



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS EN PACIENTES
CON DISCINECIA CILIAR PRIMARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA EN UN PERIODO DE 10 AÑOS
(2009-2019)**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DOLLY CATHERINE VIDAL CASTRO

TUTOR:

DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES



CIUDAD DE MÉXICO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


**CARACTERISTICAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON
DISCINECIA CILIAR PRIMARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
EN UN PERIODO DE 10 AÑOS (2009-2019)**



**DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR FRANCISCO CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGIA PEDIATRICA**



**DR GABRIEL GUTIERREZ MORALES
TUTOR DE TESIS Y ASESOR METODOLOGICO**

| INDICE | PAGINA |
|--|---------------|
| 1. Marco teórico | 5 |
| 1.1 Generalidades | 5 |
| 1.2 Aspectos genéticos | 5 |
| 1.3 Epidemiología | 6 |
| 1.4 Estructura y función Ciliar | 6 |
| 1.5 Manifestaciones Clínicas | 9 |
| 1.6 Diagnostico | 12 |
| 1.6.1 Pruebas Genéticas | 14 |
| 1.6.2 Diagnóstico Diferencial | 14 |
| 1.6.3 Pruebas de Función Pulmonar o Respiratorias..... | 14 |
| 1.6.4 Espirometría | 15 |
| 1.6.5 Pletismografía | 20 |
| 1.6.6 DLCO..... | 22 |
| 2. Planteamiento del Problema | 23 |
| 3. Pregunta de Investigación | 24 |
| 4. Justificación | 24 |
| 5. Objetivos | 24 |
| 5.1 Objetivo General | 25 |
| 5.2 Objetivo específico | 25 |
| 6. Material y métodos | 25 |
| 6.1 Tipo de estudio | 28 |
| 6.2 Población objetivo | 28 |
| 6.3 Población elegible..... | 28 |
| 6.4 Criterios de inclusión | 28 |
| 6.5 Criterios de exclusión..... | 28 |
| 6.6 Ubicación del estudio | 28 |
| 6.7 Variables | 29 |
| 6.8 Recursos humanos | 29 |
| 6.9 Descripción general del estudio | 29 |
| 6.10 Tamaño de la muestra | 29 |
| 6.11 Análisis estadístico..... | 29 |
| 7. Consideraciones éticas | 30 |
| 7.1 Estimación de riesgo del protocolo | 30 |
| 8. Resultados | 31 |
| 9. Discusión | 38 |
| 10. Conclusiones | 40 |
| 11. Limitaciones del estudio | 41 |
| 12. Bibliografía | 42 |
| Anexo 1 | 45 |
| Anexo 2 | 46 |

1. MARCO TEÒRICO

1.1 Generalidades:

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad hereditaria de amplio espectro clínico que se transmite con carácter autosómico recesivo, donde se encuentra disfunción de las células ciliadas presentes en varios tejidos, principalmente el sistema respiratorio y reproductor¹. Es conocida desde principios del siglo XX; las primeras menciones fueron hechas en 1904 por Siewert, donde se describe la asociación entre *situs inversus*, bronquiectasias, tos crónica y broncorrea purulenta en un hombre joven con síntomas desde la niñez. En 1933, Kartagener reconoce la triada clínica de situs inversus, sinusitis crónica, bronquiectasias como una entidad clínico-patológica específica y postula que la debilidad congénita es la causa de las bronquiectasias. En 1960, Arge, reportó la asociación de la infertilidad masculina, inmovilidad de los espermatozoides, y síntomas respiratorios crónicos, pero no fue hasta quince años después que Afzelius demostró los efectos estructurales de los cilios y del espermatozoide¹. En 1977, Eliason² confirmó las anomalías descritas por Afzelius en los cilios y los espermatozoides, acuñando el término de Síndrome de Cilio Inmóvil, ya que las anomalías descritas podrían encontrarse sin dextrocardia, y además de ello, describieron nuevas alteraciones de la estructura ciliar. En 1980, Rossman y Pedersen demostraron que los cilios de los pacientes afectados por el “síndrome del cilio inmóvil” no eran por completo inmóviles, sino que presentaban una movilidad anormal de tipo rotacional y oscilante, por lo cual, lo llamaron síndrome de Discinesia ciliar. En el espectro clínico de la DCP, se incluyen las siguientes variantes: enfermedades en las que los cilios respiratorios son inmóviles (síndrome de inmotilidad ciliar), el movimiento ciliar es anormal ineficaz (DCP) o no hay cilios (aplasia ciliar)³. La detección posterior de cambios estructurales y funcionales en los cilios, secundarios a infección o a toxicidad, llevó a que el defecto primario se denominara Síndrome de Discinesia ciliar primaria⁴, término que se utiliza en la actualidad, ya que describe más apropiadamente la disfunción ciliar y distingue a los defectos ciliares genéticos de los adquiridos.

1.2. Aspectos genéticos

El carácter genético de la enfermedad es autosómico recesivo heterogéneo sin predilección de sexo. La DCP tiene un patrón hereditario autosómico recesivo, sin predilección por el sexo y la raza, aunque se han descrito casos con una posible herencia ligada al cromosoma X⁵. La complejidad molecular del axonema ciliar, en el que se han descrito al menos 250 proteínas, implica que haya muchos genes

candidatos; por lo tanto, la DCP es genéticamente muy heterogénea. Hasta ahora, mutaciones en tres genes que codifican la dineína (DNAI1 en el cromosoma 9p13–21, DNAH5 en el cromosoma 5p15–5p14 y DNAH11 en el cromosoma 7p15.3–21) se han asociado con una minoría de casos de DCP (30%). Junto a estos se ha comunicado una variante de la DCP transmitida por el cromosoma X relacionada con la retinitis pigmentosa, causada por mutaciones del RPGR (gen regulador de la guanilato trifosfatasa de la retinitis pigmentosa). Hay cerca de 60 genes candidatos que codifican componentes del cilio: DNAH7, DNAH9, DNLI2, AK76,12,17–19, entre otros. Los cilios sensoriales son más ubicuos en el organismo, y se encuentran en muchos de los tejidos: riñón, epitelio olfativo, oído interno y retina, y su disfunción da como resultado un gran número de fenotipos.

1.3 Epidemiología

La disquinesia ciliar primaria es una enfermedad que afecta a ambos géneros por igual ⁶. La incidencia de disquinesia ciliar primaria se ha estimado a partir de datos de la literatura. La prevalencia del Síndrome de Kartagener se calculó a partir de los pacientes que radiológicamente presentaban situs inversus más bronquiectasias, resultando de 1:40.000^{7,8}. Se sabe que el 50% de los pacientes con disquinesia ciliar primaria presentan situs inversus. Se estimó, radiológicamente también, que la prevalencia del situs inversus en la población general es de 1:10.000^{7,8}, y se tienen datos que sólo el 20% a 25% de los situs inversus se asocia a disquinesia ciliar primaria⁹. Por lo tanto, la incidencia de disquinesia ciliar primaria sería aproximadamente de 1:20.000^{6,10}, cifra que podría estar subestimada por estos cálculos, ya que por un lado, no todos los pacientes portadores de disquinesia ciliar primaria desarrollan bronquiectasias ⁷ y por otro, la radiografía de tórax tiene baja sensibilidad en el diagnóstico de éstas ⁸. Si se estudian los grupos de alto riesgo, como niños con infecciones respiratorias recurrentes, se encuentra que la incidencia de disquinesia ciliar primaria sube a 5,6%-11%¹³, y si se consideran los pacientes con bronquiectasias, en los cuales se ha descartado una fibrosis quística, la ocurrencia aumenta a 17% ⁸.

1.4 Estructura y función ciliar

Los cilios y flagelos son proyecciones de la célula, rodeadas por la membrana celular que ejercen diversas funciones biológicas. Están presentes en los protozoos, los animales y algunas plantas. En el organismo humano hay, al menos, 9 categorías de cilios u organelas derivadas con distintas características y funciones biológicas, aunque casi todas las células, en algún momento de su evolución, tienen estructuras ciliares que intervienen en la división celular. ⁸

El cilio interviene en el desarrollo embrionario, la polaridad de muchas células, el

mantenimiento de la homeostasis, en funciones sensoriales (oído, vista, olfato), transportadoras y en la división celular⁹. Esta amplia variedad de funciones implica una gran complejidad morfológica y genética. La función transportadora imprime movilidad a la propia célula, como es el caso del espermatozoide, o a los materiales situados sobre la superficie celular, como es el caso de las células ciliadas del aparato respiratorio, transportadoras de moco, o las células de las trompas de Falopio, transportadoras del ovulo, o los transportadores del líquido cefalorraquídeo en los ventrículos cerebrales.⁹ Las funciones sensoriales visuales y homeostáticas se fundamentan en otra propiedad de los cilios: la proteína de transporte intraflagelar presente en estos genera un movimiento de moléculas y proteínas en dirección anterógrada y retrograda, con relación a la célula, capaz de mantenerlas. Además, pueden actuar como mecano y quimiorreceptores, como acontece en los cilios del oído interno y en los olfato receptores, respectivamente.⁹

Tabla 1 Cilios u organelas derivadas de cilios en el organismo humano

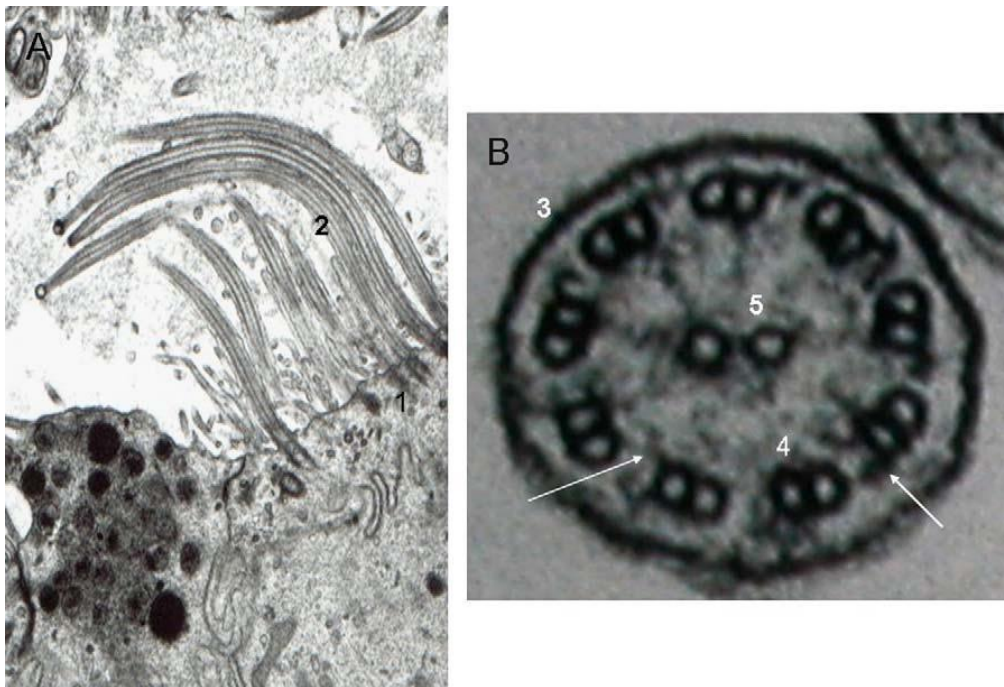
| Categoría | Patrón | Móvil | Tamaño | Localización |
|----------------------------|---------------|---------------------|--------------------------|---|
| Cilios propulsores de moco | 9+2 DY | Sí Batida ciliar | 6 μ × 2 μ (200/célula) | Cilios respiratorios de las vías aéreas altas y bajas, oído medio |
| Cilios propulsores de agua | 9+2 DY | Sí Batida ciliar | 10–15 μ (1 o más/célula) | Epéndimo ventrículos cerebrales ductos testiculares, trompas de Falopio |
| Cilios nodales | 9+0 DY | Sí En vórtice | 5 μ (1/célula) | Embrión, 7–8 días postcoito |
| Monocilios | 9+2/9+0 DY | Sí | 1/célula | Endotelio córneaofolículos tiroides |
| Cilios rudimentarios | 9+0 No DY | Improbable | 2–3 μ (varios /célula) | Células gliales, condrocitos, fibroblastos, casi todas las células |
| Cilios olfatorios | 9+2 No DY | No | 50 μ (20/célula) | Epitelio olfatorio |
| Cilios fotorreceptores | 9+0 No DY | No | 1/célula | Retina: conos y bastones |
| Flagelo espermatozoide | 9+2 DY DY | Sí Flagelar | 45 μ (1/célula) | Espermatozoide |
| Kinocilio | 9+2 DY DY | ? | 1/célula | Oído interno |

DY: dineína.

