



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de estudios de Posgrado e Investigación

Secretaría de Salud

Instituto Nacional de Pediatría

Caracterización clínica e histopatológica de
pacientes con Discinesia ciliar primaria

Tesis para obtener el grado de:
Especialista en Neumología Pediátrica

Presenta:

Dra. Julia María Martínez Morales

Asesor titular: Dr. Gabriel Gutiérrez Morales

Colaborador: Dra. Angelica Gonzalez Maciel



Ciudad de México, México

Mayo de 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Caracterización clínica e histopatológica de pacientes con Discinesia ciliar primaria

Autor: Julia Maria Martínez Morales

Tutor: Dr. Gabriel Gutiérrez Morales, Dr. Francisco Cuevas Schacht

INTRODUCCIÓN: La DCP es una enfermedad poco frecuente pero no excepcional, caracterizada por una afección crónica del tracto respiratorio en toda su extensión, infertilidad masculina y heterotaxia visceral, en cuya fisiopatología se identifica un defecto estructural y funcional en los cilios, que provoca alteraciones en su motilidad. El diagnóstico de certeza, requiere la demostración de anomalías ultraestructurales de los cilios, mediante microscopía electrónica.

Teniendo como objetivo principal describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria, se han revisado los expedientes clínicos de los pacientes que cuentan con este diagnóstico en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

JUSTIFICACIÓN: Se desconoce la frecuencia de esta enfermedad, las diferentes formas de presentación y las manifestaciones clínicas según el grupo de edad de los pacientes y de acuerdo a su alteración en la ultraestructura ciliar. Se espera obtener datos clínicos e histopatológicos de relevancia, que nos permitan caracterizar mejor a nuestros pacientes, con el objetivo de mejorar su tratamiento e incrementar así la calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La DCP es la segunda afección congénita más común de las vías respiratorias tras la fibrosis quística. El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con una serie de pacientes con el diagnóstico confirmado, por lo que, se elabora la siguiente pregunta de investigación: *¿Cuáles son las características clínicas, e histopatológicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria?*

OBJETIVO GENERAL: Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Identificar las alteraciones más frecuentes de la ultraestructura ciliar en pacientes con Discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría del 1º de enero de 2006 al 31 de septiembre de 2016; y determinar las características clínicas de los sujetos con alteraciones ultraestructurales.

TIPO DE ESTUDIO: descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Discinesia ciliar primaria, con tratamiento y seguimiento en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría, que cuenten con estudio de microscopía electrónica para análisis de ultraestructura ciliar en el periodo del 1 de enero de 2006 al 30 de septiembre de 2016.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Los resultados obtenidos se recabarán en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis. Se obtendrán, de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales, las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas así como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación); en el caso de las variables cuantitativas.

RESUMEN

Durante este trabajo de investigación se estudió el perfil clínico y epidemiológico de pacientes con Discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría, realizando análisis de las condiciones de estos individuos al diagnóstico, sus hallazgos radiológicos y endoscópicos, para posteriormente correlacionarlos con el estudio histopatológico, que es el análisis de la ultraestructura ciliar a través de microscopía electrónica.

Se realizó investigación en este campo ya que en la literatura existe un amplio conocimiento respecto a esta enfermedad, que en épocas recientes se ha extendido hasta abarcar aspectos genéticos y moleculares que determinan la fisiopatología y el curso clínico del padecimiento, sin embargo, la información es limitada respecto al comportamiento que sigue la discinesia ciliar en nuestro medio, no existen publicaciones que incluyan la prevalencia, y los aspectos clínicos en los niños mexicanos, por lo tanto, se han revisado los expedientes clínicos de los pacientes que cuentan con este diagnóstico en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría, teniendo como objetivo principal describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria, creando un panorama que refleje el comportamiento de este padecimiento en nuestro país, y sentando bases para continuar la investigación en este ámbito.

