.7

2.5.2 Morbilidad

La principal causa de morbilidad en nuestro país en la edad adulta reportadas por el INEGI en el 2020 (10), son las infecciones respiratorias agudas.

Por otra parte, en el Instituto Nacional de Pediatría, las principales causas de morbilidad hospitalaria tanto del 2021 como en 2022, fueron las neoplasias, seguidas por las enfermedades del sistema respiratorio, las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.

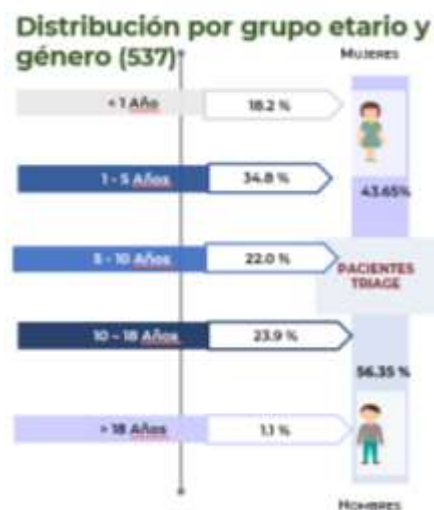
Principales Causas de Morbilidad Hospitalaria		
Causas	2021	2022
1 Tumores (Neoplasias)	1,562 (40.7%)	1,320 (32.4%)
2 Enfermedades del Sistema Respiratorio	625 (16.3%)	876 (21.5%)
3 Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas	872 (22.7%)	846 (20.7%)
4 Enfermedades del Sistema Digestivo	447 (11.6%)	544 (13.3%)
5 Traumatismos, emvenenamientos y algunas otras consecuencias de causas externas	328 (8.5%)	493 (12.1%)
TOTAL	3,834	4,079

2.5.3 Brotes Epidemiológicos

Durante la pandemia por COVID-19 de marzo a diciembre del 2020, el Instituto Nacional de Pediatría recibió un total de 2759 pacientes en el TRIAGE, de los cuales 43.65% eran mujeres y 56.35% hombres (10). De los cuales 187 se hospitalizaron con diagnóstico positivo a SARS-CoV-2 y nueve pacientes lamentablemente fallecieron. Recientemente en el 2022, se reportó sólo un fallecimiento por COVID-19.

Año	Pacientes TRIAGE	Ambulatorios	Hospitalizados		UTI COVID		Defunciones
			Negativos	Positivos	Intubados	No Intubados	
2020*	2759	1732	840	187	81 (43%)	36	9
2021	4437	3296	950	191	82 (43%)	31	11
2022	3540	2926	455	159	101 (64%)	15	1

* marzo a diciembre 2020



CAPÍTULO III: DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS

3. Recursos y Servicios de Salud

3.1 Infraestructura en Salud

La delegación Coyoacán cuenta con cuatro clínicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, la número 46, 21, 15 y 19, ubicadas en las colonias Parque Coyoacán, Parque San Andrés, dos en Prado Churubusco y en Villa Coyoacán respectivamente, además del Hospital de Zona No. 32 localizado en la colonia Parque Coyoacán. Cuatro clínicas del Instituto de Seguridad Social y de Servicios para Trabajadores del Estado como son la Clínica Dr. Chávez, Coyoacán, Churubusco y División del Norte, ubicadas en las colonias Alianza Popular Revolucionaria, La Concepción, Parque San Andrés y El Reloj respectivamente. Once instituciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, localizadas en las colonias Adolfo Ruiz Cortines (que proporciona consulta general), Ajusco (Cuenta con consultorio y dispensario), Atlántida, Carmen Serdán, Copilco el Alto, Popular Emiliano Zapata, Ampliación Huayamilpas, Santo Domingo, Pueblo de los Reyes, San Francisco Culhuacán (cuenta con un centro antirrábico) y en Santa Úrsula Coapa (contando con un consultorio dispensario). Así como el Instituto Nacional de Pediatría que cuenta con cobertura regional (11).

3.2 Infraestructura en el Instituto Nacional de Pediatría

En el 2022 el INP contaba con 243 camas censables habilitadas. Sin embargo, durante ese año contó con 127,484 consultas externas y 5,310 cirugías.

Variable Hospitalaria	2019	2020	2021	2022	% de funcionamiento comparado con el 2019
Camas Censables Habilitadas	251	220	235	243	96.8%
Egresos	5,760	5,057	5,852	6,258	108.6%
Cirugías	5,070	3,940	5,338	5,310	104.7%
Promedio días estancia	10.94	11.05	10.27	10.38	94.9%
Autopsias	29	6	2	14	48.3%
Exámenes de Laboratorio	1,033,271	831,095	973,548	941,678	91.1%
Total de Consulta Externa	146,310	85,323	119,559	127,484	87.0%
Terapias de Rehabilitación	38,138	17,911	20,806	31,420	82.4%
Valoraciones en Urgencias	38,864	23,714	29,172	38,096	103.3%
Trasplantes	45	24	57	62	137.8%
Quimioterapias	8,628	9,242	10,317	8,778	101.7%

CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

4.1 En relación con su formación como persona

Durante este año de servicio social, he aprendido la importancia de la puntualidad y de la disciplina, a estar concentrada para evitar errores, a tener paciencia y perseverancia. Honestamente ha sido un año en el que sentí el tiempo pasar muy rápido, pero considero que he crecido mucho. Tuve la fortuna de conocer y convivir con investigadores que disfrutan mucho lo que hacen, que enseñan y comparten su experiencia con sencillez, que aportan con sus investigaciones a la salud de los niños. De ellos también he aprendido el compromiso con los pacientes, lo mucho que puedes ayudar con tu conocimiento, para conocer un diagnóstico y orientar a padres y otros médicos sobre su manejo, logrando una mejoría. De igual manera, he aprendido a tocar puertas, buscar oportunidades, a confiar en mí, en mis ideas y capacidades, pero principalmente a escuchar otras ideas u opiniones de aquellos que tienen más experiencia, para así, trabajar en equipo para un bien común.

4.2 En relación con su formación profesional

Realizar el servicio social en el Instituto Nacional de Pediatría me ha permitido conocer patologías que antes desconocía, la importancia de una adecuada historia clínica y de buscar orientación en caso de no identificar la causa o manejo de un paciente. De igual manera pude adentrarme a la investigación, que en lo personal siempre me ha gustado. Durante este año tuve la oportunidad de vivir de cerca lo importante que es la investigación para la formación médica. Así como lo indispensable que es la difusión de la misma, pues al compartir estos conocimientos, médicos del primer nivel de atención podrían identificar y sospechar sobre ciertas patologías, para referirse al tercer nivel de atención, logrando una prevención oportuna.

Estar en la unidad de investigación en inmunodeficiencias me hizo darme cuenta de lo mucho que disfruto la inmunología, pues es una especialidad en la que se integran la práctica clínica pero también el laboratorio, el cual permite entender mejor las fisiopatologías, pruebas diagnósticas y tratamientos. El manejo y cuidado interdisciplinario de los pacientes es de suma importancia para una mejoría total, por lo tanto, el trabajo en equipo es algo indispensable.

4.3 En relación con su aportación a la comunidad

La investigación médica es indispensable para prevenir complicaciones y conocer mejor las patologías, todo con el fin de ofrecer al paciente un mejor abordaje, manejo o tratamiento, que contribuya a su calidad vida y la de su familia.

4.4 En relación con su institución educativa

Agradezco mucho a mi universidad, la Universidad Autónoma Metropolitana y a mis profesores que desde tempranos inicios y durante toda la carrera nos inculcaron la investigación. Ha sido un factor muy importante que considero me ha enseñado a cuestionarme sucesos y buscar una respuesta de los mismos. Integrar el conocimiento teórico y práctico en beneficio de la sociedad. La oportunidad de rotar en instituciones de tan alta calidad como el Instituto Nacional de Pediatría, nos ayuda como estudiantes a conocer y aspirar algún día formar parte de ellas; transmitir los conocimientos que hemos adquirido a lo largo de nuestra formación y ponerlos en práctica.

De corazón, muchas gracias por formar parte de mi desarrollo profesional y personal.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Pediatría. Libro de los 50 años del Instituto Nacional de Pediatría. Disponible en: www.pediatría.gob.mx
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Compendio de Información Geográfica Delegacional de los Estados Unidos Mexicanos Coyoacán, Distrito Federal clave geoestadística 09003. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/app/mexicocifras/datos_geograficos/09/09003.pdf
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Cuestionario Ampliado del Censo de Población y Vivienda 2020, aplicando la Metodología para la Medición Multidimensional de la Pobreza 2020 de CONEVAL.
4. Informe anual sobre la situación de pobreza y rezago social 2022. Unidad de Planeación y Evaluación de Programas para el Desarrollo en Coyoacán. Ciudad de México.
5. Data México. Gobierno de México. Coyoacán. Disponible en: <https://www.economia.gob.mx/datamexico/es/profile/geo/coyoacan?housingConnectivity=technologyAccess&populationType=totalPopulation&redirect=true&healthSubcategories=bedIn>
6. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/ccpv/2020/#Microdatos>
7. Actualización de la disponibilidad media anual de agua en el acuífero Zona Metropolitana de la Ciudad de México (0901), Distrito Federal. 2015.
8. Atlas de la Salud 2002. Instituto Nacional de Salud Pública.
9. Decreto que contiene el programa delegacional de desarrollo urbano para la delegación Coyoacán del Distrito Federal.
10. Informes anuales de Junta de Gobierno INP 2020- 2022. Disponible en: www.pediatría.gob.mx
11. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Programa Delegacional de Desarrollo Urbano de Coyoacán.2020.
12. Global Covenant of Mayors for Climate & Energy. EU Covenant city data accessed on September 24, 2017.