Tomado de Miguel Armengot Carceller et al, Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías, Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(2):149–159

El cilio respiratorio brota como un crecimiento externo celular desde un cuerpo basal al que está unido, al que también se lo conoce como centríolo, que consiste en 9 tripletes de microtúbulos periféricos. La parte que emerge de la superficie celular, conocida como axonema, tiene la clásica estructura de “9+2”: 9 pares de microtúbulos periféricos que rodean a un par central, todo ello envuelto por la membrana celular.⁹ Cada doblete de túbulos periféricos tiene dos brazos de dineína (externo e interno) que contienen la proteína motriz del cilio. Los brazos de dineína son los causales de que los microtúbulos se deslicen unos sobre otros y el cilio se mueva. También están las uniones de nexina, que mantienen el cilio intacto durante la batida. Los túbulos centrales están rodeados de una vaina central que se une a los dobletes periféricos mediante los brazos radiales y que actúan como el esqueleto que salvaguarda la estructura del cilio.⁹

Junto a este patrón ciliar, encontramos también cilios en el organismo con estructura “9+0”, es decir sin el par de microtúbulos centrales. La mayoría de ellos, exceptuando los cilios nodales del embrión, son inmóviles y sus funciones no son bien conocidas, aunque en muchas células tienen una función sensorial.⁹



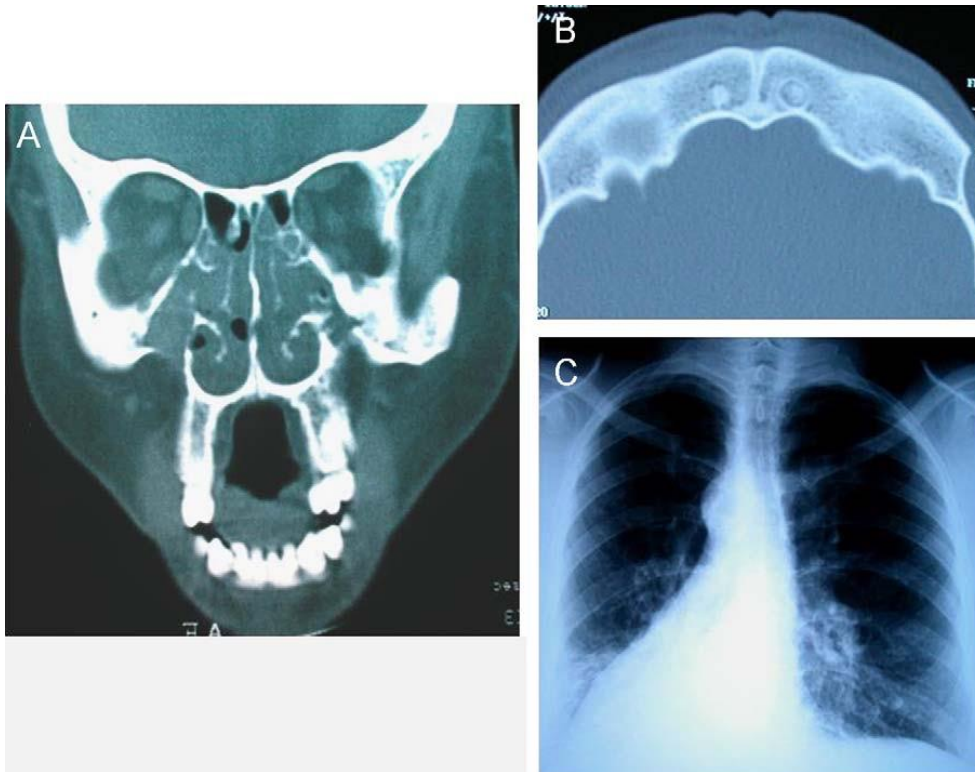
Corte longitudinal (A) y transversal (B) de cilios respiratorios nasales. 1: cuerpo basal. 2: axonema ciliar. 3: membrana celular. 4: pares de tubulos perifericos. 5: par de tubulos centrales. Flechas: brazos internos y externos de dineina. Tomado de M. Armengot Carceller et al, Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(2):149–159

Como los cilios también se encuentran en otros aparatos y sistemas, tanto en el niño afectado como en sus familiares, pueden aparecer otras manifestaciones: cardiopatías complejas, enfermedad renal poliquística, nefronoptosis y displasia renal; enfermedad retiniana, retinitis pigmentosa, displasias esqueléticas, hidrocefalia, síndrome de Dandy Walker, hipoplasia del vermis cerebeloso; enfermedad fibroquística del hígado, atresia biliar; poliesplenía, asplenía; síndromes complejos, como el síndrome de Usher (ceguera y sordera), síndrome oro-facial-digital tipo 1, entre otros ⁹ .

1.5 Manifestaciones Clínicas

La sospecha fundada de Discinesia ciliar se establece por criterios clínicos que varían según la edad del paciente, siendo esta variabilidad la causa de que el diagnóstico no se realice de manera temprana ¹⁰ . En el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría, la sospecha fundada de la enfermedad se establece en un paciente con neumopatía crónica (síntomas respiratorios de más de tres meses de evolución, o bien con evolución recurrente presentando seis o más episodios en un año, siempre y cuando haya sido referido ¹⁰ para su estudio a nivel especializado y no se ha establecido un diagnóstico) ¹⁰ y síndrome de supuración broncopulmonar (tos productiva, expectoración purulenta), a partir de la misma, se realizan los estudios anatómicos y funcionales respectivos, en una escala de menor a mayor costo e invasividad, con el objetivo de sistematizar y facilitar el diagnóstico. Además de contar con el esquema de toma de decisiones en el niño con neumopatía crónica, es útil conocer las manifestaciones clínicas asociadas con la discinesia ciliar primaria en diferentes grupos etáreos; en el neonato, al menos la mitad de los pacientes manifiestan obstrucción nasal; es probable observar también, datos de dificultad respiratoria en niños sin factores de riesgo, que son manejados como neumonías o atelectasias. Recién nacidos con diagnóstico de cardiopatías complejas, situs inversus, atresia esofágica, atresia biliar, hidrocefalia o historia familiar positiva para discinesia ciliar deberán ser estudiados para descartar la enfermedad. En lactantes y escolares, puede manifestarse como asma sin respuesta al tratamiento, tos crónica con expectoración continua, infecciones de vías respiratorias superiores de repetición, sinusitis crónica, pólipos nasales, otitis media crónica, que puede desencadenar sordera ¹¹ neurosensorial ¹¹ . Las bronquiectasias se desarrollan a lo largo de la vida del paciente, pero nunca están presentes al nacimiento; cuando inician, son la causa de la manifestación más clásica de la enfermedad, que es la supuración

broncopulmonar¹⁰. En los adolescentes y adultos la presentación es semejante a la de los escolares, sin embargo, se añade a este grupo la presencia de infertilidad masculina.



Hallazgos radiográficos en la discinesia ciliar primaria y el síndrome de Kartagener. A: hipoplasia de senos paranasales ocupados por tejido inflamatorio. B: aplasia de senos frontales. C: dextrocardia y bronquiectasia bilaterales. Tomado de M. Armengot Carceller et al, Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(2):149–159, página 151

En resumen, la sospecha fundada de Discinesia ciliar primaria, se establece en los pacientes con neumopatía crónica en quienes el síntoma predominante es la supuración broncopulmonar y entre sus antecedentes destacan las manifestaciones mencionadas previamente descritas¹⁰. Los hallazgos radiológicos más relevantes son: el engrosamiento de la mucosa y opacificación de los senos paranasales, grados variables de hiperinflación, engrosamiento peri bronquial, atelectasias y bronquiectasias¹⁰. En el estudio broncoscópico, destaca la presencia de supuración broncopulmonar generalizada, inflamación de la mucosa en grados variables y anomalías de la segmentación y de la posición de la vía aérea¹⁰

Tabla 2 Manifestaciones de la discinesia ciliar primaria en los distintos órganos del cuerpo humano

| Órgano | Manifestación clínica |
|--------------------------|--|
| Pulmón | Distrés respiratorio neonatal Bronquitis recurrentes Bronquiectasias |
| Oído | Otitis media secretoria Otitis media crónica |
| Fosas y senos | Sinusitis crónica Hipoplasia de senos, ante todo frontales |
| Tracto genitourinario | Infertilidad masculina Mujer: fertilidad disminuída, embarazo ectópico |
| Lateralidad orgánica | <i>Situs inversus totalis</i> <i>Situs ambiguus</i> (heterotaxia) |
| Sistema nervioso central | Hidrocefalia (rara) |

Tomado de Miguel Armengot Carceller et al, Discinesia ciliar primaria. Ciliopatias, Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(2):149–159, Página 152

Tabla 3 Síntomas y signos de sospecha de discinesia ciliar primaria en la infancia. La evidencia aumenta si se presentan combinados

| |
|---|
| Rinitis neonatal y continua |
| Distrés respiratorio en recién nacido sano a término |
| Tos productiva desde el nacimiento y rinitis |
| <i>Situs inversus</i> |
| Otorrea prolongada tras drenaje timpánico |
| Bronquiectasias “sin causa” |
| Niños con problemas recurrentes e infecciones pulmonares recurrentes que requieren tratamiento antibiótico continuo “sin causa” |

Tomado de Miguel Armengot Carceller et al, Discinesia ciliar primaria. Ciliopatias, Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(2):149–159, página 152

1.6 Diagnostico

El estudio de un paciente con sospecha de disquinesia ciliar primaria consiste en la exclusión de diagnósticos diferenciales, como fibrosis quística e inmunodeficiencias, y en la investigación de la estructura y función ciliar, ¹¹ puesto que puede haber estructura normal con función alterada. La evaluación inicial va a depender de varios factores, siendo el más importante de ellos la presentación clínica. Por ejemplo, en un niño con infecciones rinosinusales y broncopulmonares recurrentes, ésta debería incluir una radiografía de tórax, test del sudor y determinación de inmunoglobulinas y subclases. ¹¹ De persistir la sospecha de disquinesia ciliar primaria luego de la evaluación general, se procede a ejecutar el estudio de estructura y función ciliar. Un acercamiento a la función ciliar se puede realizar estudiando el clearance mucociliar. Esto puede efectuarse mediante varias pruebas: 1) Test con sacarina o con albúmina marcada con tecnecio^{12,26}. La sustancia se deposita en el cornete inferior y se registra el tiempo que demora el paciente en percibir el sabor dulce, en el caso de la sacarina (debe ser menor a una hora), o la gama cámara en registrar el transporte de las partículas a la orofaringe, en el caso del radiofármaco. El test de la sacarina tiene la desventaja que está validado sólo para niños mayores de 12 años, y que requiere de anatomía y sensación gustativa normales, factores que se eliminan si se usa la albúmina marcada. De todas maneras, ambos necesitan que el paciente esté en buenas condiciones generales, que no estornude, coma, beba ni se suene mientras dure el examen. 2) Aerosol marcado con isótopo ⁹⁹Tc²⁷. Se inhala este aerosol y se mide la radioactividad pulmonar por 2 horas, registrando el tiempo que demora en limpiarse el pulmón del radiofármaco. Una forma de evaluar la función ciliar es mediante la microscopía de luz y la microscopía de contraste de fase, utilizando una muestra tomada del cornete medio bajo visión directa o de epitelio traqueo-bronquial mediante broncoscopia, la que debe ser analizada antes de 6 horas con aumento 40x ó 100x con inmersión. Debe evitarse el uso de anestésicos tópicos, ya que interferirían con la actividad ciliar normal. Los dos métodos principales de obtención de la muestra son el cepillado para muestra citológica y la biopsia. Con la microscopía de luz se puede observar la orientación de los cilios, la forma y coordinación del batido, así como registrar la frecuencia del batido ciliar. Patrones anormales incluyen movimiento rotatorio, batido en que ambos extremos del cilio se mantienen fijos y el centro gira (como “salto con cuerda”), incoordinación ciliar, tanto en dirección como en la frecuencia, y ausencia total de movimiento. ^{12,13,14.}

Existe controversia acerca del sitio de toma de la muestra y del modo de hacerlo, si mediante cepillado o biopsia. Un grupo norteamericano analizó retrospectivamente estas variables en pacientes cuya muestra se estudió con microscopía electrónica por sospecha de disquinesia ciliar primaria. Los resultados mostraron que no hubo

diferencia en la probabilidad de diagnóstico con cepillado respecto a biopsia, pero que la biopsia es peor tolerada y con mayor incidencia de sangrado. Tampoco mostró diferencias significativas en la probabilidad de diagnosticar disquinesia ciliar primaria si la muestra es nasal o traqueobronquial ^{14,27}. Actualmente existe una larga lista de alteraciones ultra estructurales que reconocidamente son causa de disquinesia ciliar primaria: ausencia o reducción de los brazos de la dineína o de las espículas radiales, ausencia del par central de microtúbulos con transposición de un par periférico, defectos de orientación ciliar, alteraciones en los microtúbulos periféricos, aplasia ciliar, etc. Las alteraciones ciliares secundarias consisten preferentemente en modificaciones de los microtúbulos periféricos, cilios “compuestos” y defectos de orientación ciliar, pero también pueden manifestarse con los mismos defectos descritos para la disquinesia ciliar primaria, existiendo una gran sobreposición, lo que dificulta el diagnóstico. ^{15,26}.