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	5
3. Marco teórico	7
4. Planteamiento del problema	17
5. Justificación	18
6. Hipótesis	19
7. Objetivos	19
8. Metodología	20
a. Diseño del estudio	20
b. Variables	22
c. Material y métodos	25
d. Criterios de inclusión y exclusión	25
e. Técnicas de análisis estadístico	28
9. Referencias	55
10. Apéndice 1: Hoja de recolección de datos	29

INTRODUCCIÓN

La Discinesia ciliar primaria es una enfermedad genética caracterizada por una afección crónica del tracto respiratorio en toda su extensión, infertilidad masculina y situs inversus o heterotaxia visceral en el 50 por ciento de los casos, (condición descrita como Síndrome de Kartagener), en cuya fisiopatología se identifica un defecto estructural y funcional en los cilios, que provoca alteraciones en su motilidad.

Es una enfermedad poco frecuente pero no excepcional, con una prevalencia estimada de un caso por cada 15,000 a 30,000 nacidos vivos. Ocurre en 5.6 por ciento de los niños que sufren infecciones recurrentes del tracto respiratorio, y que se clasifican como neumópatas crónicos.

La alteración en el barrido mucociliar condiciona consecuencias graves en la salud de los pacientes afectados ya que es un mecanismo de defensa muy relevante, por lo que es imprescindible un diagnóstico temprano que se traduce en medidas terapéuticas integrales, asesoría genética para la familia e incremento en la calidad de vida de los portadores de la enfermedad.

El diagnóstico de certeza, requiere la demostración de anomalías ultraestructurales de los cilios, mediante microscopía electrónica de transmisión o digital. El examen se realiza en una muestra de mucosa de los cornetes nasales o de mucosa bronquial. Existen otros métodos que apoyan en el diagnóstico, y en últimas fechas, el estudio genético ha tenido un gran impacto tanto en la

confirmación del padecimiento, como en la asociación de defectos ultraestructurales con alteraciones genéticas específicas que reflejan un fenotipo clínico.

MARCO TEÓRICO

1. Aspectos generales

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 reproductor.

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 espermatozoide. En 1977, Eliason 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 e ineficaz (DCP) o no hay cilios (aplasia ciliar). La detección posterior de cambios estructurales y funcionales en los cilios, secundarios a infección o a toxicidad, llevo a que el defecto primario se denominara Síndrome de Discinesia ciliar primaria, 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.

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 X. 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 guanésina trifosfatasa de la retinitis pigmentosa). Hay cerca de 60 genes candidatos que codifican componentes del cilio: DNAH7, DNAH9, DNNI2, 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.

3. Epidemiología

En diferentes estudios europeos, la prevalencia estimada por estudios radiográficos y observaciones clínicas en la etapa previa al microscopio electrónico es de 1/15.000-20.000 nacidos vivos. Según estos datos, la prevalencia aproximada de síndrome de Kartagener sería de 1/30.000 a 1/40.000, y el 50% de los casos de DCP presentarían situs inversus. Sin embargo, trabajos recientes que basan el diagnóstico en el estudio ultraestructural ciliar calculan una cifra mayor de la estimada previamente, situándola en 1/10.000 nacidos vivos. No obstante, en nuestro país, no existe una estadística específica ya que no se han publicado series de casos en pacientes con este diagnóstico.

4. Estructura y función ciliar

La célula ciliada normal está compuesta por unas 250 proteínas organizadas en torno a un axonema o conjunto de microtúbulos que se extienden desde el citoplasma hasta el extremo final del cilio. El cilio normal consiste en un par central de microtúbulos rodeados por una vaina y otros 9 dobletes externos formando la organización característica «9 + 2». Los complejos de dineína se asocian a los

dobletes periféricos, los puentes de nexina sostienen los dobletes periféricos entre sí y los rayos radiales unen el par central con los periféricos. Los microtúbulos y sus proteínas asociadas están anclados en el citoplasma apical de la célula por un complejo de 9 tripletes de microtúbulos.

