

Inmunodeficiencias combinadas graves, ¿enfermedades raras o subregistradas?

Alma Geovanna Saucedo Aparicio,* Dra. Sara Elva Espinosa Padilla,
 Dra. María Edith González Serrano,*** Q.F.B. Edgar Alejandro Medina Torres******

RESUMEN

Antecedentes: Las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG), pertenecen al grupo de las inmunodeficiencias primarias (IDP), y son consideradas como de las más graves y raras, razón que lleva a que las IDCG sean frecuentemente subdiagnosticadas y/o subregistradas. **Objetivo:** Conocer la situación actual en México en cuanto al reporte de casos nuevos presentados con diagnóstico de IDCG. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda electrónica del registro de pacientes con IDCG, reportados en cinco años por el Sistema Automatizado de Egresos Hospitalarios, para compararlos con reportes de la *Latin American Society for Immunodeficiencies Mexico* (LASID) en el mismo periodo de tiempo. Para conocer cuál de los dos registros se acerca más al número de casos nuevos por año, se optó por recolectar los casos referidos con IDCG al Centro Nacional de Referencia-IDP (CNR-IDP), durante un año. **Resultados:** Los casos de IDCG reportados por LASID se triplican en comparación con los reportes de SAEH. En cuanto a los pacientes referidos al CNR-IDP se estableció que el número de casos se acercó más al número de reportes por año de LASID, estableciendo un retraso diagnóstico de 5.5 meses en promedio. **Conclusión:** La incidencia reportada de IDCG en nuestro país se ve principalmente afectada por el subdiagnóstico y el subregistro de los casos.

Palabras clave: IDCG, enfermedades raras, subdiagnosticadas, subregistradas, situación en México.

ABSTRACT

Background: SCID is part of the PID group and it's considered the most severe and rare, which leads to SCID be likely underestimated or underdiagnosed. **Objective:** To know the current situation in Mexico regarding the report of new cases with diagnosis of SCID. **Material and methods:** The reported for five years in SAEH of SCID patients was searched electronically to compare it with LASID Mexico in the same period of time. In order to know which of the two registers came closest to the number of

Abreviaturas:

IDP = Inmunodeficiencias primarias.
 IDCG = Inmunodeficiencia combinada grave.
 SCID = Severe combined immunodeficiency.
 SAEH = Sistema automatizado de egresos hospitalarios.
 LASID = Latin American Society for Immunodeficiencies.

INP = Instituto Nacional de Pediatría.

IS = Inicio de síntomas.

CIE10 = Clasificación Internacional de Enfermedades.

CNR-IDP = Centro Nacional de Referencia de Inmunodeficiencias Primarias.

TCPH = Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

* Médico pasante del Servicio Social de Investigación en Inmunodeficiencias.

** Jefa del Departamento de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría Sistema Nacional de Investigadores Nivel 1.

*** Médico adscrito a la Torre de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría.

**** Ayudante Invest. «B».

new cases diagnosed in a year, we chose to collect all the cases referred with SCID to the CNR-IDP, for almost a year. Results: We found that the cases of SCID reported by LASID are tripled compared to the SAEH reports. Regarding the patients referred to the CNR-IDP, it was established that the number of cases was closer to the reports per year of LASID, establishing a diagnostic delay of 5.5 months on average. Conclusion: The incidence of SCID in México is affected by underdiagnosed and underreporting of the disease.

Key words: SCID, rare diseases, underdiagnosed, underestimated, México situation.

