



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación**

Secretaría de Salud de México

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas

**Volumetría pulmonar por tomografía computada en pacientes
pediátricos con discinesia ciliar**

Tesis de Posgrado
Para obtener el título de especialista en
Neumología Pediátrica

Presenta:
Dra. Maricruz Pérez Molina

Tutor:
Dra. Aloisia Paloma Hernández Morales
Co-Tutor:
Dra. Rosangela del Razo Rodríguez



Ciudad de México, a 13 de Septiembre del 2023.



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.



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 está 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.

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Titular de Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. María del Carmen Cano Salas
Titular de Subdirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Jefa de Departamento de Formación de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. Alejandro Alejandro García
Titular del curso de Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Claudia Garrido Galindo
Jefa de Departamento de Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Aloisia Paloma Hernández Morales
Médico Adscrito del Servicio de Imagenología
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Rosangela del Razo Rodríguez
Médico Adscrito del Servicio de Imagenología
Co-Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Ericka Sagrario Peña Mirabal
Médico Adscrito del Servicio de Anatomía Patológica
Colaborador de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Lya Edith Pensado Piedra
Jefe del Servicio de Imagenología
Colaborador de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Maricruz Pérez Molina
Médico Residente de Segundo año de Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a la vida, por ponerme en cada una de las situaciones que me condujeron a este maravilloso momento y por cumplir el sueño de aquella alumna de cuarto año de medicina que anhelaba con todo su ser volver a este increíble Hospital y formar parte de él.

A mi familia, por ser lo más sagrado que tengo. Gracias a mis padres, por su amor, su apoyo y su guía en todo momento, pero más que nada, gracias por creer en mí y en mis proyectos. Gracias a mi hermana, Nan, no sé qué sería de mí sin ti, porque incluso a la distancia eres esa esperanza que me mantiene para seguir adelante; gracias por toda una vida juntas y por ser un hogar para mi corazoncito. Gracias también a mi cuñado Rogelio, por siempre recibirme como parte de su propia familia.

A mis hermanos de vida: Andrea, Oli y Aponte. No tengo palabras para describir lo que significan. Gracias por años de estar siempre sin importar que a veces nos toca recorrer caminos distantes. Siempre han sido luz en mis días y los elegiría en esta y mil vidas más.

Gracias hasta el cielo a Cuquita, la estrella más brillante, porque sé que estás conmigo guiando mis pasos a cada instante. Te llevo en mi corazón siempre.

A mis neumocitas, por los buenos y no tan buenos momentos, por las risas, las guardias caóticas, las tardes de tesis y por todo lo que aprendimos juntas que va más allá de la Neumología. Gracias especialmente a Pato y Lau por ahora ser parte de mi familia.

A mis asesoras y grandes maestras: Dra. Paloma Hernández y Dra. Rosangela del Razo, por apoyar este proyecto, por su tiempo, sus enseñanzas y su confianza. Gracias por mostrarme un enfoque completamente diferente e increíble de la medicina y del día a día. Gracias por ser ejemplares modelos a seguir.

Gracias a mis maestros y amigos que me acompañaron en este maravilloso mundo de la Neumología; especialmente a la Dra. Irma Lechuga, Dra. Carolina Muñoz y Dr. Luis Adrián González, han sido una maravillosa guía y sin duda han marcado un increíble estándar a alcanzar, gracias por su calidez no sólo como médicos, sino como personas. Son una parte fundamental de mi formación.

"El conocimiento os hará libres". -Sócrates.

Tabla de contenido

RESUMEN	9
MARCO TEÓRICO	11
Estructura ciliar	11
Bases genéticas	¡Error! Marcador no definido.
Epidemiología.....	17
Fisiopatología.....	17
Diagnóstico.....	19
Cuadro clínico	21
Tratamiento.....	22
Seguimiento.....	¡Error! Marcador no definido.
La tomografía computada de tórax como seguimiento fundamental	26
Pronóstico	29
Tamizaje	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	322
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	32
JUSTIFICACIÓN	33
HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS	33
Objetivo Principal.....	33
Objetivos Específicos.....	33
Objetivos Secundarios	34
MATERIAL Y MÉTODOS	34
Diseño del estudio	34
Descripción general del estudio	34
A. Lugar de estudio.....	34
B. Descripción de la población de estudio	34
C. Procedimientos del estudio.....	35
D. Descripción de los procedimientos del estudio.....	35
E. Criterios de inclusión y exclusión.....	36
F. Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información	37
G. Descripción de las variables	38
Variable dependiente	38
Variables independientes	38
H. Recursos Humanos.....	43
IMPLICACIONES ÉTICAS	44
Confidencialidad de la información	45
Formación de nuevos recursos humanos durante el proyecto	45

RESULTADOS	46
DISCUSIÓN	54
CONCLUSIONES	57
FORTALEZAS	57
LIMITACIONES	58
ÁREAS DE INVESTIGACIÓN	58
BIBLIOGRAFÍA	59

RESUMEN

La discinesia ciliar primaria es una enfermedad autosómica recesiva ligada al cromosoma X, considerada poco frecuente con una incidencia global estimada de 1 en 10,000 individuos,(1) que carece de predilección racial o por género en su presentación.(2) Hasta el momento no se tiene una frecuencia reportada en México o en países latinoamericanos, siendo más estudiada en población caucásica.