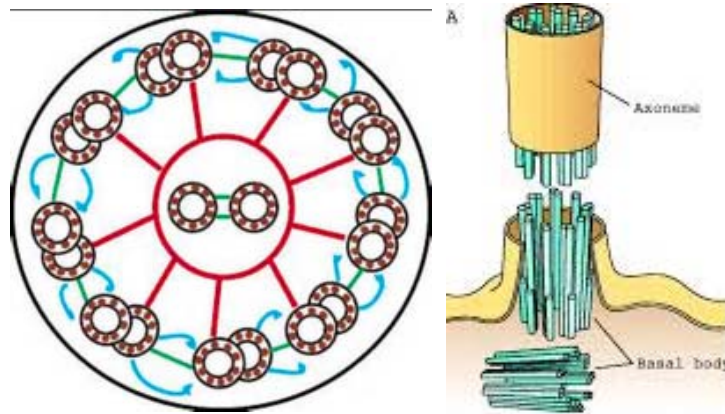


Figura 1. Ultraestructura ciliar, microtúbulos dispuestos alrededor del axonema central.

La función de los cilios respiratorios es realizar un batido coordinado con una frecuencia y patrón correctos para el aclaramiento de las secreciones y eliminación de los desechos de la vía aérea.

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.

5. Semblanza clínica

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. 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 riesgos, 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 lactante 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 neurosensorial. 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 broncopulmonar. 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. Por lo tanto, 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.

Los hallazgos radiológicos más relevantes son: el engrosamiento de la mucosa y opacificación de los senos paranasales, grados variables de hiperinflación, engrosamiento peribronquial, atelectasias y bronquiectasias. 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 aérea.

6. Consideraciones diagnósticas

Debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con infecciones respiratorias recurrentes y alteración mucociliar secundaria, como fibrosis quística y asma bronquial. Las sinusitis y las infecciones virales en lactantes también pueden afectar secundariamente el mecanismo mucociliar. La presencia de situs inversus, ya sea total o parcial, se observa en el 50 % de los casos, y eleva la sospecha diagnóstica, lo cual permite diagnósticos más tempranos. En un estudio europeo, que reporta 1 009 pacientes menores de 20 años de edad, procedentes de 223 centros especializados en 26 países, encuentran una edad media al diagnóstico de 5,3 años. En los niños con síndrome de Kartagener, el diagnóstico fue más temprano, con una media de 3,5 años ($p < 0,001$). Ellos consideran que existe un pobre registro y diagnósticos tardíos, particularmente en países donde el gasto en salud es más bajo. Hay pruebas de cribado de la DCP, útiles en medios en que no se dispone de pruebas específicas; pero el diagnóstico definitivo se basa en el estudio de la movilidad y la ultraestructura ciliares y siempre deberá llevarse a cabo para confirmar la enfermedad. Las pruebas que se realizan de manera más frecuente para orientar al diagnóstico de la enfermedad son: Óxido nítrico nasal

exhalado, que es muy bajo o ausente en pacientes con DCP. Su determinación tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 90% en pacientes con sospecha clínica de DCP; sin embargo, siempre se requiere un test de confirmación, dado que en otras condiciones, como la fibrosis quística, el NO₂ puede estar también muy bajo, además de que no es posible su determinación adecuada en niños pequeños, en quienes el diagnóstico oportuno puede modificar la historia natural de la enfermedad. Otra de las pruebas de cribado es la medida del aclaramiento mucociliar: hay diversos métodos de estudio del transporte mucociliar nasal. El clásico test de la sacarina es siempre difícil de interpretar e irrealizable en niños, dado que requiere colaboración del paciente. Los métodos con trazadores radioisotópicos son los más rentables y objetivos y pueden realizarse a cualquier edad, incluso en el recién nacido. Sin embargo, el estudio del transporte mucociliar es una prueba con alta especificidad pero con baja sensibilidad: un transporte mucociliar nasal normal descarta la DCP, pero si el examen está alterado, no podemos diagnosticarla, dado que hay muchas otras enfermedades que pueden producir una alteración del movimiento ciliar, sobre todo las DCS. Finalmente, el diagnóstico se puede buscar a través del estudio de la batida ciliar, que es un sistema de imagen mediante video de alta resolución digital y alta velocidad, el cual, permite un estudio preciso de la batida ciliar, que se puede ver en diferentes planos, a diferentes velocidades e incluso imagen a imagen, midiendo la Frecuencia de batida ciliar, el patrón-forma de la batida ciliar. No obstante, el estudio considerado como el estándar de oro del diagnóstico de DCP es el examen de la ultraestructura ciliar: en este caso la biopsia de mucosa bronquial o de cornete se sumerge en glutaraldehído y se procesa para su estudio mediante ME. Se examinan cortes

