

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**



---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
**CHIHUAHUA**

**“PROBABILIDAD DE PADECER ERROR INNATO DE LA INMUNIDAD EN LA  
POBLACIÓN CON CONSANGUINIDAD FAMILIAR EN PACIENTES ATENDIDOS EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA EN EL PERIODO  
DE LOS AÑOS 2019 A 2024”**

POR:

**IVÁN HERNÁNDEZ RASCÓN**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

MARZO 2025



**Universidad Autónoma de Chihuahua**  
**Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas**  
**Secretaría de Investigación y Posgrado.**



La tesis **“Probabilidad de padecer error innato de la inmunidad en la población con consanguinidad familiar en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo de los años 2019 a 2024”** que presenta El Dr. Iván Hernández Rascón, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Pediatría Médica ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY  
Secretario de Investigación y Posgrado  
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas  
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR. HECTOR JOSE VILLANUEVA CLIFT  
Jefe de Enseñanza  
Hospital Infantil de Chihuahua

DR. VÍCTOR MANUEL CARRILLO RODRÍGUEZ  
Profesor Titular de la Especialidad de  
Pediatría Médica  
Hospital Infantil de Chihuahua

DRA. LUISA BERENISE GÁMEZ GONZÁLEZ  
Directora de Tesis  
Hospital Infantil de Chihuahua

DR. MARTÍN CISNEROS CASTOLO  
Asesor  
Hospital Infantil de Chihuahua

DR. FEDERICO JOSE SARACHO WEBER  
Asesor  
Hospital Infantil de Chihuahua

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

## RESUMEN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) son un grupo hetero de más de 500 enfermedades congénitas que afectan el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico. La prevalencia se estima entre 1-5 de cada 1000 personas. El hospital infantil de chihuahua cuenta con una gran diversidad de población. Ejemplos como la rarámuri o menonita, presentan una mayor incidencia de enfermedades graves, como los errores innatos de la inmunidad. Se ha identificado además en ellos el antecedente de consanguinidad familiar ¿Qué relación existe entre la consanguinidad familiar y la presencia de errores innatos de la inmunidad? Nuestro objetivo fue determinar la probabilidad de padecer errores innatos de la inmunidad en pacientes con antecedente de consanguinidad familiar. Se realizó un estudio observacional de cohorte y longitudinal en la población de pacientes de 0 a 15 años de edad atendidos del 2019 al 2025, se analizaron dos grupos: pacientes con diagnóstico confirmado de EII y un grupo control sin diagnóstico. se encontró que el 27.7% de los pacientes con EII presentaban consanguinidad familiar. El análisis estadístico reveló que los pacientes con consanguinidad tenían un riesgo 1.65 veces mayor de desarrollar un EII en comparación con aquellos sin este antecedente, con lo puede concluir que la consanguinidad aumenta la carga de mutaciones recesivas, que incrementa la predisposición a errores innatos de la inmunidad. se resalta la importancia de una evaluación exhaustiva en niños con infecciones graves recurrentes, considerando la endogamia como factor de riesgo relevante.

Palabras clave: **Endogamia, Inmunodeficiencias primarias, Poblaciones indígenas, Grupos étnicos.**

## ABSTRACT

Innate Immune Errors (IIE) are a heterogeneous group of over 500 congenital diseases that affect the development and functioning of the immune system. The prevalence is estimated to be between 1-5 per 1000 people. The Children's Hospital of Chihuahua serves a highly diverse population. Examples such as the Rarámuri or Mennonite populations show a higher incidence of severe diseases, including innate immune errors. A history of consanguinity has also been identified in these populations. What is the relationship between familial consanguinity and the presence of innate immune errors? Our objective was to determine the probability of suffering from Innate Immune Errors in patients with a history of familial consanguinity. An observational, cohort, and longitudinal study was conducted with a population of patients aged 0 to 15 years treated from 2019 to 2025. Two groups were analyzed: patients with a confirmed diagnosis of IIE and a control group without this diagnosis. It was found that 27.7% of patients with IIE had a history of consanguinity. Statistical analysis revealed that patients with consanguinity had a 1.65 times higher risk of developing IIE compared to those without this history. It can be concluded that consanguinity increases the burden of recessive mutations, which increases susceptibility to innate immune errors. The importance of a thorough evaluation in children with recurrent severe infections is emphasized, considering endogamy as a relevant risk factor.

keywords: **inbreeding, primary immunodeficiencies, indigenous populations, ethnic groups**



SECRETARÍA  
DE SALUD



HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA  
APROBACIÓN DE RESULTADOS DE TESIS

CHIHUAHUA, CHIH., 12 MARZO 2025

Por medio de la presente se tiene a bien informar que se aprobaron los resultados de la Tesis:

**“Probabilidad de padecer error innato de la inmunidad en la población con consanguinidad familiar en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo de los años 2019 a 2024”**

Que presenta él C.

**Iván Hernández Rascón**

Médico Residente de la Especialidad en Pediatría Médica

Atentamente

**Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez**  
Prof. Titular de la Especialidad de Pediatría Médica



## Índice

<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	1
<b>MARCO CONCEPTUAL</b> .....	10
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	17
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	18
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	18
<b>HIPOTESIS</b> .....	18
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	18
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	19
<b>Criterios de elección para pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad</b> .....	19
<b>Criterios de selección para grupo control de pacientes sin errores innatos de la inmunidad</b> .....	20
<b>Información a recabar</b> .....	20
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b> .....	21
<b>SELECCIÓN DE LA MUESTRA</b> .....	21
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b> .....	22
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b> .....	22
<b>TERCERAS VARIABLES</b> .....	23
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	24
<b>RECURSOS</b> .....	24
<b>CONSIDERACIONES ETICAS</b> .....	24
<b>METODOLOGÍA OPERACIONAL</b> .....	25
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	26
<b>RESULTADOS</b> .....	27
<b>DISCUSIÓN</b> .....	35
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	37
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	38
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	41
<b>ANEXOS</b> .....	46

## MARCO TEÓRICO

Los Errores innatos de la inmunidad, también conocidos como inmunodeficiencias primarias, son un grupo heterogéneo de más de 500 enfermedades congénitas que afectan el desarrollo y funcionamiento del sistema inmunológico. Estas enfermedades resultan generalmente de defectos mono-genéticos, que alteran la capacidad del sistema inmunológico para defender el cuerpo contra infecciones y enfermedades. Los Errores innatos de la inmunidad pueden variar ampliamente en severidad y su presentación clínica es muy variable, estas pueden ser desde infecciones leves y recurrentes hasta enfermedades graves y potencialmente mortales

La última actualización del comité de expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología, en el 2022, ha organizado Los Errores innatos de la inmunidad en nueve grupos, según la parte específica del sistema inmunológico que resulta afectada. [14,19,5,8]

**inmunodeficiencias que afectan la inmunidad celular y humoral (categoría 1):** se caracterizan por afectar la respuesta inmune adaptativa y la humoral. Esta primera categoría se subdivide en 2 grupos: inmunodeficiencia combinada severa (SCID) un trastorno que afecta a la población de células T provocando linfopenia, e inmunodeficiencia combinada (CIDs) sin características asociadas o sindrómicas que generalmente son menos profundas que la SCID

**SCID es definida por linfopenia de células T CD3 (células T CD3+ <300/microL):** Las células T son esenciales en el sistema inmunológico celular, desempeñando un papel crucial en la defensa contra infecciones virales y fúngicas. Pueden experimentar defectos combinados que involucran tanto a células T como a células B/anticuerpos al afectarse la población de Linfocitos T helper afecta por consecuencia la respuesta de las células B para

generar anticuerpos generen anticuerpos (células B positivas), o también debiendo a debido a defectos en las propias células B (células B negativas).

Los pacientes con deficiencias en las células T pueden sufrir infecciones virales, fúngicas y bacterianas, incluyendo infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y enfermedades causadas por vacunas vivas como el sarampión, paperas, rubéola (MMR) y varicela.

El caso más severo de CID relacionado con las células T es la SCID. Los individuos afectados por esta condición nacen con una cantidad muy reducida de células T. A pesar de que muchos pacientes con SCID poseen células B, no pueden producir anticuerpos debido a la falta de asistencia de las células T

Estos pacientes suelen presentar infecciones potencialmente mortales en los primeros meses de vida. Sin un tratamiento curativo, como el trasplante de células hematopoyéticas o la terapia génica, suelen fallecer por infecciones graves antes del primer año de vida. Las CID se diferencian de la SCID porque, por lo general, no son mortales en el primer año de vida y presentan un mayor número y función de células T. En muchos estados de EE.UU. y en varios otros países, se realizan pruebas de detección de células T en recién nacidos para identificar niveles extremadamente bajos de células T. [16,5]

CID sin características asociadas o sindrómicas que generalmente son menos profundas que las SCID: El segundo subgrupo, las CIDs, son alteraciones más específicas y puntuales de las células T que afectan secundariamente a las células B con afectación de las vías de señalización celular internas de los linfocitos. Distintivamente estos trastornos pueden presentarse con números normales o ligeramente disminuidos de células T.

Se recomienda dentro del abordaje para realizar la detección inicial realizar citometría de flujo para tipificar las diferentes subpoblaciones de células T (CD3, CD4 y CD8) además de la evaluación de la función de las mismas por medio de pruebas de proliferación de mitógenos.