Esta enfermedad se encuentra caracterizada por defectos congénitos en la estructura ciliar, que ocasionan inmovilidad y/ o alteración de la orientación de los mismos, dando lugar así a una afección heterogénea y multiorgánica del individuo dependiente del tipo de alteración estructural presente.(3) El principal blanco de repercusión es la vía aérea superior e inferior, que ocasiona infecciones de repetición principalmente en la infancia. Su fisiopatología es ocasionada por un círculo vicioso caracterizado por la impactación de moco secundario a defectos estructurales en el cilio, que conlleva a infección recurrente y posteriormente lesión de la vía aérea y parénquima pulmonar(1) comprometiendo así la función pulmonar, siendo esta última el predictor estándar de morbilidad y mortalidad en la enfermedad.(4)

El estándar de oro en ambas guías (ATS-ERS) se enfoca en la demostración de defectos estructurales ciliares mediante microscopía electrónica.(2,4,5) A la fecha no se cuenta con un tratamiento específico para la discinesia ciliar primaria.(2) Debido a que la enfermedad pulmonar cursa con infecciones de repetición y tiene progresión hacia la disminución de la función pulmonar, son las principales directrices del pronóstico y calidad de vida de los pacientes.(4) Si bien, el seguimiento de esta enfermedad ha representado un reto en la práctica médica, es necesario una evaluación continua mediante realización de pruebas de función pulmonar y tomografía de tórax para determinar la progresión de la enfermedad.(6)

Dentro de las pruebas de función pulmonar, la más utilizada y recomendada es la espirometría al tratarse de una entidad de comportamiento obstructivo; sin embargo, se ha demostrado recientemente que no siempre muestra relación con progresión del compromiso pulmonar,(2,6,7) especialmente al realizarse en momentos estables de la enfermedad por no tener alta sensibilidad a enfermedad de vía aérea pequeña.(6) Por otro lado, el estudio tomográfico, especialmente la tomografía de alta resolución, permite

el análisis y recolección de otras características pulmonares desde etapas tempranas no observables mediante espirometría, que incluye lesiones localizadas en vías aéreas y cambios regionales, tales como engrosamiento de la pared bronquial, bronquiectasias, cambios pleurales, impactación de moco, consolidación peribronquial, atelectasias, principalmente en lóbulos medio e inferiores(2,4,7) además de otras características torácicas no pulmonares como alteraciones en la vía aérea,(1) localización cardíaca y defectos estructurales torácicas como pectus excavatum y cifoescoliosis,(4) entre otros.

En investigaciones más recientes se ha hecho énfasis respecto de la importancia de la evaluación mediante tomografía de alta resolución de los pacientes con discinesia ciliar primaria, tal como lo mencionan Kennedy et al (4) en su publicación del 2007, en donde se comenta la necesidad de seguimiento tomográfico encontrando una relación de la gravedad de presentación a mayor edad del paciente, además de concluir que dicho seguimiento permite delimitar la extensión y progresión de la enfermedad.

MARCO TEÓRICO

La Discinesia Ciliar Primaria (DCP) es una enfermedad heterogénea caracterizada por una estructura ciliar anormal que ocasiona disminución del aclaramiento mucociliar con subsecuentes infecciones respiratorias que comprometen la función pulmonar de manera crónica e irreversible(1,3,8,9) dependientes del genotipo expresado y tipo de defecto estructural en el cilio.(3)

ESTRUCTURA CILIAR

Existen 2 tipos de cilios: móviles e inmóviles, ambos cuentan con una estructura similar: un axonema y una porción central correspondiente al citoesqueleto, éste último compuesto por 9 pares de microtúbulos encargados de mantener la estructura y el intercambio de componentes por medio de transporte intraflagelar; mientras que el axonema se fija a la célula mediante el cuerpo basal gracias a una estructura derivada del centriolo.(2,10) De acuerdo al tipo de funciones y estructura que presenten se pueden dividir en los siguientes tipos: (10)

- Cilios móviles: 9+2
- Cilios móviles: 9+0
- Cilios no móviles: 9+2
- Cilios no móviles: 9+0

Los cilios inmóviles, también denominados cilios primarios, tienen funciones de quimiorreceptores y mecanorreceptores, cuya función principal corresponde a actuar como señaladores de trasducción. (10,11)

Los cilios móviles se encuentran localizados en la superficie del epitelio del tracto respiratorio distribuidos en aproximadamente 200 grupos de proteínas que a su vez producen cientos de cuerpos basales. Tienen una frecuencia de movimiento de 8 a 14 Hertz que permite el aclaramiento de secreciones y microorganismos atrapados a lo largo del tracto respiratorio, correspondiendo así a uno de los principales mecanismos de defensa de la vía aérea; esta velocidad de movimiento puede ser modificado por diversas

razones que incluyen desde alteraciones genéticas como una ciliopatía primaria, hasta factores externos como cambios de pH, infecciones virales y exposición a contaminantes.(2,12)

La estructura microscópica del cilio móvil (Figura 1) depende del axonema que es el responsable de la estructura y estabilidad ciliar y que se encuentra conformado por complejos multiméricos altamente organizados en 9 pares externos de microtúbulos de dineína distribuidos cada 24nm(13) a lo largo del axonema denominados como “microtúbulo A” y “microtúbulo B”, estas estructuras se componen de brazos de dineína externos (ODA) con cadenas pesadas (400-500 kDa), cadenas intermedias (45-140 kDa) y cadenas ligeras (8-28 kDa). En el epitelio respiratorio se encuentran 2 cadenas pesadas de dineína cuyo subtipo permite clasificarle en ODA tipo 1 (cadenas pesadas de dineína DNAH11 y DNAH5 localizadas en la parte proximal del axonema) y ODA tipo 2 (cadenas pesadas de dineína tipo DNAH9 y DNAH5 distales al axonema)(14) encargadas del movimiento ciliar,(10) para lo cual se extienden del microtúbulo A de los pares externos hacia el microtúbulo B permitiendo el movimiento ciliar por medio de actividad de tipo adenosina trifosfato.(2,10) Los brazos de dineína externos se encargan del control de movimiento de 2 pares anexos de túbulos, mientras que los brazos internos de dineína controlan la dirección del movimiento ciliar por medio del complejo regulador nexina-dineína que permite la coordinación de diversos grupos de proteínas.