transversales de cilios y se analizan los distintos componentes del axonema. La valoración exacta de una posible alteración requiere personal experto y criterios específicos, tanto cuantitativos como cualitativos, sobre las distintas estructuras ciliares a estudiar desde un punto de vista diagnóstico. Se deben analizar entre 10 y 100 cortes transversales por paciente. Se considera ausencia de dineína cuando el número medio de brazos de dineína contados es menor de 2 por corte transversal. Es posible encontrar también déficits parciales de dineína. Alteraciones del patrón 9+2 se consideran significativas si afectan a más del 30% de los axonemas ciliares.

La DCP es morfológicamente heterogénea, por lo que podemos encontrar diversas alteraciones ciliares congénitas descritas en la literatura. Los defectos ciliares más frecuentes, que afectan al 80–95% de los pacientes con DCP, son los déficits de dineína: ausencia completa, asociada a inmovilidad, o ausencia parcial (de brazos internos o externos, poca dineína o brazos cortos), que se asocia a Discinesia. Otras anormalidades ultraestructurales son menos prevalentes e incluyen la ausencia de brazos radiales, la transposición ciliar y la agenesia de túbulos centrales.



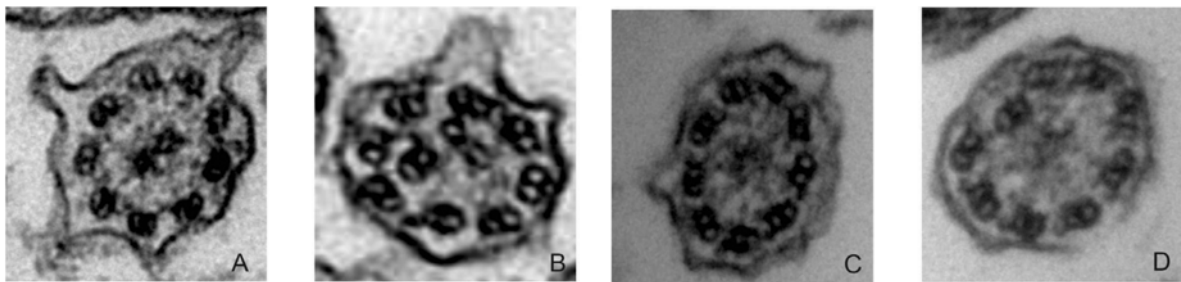
Figura 3. Método de toma de biopsia de mucosa bronquial

En caso de dudas diagnósticas, los cultivos celulares son útiles, dado que los cilios neoformados reproducen las alteraciones ciliares congénitas, no así las adquiridas.