Además de esto otras características son niveles de IgE elevados con eosinofilia y disminución de los niveles de IgM, además de disminución a lo largo del tiempo de los niveles de células T. Clínicamente se manifiestan con infecciones de repetición siendo la neumonía la más común de estas

### **Inmunodeficiencias combinadas con características asociadas o sindrómicas (categoría 2):**

En esta categoría se incluyen 9 subgrupos los cuales son síndromes genéticos con características clínicas específicas con respectivos defectos inmunológicos caracterizados [14,19]:

- Trombocitopenia congénita: se caracteriza por ser una CIDs con trombocitopenia como característica clave de la misma. Ejemplos de esta son el **síndrome de Wiskott-aldrich** y la **deficiencia de la WAS**.
- Defectos en la reparación del ADN que no son formas de SCID dentro de la categoría I: Estos defectos pueden causar anomalías en las células T y B. Además de presentar un fenotipo de CID, muchas de estas condiciones se caracterizan por otras manifestaciones clínicas como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), dismorfismos faciales y aumento de la radiosensibilidad. Ejemplos de esta son **síndrome de ataxia-telangiectasia, síndrome de Bloom y el síndrome de rotura de Nijmegen**

- Defectos tímicos con anomalías congénitas adicionales: se refiere al desarrollo deficiente del timo y por consecuencia provocando una CIDs. Un ejemplo notorio de esto es el **síndrome de DiGeorge** y el **síndrome de CHARGE**
- Desplacías inmuno-óseas: es la asociación de CIDs con anomalías esqueléticas. Un ejemplo de estas es **Hipoplasia-cartílago-pelo** y **displasia inmuno-ósea de Schimke**
- Síndrome de hiper-IgE: se caracterizan por presentar CID e IgE elevada. Ejemplos de esta son la deficiencia del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) 3, conocida como **síndrome de hiper-IgE autosómico dominante** y el **síndrome de Netherton**
- **Defectos del metabolismo de la vitamina B12 y del folato:** los defectos congénitos en el metabolismo de la B12 y del folato pueden provocar una CID que responde a los suplementos nutricionales.
- **Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia:** estos trastornos se caracterizan por CID y displasia ectodérmica
- **CID debido a defectos en los canales de calcio:** la activación de los linfocitos después de la estimulación antigénica está mediada por la entrada de calcio en la célula a través de canales de  $Ca^{2+}$  activados por liberación de  $Ca^{2+}$  (CRAC). La activación defectuosa de los canales CRAC da como resultado una activación alterada de los linfocitos y un fenotipo CID.
- **Deficiencia de purina nucleósido fosforilasa**
- **Deficiencia de STAT5b**

### **Deficiencias principalmente de anticuerpos (Categoría III):**

Este es el tipo más común de inmunodeficiencias. Afecta la función de las células B responsables de la producción de inmunoglobulinas G (IgG), A (IgA) y M (IgM). Estas células son esenciales para la respuesta inmune innata y la memoria de la respuesta adaptativa. Los pacientes con deficiencia de anticuerpos suelen tener infecciones bacterianas recurrentes en las vías respiratorias superiores e inferiores, como infecciones de oído, sinusitis y neumonía, causadas por bacterias encapsuladas. En casos graves, pueden sufrir infecciones bacterianas invasivas como sepsis, meningitis y osteomielitis. [14,17,19]

Se clasifica en cuatro subgrupos:

- Agammaglobulinemia con una reducción drástica o ausencia de células B. Un ejemplo es la **agammaglobulinemia autosómica recesiva ligada al cromosoma X**.
- **Fenotipo de inmunodeficiencia común variable (CVID):** caracterizado por una reducción severa en al menos dos isotipos de inmunoglobulina sérica o por un bajo número de células B, sin defectos genéticos específicos o con defectos de un solo gen.
- Reducción grave de IgG e IgA séricas con IgM normal o elevada, **hiper-IgM:** estos síndromes se caracterizan por niveles muy altos de IgM y una disminución significativa de otros subtipos.
- Deficiencias de isotipo, cadena ligera o funcionales con números generalmente normales de células B: incluye defectos con deficiencias específicas en los niveles de inmunoglobulinas o una respuesta alterada de anticuerpos específicos.

La detección inicial de una sospecha de deficiencia de anticuerpos debe incluir la medición de inmunoglobulinas cuantitativas (IgG, IgA e IgM) y los títulos de vacunas como tétanos, difteria y neumococo.

**Enfermedades de desregulación inmune (categoría 4):** esta categoría de inmunodeficiencias se caracteriza por defectos en la auto tolerancia que resultan en enfermedades autoinmunes con o sin infecciones recurrentes. [18,19]

Exponentes más representativos de la categoría 4 son: Síndromes de linfocitosis hemofagocítica familiar, Defectos de las células T reguladoras, Autoinmunidad con o sin linfoproliferación, Desregulación inmune con colitis, Síndrome linfoproliferativo autoinmune, Susceptibilidad al virus de EpsteinBarr (VEB)

Esta categoría suele ser la más difícil de definir clínicamente y de diagnosticar sin una secuenciación extensa, ya que existe una superposición fenotípica significativa entre diferentes causas genéticas, evolución de las características a lo largo del tiempo y heterogeneidad fenotípica,

Defectos congénitos del número, función o ambos de los fagocitos (categoría 5): se refiere a defectos congénitos de las células fagocíticas. Se subdivide en varias subcategorías [14,19]:

- Neutropenia congénita: se caracteriza por padecer neutropenia e infecciones graves, pero no tienen otras características sindrómicas. ejemplos de esta incluyen deficiencia de elastasa, deficiencia de proteína X1 asociada a HCLS1 (HAX1), neutropenia ligada al cromosoma X.
- Defectos en la movilidad: similar a la subcategoría previa, los pacientes se presentan con neutropenia severa e infecciones congénitas graves, pero a esto se suma características sindrómicas propias de cada enfermedad como alteraciones

anatómicas, retrasos en el desarrollo y más alteraciones no relacionadas con la función inmunológica, ejemplos incluyen deficiencia de adhesión de leucocitos, síndrome de Shwachman Diamond y fibrosis quística.

- Defectos del estallido respiratorio: como su nombre lo dice afecta al mecanismo del estallido oxidativo de los neutrófilos, reduciendo su función. Ejemplos son la enfermedad granulomatosa crónica y la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) de clase I.
- Otros defectos no linfoides: se caracteriza por una función fagocítica deficiente, pero conservando la explosión oxidativa de neutrófilos normal. Los ejemplos incluyen la deficiencia de la proteína de unión a GATA 2 (GATA2) y la proteinosis alveolar pulmonar.

Defectos en la inmunidad intrínseca e innata (categoría 6): son los defectos que involucran a la defensa innata del cuerpo. La cual se engloba en 9 subgrupos [14,19]:

- Susceptibilidad mendeliana a enfermedad por micobacterias
- Epidermodisplasia verruciforme
- Predisposición a una infección viral grave
- Encefalitis por herpes simple
- Predisposición a enfermedad fúngicas invasivas
- Predisposición a la candidiasis mucocutánea
- Deficiencia de la vía de señalización de TLR
- Otras inmunodeficiencias primarias relacionados con tejidos no hematopoyéticos
- Otros IEI relacionados con los leucocitos

Trastornos autoinflamatorios (categoría 7): se manifiestan al ocurrir una sobre activación de vías inflamatorias innatas que resultan en una liberación excesiva de citoquinas proinflamatorias que causan fiebre recurrente y daño tisular. Esta se compone por 3 subgrupos [19,14]

- Interferonopatías tipo 1: este subconjunto de afecciones tiene un patrón inflamatorio relacionado con la producción de interferón. Suelen estar relacionadas con alteraciones neurológicas
- Defectos que afectan el inflamasoma : esta categoría se caracteriza por la expresión desregulada de citocinas proinflamatorias clásicas como la secreción de TNF, IL18 e IL1beta. Suelen sufrir episodios recurrentes de fiebre, artritis, artralgia, erupciones cutáneas y dolor abdominal. Uno de los ejemplos más comunes de esta categoría es el síndrome de fiebre mediterránea familiar
- condiciones no relacionadas con el inflamasoma: estas afecciones no afectan directamente la función del inflamasoma. Tienen presentaciones clínicas variadas y la fiebre es una manifestación menos común que en las afecciones clásicas mediadas por inflamasomas. La erupción es más común en este grupo y la psoriasis es una asociación común pero no universal.

Deficiencia del sistema del complemento (categoría 8): Las deficiencias tempranas de los componentes clásicos del complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3) se presentan con lupus eritematoso sistémico (LES) y se presenta como susceptibilidad a infecciones por bacterias encapsuladas. [14,19]

Las deficiencias terminales de los componentes del complemento clásico (C5, C6, C7, C8, C9) se presentan con una susceptibilidad única a la meningitis recurrente por especies de *neisserias*

De manera similar a la deficiencia terminal del complemento, los defectos de la vía alternativa del complemento debidos a la apropiadodina o al factor D se presentan con meningitis recurrente. Una deficiencia de factor H y factor I (ambas proteínas reguladoras del complemento) puede causar un fenotipo de síndrome urémico hemolítico atípico recurrente o susceptibilidad a *neisseria*, dependiendo de la mutación

Insuficiencia de la médula ósea (categoría 9): engloban varias enfermedades en las cuales uno o más elementos de la hematopoyesis se ven afectados. Se manifiestan de varias maneras, aunque de manera común inicia con anemia macrocítica. Entre estos se incluyen:

- Anemia de fanconi: se asocia a diferentes malformaciones congénitas. La insuficiencia medular se suele manifestar en promedio a los 7 años de edad y casi siempre se desarrolla en su totalidad a los 40 años. Se suele asociar a leucemia mieloide aguda y a tumores sólidos
- Disqueratosis congénita, mielodisplasia, mantenimiento defectuoso de los telómeros: además de manifestarse como insuficiencia de la medula ósea, se manifiesta con distrofia ungueal, cabello escaso, pigmentación anormal de la piel, fibrosis pulmonar y enteropatía.
- Síndromes de insuficiencia de la médula ósea (BMFS): incluye la deficiencia de partículas de reconocimiento de señales de 72 kD, que se asocia con insuficiencia de la médula ósea y sordera nerviosa congénita, así como el síndrome de insuficiencia de la médula ósea 5 caracterizada por hipoplasia eritroide grave que requiere transfusiones, deficiencia de células B, crecimiento deficiente, microcefalia, retraso en el desarrollo y convulsiones.
- Otros: estos trastornos incluyen mielodisplasia, infección, restricción del crecimiento, hipoplasia suprarrenal, fenotipos genitales.

**Fenocopias de errores congénitos de inmunidad (categoría 10):** se incluyen en ella trastornos que imitan los errores innatos de la inmunidad como mutaciones somáticas o con

autoanticuerpos. Ejemplos de esta son ALPS debido a variantes patogénicas somáticas en el receptor de muerte de la superficie celular Fas síndromes periódicos asociados a la criopirina, Síndrome hipereosinofílico, Infección grave por SARSCoV2 debido a autoanticuerpos contra interferones tipo 1, Candidiasis mucocutánea crónica debida a autoanticuerpos contra IL17 y/o IL22, Infecciones cutáneas estafilocócicas recurrentes debidas a autoanticuerpos contra IL6, entre otras [14,19]

## **Epidemiología**

La prevalencia de los errores innatos de la inmunidad varía significativamente a nivel mundial y entre diferentes poblaciones.