ANTECEDENTES

Se consideran enfermedades raras a las entidades que muestran una incidencia menor a uno en 2,000 habitantes;¹ las IDCG son consideradas dentro de este grupo, ya que a nivel mundial se reporta una incidencia de un caso por cada 50,000-100,000 nacidos vivos. Esta enfermedad es de etiología genética y pertenecen al grupo de las IDP.²

Debido a que la IDCG es una entidad en principio silenciosa, que no suele mostrar dismorfias u otros síndromes asociados, además de ser considerada como «rara», es difícil para el médico establecer un diagnóstico certero, acarreando el manejo subsecuente con medidas no útiles para evitar la progresión de la enfermedad, llevando a los portadores a fallecer antes del año de vida.³⁻⁵

Ante esta situación, algunos países han tomado medidas para detectar la IDCG de manera oportuna, creando programas de tamizaje capaces de identificar a pacientes portadores de ésta, por medio de la cuantificación de TRECs.⁶

A partir de la implementación de este tipo de programas se ha logrado detectar un mayor número de casos en comparación con países que no cuentan con estos programas, reportando incidencias hasta de un caso por cada 33,000 nacidos vivos.^{7,8}

En otros lugares, como en Europa, se cuenta con sociedades como ESID, que han creado registros nacionales que permiten estimar la prevalencia más cercana a lo real de dichos trastornos, estos registros tienen en común un cuestionario y una base de datos que permiten captar las manifestaciones clínicas y los hallazgos inmunológicos que determinan el fenotipo de estas alteraciones e identifican patrones para disminuir la clasificación diagnóstica errónea de la enfermedad.⁹

En lo que a nuestro entorno respecta, se cuenta también con un registro latinoamericano proporcionado por LASID, del cual México forma parte desde el año 2010, contribuyendo actualmente con 33 centros de Registro Nacional,¹⁰ formando una red de trabajo donde se colabora de manera conjunta para la detección oportuna de estas enfermedades; sin embargo, este número suena insuficiente si lo comparamos con las más de 700 unida-

des hospitalarias de segundo y tercer nivel existentes en México, eso sin contar los institutos nacionales.¹¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Creemos que en México no sólo existe un problema de subdiagnóstico de IDCG, sino también de subregistro, lo que lleva a encontrar una incidencia de la enfermedad muy por debajo de las cifras reportadas por otros países, generando mayor dificultad para sospechar y perseguir el diagnóstico, ya que en general el médico no suele sospecharlas por ser catalogadas como «raras», esto es evidenciado en el primer nivel de atención, a donde acuden primariamente los padres con sus niños al inicio de los síntomas, por alguna infección presentada, la cual es subsecuentemente tratada sin tomar las medidas drásticas de higiene requeridas para IDCG, hasta que el cuadro clínico empeora causando mayores complicaciones, ocasionando a su vez un retraso diagnóstico que resta tiempo vital para brindar el tratamiento curativo, el TCPH.

Gran parte de la razón por la cual no se suele sospechar IDCG en primera instancia, radica en que muchas de las presentaciones no cuentan con dismorfias faciales u otras características específicas que faciliten el reconocimiento, a esto le sumamos también la poca familiarización en el campo de las inmunodeficiencias.

Esta última razón representa una problemática relevante, que puede estarnos llevando a un dialelo que explique el porque esta enfermedad es llamada «poco frecuente» o «rara», pues al considerarse de esta forma, aparentemente parece de menor relevancia que otras enfermedades más comunes o conocidas que compiten como diagnóstico.

Gran parte de los diagnósticos de IDCG son realizados demasiado tarde, cuando han causado complicaciones irreversibles en los pacientes, afectando gravemente la calidad de vida, o peor aun la muerte, sin dejar de lado las hospitalizaciones previas, o complicaciones presentadas durante el transcurso de la enfermedad sin ser tratada adecuadamente, lo cual implica un golpe económico tanto para la familia como para el sector salud, sin dejar de mencionar que muchas de éstas podrían haber sido evitadas de ser reconocidas de manera oportuna y manejadas a tiempo.

JUSTIFICACIÓN

La poca sospecha de la enfermedad por considerarse como «rara», no sólo causa complicaciones y muerte de los pacientes portadores de IDCG, sino que lleva a reportar una baja incidencia de estos padecimientos, que dan una falsa idea de la situación actual en México de IDCG y desvía la atención y recursos económicos hacia otros padecimientos catalogados como de «mayor impacto», llevando a un retraso en los avances dentro del campo para ampliar el conocimiento de las inmunodeficiencias, influenciado a su vez por el poco sustento económico gubernamental para investigación, ya sea para brindar apoyo al desarrollo o implementación de métodos diagnósticos nuevos oportunos, trabajos de investigación, entre otros.