A pesar de que en la literatura internacional, se considera la ME el test definitivo para el diagnóstico, el 10–20% de los pacientes con DCP muestran una ultraestructura normal, y en algunas series esta cifra llega hasta el 28%, concluyéndose que una ultraestructura normal no descarta la DCP en pacientes que reúnen otros criterios clínicos. El estudio de la ultraestructura ciliar como método diagnóstico de DCP presenta como limitación la posibilidad del hallazgo de anomalías debidas en realidad a una alteración ciliar secundaria a un daño epitelial por exposición a cambios de temperatura, humedad o infecciones, una posibilidad para subsanar esta limitación es la realización de un cultivo de la muestra de epitelio obtenida, pues los cilios de nueva generación reproducirán únicamente los defectos congénitos y no los adquiridos. El examen de la función ciliar se basa en el análisis de la frecuencia y el patrón del batido ciliar mediante la obtención de imágenes con una cámara de vídeo de alta resolución digital y alta velocidad acoplada al microscopio, y el posterior análisis de las mismas con un programa informático. Al igual que en el estudio ultraestructural, existe la posibilidad de obtener células ciliadas neoformadas tras el cultivo de la muestra, que presentarán únicamente las alteraciones congénitas. Ante una alta sospecha clínica de DCP, el estudio ultraestructural de los cilios mediante microscopía electrónica es una de las técnicas esenciales para el diagnóstico. Este estudio se recomienda incluso en casos con una frecuencia y un patrón de batido ciliar normales según la prueba funcional. Sin

embargo, entre el 10 y el 28% de los pacientes con DCP muestran una ultraestructura normal. Esto sugiere que los estudios funcional y ultraestructural deberían complementarse para llegar al diagnóstico definitivo.

De manera reciente, se ha dado una especial atención al estudio genético, en laboratorios especializados es posible realizar estudios de mutaciones genéticas para la enfermedad, especialmente en los genes DNAI1 y DNAH519.



Microfotografía electrónica de defectos ciliares. A. Ausencia de los brazos externos de dineína (magnificación x 65000). B. Desorganización de los microtúbulos (magnificación x 30000). C. Ausencia del par central de microtúbulos (disposición 9+0), que esta usualmente asociada a la transposición 8+2. D. Transposición 8+2 (magnificación: x65,000). Fuente: Departamento de Patología, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil, 2010.

Si la mutación afecta a los dos alelos, el diagnóstico queda establecido, pero si solo afecta a un alelo, es necesario investigar otras mutaciones.

Por otro lado, aunque esta afección no tiene terapéutica específica, la severidad depende del defecto ultraestructural, el diagnóstico temprano permite iniciar la fisioterapia respiratoria, que ayude al drenaje de las secreciones y a una terapia más intensiva contra las infecciones respiratorias altas, lo que puede mejorar el pronóstico.

Los niños con formas más severas y tempranas, alrededor de la tercera parte, evolucionarán al daño pulmonar progresivo y la insuficiencia respiratoria.

En México, la bibliografía referente a esta enfermedad es limitada, ya que son pocos los centros donde existe infraestructura para realizar el diagnóstico y el tratamiento integral de este padecimiento; encontrándose en los últimos 10 años, artículos alusivos al tema, en su totalidad reportes de casos aislados. Contamos únicamente con la literatura internacional, sin existir documentación que relate el perfil de esta enfermedad en la comunidad mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DCP es la segunda afección congénita más común de las vías respiratorias tras la fibrosis quística. Se estima una prevalencia a nivel mundial de 1/20.000 - 30000. Los signos clínicos pueden presentarse desde el nacimiento con un síndrome de dificultad respiratoria. Durante la infancia, la enfermedad se manifiesta con tos y broncorrea crónica, rinitis crónica con poliposis nasal, agenesia de los senos frontales y otitis recurrente.

En el presente estudio se pretende describir las alteraciones de la ultraestructura ciliar reportadas en la población del Instituto Nacional de Pediatría, y relacionarlas con las características clínicas, de los pacientes con Discinesia ciliar primaria.

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con una serie de pacientes con el diagnóstico confirmado, por lo que, se elabora la siguiente pregunta de investigación: *¿Cuáles son las características clínicas, e histopatológicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria?*

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce la frecuencia de esta enfermedad, las diferentes formas de presentación y las manifestaciones clínicas según el grupo de edad de los pacientes y de acuerdo a su alteración en la ultraestructura ciliar.

Se espera obtener datos clínicos e histopatológicos de relevancia, que nos permitan caracterizar mejor a nuestros pacientes, con el objetivo de mejorar su tratamiento e incrementar así la calidad de vida.