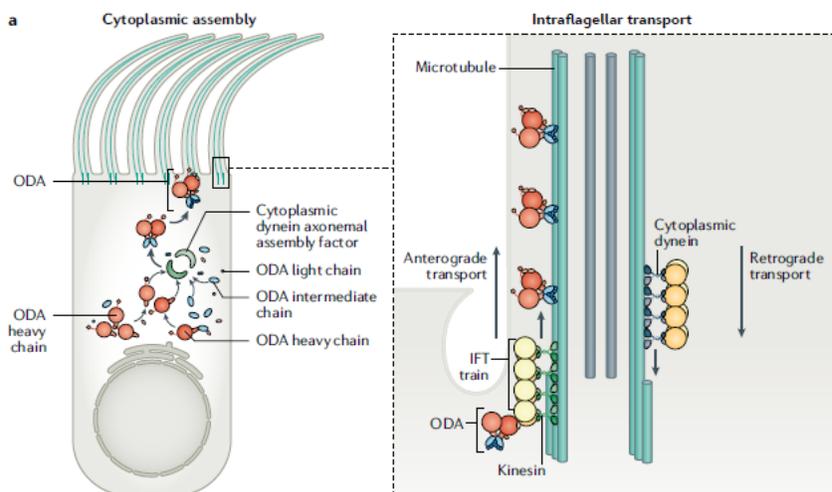


Figura 1: Estructura ciliar que muestra la los componentes de la estructura del axonema. Se observa la unión de los brazos externos de dineína (ODA) al citoplasma mediante factores de ensamblaje así como el movimiento anterógrado y retrógrado como consecuencia del transporte intraflagelar.

(Tomado de Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Prim. 2020;6(1)).

Además de los brazos externos e internos de dineína, el cilio contiene en su interior un par central de microtúbulos (que en conjunto con los brazos de dineína forman el complejo “9+2” (figuras 2 y 3) observado en microscopía electrónica) encargado de mantener la integridad de la estructura, transmitir la fuerza durante el movimiento ciliar alineando los cilios adyacentes y asegurando la misma dirección de movimiento.(2)

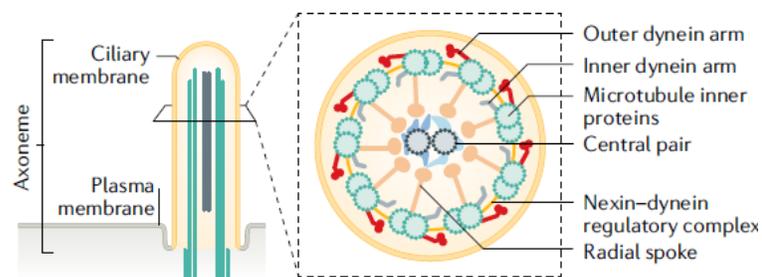


Figura 2: Esquema que muestra el complejo de organización “9+2” del cilio respiratorio visibles en un corte axial mediante microscopía electrónica. (Tomado de Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Prim. 2020;6(1)).

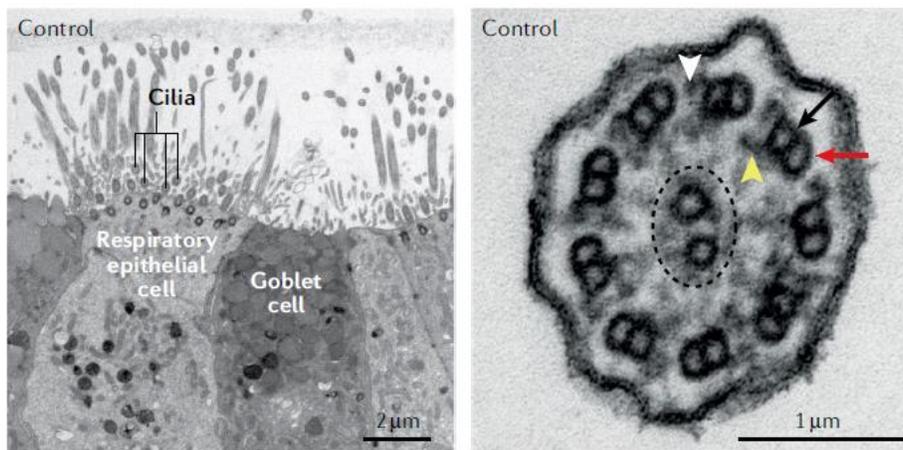


Figura 3: Fotografías de microscopía de transmisión electrónica del epitelio respiratorio; a la izquierda se muestra el epitelio respiratorio y a la derecha un corte transversal de un cilio en un individuo sano en la que se aprecia la estructura del complejo “9+2” del axonema. La flecha negra muestra los 9 pares de microtúbulos de dineína externos tipo A y la flecha roja los microtúbulos tipo B, ambos rodeando el par

central de microtúbulos (círculo punteado). Los brazos externos de dineína (flecha blanca) se repiten cada 24nm, mientras que los brazos internos de dineína (flecha amarilla) se repiten cada 96nm. (Tomado de Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Prim. 2020;6(1)).