Engloban más de 400 trastornos hereditarios que, generalmente a causa de mutaciones en un solo gen, provocan un deterioro específico en el desarrollo y funcionamiento normal del sistema inmune. La prevalencia de estas condiciones se estima entre 1 de cada 1000 a 5 de cada 1000 personas, y la presentación clínica de los Errores Innatos de la Inmunidad (EII) puede ser muy diversa.

Sin embargo, la prevalencia puede ser mayor en comunidades con alta consanguinidad debido al aumento de la probabilidad de heredar mutaciones genéticas recesivas.

## **MARCO CONCEPTUAL**

### **Endogamia y consanguinidad**

Definiciones:

En su artículo de revisión Torres-Hernández et al. sobre La endogamia como causa de consanguinidad y su asociación con anomalías congénitas se refiere a 3 conceptos básicos para comenzar.[15]

La endogamia se define como el cruce entre individuos de una raza, comunidad o población genéticamente aislada", y desde un punto de vista técnico, se refiere a la condición

homocigota de genes en un locus cromosómico específico. Esto está asociado a un mayor riesgo de enfermedades genéticas con herencia recesiva. Existen dos principales fuentes de endogamia: la primera proviene de los aislados genéticos, presentes en poblaciones pequeñas que experimentan una fuerte deriva génica, lo que conduce a una homogeneización genética y limita las opciones de relaciones entre individuos. La segunda fuente está relacionada con la tradición cultural de ciertos grupos étnicos, donde se prefieren matrimonios entre miembros de una misma familia, creando grupos genéticamente diferenciados dentro de las comunidades. En ambas situaciones, se incrementa el número de loci genéticos en homocigosis.

En la práctica clínica, el término consanguinidad se utiliza frecuentemente para referirse a las uniones entre individuos que comparten al menos un antepasado en común, y puede derivar de la endogamia. Dado que las personas dentro de una misma comunidad tienden a compartir al menos un ancestro común en su historia familiar, en genética médica el término "consanguinidad" se limita a las uniones entre parientes de hasta quinto grado, como los primos segundos, o más cercanos [15]

Por último, se habla del efecto fundador describe el fenómeno en el que un pequeño grupo de individuos migra desde una población más grande para asentarse en un nuevo entorno, llevando solo una fracción de la información genética de la población original. Al ser un subconjunto, la nueva población presenta una menor variabilidad genética. Como consecuencia, ciertos fenotipos o genes, algunos con posibles efectos patológicos (como la presencia o ausencia de ciertas enfermedades), pueden volverse más prevalentes o estar menos presentes en esta nueva población. En nuestro caso este efecto se ve reflejado en nuestro estado de Chihuahua donde se encuentran asentados varias comunidades ya sea indígenas, principalmente rarámuris, y no indígenas como el grupo menonita, incluso entre

primos segundo existe hasta un 3.1% de correlación entre genes, resaltando el riesgo que existe al aumentar las probabilidades de proveer 2 copias de genes recesivos a la descendencia entre 2 personas y aumentando así la probabilidad de padecer enfermedades de origen genético [15]

### **Endogamia y consanguinidad como factor de riesgo para desarrollar errores innatos en la inmunidad**

En nuestra comunidad no se han desarrollado estudios a larga escala, ya sea México o en el estado de Chihuahua, para determinar un porcentaje el cual oriente a la probabilidad de padecer error innato de la inmunidad en la población con consanguinidad familiar. Pese a esto en otros países si se ha estudiado más esta asociación.

Pese a esto en ciertas comunidades en el estado de Chihuahua de nuestro país se ha documentado niveles elevados de consanguinidad por tratarse de comunidades cerradas, ejemplo de ello es la comunidad menonita. En su trabajo “Los mismos pero diferentes”: menonitas en Chihuahua por García [3] se habla ampliamente de esta comunidad y sus factores culturales. sobre la mezcla de sangres y su significancia para los abuelos y líderes de la Colonia, donde los matrimonios mixtos representaban (y aún representan) una amenaza para el orden social, político y económico de la comunidad. Por ejemplo, en cuestiones de herencia, el matrimonio endógeno y homogámico aseguraba, entre otras cosas, que la tierra o el capital quedaran en manos de otro menonita (varón). La prohibición de vender tierras a personas ajenas a la comunidad refleja el estrecho vínculo entre parentesco y propiedad entre los menonitas. Dado que entre ellos tanto hijos como hijas heredan por igual, si una mujer menonita se casa con un hombre no menonita, la continuidad en la transmisión de la herencia puede verse comprometida.

A nivel mundial se habla en el trabajo de Torres-Hernández et al. [15] La endogamia como causa de consanguinidad y su asociación con anomalías congénitas sobre que Aproximadamente el 10% de la población mundial tiene origen consanguíneo. La prevalencia de la consanguinidad varía según factores culturales, legales y religiosos, con tasas que van del 20% al 50% en regiones como el Medio Oriente y el norte de África. En el sur de Europa, América del Sur y Japón, las tasas son más bajas, entre el 1% y el 5%, mientras que, en Europa Occidental, América del Norte y Oceanía, es menor al 1%. Además, se han reportado niveles elevados de consanguinidad en comunidades cerradas, como los amish en Estados Unidos y los samaritanos en Jordania e Israel.

De los primeros trabajos reportados por parte de Al-Herz [1] et al, reportan en su país de origen Kuwait en el 2008 un estudio de 76 pacientes con errores innatos de la inmunidad registrados en el Registro Nacional de Inmunodeficiencia Primaria de Kuwait entre 2004 y 2006. El 98% de los pacientes se presentó en la infancia. La prevalencia de estos trastornos en niños fue de 11.98 por cada 100,000 con una incidencia de 10.06 por cada 100,000 niños. La distribución de los pacientes según las categorías de inmunodeficiencia primaria fue la siguiente: inmunodeficiencias combinadas de células T y B (21%), inmunodeficiencias predominantemente de anticuerpos (30%), otras inmunodeficiencias bien definidas (30%), enfermedades de disfunción inmunológica (7%), defectos congénitos en número o función de fagocitos (8%), y deficiencias del complemento (4%). La tasa de consanguinidad entre los pacientes registrados fue del 77%. Los pacientes presentaron una amplia gama de características clínicas que afectaron diferentes sistemas del cuerpo. Los trastornos de inmunodeficiencia primaria son frecuentes en Kuwait y tienen un impacto significativo en su sistema de salud.

Al-Mousa & Al-Saud en 2017 ya se hablaba en su trabajo Inmunodeficiencias primarias en poblaciones altamente consanguíneas de Medio Oriente y África del Norte [2]:

“epidemiología, diagnóstico y cuidado”, que el 20% de la población mundial vive en países donde los matrimonios consanguíneos son comunes entre su comunidad. Específicamente en este estudio se habla del Medio Oriente y África del Norte, donde esta práctica es habitual debido a varios factores socioculturales. La tasa global de consanguinidad es del 1-9%, mientras que en la región del Medio Oriente y África del Norte varía entre el 20-56%. La población con errores innatos de la inmunidad de esta región presenta una mayor tasa de consanguinidad en comparación con la población general, y la herencia autosómica recesiva predomina en estos casos. El fenotipo más común del SCID (inmunodeficiencia combinada grave) T-B-NK+ está presente en el 90%, 87% y 50% de los pacientes con SCID en Arabia Saudita, Kuwait y Egipto, respectivamente.

Un historial familiar indicativo de errores innatos de la inmunidad es frecuente entre los pacientes de la región del Medio Oriente y África del Norte, como se ha registrado en varios registros, con tasas del 30%, 44%, 48%, 61% y 80% en Túnez, Omán, Irán, Arabia Saudita y Egipto, respectivamente. Además, un número significativo de estas enfermedades autosómicas recesivas fueron descritas por primera vez en pacientes de la región Medio Oriente y África del Norte

En su trabajo Consanguinidad en los Trastornos de Inmunodeficiencia Primaria; Informe del Registro Iraní de Inmunodeficiencia Primaria Rezaei et al habla que el promedio de matrimonios consanguíneos entre los pacientes con inmunodeficiencia primaria en 6 de sus principales provincias fue del 65.6%, comparado con la tasa nacional de Irán 38.6%. Las tasas de consanguinidad fueron más altas en las inmunodeficiencias celulares (77.8%), combinadas (75.8%) y en los defectos de la función fagocítica (72.5%), mientras que fueron más bajas en otras inmunodeficiencias (58.6%), en las deficiencias predominantemente de anticuerpos (54.1%) y en las deficiencias del complemento (50%). Además, todos los pacientes con inmunodeficiencias asociadas a otras enfermedades tenían padres

consanguíneos. Estas uniones consanguíneas fueron más comunes en los padres de pacientes con síndromes como Chediak-Higashi, inmunodeficiencias combinadas graves, deficiencia primaria de CD4, ataxia-telangiectasia, deficiencia selectiva de IgG, enfermedad granulomatosa crónica y el síndrome de Schwachman. Al final se concluye que es fundamental concientizar a la población sobre los riesgos de la consanguinidad, especialmente en regiones donde es más frecuente, en estos casos, podría recomendarse realizar exámenes antes del matrimonio para prevenir enfermedades genéticas, particularmente en comunidades con altos índices de matrimonios entre parientes.[11]

También en su publicación Características Clínicas que Identifican a los Niños con Enfermedades de Inmunodeficiencia Primaria Subbarayan et al identificó que un historial familiar positivo a consanguinidad es el principal indicador de advertencia para detectar inmunodeficiencia primaria (PID). Además de formar a los pediatras en hospitales, es crucial que las familias de niños con PID reciban asesoramiento genético y comprendan la importancia de examinar a los futuros hijos inmediatamente después de su nacimiento para prevenir complicaciones de salud innecesarias. En las PID de herencia autosómica recesiva, la consanguinidad entre los padres juega un papel importante. En regiones con altas tasas de consanguinidad, como en el norte y el África subsahariana, Medio Oriente, y partes de Asia, es probable que haya una mayor prevalencia de PID. Por ejemplo, en países como Egipto, Kuwait e Irán, donde más de la mitad de los padres son primos segundos o parientes más cercanos, estudios han mostrado una relación significativa entre la consanguinidad y las PID. También se ha observado variación regional dentro de los países. Un caso es la mayor prevalencia de PID entre los turcos étnicos del noroeste de Irán. Además, una base de datos de PID en el noroeste de Inglaterra creada en 2002 mostró que la prevalencia de PID era tres veces mayor (1 por cada 3600 niños) en esa región que en el Reino Unido en general. Esta zona alberga al 25% de los asiáticos del subcontinente

indio que viven en Inglaterra, de los cuales aproximadamente el 50% de los padres son primos hermanos.[13]

### **Diagnóstico temprano**

La sospecha de una inmunodeficiencia primaria (IDP) comienza con una adecuada historia clínica, prestando especial atención a los antecedentes familiares de consanguinidad, muertes prematuras sin explicación o deficiencias inmunológicas, ya que la mayoría de las IDP son trastornos hereditarios, principalmente autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X [9,10]

En su última actualización de Errores Innatos de la Inmunidad en Humanos: Actualización 2022 sobre la Clasificación por el Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, Tangye et al maneja la importancia crucial del manejo basado en el genotipo en casos de inmunodeficiencia primaria, ya que obtener un diagnóstico molecular preciso es fundamental. Identificar la causa genética puede orientar decisiones, como realizar un trasplante de células hematopoyéticas (TCH) si se confirma el diagnóstico, o bien explorar otras opciones terapéuticas. [14,5]

En algunas situaciones, como en bebés con bajos niveles de linfocitos sin causa aparente, puede ser más adecuado optar por la observación y el monitoreo en lugar de iniciar un tratamiento inmediato. Hasta el 2021, se han identificado más de 450 defectos genéticos relacionados con la inmunidad.