Todo esto lleva a un dialelo que muy probablemente explique por qué estas enfermedades son consideradas como «raras».

OBJETIVO GENERAL

Evidenciar la situación actual en México en cuanto al reporte y subdiagnóstico de casos de IDCG.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar los registros reportados de IDCG del SAEH con los registros de LASID de México durante el mismo periodo de tiempo para conocer las diferencias reportadas entre cada uno de ellos.
2. Conocer el número de casos nuevos reportados durante 11 meses y 20 días a un CNR-IDPs para compararlo con la incidencia reportada al año de casos nuevos de IDCG de SAEH y LASID.
3. Evidenciar la existencia de retraso diagnóstico de los casos con IDCG referidos durante casi un año al CNR-IDP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Observacional, descriptivo, prolectivo, analítico.

Se realizó una búsqueda electrónica con datos reportados desde el 2010 hasta el 2015 según las bases de datos del SAEH de las instituciones del Sector Salud (IMSS, ISSSTE, etc.) y de Secretaría de Salud, con las claves de acuerdo al CIE10, para todos los registros de los pacientes con IDCG, reportados según los egresos registrados con las siguientes claves: D81: Inmunodeficiencias combinadas graves con disgenesia reticular, D81.1: Inmunodeficiencias combinadas graves con ausencia de células T y B, D81.2: Inmunodeficiencias combinadas graves con ausencia de células T y de NK, D81.3 para la deficiencia de ADA.

Se procuró minuciosamente que los casos registrados no fueran considerados por duplicado, revisando los folios de cada uno y los apartados de motivo de ingreso/egreso, de esta manera se aseguró también que éstos se pudieran considerar como casos nuevos por año.

Se incluyó también en este reporte y por separado el registro de las inmunodeficiencias combinadas no clasificadas con la clave D8.18 para: otras inmunodeficiencias combinadas y D8.19: otras inmunodeficiencias combinadas sin clasificar.¹²

Los resultados obtenidos se compararon con los reportes realizados en los mismos años por los centros mexicanos que forman parte del registro de LASID, específicamente para las IDCG. Se calculó la incidencia de la enfermedad para ambas variables.

Para conocer qué registros se acercan más al número de casos nuevos diagnosticados por años, se optó por recolectar todos los casos referidos con IDCG a la Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias del Instituto Nacional de Pediatría, actualmente el CNR-IDP, durante el periodo de 20-07-16 al 01-07-17.

Se escogió este centro ya que la red de hospitales que forma parte de LASID México, se mantiene en contacto con éste, refiriendo a los pacientes con sospecha de IDCG para valoración y discusión de casos, de esta manera y en conjunto se establece el diagnóstico de IDCG, por lo que gran parte de los pacientes registrados en LASID son casos conocidos en el CNR-IDP.

Se establece encontrar por lo menos el diagnóstico clínico de cinco pacientes con IDCG, ya que el máximo número de reportes por la SAEH es de tres por año, y se pretende comprobar que esta cifra de pacientes se encuentra por debajo del número real de casos diagnosticados al año que se reportan en promedio.

Los datos de estos pacientes fueron recopilados en una base de datos, que incluyó, fecha de nacimiento, fecha de inicio de síntomas, fecha de referencia/sospecha y fecha diagnóstica, con estos datos también será posible conocer el retraso diagnóstico en promedio de este grupo de pacientes.

Se agregaron otros eventos importantes del padecimiento, como hospitalizaciones, infecciones recurrentes, laboratoriales, entre otros datos considerados como importantes para el diagnóstico de IDCG.

Consideraciones éticas: por tratarse de un estudio realizado en bases de datos electrónicas y resúmenes clínicos, está exento del requisito de aprobación por el Comité de Ética. Se resguarda la identidad de los pacientes y sus familiares.