La regulación del batido ciliar es un mecanismo que involucra complejos de regulación de los brazos de dineína interna (IDAs) y de nexina-dineína (N-DRCs) que permiten la conexión entre los brazos externos de dineína mediante dominios de proteína conocida en espiral (CCDC) 39 y 40(10) que determinan la longitud de la unidad de estructura básica que se repite con una separación normal de 96 nmm a lo largo del microtúbulo.(15)

Además del tracto respiratorio, también encontramos estructuras ciliares en otras partes del cuerpo humano como el epéndima cerebral, trompas de Falopio, flagelos del espermatozoide, kinocilios cocleares y olfatorios, éstos últimos con funciones de mecano y quimiorreceptores. En la etapa fetal se ha descrito la presencia de un monocilio nodal localizado en el nódulo ventral de la gástrula con estructura “9+0” por carecer del par central de microtúbulos, cuya función es actuar como señalización para la lateralización de izquierda – derecha de los órganos pudiendo ocasionar alteraciones de lateralidad;(2,10,12) cuando el defecto se ocasiona en período fetal puede dar lugar a una organogénesis asimétrica resultando en una localización contraria a la habitual de algunos órganos abdominales, conocido como *situs solitus*, o incluso un arreglo totalmente inverso de órganos abdominales y torácicos conocido como *situs inversus totalis*, situación que puede ocurrir hasta en un 50% de los pacientes afectados(4,5,10,11,16,17) aunque se ha reportado que hasta una tercera parte de la población afectada puede tener una estructura ciliar normal(12).

BASES GENÉTICAS

La discinesia ciliar primaria es la ciliopatía más frecuente y está asociada en la mayor parte de los casos a un defecto autosómico recesivo(7,16) aunque en algunos casos se ha reportado un defecto recesivo ligado al cromosoma X e incluso defectos autosómicos dominantes en FOXJ 1.(10)

La presencia de mutaciones bialélicas se han asociado a más de 35 genes, situación que es demostrable hasta en un 65% de los casos confirmados de DCP,(12,18,19) siendo 4 genes los más frecuentemente asociados en un 50% de los casos: DNAH5, DNAH11, CCDC39 y CCDC40;(8) lo cual genera una amplia variabilidad de fenotipos además de una mayor dificultad para establecer un diagnóstico genético.

A pesar de la diversidad de fenotipos se ha observado una mayor frecuencia de determinadas mutaciones genéticas en distintos grupos estudiados según la población de origen del individuo, encontrándose mutación de DNAH5 y DNAH11 en el 52% de población afectada del Reino Unido, CCDC39 y CCDC40 en 42% de la población arábiga,(10) alteración en LRRC6 y CCDC103 en el 36% de la población sudafricana,(10) y hasta 75% de la población afectada en variantes bialélicas CCDC39/CCDC40.(20)

De acuerdo al tipo de mutación se caracteriza la alteración en la estructura del cilio, misma que puede observarse mediante microscopía de transmisión electrónica (TEM), clasificando así los defectos ciliares en 2 tipos:(8)

- Defectos de clase 1: son diagnósticos de DCP e incluyen defectos ODA, defectos ODA/IDA, defectos MD/IDA.
- Defectos de clase 2: requieren abordaje diagnóstico para confirmar DCP e incluyen defectos centrales complejos con ausencia de ODA u ODA/IDA en el 25-50% de la muestra observada, localización errónea de los cuerpos basales con presencia o ausencia de cilios, desorganización microtubular con presencia de IDA.

Otra clasificación de las alteraciones ciliares observadas por microscopía electrónica incluye la propuesta por Barlocco et al de 1991,(21)(Figura 4) que agrupa los defectos en 6 tipos:

- Tipo I: Deficiencia, ausencia o alteraciones en los brazos de dineína. Considerando patológicos los valores pedios inferiores a 3,5 brazos de dineína internos y 7,0 brazos de dineína externos por corte transversal del cilio.
- Tipo II: Alteraciones en los brazos radiales
- Tipo III: Alteraciones en los micrótubulos. Transposición de dobletes periféricos a posición central, presencia de dobletes o microtúbulos supernumerarios, ausencia de dobletes o microtúbulos.
- Tipo IV: Ausencia de axonema en la vaina ciliar (cilios aplásicos)
- Tipo V: Alteraciones ciliares inespecíficas: fusión ciliar, cilios múltiples, hernias de membrana, ausencia de membrana plasmática.
- Tipo VI: Ausencia de cilios y corpúsculos basales en las células epiteliales.