En un estudio realizado en 280 familias con inmunodeficiencia primaria por parte de Stray-Pedersen en 2017, dio secuenciación del exoma completo permitió realizar un diagnóstico molecular en el 40% de los casos y modificó el diagnóstico inicial en el 55%, lo que conllevó a cambios en el manejo clínico en el 25% de los pacientes, siendo uno de los varios estudios que denota la importancia del diagnóstico genético. [12]

Ivan K Chinn, MD & Bo Yuan sugieren que las pruebas genéticas son más efectivas cuando el fenotipo clínico está relacionado con una o más condiciones genéticas conocidas. El éxito diagnóstico aumenta si un miembro de la familia comparte un fenotipo similar o si el patrón de herencia es claro en la familia. En cambio, las pruebas genéticas son menos útiles cuando es poco probable que haya una causa genética (como en casos de inmunodeficiencia secundaria) o cuando no se ha identificado el gen responsable de un grupo específico de características clínicas.

Lo ideal es comenzar las pruebas con el individuo afectado y luego realizar pruebas específicas en los familiares (pruebas en cascada), lo que disminuye el número de pruebas necesarias y el riesgo de detectar hallazgos accidentales en personas no afectadas. Si las pruebas comienzan en una persona no afectada, la precisión y el valor diagnóstico se reducen, ya que es más difícil saber si no tiene una variante patogénica o si esta existe, pero no es detectable con la prueba empleada.[6]

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua es uno de los principales centros pediátricos de la región, donde se cuenta con una diversa población de pacientes provenientes de distintas comunidades, etnias y grupos sociales. ciertos grupos étnicos, como la población rarámuri y menonita, presentan una mayor incidencia de enfermedades graves, y se ha observado que de las más frecuentes son los errores innatos de la inmunidad.

se ha identificado además un antecedente frecuente de consanguinidad familiar en estas comunidades, lo que plantea la pregunta **¿qué relación existe entre la consanguinidad familiar y la presencia de errores innatos de la inmunidad?**

Ya que su posible asociación se ha descrito previamente en diversos estudios es fundamental indagar de manera dirigida el antecedente de consanguinidad en pacientes

con sospecha de error innato de la inmunidad, con el objetivo de mejorar la detección temprana y establecer un tratamiento inmunológico adecuado.

### **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar la probabilidad de padecer Errores innatos de la inmunidad en pacientes con antecedente de Consanguinidad familiar que han sido atendidos en el hospital infantil de especialidades médicas de Chihuahua en el periodo de los años 2019 a 2024

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la asociación entre consanguinidad y Errores innatos de la inmunidad en la población Pediátrica
- Conocer la evolución clínica de dichos pacientes

### **HIPOTESIS**

Se ha observado mayor frecuencia de errores innatos de la inmunidad en los grupos rarámuri y menonitas del estado de chihuahua donde es común el antecedente de consanguinidad, sin excluir además a la población mestiza. Se busca realizar asociación entre la consanguinidad con la probabilidad de que estos pacientes desarrollen errores innatos en la inmunidad en la población atendida en el hospital infantil de especialidades del estado de chihuahua en el periodo de 2019 a 2024.

### **JUSTIFICACIÓN**

Los errores innatos de la inmunidad o inmunodeficiencias primarias, son un problema de salud frecuente dentro de la población del estado de Chihuahua. La alta prevalencia de algunas inmunodeficiencias en pacientes con antecedente de consanguinidad familiar subraya la importancia de realizar estudios específicos para comprender mejor los riesgos y patrones en estas poblaciones, siendo necesario el diagnóstico a edades tempranas no

solo para iniciar tratamiento oportuno sustitutivo con gammaglobulina o bien trasplante de medula ósea, sino también para proporcionar consejería genética debido a que un significativo número de estas enfermedades son transmitidas por herencia, así de esta manera se puede contribuir a disminuir la mortalidad de los pacientes y/o comorbilidades asociadas, que llevan a un disminución de costos a nivel hospitalario y familiar.

## **MATERIAL Y METODOS**

Tipo de estudio: Observacional

Diseño de estudio: De cohorte retrospectivo y longitudinal

Población de estudio: niños y niñas de 0 días – 15 años

Lugar de realización: Tiempo y lugar: periodo comprendido de enero del 2019 a diciembre del 2024 en el Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.

### **Criterios de elección para pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad**

Criterios de inclusión:

- pacientes femeninos o masculinos de 0-15 años de edad con diagnóstico de error innato de la inmunidad

Criterios de No inclusión:

- Pacientes masculinos o femeninos de 0-15 años sin sospecha de error innato de la inmunidad

Criterios de Exclusión: Pacientes masculinos y femeninos mayores de 15 años de edad al momento del diagnóstico.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con sospecha o diagnóstico de Errores de la inmunidad

### **Criterios de selección para grupo control de pacientes sin errores innatos de la inmunidad**

Criterios de inclusión:

- pacientes femeninos o masculinos de 0-15 años de edad sin diagnóstico de error innato de la inmunidad confirmado por panel de inmunoglobulinas y subpoblaciones linfocitarias

Criterios de No inclusión:

- Pacientes masculinos o femeninos de 0-15 años con sospecha o diagnóstico de error innato de la inmunidad

Criterios de Exclusión: Pacientes masculinos y femeninos mayores de 15 años de edad al momento del diagnóstico.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuente con estudios confirmatorios de tipo de Errores de la inmunidad

### **Información a recabar**

- Edad al momento del diagnóstico:
- Sexo al nacer.
- Etnicidad.
- Localidad Origen
- Comorbilidades.

- Estado de vida/fallecimiento según la información más reciente y fecha de fallecimiento, si corresponde.
- Consanguinidad
- Tipo de consanguinidad

### **TAMAÑO DE MUESTRA**

16 pacientes ya que es una muestra significativa, basada en que muestras pequeñas son de 30 pacientes, debido a que no existen antecedentes en nuestro medio de un estudio similar.

Poder de la prueba: 80%

Nivel de confianza: 95%

Relación de expuestos y no expuestos: 1:1

Frecuencia esperada de pacientes con antecedente de Consanguinidad familiar que tienen inmunodeficiencias 70%

Frecuencia esperada de Consanguinidad familiar en la población sin inmunodeficiencias 5%

Riesgo relativo de detectar: 2.5

Por lo que tamaño mínimo de muestra es de 17 expuestos y 18 no expuestos con total de 35 niños.

### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

Tipo de muestreo: no probabilístico

Técnica de muestreo: por conveniencia, incluyendo a los sujetos de estudio conforme a los criterios de selección hasta completar el número de muestra.

### VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Consanguinidad familiar		<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	1= Si 2= No
Grado de Endogamia (3era variable)		<b>Cuantitativa</b>	<b>Categórica</b>	1= 1er grado 2= 2do grado 3= 3er grado

### VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Diagnostico	Presencia	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua de razón</b>	1= inmunodeficiencia primaria 2= no inmunodeficiencias
Tipo de error innato de la inmunidad	Definición de acuerdo a la clasificación internacional de errores innatos de la inmunidad	<b>Cuantitativo</b>	<b>Categórico</b>	1= combinadas 2= combinadas asociadas a síndromes 3= anticuerpos 4= desregulación inmune 5= defecto de fagocitos 6=innata 7=autoinflamación 8=complemento 9=falla de Medula ósea 10= fenocopias

### TERCERAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad al diagnóstico	<b>Expresada en años</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Continua de intervalo</b>	1= 0-1 año 2= 2-5 años 3= 6-10 años 4=11-15 años
Sexo	<b>Masculino o femenino</b>	<b>Cualitativo</b>	<b>Nominal en orden</b>	1= masculino 2= femenino
Etnia	<b>Origen étnico</b>	<b>Cualitativo</b>	<b>Nominal</b>	1=mestizo 2= rarámuri 3=menonita 4=otro
Comorbilidades	<b>Enfermedades extras en el paciente</b>	<b>Cuantitativo</b>	<b>Categórica</b>	1= malformaciones anatómicas 2= autoinflamación 3= neurológicas 4= alergias 5= malignidad
Tratamiento recibido				1= inmunoglobulina IV 2= antibióticos profilácticos 3=trasplante de células progenitoras hematopoyéticas 4=otros
Desenlace	<b>Vivo o muerto</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Nominal</b>	1= vivo 2= finado

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Frecuencias relativas y absolutas de las variables dicotómicas categóricas medidas de tendencia central y de dispersión de las variables continuas.

Análisis exploratorio de datos. Análisis univariado: frecuencias absolutas y relativas de las variables nominales y categóricas. Medias de tendencia central y dispersión de las variables continuas. Análisis bivariado, utilizamos chi<sup>2</sup> como prueba estadística para tablas de 2x2 o 2x3, para variables categóricas y nominales, así como Odds Ratio (OR) como estimador del riesgo relativo, con Intervalos de confianza al 95% y a una significancia del 0.05.

## **RECURSOS**

### **HUMANOS:**

- Investigadores: 1
- Asesor de proyecto: 1

### **FISICOS:**

- Computadora: MacBook Air M1: \$ 20,000 pesos

TODOS ESTOS GASTOS SON PROPIOS DE LA ATENCION DEL PACIENTE Y EL RESTO ES ABSORVIDO POR EL INVESTIGADOR

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este estudio es de tipo observacional, con un diseño de cohorte retrospectivo y longitudinal.