HIPÓTESIS

La Discinesia ciliar primaria en pacientes mexicanos, se caracteriza por un síndrome de supuración broncopulmonar, otitis media recurrente y neumonías de repetición. Se acompaña en la mayoría de los casos de alteraciones en la ultraestructura ciliar, de las cuales la más frecuente es la ausencia de brazos externos de dineína.

Objetivo general

- Describir las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con Discinesia ciliar primaria.

Objetivos específicos

- Identificar las alteraciones más frecuentes de la ultraestructura ciliar en pacientes con Discinesia ciliar primaria en el Instituto Nacional de Pediatría del 1º de enero de 2006 al 31 de septiembre de 2016.
- Determinar las características clínicas de los sujetos con alteraciones ultraestructurales.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Clasificación del estudio:	<u>REPLICATIVO</u>
Tipo de Investigación:	<u>OBSERVACIONAL</u>
Características del Estudio:	<u>TRANSVERSAL</u>
Tipo de Análisis:	<u>DESCRIPTIVO</u>
En relación a la fuente de información:	<u>RETROSPECTIVO</u>

VARIABLES DEL ESTUDIO

- Discinesia ciliar primaria
- Edad al momento del diagnóstico
- Familiares afectados por la enfermedad
- Motivo de consulta
- Hallazgos endoscópicos más relevantes
- Presencia de dextrocardia, *situs inversus* o heterotaxia
- Alteración de la ultraestructura ciliar
- Comorbilidades

VARIABLE	DESCRIPCION	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
DISCINESIA CILIAR PRIMARIA	Trastorno	presencia de	Cualitativa	Si
	genéticamente	síndrome de	nominal	No
	determinado que	supuración	dicotómica	
	se caracteriza por	broncopulmonar,		
	un movimiento	asociado a		
	ciliar alterado o	enfermedad		
	ausente	sinusal crónica, otitis de repetición		
EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO	Tiempo	Edad en años	Cuantitativa	Meses cumplidos
	transcurrido desde		numérica	
	el nacimiento del		continua	
	individuo hasta la			
	realización del			
	diagnóstico de la			
	enfermedad			
FAMILIARES AFECTADOS	Antecedentes	Presencia de	Cualitativa	Si
	heredofamiliares	consanguíneos	nominal	No
	de Discinesia ciliar primaria	portadores de la enfermedad.	Dicotómica	
FAMILIARES AFECTADOS	Antecedentes	Presencia de	Cualitativa	1 otros
	heredofamiliares	consanguíneos	ordinal	2 primos
	de Discinesia ciliar	portadores de la		3 padres
	primaria	enfermedad.		4 hermano
MOTIVO DE CONSULTA	Expresión del	Razón por la que	Cualitativa	1Supuración
	paciente por la	se atiende de	nominal	broncopulmonar
	que solicita	manera inicial en		

	atención sanitaria al médico.	el departamento de neumología y cirugía de tórax		2 Infecciones de repetición 3 Neumopatía crónica 4 Tos 5 Otro
HALLAZGOS ENDOSCOPICOS	Descripción morfológica de la vía aérea.	Estado de la mucosa, pared y contenido de la vía aérea durante el estudio endoscópico	Cualitativa nominal	1 Supuración broncopulmonar 2 Anomalías de segmentación 3 Anomalías de posición 4 Traqueoendobronquitis 5 Otro
PRESENCIA DE DEXTROCARDIA, SITUS INVERSUS	Imagen en espejo del corazón de todos los órganos de la economía.	Posición de las vísceras determinada por radiología o endoscopia.	Cualitativa dicotómica	Si o no
COMORBILIDAD	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario.	Enfermedades asociadas.	Cualitativa dicotómica	Si o No
ALTERACIONES EN LA ULTRAESTRUCTURA CILIAR	El cilio normal consiste en un par central de microtúbulos rodeados por una vaina y otros 9 dobletes externos formando la organización «9 +	Anomalías en la estructura ciliar observadas a través del microscopio electrónico	Cualitativa categórica	Se describirá según reporte histopatológico