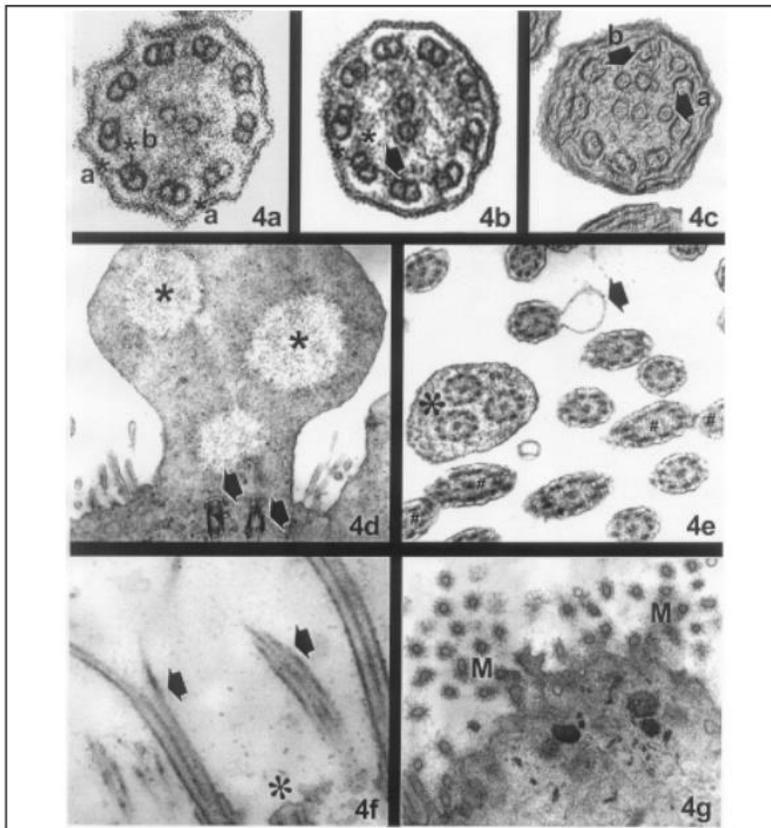


Figura 4: Imágenes de microscopía electrónica de cilios del epitelio respiratorio. 4a y 4b) alteraciones en los brazos de dineína (DCP tipo I): mostrando en la figura 4a dos brazos de dineína externos (*a) y un brazo de dineína interno (*b). En 4b se muestran dos brazos de dineína normales (*), y un brazo de dineína supernumerario y mal localizado (flecha). 4c) se muestra un cilio con alteraciones microtubulares (DCP tipo III): (a) Señala un microtúbulo supernumerario localizado en el interior del axonema ciliar, mientras que (b) un par de dobletes periféricos

translocados. Aumento de las figuras 4a, 4b, 4c: 300.000 X. 4d) Cilio múltiple aplásico (DCP tipo IV):

presencia de corpúsculos basales (flechas) y la ausencia de axonema ciliar (*). Aumento: 25.000 X. 4e) alteraciones ciliares secundarias, tales como cilios múltiples (*), cilios con hernias de membrana (flecha) y cilios fusionadas (#). Aumento: 40.000 X. 4f) muestra cilios carentes de membrana plasmática en las que se observa la exposición del axonema ciliar (flechas). El asterisco señala un cilio truncado cerca de su origen. Aumento: 40.000 X. 4g) Ilustra la superficie apical de una célula epitelial en la que sólo se reconocen microvellosidades (M), pero no se observan cilios ni corpúsculos basales. Aumento: 30.000 X. (Tomado de Brauer DMM, Viettro BL, Brauer DMM, Viettro BL. Aportes de la microscopía electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinesia ciliar. 2003;140–8).(22)

Los defectos ciliares más frecuente en la población general son aquellos asociados a alteraciones en la dineína (ya sea con ausencia completa o parcial de ODA e IDA) hasta en un 80-95% de los pacientes y que están asociados a inmovilidad ciliar o movimiento discinético; seguido de la trasposición o ausencia del par central en un 15 a 40% de los pacientes y por último al defecto de brazos radiales en tan sólo un 6 a 10% de los casos.(11)

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a la dificultad en el diagnóstico, no se cuenta con datos confiables respecto a la prevalencia de la DCP. De acuerdo a los reportes se estima que la prevalencia global es de aproximadamente 1:10,000(8,10,16), con variaciones de acuerdo a la zona o país estudiado con cifras de incluso 1:2000 a 1:4000 habitantes afectados(23) sin mostrarse algún tipo de predilección racial(16) ni predilección claramente establecida entre sexos; sin embargo, se ha visto una tendencia de mayor presentación en el sexo femenino.(10)

Ciertos factores han sido asociados a una mayor prevalencia, como la consanguinidad, encontrándose un aumento en la frecuencia de hasta 1:400(24) en poblaciones con alto índice de consanguinidad.

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, el epitelio de la vía aérea secreta moco que actúa como barrera hidrosférica encargada de proteger la vía aérea de la deshidratación,(25) además de tener propiedades antibacterianas gracias a la presencia de lisosimas, lactoferrina, proteasas y proteínas como albúmina y fosfolípidos. Sus características

reológicas dependen de mucoglicoproteínas secretadas en las células serosas y proteoglicanos secretados en el epitelio respiratorio que determinan la viscosidad y elasticidad del moco.(26)

El moco está compuesto de 2 fases: una fase mucosa viscoelástica, también denominada gel que se encuentra en la porción superior y otra fase sol denominada también líquido periciliar que se encuentra en contacto estrecho con los cilios y que permite el movimiento de los mismos. La proporción de fase sol está determinada por capilaridad, y tiene una profundidad de la misma longitud ciliar ($6\mu\text{m}$) con un volumen aproximado de $0.6\mu\text{L}$ por cada cm^2 de vía aérea permitiendo y encargándose así de un adecuado movimiento ciliar. Por otro lado, la fase gel está encargada del transporte de iones y agua.