Se basa en la revisión de datos clínicos previamente recopilados durante la atención médica de los pacientes. La información utilizada fue proporcionada a los médicos que atendieron a los pacientes en su momento, y el consentimiento para el uso de estos datos fue implícito, ya que los pacientes o sus tutores aceptaron en la consulta que su información médica

podría ser utilizada para fines de investigación, sin incluir nombres ni identificadores personales.

Para garantizar la confidencialidad de los datos, toda la información fue anonimizada y almacenada de manera segura, asegurando que no pudiera asociarse ninguna información con la identidad de los pacientes, respetando su derecho a la privacidad.

Dado que el estudio es retrospectivo y utiliza datos preexistentes, no se realizó un consentimiento informado formal. Sin embargo, el uso de los datos fue aceptado en el momento de la consulta, bajo las condiciones estipuladas en esa instancia. Asimismo, se cumplió con las normativas éticas para la protección de datos y la confidencialidad en la investigación.

## **METODOLOGÍA OPERACIONAL**

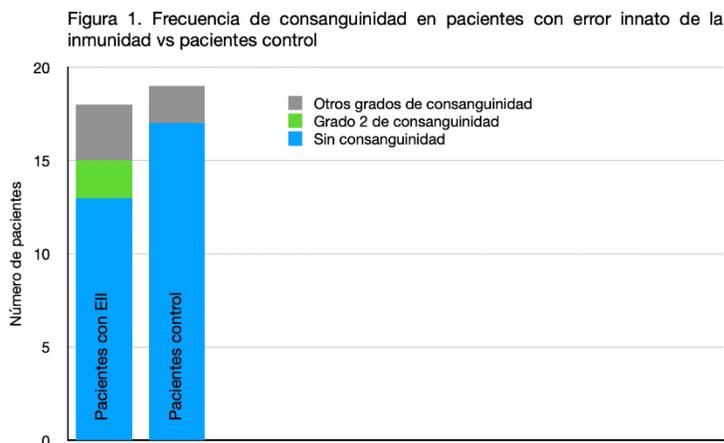
Esta tesis se basó en una muestra de pacientes en los cuales se identificó el factor de riesgo de consanguinidad familiar. Se evaluaron dos variables principales: la consanguinidad familiar y la presencia de Error Innato de la Inmunidad. Para la variable de consanguinidad, se recopiló información sobre la relación de parentesco entre los pacientes, y se calculó la frecuencia de consanguinidad en porcentaje para ambos grupos de estudio.

La asociación entre consanguinidad y Error Innato de la Inmunidad se evaluó mediante análisis estadísticos utilizando la prueba de chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), y para calcular el riesgo relativo (RR), error estándar (EE), intervalos de confianza (IC 95%) y valores de p, se utilizaron fórmulas estadísticas implementadas en el programa Numbers (parte de iWork), desarrollado por Apple.



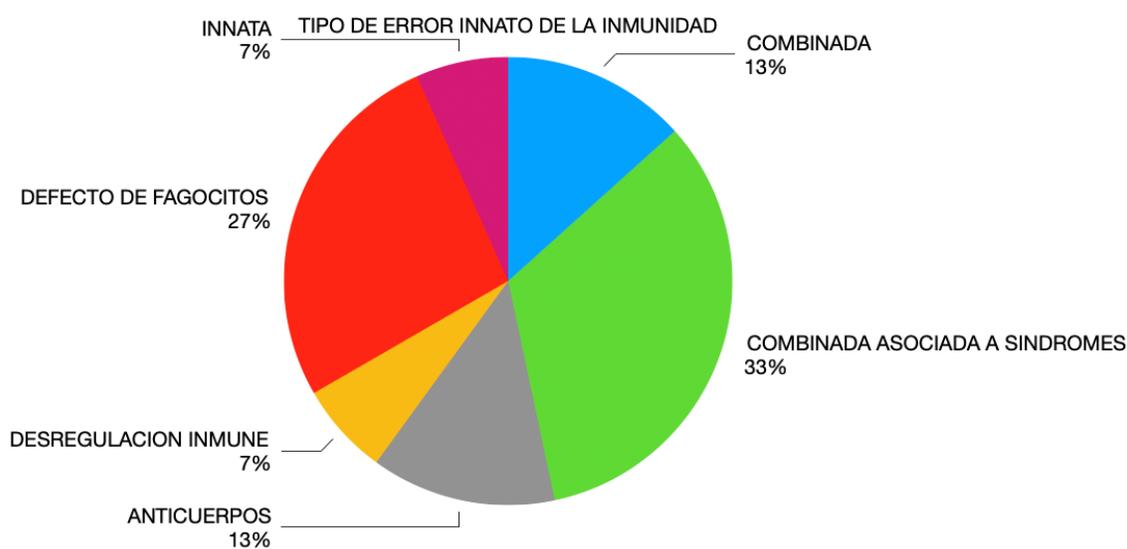
## RESULTADOS

Se recabaron datos de una muestra de 18 casos confirmados de error innato de la inmunidad, diagnosticados mediante subpoblaciones linfocitarias, panel de inmunoglobulinas y, posteriormente, un estudio genético. Además, se incluyeron 19 muestras de pacientes sin diagnóstico confirmado de error innato de la inmunidad, los cuales también presentaban subpoblaciones linfocitarias y panel de inmunoglobulinas normales. Todos los pacientes fueron seleccionados en el periodo comprendido entre enero de 2019 y diciembre de 2024. Se investigó en los casos de la muestra la frecuencia de consanguinidad, así como el grado de endogamia, con el fin de explorar una posible asociación directa entre la consanguinidad y el diagnóstico de error innato de la inmunidad. Se encontró que, de los 18 pacientes con diagnóstico confirmado, 5 (27.7%) presentaban consanguinidad en su historial familiar, siendo el grado más frecuente el de segundo grado (40%), el resto, 13 pacientes no presento el antecedente de consanguinidad (72.3%). En el grupo control, se observó que, de los 19 pacientes, solo 2 (10.5%) tenían antecedentes de consanguinidad familiar, mientras que el 89.5% restante no presentó consanguinidad. **Figura 1.**



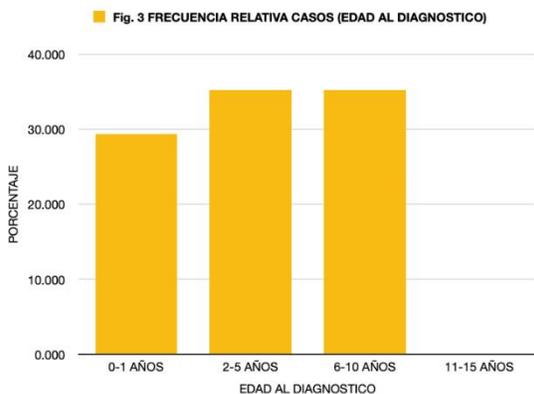
Frecuencia de consanguinidad en pacientes con error innato de la inmunidad vs pacientes control atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo de 2019-2024

Según la información recabada se determinó que el tipo de error innato de la inmunidad más común en los pacientes atendidos en el hospital infantil de especialidades de Chihuahua en el periodo de los años 2019 a 2024 fue el grupo de inmunodeficiencia combinada asociada a síndromes con una frecuencia absoluta de 5 pacientes y frecuencia relativa del 33%, seguido en segundo lugar por defecto en los fagocitos con 4 pacientes (26.6%) **Fig.2**

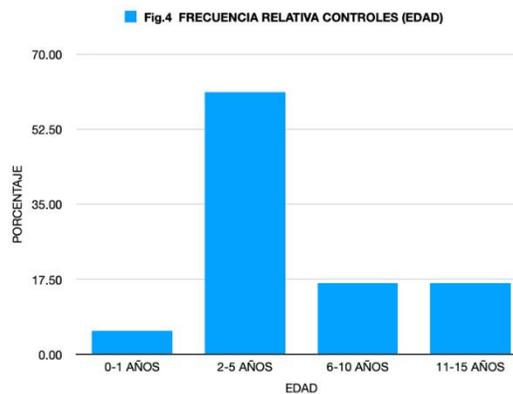


**Fig 2.** frecuencia relativa en los tipos de error innato de la inmunidad en el grupo de casos atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

En el grupo de pacientes la frecuencia absoluta predominante se observó un empate en los pacientes con rango de edad de 2-5 años y 6-10 años con 6 casos en total cada uno, con una frecuencia relativa del 35.3% respectivamente, seguido por el grupo de 0-1 años con frecuencias absoluta de 5 casos y una frecuencia relativa de 29.4%. **Fig. 3.** Se incluye las edades del grupo de control, donde se rescata que fue más frecuente el abordaje de estudio de error innato en la inmunidad en el grupo de edad de 2-5 años **Fig. 4.**



Frecuencia relativa en edad al diagnóstico en grupo de casos en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

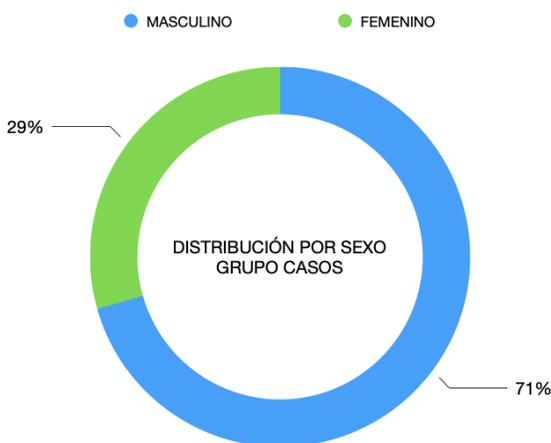


Frecuencia relativa en edad al diagnóstico en grupo de control en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

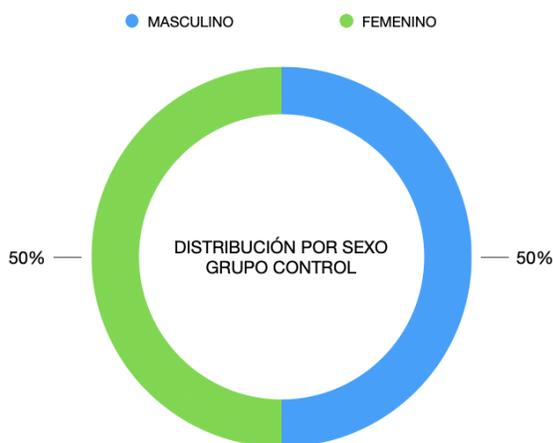
Se evaluó la asociación entre la consanguinidad y el diagnóstico de error innato de la inmunidad en diferentes grupos de edad al diagnóstico. En el grupo de 0-1 años: Se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 0.625 con un error estándar (EE) de 0.55 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%: 0.21 - 1.83). El valor de p fue 0.5262, lo que indica que la asociación no es estadísticamente significativa. En grupo de 2-5 años: Se encontró un RR de 3.75, con un EE de 0.18 y un IC 95% de 2.61 - 5.83. El valor de p fue 0.0020, lo que indica una asociación estadísticamente significativa entre la consanguinidad y la presencia de error innato de la inmunidad en este grupo etario. El grupo de 6-10 años: Se obtuvo un RR de 2.00, con un EE de 0.16 y un IC 95% de 0.16 - 1.44. El valor de p fue 0.895, lo que sugiere que la asociación no es estadísticamente significativa en este grupo. Y por último en el grupo de 11-15 años: No se registraron pacientes en este grupo de edad, por lo que no se pudo realizar un análisis estadístico.