RESULTADOS

Se encontraron los registros reportados según la Dirección General de Información en Salud, que incluye sólo

las instancias de salud pública durante los períodos del 2010-2015 del SAEH (*Cuadro I y Figura 1*).

El total de casos nuevos reportados durante esos cinco años, con diagnóstico reconocido como IDCG fue de 14, con una incidencia acumulada del 0.09% en el total de recién nacidos durante ese mismo periodo de tiempo, reportando de 2-3 casos en promedio por año. Mientras que de los casos clasificados como inmunodeficiencias combinadas sin especificar se encontró reporte de 110 casos en total, con una incidencia acumulada del 0.73%, reportando 22 casos en promedio por año.

El total de casos nuevos registrados por LASID México con diagnóstico reconocido de IDCG durante el mismo periodo de tiempo fue de 48, con incidencia acu-

mulada de 0.32%, encontrando reportes de 9-10 casos nuevos en promedio por año. Los reportes para casos nuevos clasificados como inmunodeficiencias combinadas sin especificar fueron de 244, con incidencia acumulada de 1.3% y con reporte de 48-49 casos nuevos en promedio por año.

Los resultados de ambos registros evidenciaron que el número total de casos con diagnóstico reconocido de IDCG reportados por LASID se triplica en comparación con los reportes de SAEH, así como también es evidente la duplicación en cantidad de casos reportados de inmunodeficiencias combinadas sin especificar de LASID en comparación con SAEH.

En cuanto a los pacientes que fueron referidos durante el periodo de 20-07-16 al 01-07-17 (11 meses 20 días) al CNR-IDP, se estableció el diagnóstico de IDCG en nueve casos, el número total que reporta LASID de casos nuevos en otros años (*Cuadros II y III*).

Como agregado a este estudio, encontramos que los pacientes referidos durante el periodo 20-07-16 al 01-07-17 presentaron un retraso diagnóstico (considerado desde la fecha de nacimiento hasta la edad de diagnóstico) de 5.5 meses, con un valor mínimo de un mes y un máximo de nueve meses, con desviación a la derecha, es decir, que más del 50% de esta población referida se diagnosticó después de los 5.5 meses de edad; en cuanto al lapso que transcurre desde el inicio de síntomas hasta la sospecha diagnóstica de IDCG se encontró que, en promedio estos pacientes cursaron con sintomatología alrededor de tres meses sin que la enfermedad se sospechara, con un valor mínimo de un mes y un máximo de seis meses, con una distribución simétrica (*Figuras 2 y 3*).

DISCUSIÓN

Se describió la estimación de incidencia de casos de IDCG reportada por SAEH, contrastándola con la reportada en los registros de LASID México durante el mismo periodo de tiempo, incluyendo también los casos clasificados como inmunodeficiencias combinadas no especificadas por la gran probabilidad de que entre esos casos existan IDCG no identificados.

La diferencia es evidente entre ambas, lo que fortalece la idea de que la baja incidencia reportada de IDCG en el país no sólo se ve afectada por el subdiagnóstico de la enfermedad, sino también por un subregistro de esta misma. Dicho subregistro puede verse afectado por la forma de realizar los reportes de enfermedades, o por el personal que lleva a cabo los registros.

Mediante la recolección de casos referidos al Centro Nacional de Referencia para las IDPs (INP) se intentó conocer a qué registro se acercan más los casos nuevos diagnosticados durante casi un año, con éstos se evidenció que los de LASID eran más congruentes en

Cuadro I. Resultados de registros de IDCG de los períodos 2010-2015 de SAEH.