El movimiento ciliar, también conocido como batido ciliar, es generado en el axonema a través de un deslizamiento unidireccional de los ODA mediante liberación de energía de tipo adenosina trifosfato (ATP). El movimiento producido es asimétrico y está coordinado entre los diferentes cilios; constando de 2 fases(27):

- Fase de propulsión: el cilio se mueve de forma rápida hacia su región basal con orientación perpendicular a la superficie celular para generar un movimiento de propulsión efectiva.
- Fase de recuperación: el cilio regresa a su posición de reposo mediante un movimiento circular en dirección rotatoria a las manecillas del reloj en dirección paralela a la superficie celular.

La velocidad del aclaramiento de secreciones en la vía aérea depende de diversos factores como la tasa de producción de secreciones, las características reológicas del moco, y particularmente de la sincronía y frecuencia del batido ciliar,(25) siendo de $4\text{mm}/\text{min}$ a nivel de la tráquea con un flujo de velocidad de $10\mu\text{L}/\text{min}$ que corresponden aproximadamente a $14\text{ml}/\text{día}$.(26)

En la DCP, las alteraciones en la estructura ciliar ocasionan un batido ciliar anormal que genera un aclaramiento mucociliar congénito deficiente con acumulación neutrofílica

en las secreciones(18) que favorecen sobreinfección recurrente por microorganismos colonizadores de la vía aérea y parénquima pulmonar(1) con posterior lesión progresiva de la vía aérea, destrucción de la misma y finalmente ocasionando un círculo vicioso con mayor acumulación de secreciones.

Se ha encontrado también una asociación entre la obstrucción crónica de la vía aérea con la presencia enfisema e inflamación de la vía aérea periférica, así como la influencia de otros componentes como fibrosis, metaplasia de las células de goblet, hipertrofia del músculo liso y pérdida de las conexiones interalveolares.(25)

DIAGNÓSTICO

A pesar de que las manifestaciones inician en etapas tempranas de la vida, la heterogeneidad de presentación de la enfermedad representa un reto para establecer el diagnóstico, mismo que habitualmente se realiza en forma tardía;(7) el abordaje diagnóstico habitualmente incluye diversas pruebas como determinación de óxido nítrico nasal (nNO), análisis mediante videomicroscopía de alta velocidad (HSVM), microscopía de transmisión electrónica (TEM), análisis de inmunofluorescencia de las células respiratorias y determinación genética que permiten detectar defectos hasta en un 70% de los casos;(10) sin embargo, tomando en cuenta que la mayor parte de estos estudios se realizan únicamente en centros especializados, habitualmente ocurre un retraso en el diagnóstico de pacientes, siendo más frecuente el abordaje en la infancia alrededor de los 4 años de edad(5,12) con discreta disminución en la edad de diagnóstico a 3.5 años en aquellos pacientes con *situs inversus* asociado,(11) encontrándose un subdiagnóstico en los adultos mayores de 40 años que, muchas ocasiones, son mal diagnosticados con otras enfermedades neumológicas como enfermedad obstructiva crónica (EPOC) o que tuvieron un abordaje incompleto o inadecuado en etapas tempranas de la vida(8,10). En estudios previos se estableció que hasta el 34% de los pacientes acudieron al menos a 40 revisiones clínicas con sintomatología de DCP antes de establecerse el diagnóstico(23) asociando el retraso diagnóstico a un tratamiento inadecuado y, a su vez, con complicaciones tempranas y peor pronóstico.(17)

El abordaje diagnóstico debe incluir la suma de características clínicas en conjunto con alteraciones ultraestructurales, éste último considerado el método diagnóstico de elección mediante TEM(4,5) sin embargo, hasta en un 10 a 20% de los casos se ha reportado ultraestructura ciliar normal a pesar de confirmarse DCP mediante otras pruebas diagnósticas.(11)

Debido a la dificultad para el abordaje diagnóstico, en 2017 la European Respiratory Society (ERS) realizó un grupo de trabajo para establecer guías con criterios diagnósticos, al igual que la American Thoracic Society (ATS) en 2018; ambas guías concluyendo que ninguna prueba por sí sola o la combinación de las mismas puede excluir el diagnóstico de DCP con el 100% de confiabilidad.(28)

La guía de la ERS ha determinado el acrónimo “PICO”, por sus siglas en inglés, para la evaluación del diagnóstico en DCP que incluyen “P” de pacientes sospechosos de DCP, “I” de investigación de nNO, TEM, HSVMA, test genético o de inmunofluorescencia, “C” de comparar pacientes con un resultado final negativo o positivo y “O” (Outcome) de resultado diagnóstico. De acuerdo al resultado clasifica al paciente en uno de 3 posibles escenarios:

- DCP altamente probable:
 - o nNO bajo y HSVMA anormal en 3 ocasiones o
 - o TEM + cultivos de secreciones positivos + HSVMA anormal + nNO bajo
- DCP poco probable:
 - o Antecedentes clínicos poco probables con nNO y HSVMA normales o
 - o Antecedentes clínicos poco probables con TEM, nNO y HSVMA normales
- Diagnóstico de DCP:
 - o Antecedentes clínicos sugerentes con nNO, TEM y HSVMA normales o anormales + mutaciones bi-alélicas demostradas en test genético

La guía de ATS evaluó la validez de las pruebas diagnósticas en aquellos pacientes con alta posibilidad de tener DCP y que tuvieran al menos 2 de las siguientes 4 características clínicas: presentación temprana de tos productiva o congestión nasal,

dificultad respiratoria inexplicable, alteraciones de lateralidad de órganos. De acuerdo al resultado clasifica al paciente en los siguientes escenarios diagnósticos:

- DCP confirmada:
 - o 2 antecedentes clínicos + nNO bajo confirmado en al menos 2 mediciones (descartar fibrosis quística) o,
 - o 2 antecedentes clínicos + alteración bi-alélica en gen asociado a DCP.
 - o 2 antecedentes clínicos + defecto ultraestructural mediante TEM.
- DCP descartada:
 - o Ausencia de al menos 2 antecedentes clínicos.
- DCP poco probable:
 - o 2 antecedentes clínicos + nNO normal.
- DCP probable:
 - o Al menos 2 antecedentes clínicos + sólo un gen afectado asociado a DCP + ultraestructura de cilio normal.
- No confirmado:
 - o Al menos 2 antecedentes clínicos + ausencia de genes asociados a DCP + muestra inadecuada de TEM (se sugiere considerar repetir TEM).