Un avance importante en el diagnóstico de la disquinesia ciliar primaria ha sido el cultivo de células ciliadas, ya que ha permitido diferenciar con mayor claridad las disquinesias ciliares primarias de las secundarias. ¹⁶ lo anterior consiste en cultivar las células epiteliales ciliadas del paciente en presencia de antibióticos, con lo que se logra anular las alteraciones ciliares secundarias a infecciones, tabaco y contaminación ambiental. Las nuevas generaciones de cilios pueden entonces ser analizadas bajo microscopía de luz o electrónica, en búsqueda de alteraciones primarias. Un estudio belga evaluó con microscopía de luz y con microscopía electrónica, antes y después del cultivo ciliar, a 500 pacientes, entre los cuales había sanos, fumadores y con disquinesia ciliar primaria diagnosticada previamente. Se observó una considerable sobreposición entre las alteraciones ciliares primarias y secundarias, tanto a la microscopía de luz como a la microscopía electrónica, concluyendo que no hay ningún parámetro diagnóstico de disquinesia ciliar primaria, ni tampoco alguno que pueda ser un criterio de exclusión. ¹⁷ Luego del cultivo ciliar, los cilios fueron siempre normales, excepto en los pacientes con disquinesia ciliar primaria. La ausencia de coordinación ciliar luego del cultivo ciliar resultó 100% sensible y específico de disquinesia ciliar primaria. Otro beneficio de la cilio génesis en cultivo es la capacidad de amplificar una muestra obtenida de epitelio respiratorio alto que resulta pobre en cilios, sin tener que repetir la toma de muestra o realizar una broncoscopia para obtener epitelio traqueo-bronquial. ^{18,19}

1.6.1 Pruebas genéticas

En laboratorios especializados es posible realizar estudios de mutaciones genéticas en los genes DNAI1 y DNAH5¹⁹. Si la mutación afecta a los dos alelos, el diagnóstico queda establecido, pero si solo afecta a un alelo, es necesario investigar otras mutaciones transalelicas^{20,26}.

1.6.2 Diagnóstico diferencial

Se establece con alteraciones ciliares adquiridas y discinesia ciliar secundaria.

Las células ciliadas se encuentran expuestas al medio ambiente que actúan como primera línea de defensa frente a él. Numerosos agentes, incluidos bacterias, virus, gases nocivos e irritantes, materiales en suspensión de diversa naturaleza y agentes físicos, como frío, calor y variaciones en la humedad ambiental, pueden lesionarlas. La resistencia de estas células es extraordinaria, pero pueden sufrir cambios en determinadas condiciones, sobre todo dependientes de la infección, que puede dañar toda la profundidad de la mucosa y generar lesiones que tardan semanas en resolverse.^{10,21}

Es por ello muy importante aplicar la metodología diagnóstica expuesta en líneas precedentes, partiendo de la sospecha clínica, dado que en la infancia las infecciones de vías aéreas se encadenan y puede ser difícil diferenciar la DCP de la DCS. Las alteraciones numéricas de los microtúbulos y los complejos ciliares se consideran características de la DCS.

1.6.3 Pruebas de Función Pulmonar o Respiratorias.

Existen diversas pruebas de función respiratoria (PFR) que son realizadas con diferentes propósitos. Desde un punto de vista práctico podemos clasificar a las PFR en pruebas de mecánica de la respiración, pruebas de intercambio gaseoso, pruebas de ejercicio (que exploran de manera integrada, tanto aspectos de la mecánica respiratoria como del intercambio de gases) y pruebas del control de la respiración. Son de utilidad en el diagnóstico de enfermedades respiratorias, permiten evaluar la respuesta a tratamientos, así como vigilar la progresión funcional y tienen, además, utilidad en la valoración del riesgo perioperatorio y en el pronóstico de diversas enfermedades.²²

Éstas permiten identificar los trastornos del aparato respiratorio, caracterizar la disfunción fisiológica (obstrucción, restricción, hiperreactividad bronquial,

variabilidad de la vía aérea), y así contribuir al diagnóstico de distintas patologías que afectan al aparato respiratorio en forma directa o indirecta. La mayoría de las pruebas que se utilizan habitualmente en el adulto pueden ser realizadas en niños mayores de 6 años, ya que a esta edad es cuando generalmente se alcanza el nivel de comprensión y coordinación necesarias para efectuarlas. La realización de este tipo de pruebas en pediatría requiere de consideraciones especiales, como son un ambiente adecuado, sin interferencias ni distracciones, personal habituado a trabajar con niños, y entrenamiento previo del niño. Esto permite un rendimiento máximo en la realización de las pruebas y lograr la menor variabilidad posible en los resultados, elementos que son fundamentales para una correcta interpretación del examen.²²

Los exámenes que más se utilizan en pediatría son: la espirometría, la curva flujo-volumen, la provocación bronquial con ejercicio y con metacolina, y la flujometría; indicadas para determinar en forma objetiva si hay algún grado de alteración pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios persistentes o recurrentes, Permiten clasificar el tipo de alteración fisiológica en: obstructiva (principal disminución de flujo) y restrictiva (principal disminución de volumen), así como también el grado de severidad.²²

1.6.4 La Espirometría

Mide volúmenes y flujos pulmonares a través del registro de una espiración forzada a partir de una inspiración máxima²³, que permite medir los índices más utilizados. Se indica para diagnosticar alteraciones de la función pulmonar en pacientes con síntomas y signos respiratorios, patologías que pueden alterar la función pulmonar directa o indirectamente, exposición a factores de riesgo como el tabaco, contaminación ambiental, quimioterapia, radioterapia u otros fármacos con conocida toxicidad pulmonar; evaluar el riesgo y pronóstico anestésico o quirúrgico en pacientes con patología respiratoria; evaluar la respuesta a distintos tratamientos y controlar la progresión de patologías que afecten la función pulmonar en forma directa como el asma, o indirecta como la distrofia muscular.²³

En las siguientes tablas se muestran los volúmenes que debemos conocer para valorar en la Espirometría.²³ (Tabla 4 y 5)

Tabla 4- Nomenclatura de los Parámetros de Función Pulmonar: volúmenes pulmonares estáticos.

| Siglas | Concepto | Definición |
|--|---|--|
| FEV ₁ | Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEMS) | Volumen de gas espirado en el primer segundo de la FCV |
| FEV ₁ /FCV o FEV ₁ % | Relación FEV ₁ /FCV (%) | Relaciona el volumen espirado en el primer segundo con la FCV (la relación con la VC se conoce como índice de Tiffeneau) |
| FEF _{25-75% FCV} | Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de la FCV | Flujo espiratorio medio forzado entre el 25-75% de la FCV |
| MMEF | Flujo máximo meso espiratorio | Igual que el FEF _{25-75%} de la FVC |
| FEF _{25%} | Flujo espiratorio máximo 25% | Son los flujos espiratorios máximos cuando el 25% de la FCV ha sido espirado |
| FEF _{50%} | Flujo espiratorio máximo 50% | Son los flujos espiratorios máximos cuando el 50% de la FCV ha sido espirado |
| FEF _{75%} | Flujo espiratorio máximo 75% | Son los flujos espiratorios máximos cuando el 75% de la FCV ha sido espirado |
| PEF | Pico o ápice de flujo espiratorio | Flujo espiratorio máximo durante la maniobra de FCV |
| FIVC | Capacidad vital forzada inspiratoria | Volumen máximo de aire que puede ser inspirado durante una inspiración forzada desde la máxima espiración |
| PIF | Pico o ápice de flujo inspiratorio | Flujo inspiratorio máximo durante la maniobra de FIVC |

Todos los flujos se expresan en litros por segundo (l/s). Todos los volúmenes y flujos se deben expresar en unidades BTPS; es decir, corregido a temperatura corporal de 37 °C, presión ambiental y saturado con vapor de agua.

| Siglas | Concepto | Definición |
|---------|-----------------------------------|---|
| VC | Capacidad vital | Volumen máximo espirado lentamente después de una inspiración máxima y hasta una espiración máxima |
| IVC | Capacidad vital inspiratoria | Volumen máximo inhalado desde el punto de máxima exhalación hasta la máxima inspiración, medido durante una maniobra de inhalación lenta |
| EVC | Capacidad vital espiratoria | Volumen máximo exhalado desde el punto de máxima inspiración hasta la máxima espiración y medido durante una maniobra de exhalación lenta |
| FVC | Capacidad vital forzada | Volumen máximo espirado en el menor tiempo posible después de una inspiración máxima hasta una espiración máxima |
| IC | Capacidad inspiratoria | Volumen máximo inspirado desde la capacidad residual funcional: $IC = VT + IRV$ |
| ERV | Volumen de reserva espiratorio | Volumen máximo que se puede espirar a partir de una espiración normal |
| IRV | Volumen de reserva inspiratorio | Volumen máximo que puede ser inspirado a partir de una inspiración normal |
| VT | Volumen corriente o volumen tidal | Volumen inspirado o espirado en una respiración normal (ciclo respiratorio normal) |
| FRC* | Capacidad residual funcional | Volumen contenido en los pulmones al final de una espiración normal $FRC = RV + ERV$ |
| RV** | Volumen residual | Volumen contenido en los pulmones después de una espiración forzada $RV = FRC - ERV$, o $RV = TLC - IVC$ |
| TLC*** | Capacidad pulmonar total | Volumen de gas contenido en los pulmones después de una inspiración máxima $TLC = FRC + IC$ |
| TGV**** | Volumen de gas torácico | Volumen de gas contenido en el tórax en cualquier momento del ciclo respiratorio. Normalmente se especifica a nivel de FRC |

RC*, RV** y TLC*** deben medirse indirectamente y con técnicas de dilución de gases o pletismografía. El TGV**** precisa pletismografía. Todos los volúmenes se expresan en litros.

Tabla 5 Nomenclatura de los parámetros de función pulmonar: volúmenes pulmonares dinámicos y flujos forzados.