Secretaría de salud	Totales	Sector salud (IMSS, ISSSTE, etc.)	Totales
D81.0 IDCG con disgenesia reticular	3	D81.0 IDCG con disgenesia reticular	5
D81.1 IDCG T-B-	0	D81.1 IDCG T-B-	0
D81.2 IDCG T-B+	3	D81.2 IDCG T-B+	0
D81.3 IDCG ADA	2	D81.3 IDCG ADA	1
Total	8	Total	6
D81.8 otras IDC	7	D81.8 Otras IDC	2
D81.9 IDC sin especificar	58	D81.9 IDC sin especificar	43
Total	65	Total	45
Total IDCG y sin especificar	73	Total, IDCG y sin especificar	51

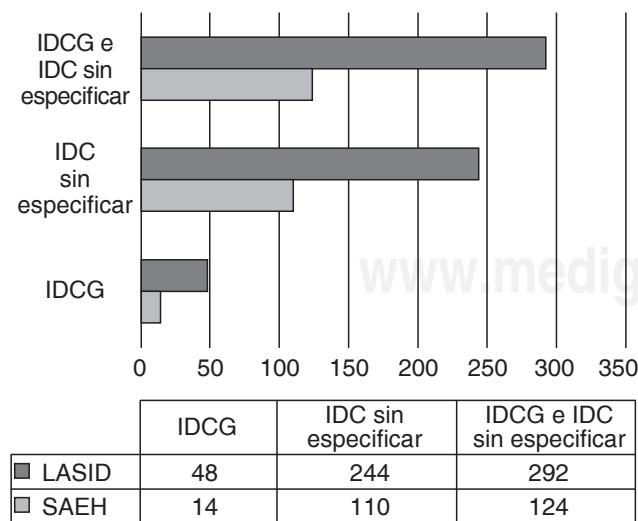


Figura 1. Registro de SAEH y LASID en cinco años (2010-2015).

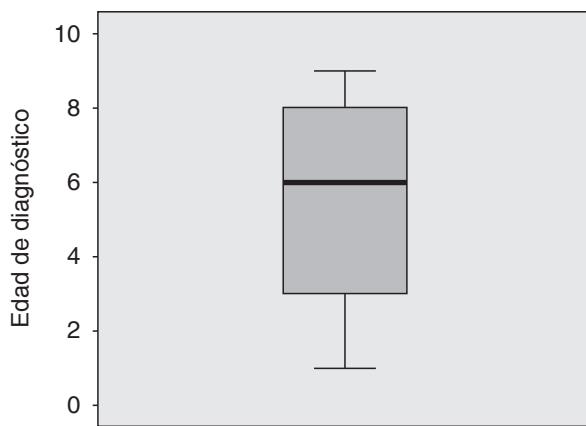
Cuadro II. Pacientes referidos con IDCG al CNR-IDP durante el periodo de 20-07-16 al 01-07-17.

Caso	Sexo	Fecha de nacimiento	Edad IS	Fecha de sospecha/referencia	Lapso transcurrido entre IS y sospecha IDCG	Fecha diagnóstico	Edad de diagnóstico	Estado actual	Hospital de referencia
1	H	04-02-16	2	22-07-16	3	01-08-16	6	Finado	Hospital General de Guerrero
2	M	29-03-16	1	07-09-16	5	30-11-16	9	Finado	Hospital Infantil de México
3	H	19-11-16	0	02-12-16	1	07-12-16	1	Finado	Hospital Lomas de San Luis P.
4	H	18-08-16	3	20-02-17	3	24-02-17	6	Finado	Hospital Infantil de Torreón
5	H	26-08-16	2	26-03-17	5	05-04-17	8	En seguimiento	IMSS Motozintla
6	H	26-02-17	0	30-03-17	1	07-04-17	2	En seguimiento	ISSSTE Gómez Farías
7	M	19-10-16	5	03-04-17	1	18-04-17	6	En seguimiento	Hospital de Especialidades Juana María Salvatierra
8	H	15-06-16	2	28-02-17	6	23-03-17	8	En seguimiento	CMN «La Raza»
9	H	15-01-17	2	15-04-17	1	25-04-17	3	Finado	Instituto Nacional de Pediatría

Se muestra la edad de diagnóstico de los pacientes considerado como el retraso diagnóstico en meses (desde el nacimiento).
IS = Inicio de sintomatología.

Cuadro III. Laboratoriales de pacientes referidos al CNR-IDP y otros datos clínicos.