CUADRO CLÍNICO

La diversa localización de estructuras ciliares se han relacionado a una extensa variedad de síndromes conocidos como “ciliopatías” y que pueden incluir diferentes presentaciones clínicas.(2)

En vía respiratoria, la alteración del movimiento ciliar da como consecuencia un cuadro caracterizado por disminución del aclaramiento mucociliar, lo cual puede ocasionar manifestaciones desde el período neonatal con presencia de dificultad respiratoria en las primeras horas de vida del paciente hasta en el 85% de los casos(12,29) así como tos productiva y congestión nasal que habitualmente inician en el primer año de vida(7,8,12) y que a su vez resulta en infecciones de repetición tanto de infecciones de vía superior como inferior con consecuente destrucción crónica de la vía

aérea, (3,10). En oído medio la persistencia de eventos de otitis media puede condicionar secuelas como sordera conductiva o necesidad de miringotomías de repetición.(12)

A pesar de que el órgano diana de afección es el sistema respiratorio, también se ha registrado alteraciones en otros órganos y sistemas. En sistema nervioso central, la dismotilidad en los cilios ependimales puede asociarse a hidrocefalia.(10) En caso de existir compromiso de lateralidad de órganos, se ha descrito mayor prevalencia de otras alteraciones abdominales asociadas que incluyen la presencia de hernia diafragmática, asplenia, poliesplenia, alteraciones renales como agenesia renal o riñón en herradura y alteraciones de la vía biliar.(30)

Así mismo, también se encuentra compromiso en la edad adulta en el aparato reproductor, ocasionando subfertilidad en ambos sexos; en mujeres ocurriendo un defecto en el transporte del óvulo por disfunción en las trompas de Falopio y en hombres por disfunción en la motilidad del espermatozoide.(10)

TRATAMIENTO

La piedra angular de tratamiento en la DCP se enfoca en todas aquellas medidas enfocadas a mejorar el aclaramiento mucociliar(8,11,18,31,32) con intención de retrasar el daño pulmonar y mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que se debe incluir manejo con fisioterapia y ejercicio físico, iniciándose tan pronto como sean posibles y mantenerse a lo largo de la vida del paciente por encontrarse asociados a mejor evolución clínica(9,32) además de mejoría en las pruebas de función respiratoria (FEV_1) al asociarse buena adherencia al tratamiento.(33)

A la fecha no se tienen programas específicos para determinar la duración o frecuencia de las sesiones de rehabilitación pulmonar, sin embargo se ha visto buena respuesta al uso de sesiones diarias de hasta 2 sesiones al día de al menos 20 minutos en presencia de exacerbaciones o en pacientes con alta producción de secreciones(11,18,31) que incluyan una combinación de técnicas de respiración, manuales, posicionales, maniobras de presión positiva espiratoria y oscilatoria.(18)

El uso de antibióticos está limitado a aquellos casos en los que se demuestre colonización por algún organismo, siendo los más frecuentes encontrados *Haemophilus influenzae* en un 40-80% de pacientes,(18) *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*(5,31), *Moraxella catarrhalis*, *Burkholderia spp* y menos frecuente mycobacterias no tuberculosas y *Pseudomonas aeruginosa* en menos del 10% de los pacientes,(18) con disminución conforme crece el individuo y mostrando una inversión de prevalencia siendo más frecuente el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en la edad adulta.(33) A pesar de que a la fecha no se cuenta con posología ni duración de tratamiento específico enfocado a la carga bacteriana medida en unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/ml)(31), se ha observado una buena respuesta a dosis estándar, recomendándose siempre la administración vía enteral. En caso de mostrarse desarrollo de bacterias multirresistentes, tales como *Pseudomonas aeruginosa* o mycobacterias no tuberculosas se recomienda tratamiento intravenoso o antibióticos inhalados. No se recomienda el uso de antibióticos profilácticos, salvo en menores que necesitan múltiples tratamientos antibióticos en sus primeros años de vida, sugiriéndose terapias alternantes con al menos 3 tipos de antibióticos para evitar resistencia y dosis altas en caso de deterioro pulmonar o empeoramiento de la sintomatología.(31)

Respecto del aspecto nutricional es importante mantener un estado eutrófico(10) ya que se ha visto una asociación directamente proporcional entre el índice de masa corporal (IMC) y la función pulmonar, con mayor compromiso de esta última en aquellos pacientes con bajo IMC.(34)