2», cualquier
cambio de
organización se
considera
alteración de la
ultraestructura
ciliar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

- Expedientes de pacientes que cuenten con el diagnóstico de Discinesia Ciliar Primaria confirmado a través de estudio de ultraestructura ciliar

Población elegible

- Del INP, en el periodo 1 de enero 2006 - 30 septiembre 2016

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS PARTICIPANTES

Inclusión

1. Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Discinesia ciliar primaria
2. Ambos sexos.
3. Con tratamiento y seguimiento en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.
4. Que cuenten con estudio de microscopia electronica para análisis de ultraestructura ciliar.
5. Periodo del 1 de enero de 2006 al 30 de septiembre de 2016.

Exclusión

Pacientes que no tengan un reporte definitivo o se haya clasificado como muestra inapropiada.

Materiales

- Expedientes clínicos de los pacientes seleccionados
- Hoja de recolección de datos (anexo 1)
- Microsoft Excel
- SPSS

Lugar

- La selección de pacientes, la revisión de expedientes y la colección de datos clínicos se llevó a cabo en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría.

Universo, muestra y tamaño de la muestra

- Universo: Pacientes tratados por el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría, quienes cuenten con diagnóstico de Discinesia Ciliar Primaria.

- Muestra: Pacientes pediátricos con el diagnóstico comentado en quienes se haya realizado estudio de ultraestructura ciliar a través de microscopía electrónica.

- Tamaño de la muestra: Se identificaron 24 pacientes con el diagnóstico comentado.

Método de selección de los participantes

- Muestreo no probabilístico, por conveniencia del investigador, ya que se seleccionaron de manera inicial todos los pacientes con el diagnóstico de Discinesia ciliar primaria quienes cumplieran el criterio de inclusión.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Universo, muestra y tamaño de la muestra: Se trabajará en una población que cumpla el criterio de inclusión de diagnóstico de Discinesia ciliar primaria y estudio de evaluación de la ultraestructura ciliar a través de microscopía electrónica.

Los resultados obtenidos se recabarán en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa IBM SPSS Statistics 20. Se obtendrán, de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales, tales como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y

coeficiente de variación) y medidas de posición (cuartiles, quintiles y deciles) en el caso de las variables cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas.

Tipo de estudio y diseño general

Se realizará un estudio observacional, entre un grupo de niños con Discinesia ciliar primaria. De todos los pacientes se realizará revisión de expediente clínico y de resultados de estudios histopatológicos, creando una base de datos. Los resultados se analizarán con el programa SPSS y se graficarán con el fin de caracterizar de manera general el padecimiento.

ALCANCE DEL ESTUDIO

El estudio completo se llevara a cabo en un lapso de 4 meses, de mayo a agosto de 2016, sus etapas planeadas son: identificación de la muestra, revisión de expedientes clínicos, realización de la base de datos y recolección de resultados. La limitación del estudio en nuestro instituto es que no se cuenta con estudio histopatológico en todos los pacientes en quien se tiene la sospecha de la enfermedad, lo cual, redujo el número de la muestra.

El presente estudio y sus resultados se difundirán a través de una revista de investigación en neumología pediátrica, con el fin de que las conclusiones obtenidas enriquezcan el conocimiento de neumólogos, pediatras e investigadores, mejorando la calidad de la atención y las condiciones de los pacientes.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caracterización clínica, epidemiológica e histológica de pacientes con Discinesia ciliar primaria en México

Número de expediente: _____

Edad: _____ - Fecha de nac: _____ Sexo _____

Motivo de consulta: _____

Edad al momento del diagnóstico: _____

Familiares afectados: Si No

Broncoscopias realizadas: Fecha: _____

Hallazgos: _____

Fecha: _____

Hallazgos: _____

Presencia de dextrocardia, situs inversus o heterotaxia: Si No

Comorbilidades: Si No Cuáles _____ -

Alteración en la ultraestructura ciliar: _____