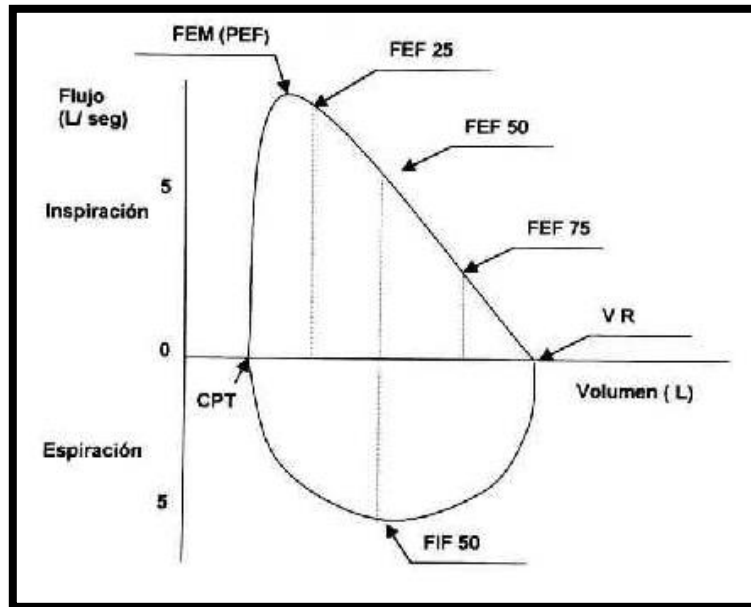
Tomadas de Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, et al. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. An Pediatr (Barc). 2007; 66(4): 393-406

Dentro de las alteraciones espirométricas podemos encontrar:

- *Alteración ventilatoria obstructiva con FVC normal*: el FEV₁ y/o la relación FEV₁/FVC están por debajo del percentil 95. La disminución del FEF₂₅₋₇₅ por debajo del percentil 95 también puede identificar obstrucción, pero es un índice de menor importancia que los anteriores debido a su gran variabilidad.
- *Alteración ventilatoria obstructiva con FVC disminuida*: esta condición puede observarse en una obstrucción severa, o cuando existe alteración obstructiva y restrictiva simultáneamente. La diferenciación de estas dos condiciones exige la evaluación de los volúmenes pulmonares del paciente, para descartar la presencia de restricción.
- *Alteración ventilatoria restrictiva*: la FVC está por debajo del percentil 95 y la relación FEV₁/FVC está normal o aumentada.
- *Grado de severidad*: se determina por el FEV₁ en las alteraciones obstructivas y por la FVC en las alteraciones restrictivas.
- *Respuesta a broncodilatadores*: Para medir la respuesta broncodilatadora se recomienda el empleo de salbutamol en aerosol presurizado de dosis medida utilizando espaciador con válvula, o en nebulización. La medición del FEV₁ postbroncodilatador debe realizarse 10 minutos después de la administración del mismo
- *Informe espirométrico*: Se debe definir en primer lugar el tipo de alteración, ventilatoria obstructiva con o sin FVC disminuida, o ventilatoria restrictiva. En segundo lugar se determina el grado de severidad de la alteración: mínima, leve, moderada y severa. ^{23,24}

➤ Curva Flujo-Volumen.

Es el registro simultáneo en un sistema de coordenadas de los volúmenes pulmonares y los flujos generados al realizar una espiración forzada máxima a partir de capacidad pulmonar total (CPT), seguida de una inspiración forzada máxima. (Figura 2)



Curva Flujo-Volumen Normal.

Tomadas de Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, et al. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. An Pediatr (Barc). 2007; 66(4): 393-406

Está indicada fundamentalmente para el diagnóstico y localización de la obstrucción de vía aérea superior, pero también permite identificar alteraciones de vía aérea pequeña. En la curva flujo-volumen se describen una fase inspiratoria y otra espiratoria. La primera corresponde a la parte inferior es de forma semicircular desde el Volumen Residual (VR) a la CPT, en ella se mide el flujo inspiratorio forzado máximo a nivel del 50% de la VC (FIF₅₀). La fase espiratoria, tiene un perfil triangular, presenta un rápido ascenso desde CPT hasta flujo espiratorio máximo (FEM) y un descenso lento con pendiente constante hasta VR. En esta fase se diferencian 2 partes: una correspondiente a volúmenes pulmonares altos, donde los flujos son dependientes del esfuerzo, y la otra correspondiente a volúmenes pulmonares bajos, después de espirado el primer tercio de la VC, donde los flujos son independientes del esfuerzo.²⁴

-Interpretación de la curva flujo-volumen:

Debe basarse fundamentalmente en la forma de la curva. Los valores absolutos de los flujos deben ser considerados teniendo presente su gran variabilidad. Del trazado espiratorio se utilizan habitualmente el FEM y los flujos

espiratorios forzados en el 25, 50, y 75% de la FVC (FEF₂₅, FEF₅₀ y FEF₇₅): Es posible distinguir algunos patrones típicos que se describen a continuación:

- *Patrones obstructivos:*

-*Obstrucción variable de la vía aérea superior extra torácica:* Se caracteriza por disminución de los flujos inspiratorios, lo que se observa como una fase inspiratoria plana.

-*Obstrucción variable de la vía aérea superior intratorácica:* Los flujos espiratorios dependientes e independientes del esfuerzo están disminuidos, asumiendo la curva una forma de *plateau* o "decapitada". La fase inspiratoria es normal y la relación FEF₅₀/FIF₅₀ está disminuida (< 0,9).

-*Obstrucción fija de la vía aérea superior:* Se caracteriza por reducción en igual proporción de los flujos inspiratorios y espiratorios, adquiriendo la curva una forma rectangular. La relación FEF₅₀/FIF₅₀ se mantiene normal. En este caso no es posible diferenciar la localización intra o extra torácica de la lesión mediante la curva flujo-volumen.

-*Obstrucción bronquial periférica difusa:* Se caracteriza por flujos independientes del esfuerzo disminuidos, por lo que la parte descendente de la fase espiratoria adopta una forma cóncava. En caso de obstrucción severa se puede apreciar también una alteración de los flujos dependientes del esfuerzo.

- *Patrón restrictivo*

La CVF y todos los flujos inspiratorios y espiratorios están disminuidos, manteniéndose la forma típica de la curva flujo-volumen normal, pero más pequeña. La espirometría puede sugerir patrón restrictivo, pero es necesario realizar Pletismografía para confirmar este Hallazgo.

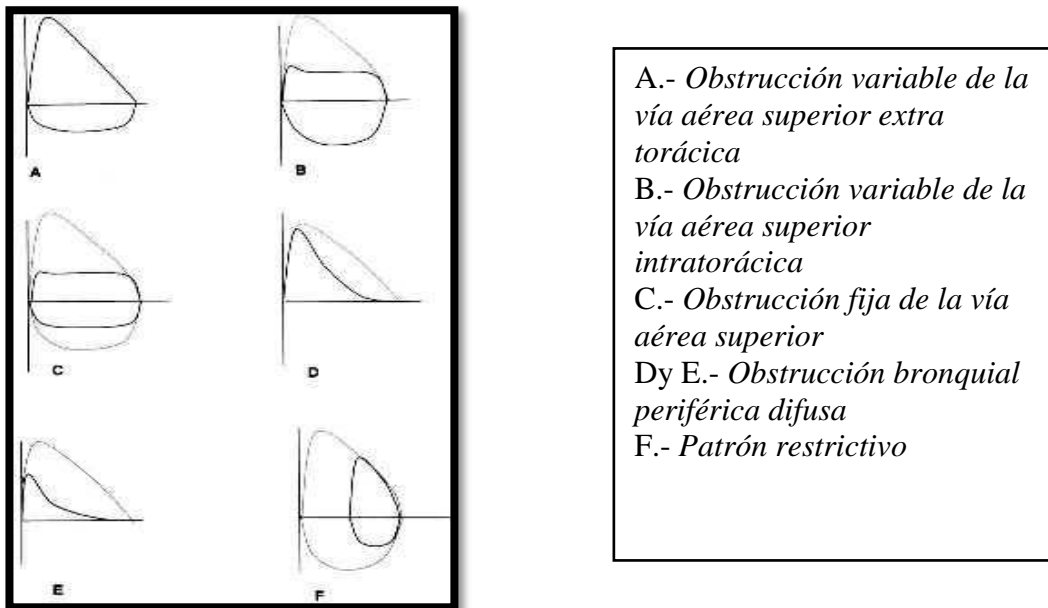


Figura 2.- Patrones Obstructivos y restrictivos.

Tomado de Linares P. Marcela, Sánchez D. Ignacio, Corrales V. Raúl, Díaz C. Armando, Escobar C. Ana María. Pruebas de función pulmonar en el niño. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2000 Mayo; 71(3):228-242

Debido a que la DCP es una enfermedad que involucra la totalidad del tracto respiratorio, es factible que se presente daño pulmonar Crónico con la presencia de Bronquiectasias, encontrando en las espirometrías Patrones obstructivos sin respuesta al Broncodilatador, y en caso de que la enfermedad sea severa y progresiva observaremos declinación progresiva del VEF1 Y de la Capacidad Vital.

1.6.5 Pletismografía

La Pletismografía es una prueba de mecánica de la respiración cuya principal medición directa es la capacidad funcional residual (FRCpleth) que corresponde al volumen de gas intratorácico (ITGV o TGV) medido al final de la espiración a volumen corriente estable. Se realiza adicionalmente una medición de capacidad vital lenta (VC), volumen corriente (VT), capacidad inspiratoria (IC) y volumen de reserva espiratorio (ERV). Esas mediciones permiten calcular la capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (RV).^{1,2} El método se desarrolló con base en los conceptos descritos por Bert, Gad y Pflüger en el siglo XIX y fue realizada por primera vez por DuBois en la década de 1950.³⁰ La medición está basada en la Ley de Boyle-Mariotte que señala que el volumen de un gas es inversamente proporcional a la presión a la que está sujeto en condiciones isotérmicas; por lo

tanto, durante la compresión de un gas en estas condiciones, el producto de la presión por el volumen permanece constante.³⁰ Los parámetros funcionales que nos brinda la PC son: a) Volumen corriente (VT): es el volumen de aire que es inspirado y espirado con cada ciclo durante una respiración normal. b) Volumen residual (RV): es el volumen de aire remanente en los pulmones después de una exhalación máxima. c) Volumen de reserva espiratorio (ERV): es el máximo volumen de aire que puede ser exhalado desde el nivel previo de FRC. d) Volumen de reserva inspiratorio (IRV): es el mayor volumen de aire que se puede inhalar desde un nivel previo al final de la inspiración de un ciclo respiratorio normal. e) Capacidad inspiratoria (IC): es el mayor volumen de aire que se puede inspirar desde un nivel previo de FRC, corresponde a la suma del VT y el IVR. f) Capacidad residual funcional (FRCpleth o ITGV): Es el volumen de aire dentro de los pulmones al final de la espiración de un ciclo respiratorio normal, corresponde a la suma del ERV y RV. Está determinada por el balance entre la retracción elástica del pulmón y el retroceso elástico de la pared del tórax mientras los músculos respiratorios se encuentran en reposo. g) Capacidad vital (VC): es el volumen máximo de aire que puede exhalarse desde capacidad pulmonar total hasta llegar a volumen residual (capacidad vital exhalatoria); o bien, inhalarse desde volumen residual hasta capacidad pulmonar total (capacidad vital inhalatoria). Corresponde a la suma de los volúmenes desplazables VT, IRV y ERV. h) Capacidad pulmonar total (TLC): es el mayor volumen de aire contenido en los pulmones después de una inspiración máxima siendo la suma de los cuatro volúmenes pulmonares (figura 1). i) Resistencia específica en las vías respiratorias (sRaw): es la relación entre el flujo medido en la boca y el cambio de volumen medido en la cabina durante respiración a VT.1 j) Resistencia en vías respiratorias (Raw): indica la presión alveolar necesaria para generar un flujo de 1 L/s, se calcula ajustando la sRAW a la FRCpleth y al VT como sigue $Raw = sRaw / (FRCpleth + VT/2)$; se mide en cmH₂O/L/seg.2 k) Conductancia de las vías respiratorias (Gaw): es el recíproco de la sRAW (1/sRAW) medida en (L/seg/ cmH₂O); corresponde a la conductancia. Este valor mantiene una relación lineal con el volumen.³⁰

La Pletismografía es una prueba útil en la caracterización de los patrones funcionales de la mecánica pulmonar. Su medición debe realizarse respetando los estándares internacionales y con un adecuado control de calidad para que los resultados e interpretación sean confiables para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad respiratoria. En el Instituto Nacional de Pediatría Contamos con esta herramienta diagnóstica, utilizada de forma rutinaria en los pacientes con patologías pulmonares crónicas como Goldstandar para evaluar volúmenes pulmonares, En caso de que la Espirometría nos reporte hallazgos sugestivos de Patrón restrictivo, Indicamos la Pletismografía. Según sus hallazgos

se toman conductas terapéuticas dirigidas a disminuir comorbilidades y daño pulmonar.

1.6.6 Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DLCOsb).

La difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO, por sus siglas en inglés), también referida como factor de transferencia de monóxido de carbono (TL,CO), se usa para evaluar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares.³¹ Es la principal prueba para la evaluación del intercambio de gases a nivel pulmonar.³¹ Existen varias técnicas de medición, pero la más común por su disponibilidad, facilidad y mayor estandarización es la técnica de una sola respiración (DLCOsb). Además, durante la medición de DLCO se agrega un gas inerte, helio (He), metano (CH₃) o neón (Ne), que sirve para calcular la ventilación alveolar (VA) y medir los volúmenes pulmonares (TLC y RV) por medio de la dilución del gas. Cuando la DLCOsb se realiza bajo condiciones estandarizadas y un adecuado control de calidad detecta cambios en la función pulmonar, incluso menores al 10%.⁵ Un valor disminuido de DL,CO se puede observar en las principales enfermedades pulmonares crónicas como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Los valores de DLCO se correlacionan directamente con el grado de enfisema y de inflamación o fibrosis, respectivamente.³¹ La DLCO también se puede afectar en las enfermedades vasculares pulmonares o por anomalías de la hemoglobina, anemia o valores elevados de carboxihemoglobina (COHb).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad de herencia principalmente autosómica recesiva, caracterizada por un defecto estructural de las células ciliadas presentes en los tejidos respiratorios y gonadal, entre otros, que repercute en su función. A nivel pulmonar Presentan una estasis pronunciada de sus secreciones respiratorias y, por lo tanto, infecciones recurrentes de las vías respiratorias bajas, lo que deteriora la función respiratoria. Por ello, es Necesario posterior a su diagnóstico realizar una evaluación Integral en todas las esferas.

Esta evaluación incluye una Historia Clínica detalla, complementada con la Exploración Física y una serie de Estudios de Extensión que nos permitirán conocer las condiciones clínicas, bioquímicas, radiológicas y funcionales del paciente, entre las que se encuentran las Pruebas de Función Pulmonar, como la Espirometría. Este test Evalúa las propiedades mecánicas del sistema respiratorio y es el estándar de oro para identificar obstrucción al flujo aéreo. Mide flujos y volúmenes de aire exhalado desde una inspiración máxima. La ejecución de la maniobra es sencilla, rápida y no invasiva. Los parámetros funcionales más útiles que se obtienen con la Espirometría son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el cociente FEV1 /FVC, la Pletismografía y el DLCO, Mediciones que nos servirán para seguimiento y factor pronóstico para el paciente.

Son pocos los estudios que se han realizado encaminados a valorar las características pulmonares del paciente pediátrico con Discinesia ciliar primaria, Es por ello que esta tesis va encaminada a describir las características funcionales pulmonares en los niños del Instituto Nacional de Pediatría que presentan esta patología.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características funcionales respiratorias que presentan los niños con Discinesia Ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico precoz y el tratamiento se consideran Pilares fundamentales para prevenir el daño pulmonar en la discinesia ciliar primaria, Pocos estudios han abordado la evolución a largo plazo de la función respiratoria después del diagnóstico de DCP. Muchos de los artículos revisados son en población adulta, o con genotipos diferentes a la nuestra como en países de Europa y Asia, lo que hace difícil extrapolar los resultados, debido a las grandes diferencias con estas poblaciones.

Las pruebas de función respiratoria contribuyen como predictor pronóstico del daño pulmonar, Por ello siempre es necesario evaluar estos parámetros con el fin de disminuir la morbilidad asociada a las complicaciones pulmonares que han sido reportadas como las principales causas de muerte en estos pacientes.

5. OBJETIVOS

Describir las características funcionales Respiratorias de los niños que padecen Discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.2 Objetivos específicos

- Identificar el grupo de edad y el sexo más frecuente en los que se realizaron las pruebas de función pulmonar.
- Describir cual es la prueba de función pulmonar más utilizada en los pacientes con discinesia ciliar primaria.
- Describir los valores obtenidos en las Espirometrías de los pacientes con discinesia ciliar primaria.
- Conocer la función pulmonar de los pacientes, mediante oscilometría de impulso, difusión de monóxido de carbono (DLCO), Espirometría y/o Pletismografía.
- Correlacionar los hallazgos de la Función respiratoria, Con el daño pulmonar por tomografía, Estado Nutricional e infecciones bacterianas.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudio

- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su finalidad es: *descriptivo*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retrospectivo*

6.2 Población Objetivo

Expedientes de Pacientes con diagnóstico histopatológico de Discinesia ciliar primaria del Instituto Nacional de Pediatría.

6.3 Población Elegible

Pacientes con Discinesia ciliar primaria confirmado a través de estudio de ultra estructura ciliar del Instituto Nacional de Pediatría con Valoración Respiratoria realizada por el servicio de Neumología Pediátrica, en el periodo de enero de 2009 a enero 2019.

6.4 Criterios de Inclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DCP confirmado por histopatología de 3 a 18 años valorados por el servicio de Neumología Pediátrica.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DCP confirmado por histopatología valorados por el servicio de Neumología Pediátrica en el periodo de enero de 2009 a enero 2019.

6.5 Criterios de Exclusión.

- Expedientes de pacientes que no hayan tenido valoración respiratoria por el servicio de Neumología Pediátrica del INP.
- Expedientes de Pacientes menores de 3 años, y mayores de 18 años.
- Pacientes que no puedan realizar prueba de función respiratoria por otros impedimentos físicos.
- Pacientes que no cuenten con expedientes clínicos completos.

6.6 Ubicación del Estudio

- Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

Técnicas de recolección de información

Fuentes de información: En la presente investigación se buscaron dos fuentes principales de información:

1. Búsqueda, revisión y análisis de las historias clínicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria

2. Se actualizaron las Pruebas de función respiratoria de los pacientes que no tenían, y cumplían con los criterios de inclusión para el estudio.

Proceso de obtención de la información: Posterior a la aprobación del comité de ética y los entes administrativos se accedió a los archivos de las historias clínicas de los pacientes de consulta con diagnóstico confirmado de Discinesia ciliar primaria

6.7 Variables

| VARIABLE DE INTERES | DEFINICION CONCEPTUAL | MEDICION DE VARIABLE | TIPO DE VARIABLE |
|----------------------------|---|-----------------------|---------------------------|
| Género | Conjunto de características físicas, biológicas y anatómicas de los seres humanos que los definen como hombre o mujer | Masculino Femenino | Cualitativa Dicotómica |
| Edad | Número entero en meses desde el nacimiento del paciente hasta el día del estudio | Meses | Cuantitativa Continua |
| Edad al diagnostico | Número entero en meses desde el nacimiento del paciente hasta el día del estudio | Meses | Cuantitativa Ordinal |
| Discinesia ciliar primaria | Trastorno genéticamente determinado que se caracteriza por un movimiento ciliar alterado o | SI NO | Cualitativa Dicotomica |

| | | | |
|--|--|-------------------|-----------------------------|
| | ausente Con síndrome de supuración broncopulmonar, asociado a enfermedad sinusal crónica, otitis de repetición | | |
| Alteraciones en la ultra estructura ciliar | Anomalías en la estructura ciliar categorizada observadas a través del microscopio electrónico | SI NO | Cualitativa Dicotómica |
| Espirometría | Estudio de la función respiratoria que mide la capacidad vital y el volumen de aire espirado en 1 segundo para descartar obstrucción o restricción pulmonar | Normal Anormal | Nominal Dicotomica |
| Edad de la Espirometría | Edad en la se realizó la Espirometría | cuantitativa | Continua Número de meses |
| Oscilometría | Prueba de función respiratoria para evaluar la impedancia del sistema respiratorio a diferentes frecuencias de oscilación y permite conocer de forma indirecta si el patrón funcional es compatible con obstrucción bronquial o restricción. | Cualitativa | Nominal |
| Edad de la oscilometría | Edad en la se realizó la oscilometría | Cuantitativa | Continua Número de meses |
| Pletismografía | Prueba de función respiratoria que mide el volumen de gas intratorácica (TGV) y la resistencia específica de la vía (sRaw) | Cualitativa | Nominal |
| Edad de la Pletismografía | Edad en la se realizó la Pletismografía | Cuantitativa | Continua Número de meses |

| | | | |
|--|---|--------------|-----------------------------|
| | | | |
| Difusión de Monóxido de carbono (DLCO) | Se usa para evaluar la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares. Pruebas de intercambio de gases a nivel pulmonar. | Cualitativa | Nominal |
| Edad del DLCO | Edad en la se realizó el DLCO | Cuantitativa | Continua Número de meses |

6.8 Recursos Humanos

Médico residente de Segundo año de Neumología Pediátrica quien realizo la investigación y captura de los datos de los expedientes, utilizando una herramienta diseñada por la investigadora, y describió los resultados obtenidos mediante la utilización de una base de datos a Computadora, Se utilizó internet como medio de búsqueda de información.

Las Pruebas de función pulmonar se realizaron por parte de médicos residentes de Neumología Pediátrica, con la supervisión de medico adscrito del departamento, en el área de fisiología respiratoria del instituto nacional de pediatría. Se siguieron los lineamientos propuestos por la ATS para la realización de las pruebas de función respiratoria en pediatría.

6.9 Descripción General del Estudio

Del archivo institucional del INP, se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de discinesia ciliar primaria, en el periodo de tiempo señalado, y se seleccionaron aquellos expedientes que cumplían los criterios de Inclusión.

Se describieron las características funcionales respiratorias de paciente, revisando las notas de valoración neumológicas, así como los estudios de extensión solicitados en la misma valoración (Pruebas de Función respiratoria, Tomografías, Cultivos, Estado Nutricional)

6.10 Tamaño de la muestra

Se incluyeron todos expedientes de los pacientes Con Discinesia Ciliar primaria con valoración respiratoria por el servicio de Neumología en el período de enero del 2009 a enero del 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría, se aplicaron los criterios de Inclusión y exclusión, Completando un tamaño muestral de 17 pacientes.

6.11 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se llevaron a cabo frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas y la media \pm desviación estándar o la mediana con rango intercuartílico para las variables continuas. También se realizó un análisis bivariado con cada variable en estudio para establecer si existía o no asociación entre ellas. Para la comparación de variables categóricas se empleó la prueba Chi cuadrado. Se determinó un valor p menor de 0,05 como estadísticamente significativo. Los datos se analizaron en el programa SPSS 21.0. Se realizó un modelo de regresión lineal para VEF1, como variable dependiente.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

7.1. Estimación del riesgo del protocolo.

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

8. RESULTADOS

En total se incluyeron 17 pacientes, 10 (58,8%) fueron mujeres. El promedio de edad al diagnóstico fue de 110,3 meses (DS 46,7) con un mínimo de 26 y un máximo de 180 meses.

Se aprecia en la tabla 1 que la mayoría de pacientes al diagnóstico se encontraron en el intervalo de edad de ≥ 10 años con 8 casos (47,1%) seguido en frecuencia por el intervalo de 6-9 años (35,3%).

Tabla No.1 Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a sexo y edad al diagnóstico. México 2009-2019.

| Variable | No. | % |
|--------------------|-----------|--------------|
| Sexo | | |
| Hombre | 7 | 41,2 |
| Mujer | 10 | 58,8 |
| Edad (años) | | |
| 1-2 | 1 | 5,9 |
| 3-5 | 2 | 11,8 |
| 6-9 | 6 | 35,3 |
| ≥ 10 | 8 | 47,1 |
| Total | 17 | 100,0 |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora.

Un total de 7 pacientes (41,2%) tuvieron infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Todos los pacientes (100%) presentaron bronquiectasias identificadas por tomografía computarizada de tórax de alta resolución siendo el tipo más frecuente las saculares (47,1%), En la gráfica 1 se observa la distribución y los tipos de bronquiectasias:

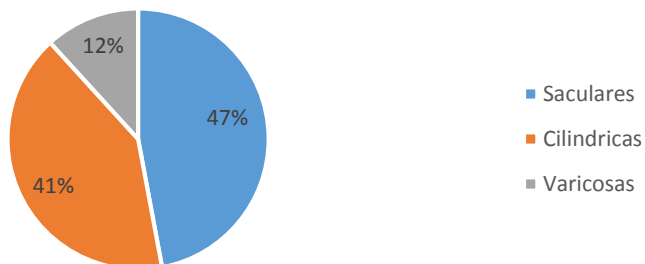


Gráfico No.1 Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a bronquiectasias. México 2009-2019.