Además, se observó una distribución por sexo más frecuente en la población masculina en un 70%, suponiendo una relación 3:1 con el sexo femenino (Fig. 5). Se incluye también la distribución por sexo de los pacientes muestra. **(Fig. 6)** Se evaluó la asociación entre la consanguinidad y el diagnóstico de error innato de la inmunidad en función del sexo. El sexo masculino se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1.2, con un error estándar (EE) de 0.21

y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%: 0.79 - 1.81). El valor de p fue 0.6915, lo que indica que la asociación no es estadísticamente significativa en este grupo. Y en el sexo femenino se encontró un RR de 3.75, con un EE de 0.48 y un IC 95% de 1.45 - 9.67. El valor de p fue 0.0573, lo que sugiere una tendencia hacia la significancia estadística, aunque no alcanza el umbral de 0.05.



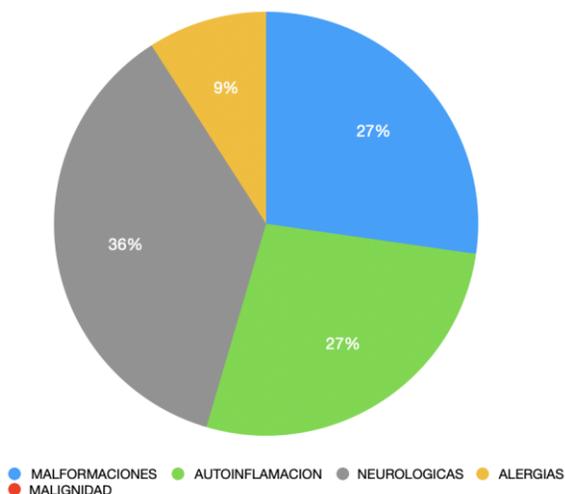
**Fig 5.** Distribución por sexo en grupo de casos en los pacientes con diagnóstico de EII atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.



**Fig 6.** Distribución por sexo en grupo de control atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

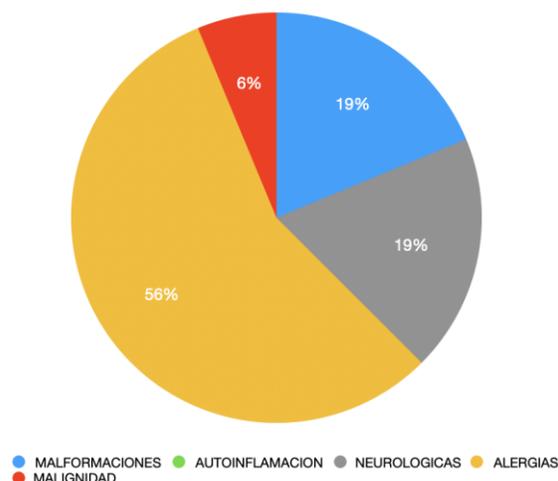
Se realizó análisis estadístico bivariado, estratificando por grupos comparando 17 pacientes con error innato de la inmunidad vs un grupo de 18 pacientes sin presencia de error innato de la inmunidad, identificando lo siguiente: existe un riesgo relativo (RR) 1.6 veces mayor de padecer error innato de la inmunidad en pacientes con consanguinidad familiar comparado con el grupo sin presencia de error innato en la inmunidad. Se encontró un riesgo relativo de 1.65 (IC 95%: 1.35 - 2.01) en pacientes con consanguinidad familiar, con un valor de Z de 16.37 y un valor de p < 0.0001. Estos resultados sugieren una asociación estadísticamente significativa entre la consanguinidad y la presencia de errores innatos de la inmunidad. (Tabla.1)

Fig.8 comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes con error innato en la inmunidad



comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes con error innato en la inmunidad atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades Médicas de Chihuahua, periodo 2019-2024.

Fig.9 comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes control sin enfermedad



comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes control atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades Médicas de Chihuahua, periodo 2019-2024.

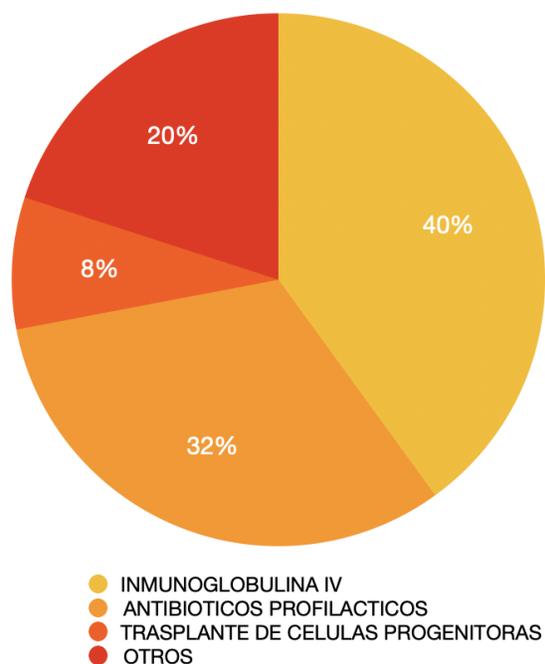
Si se analizan los datos por grupo étnico para evaluar la asociación entre la consanguinidad familiar y el diagnóstico de error innato de la inmunidad en los grupos étnicos de mestizos y menonitas.

Para el grupo de mestizos, se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 2.75 (IC 95%: 1.42 - 5.32), con un valor de p de 0.00033, lo que indica que la asociación entre la consanguinidad y el diagnóstico de error innato de la inmunidad es estadísticamente significativa. Esto sugiere que los pacientes mestizos con antecedentes de consanguinidad tienen 2.75 veces más riesgo de presentar la enfermedad en comparación con aquellos sin antecedentes de consanguinidad.

Por otro lado, en el grupo de menonitas, se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1.5 (IC 95%: 0.51 - 4.38), con un valor de p de 0.321. Dado que el valor de p es mayor a 0.05, esta asociación no es estadísticamente significativa, lo que sugiere que el incremento en el riesgo observado en este grupo podría deberse al azar.

También se recolectó información de ambos grupos para determinar cuál era el tratamiento más frecuente que se administraba a estos pacientes, se encontró que en el grupo de control la mayoría de ellos fue tratado con inmunoglobulinas IV en un 40%, en un segundo lugar un 32% de los pacientes fueron tratados en conjunto con antibióticos profilácticos, y solo 2 de ellos que representó el 8% de los pacientes fueron tratados con trasplante de células hematopoyéticas (fig.7)

Fig. 7 Tratamiento recibido en pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad



Tratamiento recibido en pacientes con diagnóstico de error innato de la inmunidad atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades Médicas de Chihuahua, periodo 2019-2024.

En el grupo de pacientes control la mayoría de estos fueron tratados con una variedad de medicamentos para el control de los síntomas alérgicos, así como esteroides tópicos intranasales, etc. (80%), solo 4 de ellos recibieron tratamiento con inmunoglobulina IV.

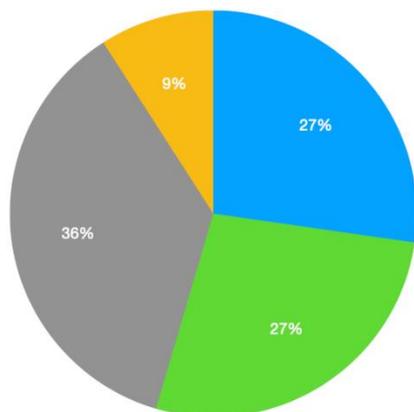
Por último, en la variable de comorbilidades se obtuvo que, en el grupo de pacientes con error innato de la inmunidad, la más frecuente de estas fueron comorbilidades neurológicas con una frecuencia absoluta de 4 casos que representó el 36%. Se obtuvo un riesgo relativo (RR) de 1.5, con un error estándar (EE) de 0.33 y un intervalo de confianza del

95% (IC 95%: 0.78 - 2.88). El valor de p fue 0.04, lo que indica que la asociación es estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). El resto de frecuencias de comorbilidades se muestran en las figuras 8 y 9. Cabe destacar que en el grupo de pacientes sin enfermedad la comorbilidad más común fueron diversas enfermedades alérgicas con una frecuencia

absoluta de 9 pacientes representando el 56%

Solo se registraron un total de 3 fallecimientos en el grupo de pacientes con error innato de la inmunidad siéndonosla el 17.4% del total de pacientes.

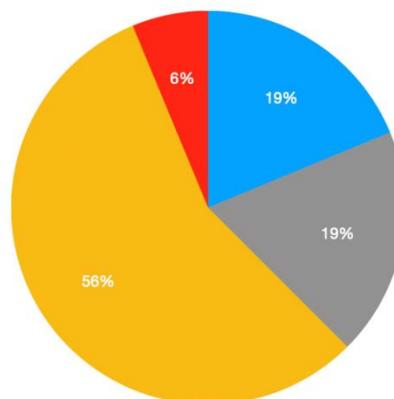
Fig.8 comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes con error innato en la inmunidad



● MALFORMACIONES ● AUTOINFLAMACION ● NEUROLOGICAS ● ALERGIAS ● MALIGNIDAD

comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes con error innato en la inmunidad atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

Fig.9 comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes control sin enfermedad



● MALFORMACIONES ● AUTOINFLAMACION ● NEUROLOGICAS ● ALERGIAS ● MALIGNIDAD

comorbilidades mas frecuentes en el grupo de pacientes control atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

Tabla 1 Analisis estadístico bivariado pacientes casos vs controles EEI y consanguinidad.