Caso	Linfocitos sangre periférica		Reacción a vacunas			Hospitalizaciones	Neumonías	Sepsis	Lesiones en piel	Candidiasis	Gastro-intestinales	Onfalitis	Auto-inflamatorios	Gérmenes aislados
	Leucocitos	T CD3+												
1	11,000	1,340	80	1	2	1	1	1			1	1		-
2	7,970	690	200			2	1	1		1				<i>Klebsiella pneumoniae, Shigella flexneri</i>
3	5,100	1,200	430			3	1		1	1	1			-
4	8,600	2,600	330			7	1							-
5	4,700	423	120	1	2	1	1	1	1	1				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
6	11,500	2,700	764			2	1							<i>Staphylococcus epidermidis</i>
7	1,160	1,400	60			2	1		1		1	1		<i>Klebsiella pneumoniae, Enterococcus faecalis, Morganella morganii</i>
8	3,300	1,723	590	1	7		1					1		<i>Citomegalovirus, Klebsiella pneumoniae</i>
9	10,008	860	10	1	2	1	1	1	1					-



Más del 50% de los pacientes referidos se diagnosticaron a la edad de 5.5 meses, cuando lo ideal sería realizar el TCPH a los 3.5 meses.

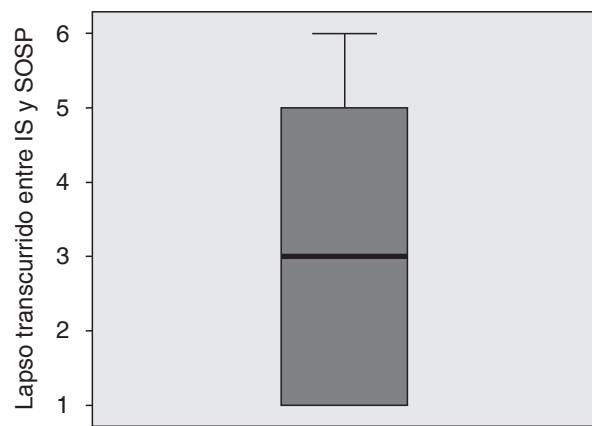
Figura 2. Edad de diagnóstico.

comparación con los de SAEH, pues, efectivamente el número de casos diagnosticados durante casi un año fue el número de casos reportados en promedio por año en LASID de México.

Al realizar la recolección de datos fue muy interesante conocer el retraso diagnóstico de los casos referidos al CNR-IDP, por lo que se decidió también darlo a conocer. Se consideró desde la fecha del nacimiento hasta la edad de diagnóstico, para denotar el tiempo de retraso presentado en promedio para estos casos, que fue mayor a 5.5 meses en más del 50% de los casos de esta población, tres pacientes incluidos dentro de este porcentaje ya fallecieron, situación que muy probablemente se vio influenciada por el retraso diagnóstico.

Otro dato interesante que encontramos al realizar la recolección de estos casos, fue también el lapso de tiempo que transcurre desde que los casos referidos iniciaron con sintomatología hasta la sospecha/referencia de IDCG al CNR-IDP, esto evidenció que al menos en esta población los casos se mantuvieron durante tres meses en promedio con datos de la enfermedad sin que se sospechara de ella, con la consecuente complicación del cuadro al no aplicarse las medidas requeridas para pacientes portadores de esta enfermedad. La intención de revelar estos datos es evidenciar la realidad del subdiagnóstico de la IDCG.

De los nueve casos diagnosticados con IDCG al momento sólo cuatro siguen con vida y en seguimiento, ya que los otros cinco ya fallecieron. Lo que nos lleva a cuestionarnos, ¿cuántos casos finados antes del año de vida por causas atribuidas a infecciones en México pudieron ser portadores de la enfermedad y no tuvieron un diagnóstico?



El 50% de los pacientes cursó con sintomatología durante 3 meses sin que se sospechara de IDCG.

Figura 3. Lapso transcurrido en meses entre el inicio de síntomas y la sospecha de IDCG.