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

En todos los pacientes se realizó análisis de ultra estructura ciliar, siendo la anomalía más frecuentemente encontrada la ausencia de par central (29,4%), seguido en frecuencia por alteración del patrón 9+2 en microtúbulos (23,5%), a continuación, en el grafico 2, se presentan las alteraciones de ultra estructura ciliar encontradas:

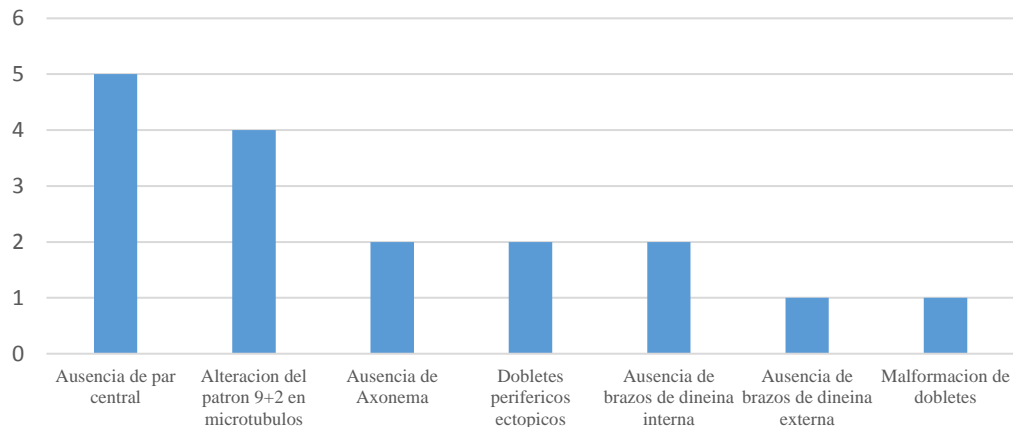


Gráfico No.2 Distribución de pacientes con discinecia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a bronquiectasias. México 2009-2019.

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

Respecto a la espirometría, esta se realizó en todos los pacientes, el VEF1 promedio fue de 64,8% (DS 13) con un mínimo de 42 % y un máximo de 85 %; 16 pacientes (94,1%) presentaron algún grado de obstrucción en la espirometría, siendo en la mayoría de los casos leve (35,3%) seguido en frecuencia por moderada y moderadamente grave con 23,5% cada uno, apenas 2 pacientes (11,8%) presentaron obstrucción grave, el 70,6% tuvo una respuesta significativa al broncodilatador (tabla 2).

Tabla No.2 Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a hallazgos espirométricos. México 2009-2019.

| Variable | No. | % |
|------------------------------------|-----------|--------------|
| Grado de obstrucción | | |
| Obstrucción Leve | 6 | 35,3 |
| Obstrucción Moderada | 4 | 23,5 |
| Obstrucción moderadamente grave | 4 | 23,5 |
| Obstrucción Grave | 2 | 11,8 |
| Ninguno | 1 | 5,9 |
| Respuesta a broncodilatador | | |
| Si | 12 | 70,6 |
| No | 5 | 29,4 |
| Total | 17 | 100,0 |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

En vista de la edad de los pacientes evaluados, se logró realizar Pletismografía en 6 pacientes (35,3%); el promedio de porcentaje del predicho de la relación volumen residual / capacidad pulmonar total fue de 143,3% (DS 26) con un mínimo de 100% y un máximo de 172%. El promedio del porcentaje del predicho de la capacidad pulmonar total fue de 135,5% (DS 10,7) con un mínimo de 122% y un máximo de 150%; en las Pletismografía realizadas ningún paciente presentó restricción pulmonar y el 17% presentó atrapamiento aéreo severo; a continuación, en el grafico 3, se presentan los hallazgos de la Pletismografía:

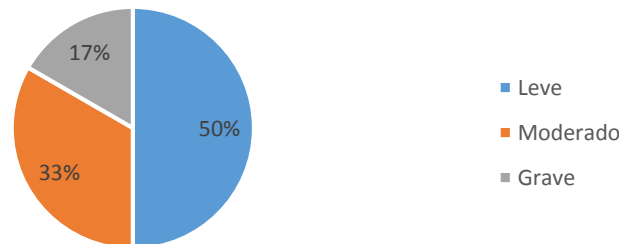


Gráfico No.3 Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a severidad de atrapamiento aéreo por pletismografía. México 2009-2019.

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

En 6 pacientes (35,3%) se realizó prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO), el promedio del porcentaje de difusión de CO₂ fue de 86% (DS 4,6) con un mínimo de 81% y un máximo de 93%. Todos los pacientes presentaron un DLCO normal (100%).

Respecto al estado nutricional actual, el promedio de peso fue de 42,8 kg (DS 9,1) con un mínimo de 25 kg y un máximo de 60kg, la mediana de talla fue de 157 cm (RIQ 24cm) el promedio del IMC fue de 18,75 (DS 2,35) con un mínimo de 15,4 y un máximo de 23,9. La mayoría de pacientes se encontraron eutróficos (52,9%) seguido en frecuencia por desnutrición moderada y sobrepeso con 17,6% cada uno. A continuación, se presenta el estado nutricional:

Tabla No3. Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a estado nutricional actual. México 2009-2019.

| Estado nutricional | No. | % |
|---------------------------|------------|--------------|
| Desnutrición moderada | 3 | 17,6 |
| Desnutrición leve | 1 | 5,9 |
| Eutrófico | 9 | 52,9 |
| Sobrepeso | 3 | 17,6 |
| Obesidad | 1 | 5,9 |
| Total | 17 | 100,0 |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

Se aprecia en la tabla 4 que la tasa de obstrucción grave por espirometría fue mayor en mujeres (40%) con respecto a hombres (28,6%) sin ser estadísticamente significativa la diferencia (p 0,627); respecto a la edad en el intervalo de 10 o más años la obstrucción grave fue del 50% comparado con el 22% en menores de 10 (p 0,232), en infección por Pseudomonas la tasa fue de 57% vs 20% en pacientes sin infección (p 0,115); finalmente en pacientes con desnutrición moderada a severa la tasa de obstrucción grave fue del 100% vs 21,4% en pacientes sin este grado de desnutrición, siendo estadísticamente significativa la diferencia (p 0,029).

Tabla No 4. Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a obstrucción por espirometría y variables asociadas. México 2009-2019.

| Variable | Obstrucción moderadamente grave y grave | | | | Total | Chi2 | p |
|-----------------------------------|--|----------|-----------------|------|--------------|-------------|----------|
| | Si N= 6 | | No N= 11 | | | | |
| | No. | % | % | | | | |
| Sexo: | | | | | | | |
| Hombre | 2 | 28,6 | 5 | 71,4 | 7 | 0,235 | 0,627 |
| Mujer | 4 | 40,0 | 6 | 60,0 | 10 | | |
| Edad al diagnóstico (años) | | | | | | | |
| ≥10 | 4 | 50,0 | 4 | 50,0 | 8 | 1,43 | 0,232 |
| <10 | 2 | 22,2 | 7 | 77,8 | 9 | | |
| Infección por Pseudomonas | | | | | | | |
| Si | 4 | 57,1 | 3 | 42,9 | 7 | 2,48 | 0,115 |
| No | 2 | 20,0 | 8 | 80,0 | 10 | | |

| Desnutrición moderada a severa | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|-------|----|------|----|------|--------|
| Si | 3 | 100,0 | 0 | 0,0 | 3 | 6,67 | 0,029* |
| No | 3 | 21,4 | 11 | 78,6 | 14 | | |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

*existen diferencias estadísticamente significativas

Se evidencia en la tabla 5 que la tasa de atrapamiento aéreo fue mayor en mujeres (30%) respecto a hombres (0%) (p 0,228), mayor en \geq de 10 años (37,5%) respecto a menores de 10 años (0%) (p 0,082), mayor en infección por Pseudomonas (42,9%) respecto a pacientes sin infección (0%) (p 0,051) y mayor en pacientes con desnutrición moderada a severa (66,7%) respecto a pacientes sin este grado de desnutrición (7,1%) (p 0,063); las diferencias observadas no son estadísticamente significativas.

Tabla No 5. Distribución de pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a atrapamiento aéreo por Pletismografía y variables asociadas. México 2009-2019.

| Variable | Atrapamiento aéreo moderado a grave | | | | Total | Chi2 | p |
|---------------------------------------|-------------------------------------|------|----------|-------|-------|------|-------|
| | Si N= 3 | | No N= 14 | | | | |
| | No. | % | No. | % | | | |
| Sexo: | | | | | | | |
| Hombre | 0 | 0,0 | 7 | 100,0 | 7 | 2,55 | 0,228 |
| Mujer | 3 | 30,0 | 7 | 70,0 | 10 | | |
| Edad al diagnóstico (años) | | | | | | | |
| ≥ 10 | 3 | 37,5 | 5 | 62,5 | 8 | 4,09 | 0,082 |
| <10 | 0 | 0,0 | 9 | 100,0 | 9 | | |
| Infección por Pseudomonas | | | | | | | |
| Si | 3 | 42,9 | 4 | 57,1 | 7 | 5,20 | 0,051 |
| No | 0 | 0,0 | 10 | 100,0 | 10 | | |
| Desnutrición moderada a severa | | | | | | | |
| Si | 2 | 66,7 | 1 | 33,3 | 3 | 6,02 | 0,063 |
| No | 1 | 7,1 | 13 | 92,9 | 14 | | |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora *existen diferencias estadísticamente significativas

Tabla No 6. Resumen del modelo de regresión lineal para VEF1 en pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría. México 2009-2019.

| Modelo | R | R cuadrado | R cuadrado ajustado | Error estándar de la estimación |
|--------|--------------------|------------|---------------------|---------------------------------|
| 1 | 0,912 ^a | 0,832 | 0,756 | 6,437 |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora

^a: Predictores: (Constante), peso, IMC, edad al diagnóstico, edad actual, talla

Se aprecia en la tabla 6 que el R cuadrado de la regresión lineal es de 0,76 por lo que al menos el 76% del comportamiento del VEF1 depende de las variables incluidas en la ecuación, siendo la regresión estadísticamente significativa (p 0,001) como se ve en la tabla 7.

Tabla No 7. Modelo ANOVA para VEF1 en pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría. México 2009-2019.

| Modelo | Suma de cuadrados | gl | Media cuadrática | F | p. |
|-------------|-------------------|----|------------------|--------|--------------------|
| 1 Regresión | 2257,309 | 5 | 451,462 | 10,896 | 0,001 ^b |
| Residuo | 455,750 | 11 | 41,432 | | |
| Total | 2713,059 | 16 | | | |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora **gl:** grados de libertad.

^a: Variable dependiente: VEF1. ^b: Predictores: (Constante), peso, IMC, edad al diagnóstico (meses), edad actual (meses), talla.

Tabla No 8. Coeficientes de la regresión para VEF1 en pacientes con discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría. México 2009-2019.

| Modelo | Coeficientes estandarizados | | no estandarizados Beta | t | p. |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|--------|---------|
| | B | Error estándar | | | |
| 1 (Constante) | 374,589 | 129,150 | | 2,900 | 0,014 |
| Talla | -2,125 | 0,872 | -2,556 | -2,437 | 0,033 * |
| Edad actual (meses) | -0,309 | 0,055 | -1,477 | -5,604 | 0,000 * |
| Edad al diagnóstico (meses) | 0,125 | 0,047 | 0,448 | 2,677 | 0,022 * |
| IMC | -8,385 | 3,606 | -1,513 | -2,325 | 0,040 * |
| Peso | 4,931 | 1,645 | 3,457 | 2,997 | 0,012 * |

Fuente: expedientes clínicos del INP. **Elaboración:** autora * existe correlación estadísticamente significativa

En la tabla 8 evidenciamos que existe correlación positiva entre VEF1 y edad al diagnóstico (0,022) así como entre VEF1 y peso (0,012), de igual manera existe correlación negativa entre VEF1 y talla (p 0,033), edad actual (p 0,000), e IMC (0,040).