Grupo	Con enfermedad	Sin enfermedad	Total
Con consanguinidad	5	2	7
Sin consanguinidad	13	17	30
<b>Total</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>37</b>
<b>Riesgo Relativo (RR)</b>	1.65		
<b>Error Estándar</b>	0.10		
<b>IC 95% Inferior</b>	1.35		
<b>IC 95% Superior</b>	2.01		
<b>Valor de p</b>	< 0.0001.		

Análisis estadístico bivariado, estratificando por grupos comparando 17 pacientes con error innato de la inmunidad vs un grupo de 18 pacientes sin presencia de error innato de la inmunidad en pacientes con error innato de la inmunidad, pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

Tabla 2 Análisis estadístico bivariado por grupo étnico consanguinidad familiar y el diagnóstico de EII.

Variable	Indicador	Con enfermedad	Sin enfermedad	Total	Riesgo Relativo (RR)	Error Estándar	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	Valor de p
Grupo Etnico	Mestizos (con consanguinidad)	3	0	3	2.75	0.08	2.35	3.21	0.00033
	Mestizos (sin consanguinidad)	8	14	22					
	Menonitas (con consanguinidad)	2	0	2	1.5	0.17	1.08	2.08	0.321
	Menonitas (sin consanguinidad)	2	1	3					

Análisis estadístico bivariado por grupo étnico para evaluar la asociación entre la consanguinidad familiar y el diagnóstico de error innato de la inmunidad en los grupos étnicos de mestizos y menonitas atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

Tabla 3 Análisis estadístico bivariado de terceras variables consanguinidad familiar y EII.

Variable	Indicador	A (Con enfermedad + Consanguinidad)	B (Sin enfermedad + Consanguinidad)	C (Con enfermedad - Consanguinidad)	D (Sin enfermedad - Consanguinidad)	Riesgo Relativo (RR)	Error Estándar (EE)	IC 95% Inferior	IC 95% Superior	Valor de p
Edad al diagnóstico	0-1 años	1	1	4	1	0.625	0.55	0.21	1.84	0.5262
	2-5 años	2	0	4	11	3.75	0.18	2.62	5.37	0.0020
	6-10 años	2	0	3	3	2	0.17	1.44	2.77	0.0895
	11-15 años	0	0	0	1					
Sexo	Masculino	2	1	10	8	1.2	0.21	0.79	1.82	0.6915
	Femenino	3	1	2	8	3.75	0.48	1.45	9.67	0.0573
Comorbilidades	Malformaciones									
	Autoinflamación	1	0	2	0	1	0	1	1	
	Neurológicas	3	1	2	2	1.5	0.33	0.78	2.88	0.4825
	Alergias	1	0	0	8					
	Malignidad									

Análisis estadístico bivariado de 3ras variables para evaluar la asociación entre la consanguinidad familiar y el diagnóstico de error innato de la inmunidad en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, periodo 2019-2024.

## DISCUSIÓN

Este estudio evaluó la asociación entre la consanguinidad familiar y el diagnóstico de errores innatos de la inmunidad, así como la influencia de variables como endogamia, edad al diagnóstico, sexo, etnia y comorbilidades. Los resultados obtenidos sugieren que la consanguinidad es un factor de riesgo significativo, asimismo, se exploró el grado de endogamia dentro de la muestra, con el fin de determinar si esta condición influye en la relación entre consanguinidad y enfermedad.

Se encontró que, de los 18 pacientes con diagnóstico confirmado de error innato de la inmunidad, 5 (27.7%) presentaban antecedentes de consanguinidad, siendo el grado más frecuente el de segundo grado (40%). En el grupo control, solo 2 de 19 pacientes (10.5%) tenían antecedentes de consanguinidad familiar. Al realizar análisis estadístico se demostró que los pacientes con antecedentes de consanguinidad tenían un riesgo 1.65 veces mayor de presentar un error innato de la inmunidad en comparación con aquellos sin consanguinidad (RR=1.65, IC95%: 1.35-2.01,  $p<0.0001$ ), lo que indica una asociación estadísticamente significativa, con lo que se puede concluir que La consanguinidad aumenta la carga de mutaciones recesivas, lo que incrementa la predisposición a errores innatos de la inmunidad.

Reportes de esta asociación de errores innatos en la inmunidad y consanguinidad fueron expuestos por el Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencias Primarias [20] un grupo formado por 12 países con la meta principal de estudiar y difundir las inmunodeficiencias primarias, se identificó que 18% de los pacientes tenían antecedentes de consanguinidad, lo que indica una relación importante entre la endogamia y la presencia de EII

Pese a esto y a lo que se esperaba, en poblaciones donde es conocido que hay mayor riesgo de tener antecedente de endogamia como en la población menonita, el RR fue de 1.5 ( $p=0.321$ ), lo que sugiere que la consanguinidad por sí sola no explica completamente

el riesgo, y podrían influir otros factores genéticos o ambientales. Al contrario de lo que se esperaba en pacientes de origen mestizo, la consanguinidad mostró una asociación significativa con la enfermedad ( $RR=2.75$ ,  $p=0.00033$ ). Con lo que se puede concluir que factores genéticos y ambientales pueden influir en la manifestación de la enfermedad en cada grupo étnico.

Al analizar los datos y su relación por grupos de edad se encontró que el grupo de 2-5 años fue donde la consanguinidad se asoció más significativamente con el diagnóstico de error innato de la inmunidad ( $RR=3.75$ ,  $p=0.0020$ ) por lo que se podría concluir que la consanguinidad podría favorecer la aparición temprana de la enfermedad, especialmente en el grupo de 2-5 años. Reportes previos como el realizado en el hospital materno infantil del estado de México en 2023[21] la edad promedio al diagnóstico fue de 4.4 años, con un rango amplio, lo cual concuerda con los hallazgos en nuestro hospital.

En los grupos de 0-1 años y 6-10 años, la asociación no fue significativa ( $p=0.5262$  y  $p=0.895$ , respectivamente). Cabe mencionar que en el grupo de 11-15 años no hubo pacientes registrados, por lo que no se pudo evaluar la relación en esta edad.

Los datos analizados en relación al sexo de los pacientes se obtuvieron que, en mujeres, el RR fue de 3.75 con una tendencia hacia la significancia ( $p=0.0573$ ), al contrario que en hombres, la asociación no fue significativa ( $p=0.6915$ ,  $RR=1.2$ ). Con lo cual la consanguinidad podría representar un mayor riesgo en mujeres, aunque se necesita una muestra más grande para confirmar este hallazgo.

Por último, la única comorbilidad donde se encontró asociación estadística en este estudio fueron los trastornos neurológicos, con una asociación significativa entre consanguinidad y presencia de comorbilidades neurológicas ( $RR=1.5$ ,  $p=0.04$ ). Esto sugiere que la

consanguinidad no solo aumenta el riesgo de errores innatos de la inmunidad, sino que también puede predisponer a trastornos neurológicos asociados.

## CONCLUSIÓN

En México existen pocos antecedentes de registros de inmunodeficiencias primarias de algunos hospitales del país, se encontró en la bibliografía la asociación de consanguinidad y el riesgo de desarrollo de errores innatos de la inmunidad reportada en un 18%, pero nuestro estudio da resultados similares reportados en otros países, se obtiene que en la población estudiada se obtuvo un riesgo relativo de 1.65. Esto significa que los pacientes con **antecedente de consanguinidad familiar** tienen **1.65 veces más riesgo** de ser diagnosticados con un **error innato de la inmunidad** en comparación con aquellos sin consanguinidad.

En otras palabras, la consanguinidad **aumenta en un 65%** la probabilidad de desarrollar la enfermedad en esta muestra.

Cabe destacar que encontramos además el aumento del riesgo en mujeres y la fuerte asociación en el grupo de 2-5 años podrían aportar nueva información sobre la expresión temprana de la enfermedad.

La única comorbilidad donde se encontró asociación estadística en este estudio fueron los trastornos neurológicos que sugiere que la consanguinidad no solo aumenta el riesgo de errores innatos de la inmunidad, sino que también puede predisponer a trastornos neurológicos asociados.

Los hallazgos de este estudio resaltan la importancia de considerar la consanguinidad en el diagnóstico temprano de errores innatos de la inmunidad.

- Tamizaje genético: En poblaciones con alta consanguinidad, el tamizaje genético podría ser una herramienta clave para la detección temprana.
- Seguimiento en poblaciones con endogamia: En comunidades como la menonita, es importante evaluar otros factores genéticos.
- Relevancia en pediatría: Dado que el riesgo es mayor en el grupo de 2-5 años, los pediatras deben considerar antecedentes de consanguinidad en la evaluación de niños con sospecha de inmunodeficiencias primarias.

Por último, se debe de hablar de las limitantes de este estudio. En algunos grupos (ejemplo: 11-15 años), el número de pacientes fue insuficiente para realizar análisis estadísticos sólidos.

La recolección de datos podría estar sujeta a sesgos de información, además de que en varios casos algunos pacientes no cumplieron los criterios de inclusión al no contar con estudio genético confirmatorio, además de que no se indagó en el antecedente de consanguinidad por parte de los médicos interrogantes; lo que causó que no se incluyeran en este estudio.

Aunque se incluyeron varias terceras variables, podrían existir otros factores no contemplados que influyan en la relación entre consanguinidad y enfermedad.