Como observación agregada a este estudio, me gustaría referir una vez más que el sistema de registros de LASID de México está actualmente conformado por 33 centros de registro, los cuales pertenecen en su mayoría a cuentas de médicos especialistas que trabajan en Unidades Públicas de Salud de Segundo y Tercer Nivel de Atención, lo que dirige a pensar que en México se cuenta sólo con 33 instancias que están capacitadas para reconocer y registrar este tipo de enfermedades, cuando el sistema de salud pública en México está conformado por aproximadamente más de 700 unidades hospitalarias de Segundo y Tercer Nivel, eso sin contar los Institutos Nacionales.

CONCLUSIÓN

La incidencia de IDCG en nuestro país se ve afectada no sólo por la poca sospecha clínica de la enfermedad por considerarse como rara, sino también por un subregistro de los sistemas nacionales de salud cuando éstas se presentan.

La poca sospecha clínica de IDCG es algo que puede estar justificado hasta para el médico especialista que se dedica a las inmunodeficiencias, ya que realmente es una patología compleja desde cualquier punto de vista que lo veamos; sin embargo, ante esta situación es importante que en México se implementen herramientas capaces de detectar esta enfermedad de manera oportuna, así como también una red eficiente de centros hospitalarios capacitados para mínimo reconocer datos sugestivos de IDCG, ya que esto no es un problema que se pueda resolver por una sola institución.

Atendiendo a estas necesidades, se podría no sólo llevar un registro mayormente controlado de pacientes

que cursen con esta patología, sino también un diagnóstico oportuno que brinde la oportunidad de que el tratamiento curativo tenga los mejores resultados administrado desde una edad temprana, sin dejar de lado el impacto costo-beneficio a favor de la economía que esto podría significar tanto para las instituciones de salud como para el núcleo familiar del paciente afectado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berman JJ. *What are the rare diseases, and why do we care? Rare diseases and orphan drugs.* 1. San Diego Ca. USA: Elsevier, 2014, pp. 3-7.
2. Hernández-Blas M, Orozco-Martínez S, Contreras-Verduzco A, Medina-Torres E, Espinosa-Padilla S. ¿Cuándo sospechar de la inmunodeficiencia combinada grave en niños? *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2014; 23: 20-26.
3. European Society for Immunodeficiencies. *Working definitions for clinical diagnosis of PID.* ESID Registry 2014, p. 6.
4. Contreras-Verduzco F, Morales-Vázquez A, Medina-Torres E, Espinosa-Padilla S. Diagnóstico oportuno de la inmunodeficiencia combinada grave (SCID) a través del tamiz neonatal. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2014; 23: 48-56.
5. Mazzucchelli JT, Bonfim C, Castro GG, Condino NA, Costa NM, Cunha L et al. Severe combined immunodeficiency in Brazil: management, prognosis, and BCG-associated complications. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24: 184-191.
6. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, Joris M, van Montfrans J. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol.* 2015; 35 (4): 146-150.
7. Gennery A, Cant A. Diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 191-195.
8. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol.* 2015; 39: 194-205.
9. Rezaei N, Bonilla FA, Sullivan KE, De Viries E. *An introduction to primary immunodeficiency diseases.* 1. Boston Ma, USA: Springer, 2008, pp. 1-29.
10. Latin American Association of Immunology. www.lasid.org/ [En línea] LASID, 2017. Available in: https://registrolasid.org/docs/Estatisticas_LASID-2017_Junio.pdf.
11. Secretaría de Salud. [www.dgis.salud.gob.mx.](http://www.dgis.salud.gob.mx/) [En línea] 2017. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_recursos_gobmx.html.
12. Secretaría de Salud. [http://www.dgis.salud.gob.mx.](http://www.dgis.salud.gob.mx/) [En línea] 2010-2015. Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_egresoshosp_gobmx.html

Dirección para correspondencia:
Alma Geovanna Saucedo Aparicio
Universidad Juárez del Estado de Dgo.
Facultad de Ciencias Médicas,
Campus Gómez Palacio, Dgo.
E-mail: doc_geezerbutler@hotmail.com