9. DISCUSION

La DCP es una enfermedad rara, que requiere un alto grado de sospecha diagnóstica, ya que en algunos casos puede ser confundida con infecciones comunes recurrentes y es muy heterogénea tanto a nivel fenotípico como genotípico. En general la DCP tiene un mejor pronóstico que la FQ. Aunque se ha considerado que una vez diagnosticada e instaurado el tratamiento (restableciendo el aclaramiento mucociliar y controlando las infecciones) se detiene la progresión de la enfermedad pulmonar y no existe una disminución de la esperanza de vida, la realidad es que algunos pacientes presentan una enfermedad progresiva. Esto dependerá de que tan temprano se realice el diagnóstico, y se tenga acceso a los servicios de salud para el manejo integral de esta patología.

En este estudio, encontramos que la mayoría de pacientes (47%) fueron diagnosticados después de los 10 años de vida, dato que coincide con la mayoría de reportes de la literatura. Se podría considerar que el diagnóstico hasta la adolescencia es tardío, esto debido quizá a la variabilidad clínica de la enfermedad a lo largo de la infancia y a la adolescencia, a la baja prevalencia y a la falta de sistematización del abordaje diagnóstico; El diagnóstico tardío es una de las variables relacionadas a Mayor deterioro de la Función Respiratoria y disminución en la calidad de vida de los pacientes, Es por ello que es necesario la divulgación de trabajos como este, para lograr mayor sensibilización por parte del personal de salud para llegar a un diagnóstico Precoz.

En la literatura reciente, Shapiro et. Al ²⁶, realizaron una descripción detallada de las anomalías de la ultraestructura ciliar más frecuentes, siendo la ausencia de brazos externos de dineína la más común, coincidiendo con la mayoría de las series de casos publicadas; en contraste con esto, en nuestros pacientes la anomalía más frecuentemente encontrada fue la ausencia de par central (29,4%), seguido en frecuencia por alteración del patrón 9+2 en microtúbulos (23,5%), Llama la atención la alta frecuencia de un defecto estructural distinto al reportado en la bibliografía, por lo que se considera que este hallazgo abre una nueva línea de investigación en relación el mencionado defecto en los pacientes mexicanos, ya que resultaría de gran utilidad establecer la alteración genética más común en nuestra población.

Una de las complicaciones a nivel pulmonar más frecuentes en pacientes con DCP son las bronquiectasias, las cuales se describen como dilataciones anormales e irreversibles de los bronquios, caracterizadas por alteración del epitelio ciliar, inflamación crónica de la pared, destrucción de los componentes elásticos y, con frecuencia, afectación de la capa muscular y de las arterias bronquiales ¹⁴. Las formas saculares son la expresión más grave de la enfermedad. Según los reportes en diferentes estudios como el de Lynch et al³², estas se relacionan con mayor supuración broncopulmonar y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* con mayor alteración de los parámetros espirométricos. En nuestro estudio todos los pacientes presentaron bronquiectasias identificadas por tomografía computarizada de tórax de alta resolución siendo el tipo más frecuente las saculares, Un total de 7 pacientes (41,2%) tuvieron infección por *Pseudomonas aeruginosa*, lo cual se asocia a prevalencias similares a la literatura descritas hasta en un 47% ³³, Motivo por el cual es recomendable procesar los cultivos como si se tratara de una FQ ²⁶. El uso de antibióticos nebulizados no está tan estandarizado como en la FQ, pero podría recomendarse en pacientes con colonizaciones crónicas y/o mala evolución clínica y para el tratamiento erradicador de la primoinfección por *Pseudomonas* ³⁴.

Con respecto al seguimiento, se considera que en todos los pacientes mayores de 5 años se debe realizar una espirometría en cada visita médica, aunque la sensibilidad de la espirometría para detectar la progresión de la enfermedad puede ser baja ³⁵, es una prueba rápida, sencilla y de fácil acceso que permite al clínico tomar decisiones con respecto al tratamiento farmacológico y de rehabilitación. Los hallazgos de diversos estudios con respecto a la función pulmonar en pacientes con DCP son muy variables, En el artículo de Halbeisen FS et al ³⁶, se realizó un análisis multicéntrico en Europa, encontrando que los valores de VEF1 desde etapas tempranas en niños estaban disminuidas, de forma similar a los pacientes con FQ; Lo que rechaza la hipótesis tradicional de que la DCP no es una enfermedad agresiva.

La espirometría pre y post Broncodilatador, se realizó en todos los pacientes de este estudio, el VEF1 promedio fue de 64,8% (DS 13) con un mínimo de 42 % y un máximo de 85 %; la tasa de obstrucción grave por espirometría fue mayor en mujeres, En el intervalo de 10 o más años la obstrucción grave fue del 50%; y al realizar la asociación estadística se encontró mayor tasa de Obstrucción moderadamente grave y grave en pacientes con infección Por *pseudomona aeruginosa* y en pacientes con Desnutrición Moderada a severa, Encontrando para esta última variable, una diferencia estadísticamente significativa (p 0,029).

Al realizar la regresión lineal para evaluar el comportamiento del VEF1 frente a las variables evaluadas, se encontró una correlación positiva entre VEF1 y el peso, con

diferencia estadísticamente significativa. Esto nos hace inferir que por cada kilo de peso que aumenta el paciente se aumenta en 4.9% en porcentaje del VEF1 ; Situación que explica la importancia de mantener los pacientes eutróficos en pro de conservar la función respiratoria.

Estos hallazgos sugieren que la función pulmonar en pacientes con DCP del instituto nacional de pediatría se encuentra reducida desde etapas tempranas de la vida, esto secundario a diversos mecanismos fisiopatológicos como atelectasias, impactos mucosos, estado nutricional deficiente o daño pulmonar irreversible secundario a infecciones severas recurrentes durante el periodo de crecimiento pulmonar, especialmente la infección por gérmenes como *Pseudomona aeruginosa*.

La Pletismografía fue realizada en solo 6 pacientes (35,3%); El 17% presentó atrapamiento aéreo severo, la tasa de atrapamiento aéreo fue mayor en mujeres, en \geq de 10 años, en infección por Pseudomonas y mayor en pacientes con desnutrición moderada a severa; las diferencias observadas no son estadísticamente significativas, esto secundario probablemente a la poca población en la que se practicaron las Pletismografía.

Todos los pacientes presentaron un DLCO normal (6 pacientes). No se encontraron registros de Oscilometrías en la población estudiada.

10. CONCLUSIONES

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad poco común que se caracteriza por neumopatía crónica con síndrome de supuración broncopulmonar e infecciones de vías respiratorias a repetición; En general se diagnostica tardíamente lo que empeora el pronóstico de la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes en la edad adulta.

Se encontró alteración en las espirometrías de los pacientes con DCP del Instituto encontrando en la mayoría un patrón obstructivo leve, con z score menores a los predichos en su VEF1 desde etapas tempranas de la vida.

Se encontraron Presencia de bronquiectasias en la TACAR de todos los pacientes evaluados, prevaleciendo la forma sacular, que junto con la afección en el VEF1 predominaron en pacientes del sexo femenino, pacientes con compromiso en el estado nutricional y Antecedente de Infección por *Pseudomona aeruginosa*.

El mejor conocimiento de la enfermedad, junto con la creación de registros, Sistematización en el diagnóstico, manejo y creación de iniciativas para la investigación, permitirá mejorar la atención de los pacientes con DCP

11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Ante la ausencia de toma de oscilometrías y espirometrías en menores de 6 años, en la población con DCP del Instituto; no se logró evaluar la función pulmonar en este rango de edad.

Se requiere realizar un estudio multicéntrico y longitudinal, ya que probablemente por el tamaño muestral no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos al estudiar la población con Pletismografía y DLCO.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Hawn L, Ferkol T. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Drugs*. 2007;67:1883-92.
2. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):913-22. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201301-0059CI>
3. Storm K, Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med*. 2005;37:439–49. 15.Holzmann D, Ott PM, Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review. *Eur J Pediatr*. 2000;159:95–8.
4. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(8):913–Z
5. Fisiopatología pulmonar, West John b, Luks, Andrew, Novena edición, Wolters Kluwer, 2013
6. Mullowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014;134(6):1160
7. Brauer MM, Viettro L. Aportes de la microscopía electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinesia ciliar. *Rev Med Uruguay* 2003;19:140-148.
8. Lucas JS, Leigh MW. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur Respir J* 2014; 44: 1418–1422.
9. Miguel Armengot Carceller et al, Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías, *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(2):149–159
10. Pérez-Fernández LF, Cuevas-Shcacht FJ, Alva-Chaire AC. Primer Consenso Nacional para el Estudio del Niño con Neumopatía Crónica. *Acta Pediatr Mex*. 2004;25:193-200.
11. Lucas JS, European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia *European Respiratory Journal* Nov 2016, ERJ01090-2016.
12. O'Callaghan, C., Chilvers, M., Hogg, C., Bush, A., Lucas, J., Callaghan, C. O., Lucas, J. (2007). Diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 62, 656–657. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083147> 27.C., W., J.G., O., Werner, C., Onnebrink, J. G., & Omran, H. (2015). Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*, 4(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s13630-014-0011-8> 28.Lee, L. (2011).
13. Lobo, L. J., Zariwala, M. A., & Noone, P. G. (2014). Primary ciliary dyskinesia. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 107(9), 691–9. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu063> 30.Mykytyn, K. (2007).

14. Primary Ciliary Dyskinesia in Children: A Review for Pediatricians, Allergists, and Pediatric Pulmonologists. Stillwell PC, Wartchow EP, Sagel SD. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2011;24(4):191–196
15. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al; for the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51 (2):115–132
16. Primary Ciliary Dyskinesia: Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):913–922
17. Frija-Masson J, Bassinet L, Honore I et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*, 72(2), 154- 160 (2017).
18. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* , 169(4), 459-467 (2004).
19. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur.Respir.J.*, 36(6), 1248-1258 (2010).
20. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur.Respir.J.*, 48(4), 1096-1107 (2016).
21. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch.Dis.Child.*, 99(9), 850-856 (2014).
22. Vargas Domínguez C, Gochicoa Rangel L, Velázquez Uncal M, et al. Pruebas de Función respiratoria, ¿Cuál y a quién? *Neumol Cir Tórax* 2011; 70 (2): 101-117.
23. Oliva Hernández C, Gómez Pastrana D, et al. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte I. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(4): 393-406
24. Linares P. Marcela, Sánchez D. Ignacio, Corrales V. Raúl, Díaz C. Armando, Escobar C. Ana María. Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2000 Mayo; 71(3):228-242. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php>.
25. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur.Respir.J.*, 34(6), 1264-1276 (2009).
26. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr. Pulmonol.* , 51(2), 115-132 (2016).

27. Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur.Respir.J.*, 49(1) (2017).
28. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, et al. Lung function in patients with Primary Ciliary Dyskinesia: an iPCD Cohort study. *Eur Respir J* 2018;
29. Ring AM, Buchvald FF, Holgersen MG, Green K, Nielsen KG, Fitness and lung function in children with primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis, *Respiratory Medicine* (2018)
30. Selene Guerrero-Zúñiga, Juan Carlos Vázquez-García, Laura Gochicoa-Rangel, Rodrigo del-Río-Hidalgo, Pletismografía corporal: recomendaciones y procedimiento, *Neumol Cir Torax Vol. 75 - Núm. 4:296-307* Octubre-diciembre 2016.
31. JC Vázquez-García, et al. Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DLCOsb). Recomendaciones y procedimiento, *Neumol Cir Torax Vol. 75 - Núm. 2:161-172* Abril-junio 2016.
32. Lynch DA, Newell J, Hale V, et al. Correlation of CT Findings with Clinical Evaluations in 261 Patients with Symptomatic Bronchiectasis. *AJR.* 1999;173:53-8.
33. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, Skov M, Aanaes K, Hoiby N, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21: 1093 e1-e7.
34. Mirra V, Werner C, Santamaría F. Primary ciliary dyskinesia: An update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies. *Front Pediatr.* 2017; 5: 135.
35. Maglione M, Bush A, Montella S, Mollica C, Manna A, Esposito A, et al. Progression of lung disease in primary ciliary dyskinesia: is spirometry less accurate than CT?. *Pediatr Pulmonol.* 2012; 47: 498-504
36. Halbeisen FS, Goutaki M, Spycher BD, et al. Lung function in patients with Primary Ciliary Dyskinesia: an iPCD Cohort study. *Eur Respir J* 2018; in press.