## RECOMENDACIONES

- Tamizaje genético: poblaciones donde se conoce que hay mayor prevalencia de contar con consanguinidad el tamizaje genético podría ser una herramienta clave para la detección temprana. Dado que la consanguinidad mostró una **asociación significativa**

con los errores innatos de la inmunidad, se debería implementar pruebas genéticas tal detectar un paciente con alto riesgo

- Seguimiento en poblaciones con endogamia: En comunidades como la menonita, la cual es una población común atendida en nuestro hospital es importante evaluar otros factores genéticos. aunque la asociación con la enfermedad no fue tan fuerte como en mestizos, sigue existiendo un **mayor riesgo**. Se recomienda desarrollar **programas de educación genética** para informar sobre los riesgos asociados con la endogamia y promover estrategias de detección temprana.
- Relevancia en pediatría: se determinó que el mayor riesgo se encuentra en el grupo de 2-5 años, es importante realizar una **evaluación más exhaustiva en niños con antecedentes familiares de consanguinidad**, así como preguntar dirigidamente el antecedente específico de endogamia para detectar signos tempranos de inmunodeficiencia, además se identificó que **el grupo de 2-5 años tiene un mayor riesgo** de diagnóstico de error innato de la inmunidad cuando existen **antecedentes familiares de consanguinidad**,
- Los hallazgos sugieren evidentemente que la consanguinidad no es el único factor que influye en padecer error innato en la inmunidad, Se recomienda investigar otros factores, como **mutaciones genéticas específicas y condiciones ambientales**.
- Por último, dado que los errores innatos de la inmunidad pueden ser **subdiagnosticados**, se recomienda la creación de un **registro nacional de pacientes con errores innatos de la inmunidad** para mejorar la vigilancia epidemiológica y facilitar el acceso a tratamientos especializados. Actualmente en México no se cuenta con un **Registro Nacional de Errores Innatos de la Inmunidad**. Sin embargo, existen esfuerzos a nivel institucional para recopilar y analizar estos datos por ejemplo, el



**Hospital Pediátrico de Sinaloa** ha establecido un registro de pacientes con inmunodeficiencias primarias desde 2017, contribuyendo al conocimiento epidemiológico en su región, el **Instituto Nacional de Pediatría (INP)** en Ciudad de México cuenta con un laboratorio especializado en el diagnóstico de errores innatos de la inmunidad, siendo un centro de referencia en el país [22], y Organizaciones como **FUMENI** (Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias) también desempeñan un papel importante en la concienciación y apoyo a pacientes con estas condiciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Al-Herz, W. (2008). Primary Immunodeficiency Disorders in Kuwait: First Report from Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry (2004–2006). *Journal of Clinical Immunology*, 28(2), 186-193. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9144-5>
2. Al-Mousa, H., & Al-Saud, B. (2017). Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. *Frontiers in Immunology*, 8, 678. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00678>
3. García, R. A. P. (s. f.). Los mismos pero diferentes: Menonitas en Chihuahua.
4. Griffith, L. M., Cowan, M. J., Notarangelo, L. D., Kohn, D. B., Puck, J. M., Shearer, W. T., Burroughs, L. M., Torgerson, T. R., Decaluwe, H., & Haddad, E. (2016). PRIMARY IMMUNE DEFICIENCY TREATMENT CONSORTIUM (PIDTC) UPDATE. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138(2), 375-385. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.051>
6. Ivan K Chinn, MD & Bo Yuan. (s. f.). Genetic testing in patients with a suspected primary immunodeficiency or autoinflammatory syndrome—UpToDate. Recuperado 28 de agosto de 2024, de <https://www.uptodate.com/contents/genetic-testing-in-patients-with-a-suspected-primary-immunodeficiency-or-autoinflammatory-syndrome>

7. Jaber, L., Halpern, G. J., & Shohat, M. (1998). The impact of consanguinity worldwide. *Community Genetics*, 1(1), 12-17. <https://doi.org/10.1159/000016130>
8. Kathleen E Sullivan & Soma C Jyonouchi. (2022, octubre 28). Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification.
9. María Anunciación, M.-M. (2011). Diagnóstico precoz de las inmunodeficiencias. Signos guía y pruebas complementarias orientativas para el pediatra. *Anales de Pediatría Continuada*, 9(3), 145-152. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(11\)70021-X](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(11)70021-X)
10. Palacín, P. S. (2023). Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias en Pediatría.
11. Rezaei, N., Pourpak, Z., Aghamohammadi, A., Farhoudi, A., Movahedi, M., Gharagozlou, M., mirsaeid ghazi, B., Atarod, L., Abolmaali, K., Mahmoudi, M., Mansouri, D., Arshi, S., Tarash, N., Sherkat, R., Amin, R., Kashef, S., Farid-Hosseini, R., Mohammadzadeh, I., Shabestari, M., & Moin, M. (2006). Consanguinity in Primary Immunodeficiency Disorders; the Report from Iranian Primary Immunodeficiency Registry. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)*, 56, 145-151. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00409.x>
12. Stray-Pedersen, A., Sorte, H. S., Samarakoon, P., Gambin, T., Chinn, I. K., Akdemir, Z. H. C., Erichsen, H. C., Forbes, L. R., Gu, S., Yuan, B., Jhangiani, S. N., Muzny, D. M., Rødningen, O. K., Sheng, Y., Nicholas, S. K., Noroski, L. M., Seeborg, F. O., Davis, C., Canter, D., Lupski, J. R. (2017). Primary immunodeficiency diseases – genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 139(1), 232-245. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.042>

13. Subbarayan, A., Colarusso, G., Hughes, S. M., Gennery, A. R., Slatter, M., Cant, A. J., & Arkwright, P. D. (2011). Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases. *Pediatrics*, 127(5), 810-816. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3680>
14. Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Puel, A., Puck, J., Seppänen, M. R. J., Somech, R., Su, H. C., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., & Meyts, I. (2022). Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 42(7), 1473-1507. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
15. Torres-Hernández, D., Fletcher-Toledo, T., Ortiz-Martínez, R., & Acosta Aragon, M. A. (2020). La endogamia como causa de consanguinidad y su asociación con anomalías congénitas. *Medicina y Laboratorio*, 25, 409-418. <https://doi.org/10.36384/01232576.354>
16. Speckmann, C., Doerken, S., Aiuti, A., Albert, M. H., Al-Herz, W., Allende, L. M., Scarselli, A., Avcin, T., Perez-Becker, R., Cancrini, C., Cant, A., Di Cesare, S., Finocchi, A., Fischer, A., Gaspar, H. B., Ghosh, S., Gennery, A., Gilmour, K., González-Granado, L. I., ... P-CID study of the Inborn Errors Working Party of the EBMT. (2017). A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1302-1310.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.040>

17. Wood, P., Stanworth, S., Burton, J., Jones, A., Peckham, D. G., Green, T., Hyde, C., Chapel, H., & UK Primary Immunodeficiency Network. (2007). Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: A systematic review. *Clinical and Experimental Immunology*, 149(3), 410-423.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03432.x>
18. Lehman, H. K. (2015). Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Current Allergy and Asthma Reports*, 15(9), 53.  
<https://doi.org/10.1007/s11882-015-0553-x>
19. Kathleen E Sullivan & Soma C Jyonouchi. (2022, octubre 28). Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies): Classification.  
[https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-immunity-primary-immunodeficiencies-classification?search=Errores%20congénitos%20de%20la%20inmunidad%20%28inmunodeficiencias%20primarias%29%3A%20Clasificación&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/inborn-errors-of-immunity-primary-immunodeficiencies-classification?search=Errores%20congénitos%20de%20la%20inmunidad%20%28inmunodeficiencias%20primarias%29%3A%20Clasificación&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1)
20. Camacho Moreno, R. (2019). Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: Experiencia de 30 años.  
<http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/306>
21. Ortega-Franco, I., Zavaleta-Martínez, Ó., Saro, M., Galicia, L., & Padilla, S. (2023). Registro de inmunodeficiencias primarias del Hospital Materno Infantil del Estado de México. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 32, 17-22.  
<https://doi.org/10.35366/115242>

22. Solano, D., & María, G. (2019). Registro de inmunodeficiencias primarias en un Centro Médico de Alta Especialidad en México. *Alergia Asma e Inmunología Pediátricas* 22(1):8-10. <http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/2757>



## ANEXOS

### Hoja de recolección de datos

1. NOMBRE \_\_\_\_\_
2. EDAD \_\_\_\_\_
3. ETNICIDAD \_\_\_\_\_
4. SEXO \_\_\_\_\_
5. ESTADO DE VIDA \_\_\_\_\_
6. COMORBILIDADES \_\_\_\_\_
7. CONSANGUINEIDAD \_\_\_\_\_
8. GRADO DE CONSANGUINIDAD \_\_\_\_\_



GOBIERNO  
DEL ESTADO  
DE CHIHUAHUA

SECRETARÍA  
DE SALUD



MediChihuahua 

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua  
Jefatura de Enseñanza  
Oficio: HIECH-ES-132-2025  
Chihuahua, Chih. A 12 de Marzo del 2025

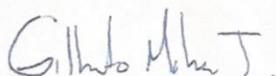
Asunto: Constancia de No Adeudo

**A Quien Corresponda.**

Por medio de la presente se hace constar que él Dr. Iván Hernández Rascón, residente de la Especialidad de pediatría médica no tiene ningún tipo de adeudo con nuestro hospital.

Por lo anterior se extiende la presente constancia, para fines que al interesado convenga.

**Atentamente**



**Dr. Gilberto Molina Terrazas**  
Jefe de Enseñanza e Investigación

C.C.P Dra. Sandra Ivette Caraveo Olivos. Directora Médica HIECH

"2025, Año del Bicentenario de la Primera Constitución del Estado de Chihuahua"

Prolongación Av. Pacheco S/N Col.  
Robinson, Chihuahua, Chih.

Teléfono (614) 429-3300 Ext.  
22919

mirna.lucero@chihuahua.gob.mx

## Oficio autorización de tesis por el Comité de ética e investigación HIECH

**Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua  
Comité de Investigación**

**Oficio: 001-2025**

**Chihuahua, Chih., a 10 de Enero del 2025**

**Asunto:** Registro y aprobación de Tesis

### **Dr. Iván Hernández Rascón**

Por medio de la presente le informamos que se ha evaluado y revisado por el Comité local de Investigación del Hospital Infantil Especialidades, el protocolo denominado:

**Probabilidad de padecer error innato de la inmunidad en la población con Consanguinidad familiar en pacientes atendidos en el hospital infantil de especialidades médicas de Chihuahua en el periodo de los años 2019 a 2024.**

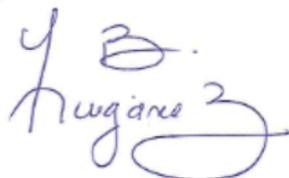
Este cumple con los requerimientos necesarios establecidos por nuestro Comité y ha sido ACEPTADO y registrado con el número **CIRP047**.

Por lo que le invitamos llevarlo a cabo y le solicitamos que una vez concluido nos haga llegar el informe final con Resultados, Discusión y Recomendaciones a este Comité.

Aprovechamos la ocasión para extender una felicitación a usted y su grupo de Investigación.

Sin más por el momento quedamos de usted.

### **Atentamente**



**Dra. Luisa Berenise Gamez González  
Coordinadora del Comité de Investigación**

**C.C.P. Dr. Héctor José Villanueva Clift. Jefe de Enseñanza e Investigación HIECH**