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARACTERISTICAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON DISCINECIA CILIAR PRIMARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Número de expediente: _____
Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____ Sexo _____
Edad al momento del diagnóstico: _____
Infección Crónica por Pseudomona aeruginosa: _____
Estado Nutricional: _____
Bronquiectasias: Saculares: ___ Cilíndricas: ___ Varicosas: ___
Alteración en la ultraestructura ciliar: _____

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA

ESPIROMETRIAS:

1. Fecha: _____ Resultado: _____
VE1/FVC: _____ VEF1: _____ CVF: _____

Reversibilidad con el Broncodilatador: _____

2. Fecha: _____ Resultado: _____
VE1/FVC: _____ VEF1: _____ CVF: _____

Reversibilidad con el Broncodilatador: _____

3. Fecha: _____ Resultado: _____
VE1/FVC: _____ VEF1: _____ CVF: _____

Reversibilidad con el Broncodilatador: _____

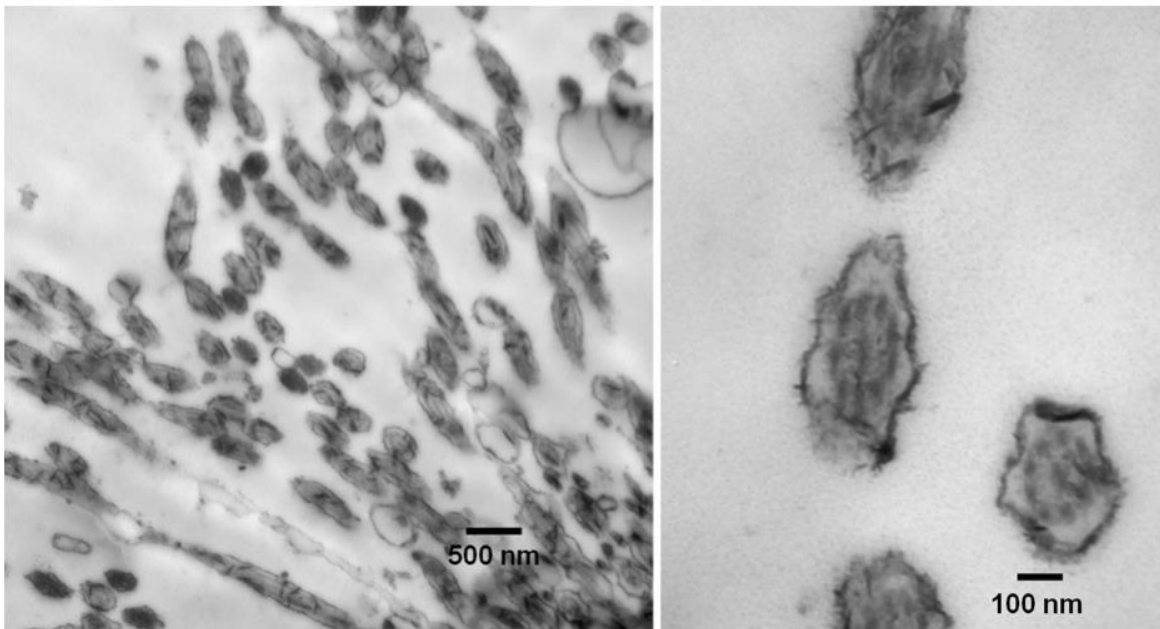
PLETISMOGRAFIA:

1. Fecha: _____ Resultado: _____
TLC: _____ TLC/RV: _____ ITGV: _____

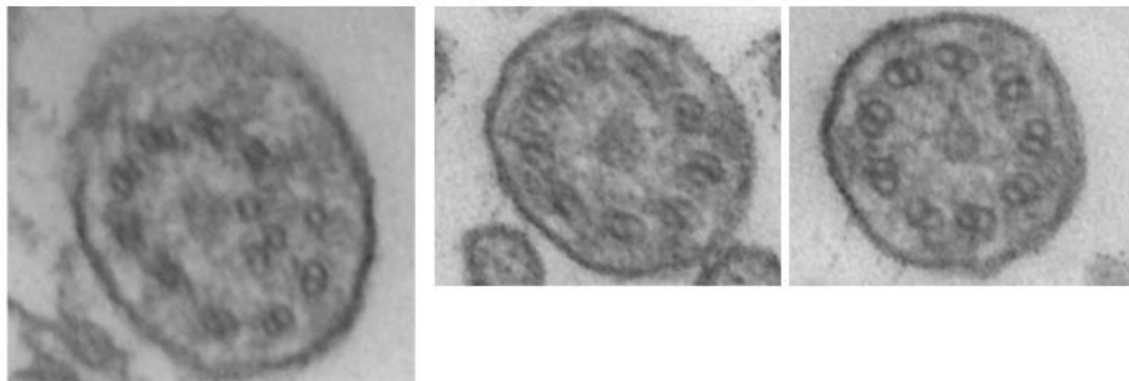
DLCO:

1. Fecha: _____ Resultado: _____
Porcentaje de Difusión: _____

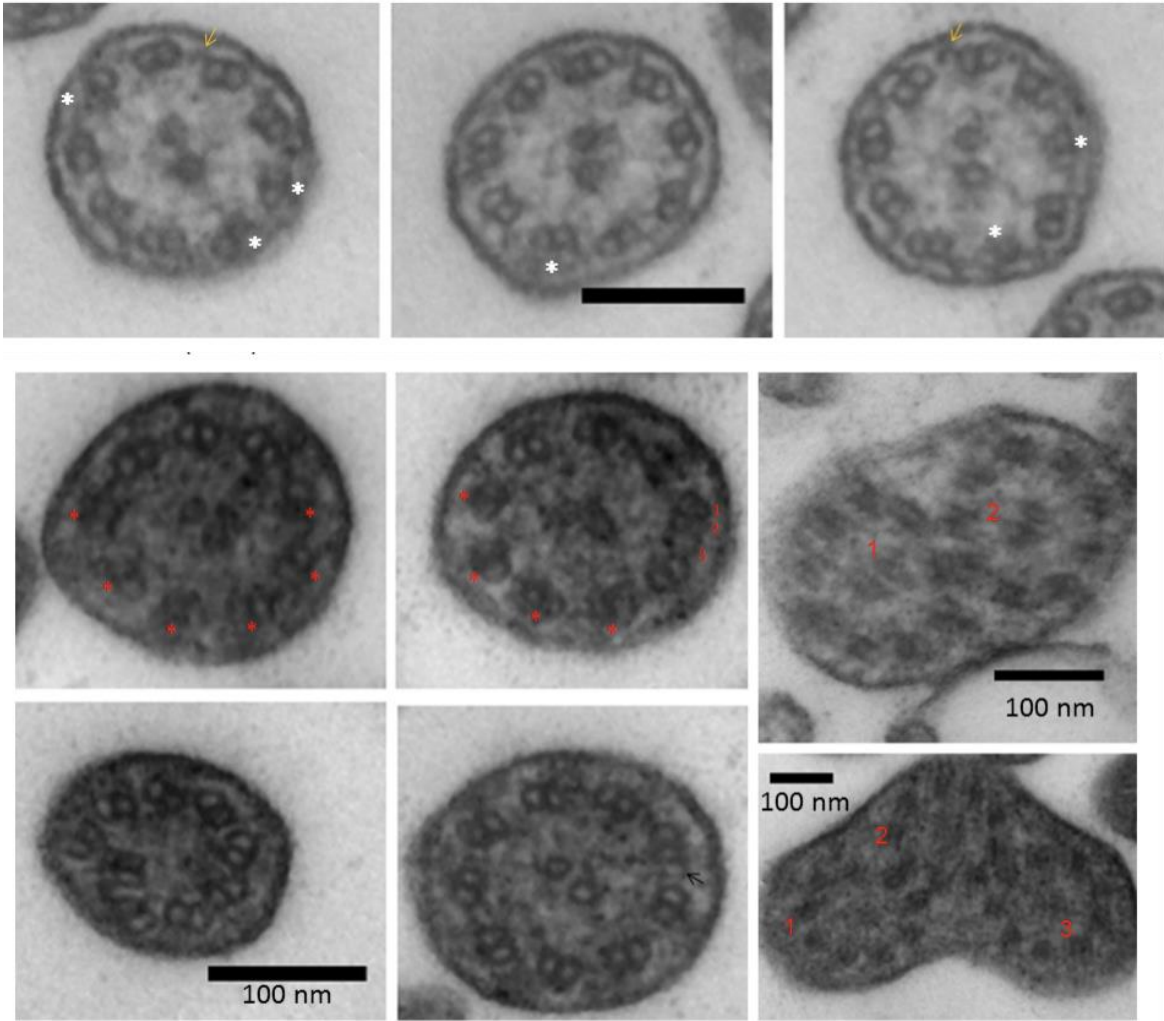
ANEXO 2. MICROFOTOGRAFÍAS DE ULTRAESTRUCTURA CILIAR DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO



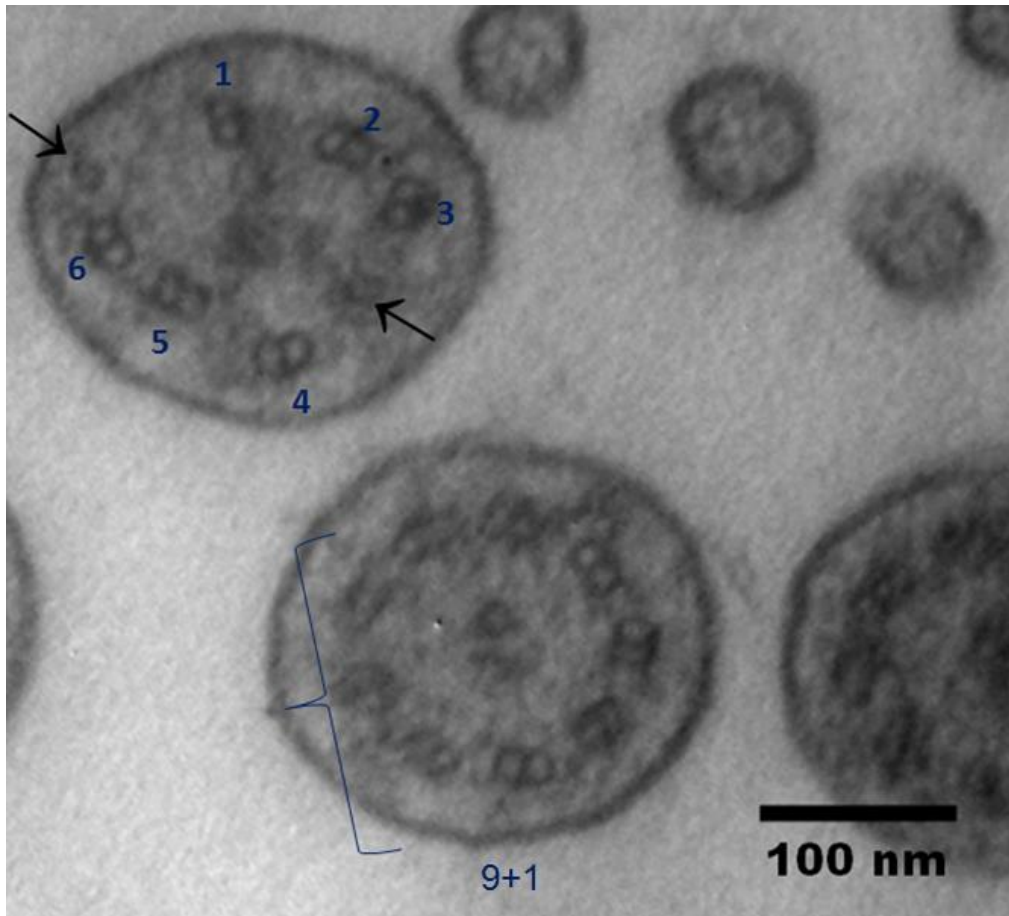
Ausencia de arreglo 9+2 de de los microtúbulos



Desorganización de la estructura 9+2, los que están organizados no tienen brazos de dineína, ausencia del par central.



Microtúbulos en la estructura 9+2 malformados o desorganizados. Cuando está la estructura 9+2 no hay brazos de dineína.



1 microtúbulo central Malformación de dobletes