Otras recomendaciones a tener en consideración son la adecuada administración de inmunizaciones que debe incluir la aplicación de vacuna anti-neumococo(18) y refuerzo de vacuna anti-influenza estacional de forma anual; en caso de diagnóstico en los primeros meses de vida, se sugiere considerar la posibilidad de profilaxis contra el virus sincitial respiratorio mediante la aplicación de palivizumab.(31) así como, limitar el contacto con personas con cuadros agudos de vías respiratorias y de ser posible limitar la asistencia a guarderías. También se sugiere limitar la exposición a irritantes, así como

tratar cualquier otra comorbilidad asociada a factores de riesgo para infecciones respiratorias, como el reflujo gastroesofágico.(31)

El uso de broncodilatadores y corticoesteroides se recomienda únicamente para aquellos pacientes con coexistencia de asma, situación acompañante en un 8 a 10% de los pacientes con DCP, por lo que su uso debe individualizarse de forma cautelosa según la presentación clínica en cada paciente(18,31,32). Se ha demostrado la eficacia del uso de azitromicina profiláctica por 6 meses en aquellos pacientes con exacerbaciones frecuentes.(35) Algunas terapias sin evidencia suficiente para justificar su uso incluyen el uso de manitol y N-acetilcisteína.

Respecto de otras manifestaciones como la rinosinusitis, situación presente en más del 70% de los pacientes con DCP, hipo-aplasia (>50% de los casos) y poliposis nasal (hasta el 50% de los casos) se requieren tratamientos sintomáticos que incluyan irrigación nasal con solución salina isotónica, aplicación de esteroides tópicos y antibioticoterapia en caso de exacerbaciones, así como otras terapias individualizadas como la cirugía endoscópica de senos paranasales.

Dentro de las manifestaciones óticas, la más frecuente es el desarrollo de otitis media aguda (OMA) (en casi el 100% de los pacientes menores de 12 años) y su complicación con perforación timpánica y otorrea, así como la otitis media crónica (OMC), situaciones que pueden requerir administración de antibioticoterapia, así como métodos invasivos que incluyan miringotomía o la colocación de tubos de ventilación y adenoidectomía.(18)

SEGUIMIENTO

Debido a que el principal marcador de progresión de la enfermedad es el daño pulmonar se debe realizar un seguimiento que incluya pruebas de función respiratoria y métodos de imagen como la tomografía computada de tórax (TC). Las guías de DCP sugieren realizar pruebas de función pulmonar en cada valoración médica en aquellos pacientes cooperadores(31) especialmente mediante la realización de espirometrías

seriadas, al ser una prueba accesible y ampliamente estandarizada con adecuados valores de referencia en diversos grupos etarios(7) encontrándose una disminución anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) de aproximadamente 0.8%(32) y hasta -0.04 puntos de Z score,(33) así como de la capacidad vital forzada (FVC) con valores anormales a partir de entre los 6 y 11 años de edad(7) además de una buena correlación entre los cambios estructurales y la alteración del FEV₁ hasta en un 53% de los pacientes;(31,36) también se ha visto que hasta el 25% de los pacientes que presentan una exacerbación no recuperan su función pulmonar basal incluso posterior al tratamiento antibiótico y resolución de la sintomatología,(6) convirtiendo la valoración de la función pulmonar como uno de los mejores predictores de morbilidad y mortalidad. (7)

Otras pruebas de función pulmonar que han mostrado correlación significativa entre las alteraciones estructurales y la progresión de la enfermedad son el índice de aclaramiento pulmonar con una sensibilidad del 90.9% y la pletismografía con una sensibilidad del 36.4% (6–8,20,36).

Los estudios de imagen, como la radiografía de tórax y tomografía computarizada, deben individualizarse según el entorno clínico del paciente, considerando siempre el riesgo-beneficio debido a la exposición a radiación ionizante y sus consecuencias asociadas. Sin embargo, se consideran como el estudio de elección para evaluar defectos estructurales localizados, además de requerir menor cooperación por parte del paciente para obtener un resultado confiable,(6) por lo que su uso evita subestimar la progresión real de la enfermedad.

Hasta el momento existe poca evidencia respecto del intervalo óptimo sugerido entre los controles que incluyan técnicas de imagen, principalmente en centros que carecen de esta tecnología;(6) la radiografía de tórax es recomendada únicamente durante las exacerbaciones que no responden a un tratamiento habitual. Por otro lado, el seguimiento tomográfico se sugiere como parte fundamental del abordaje para la monitorización de cambios estructurales indicadores de progresión de la enfermedad al

menos cada 4 a 5 años,(31) permitiendo una adecuada identificación de alteraciones que involucran vía aérea pequeña.

En investigaciones previas(20,36–38) se ha documentado una asociación entre las alteraciones estructurales demostrables por tomografía y alteración en las pruebas de función pulmonar, principalmente la relación taponamiento de moco y atelectasias con disminución de FEV₁, así como presencia de atelectasias con disminución de FVC,(20) así como una correlación directa entre la capacidad residual funcional obtenida mediante pletismografía (FRC pleth) y la relación volumen residual/ capacidad pulmonar total (RV/TLC) con el puntaje de gravedad tomográfico.(1)

Debido a que la enfermedad puede afectar diversos aparatos y sistemas, el abordaje del paciente debería incluir control de audiometría al menos cada 6 a 12 meses(11) que permita evaluar tanto la audición basal como la alteración de la misma.

LA TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA DE TÓRAX COMO SEGUIMIENTO FUNDAMENTAL

El estudio tomográfico del tórax (TC) se ha establecido como la técnica de elección para la detección de anomalías estructurales del tórax en pacientes con DCP, especialmente la tomografía de alta resolución (HRCT),(39) observadas en la mayor parte de los pacientes a partir de los 6 años de edad y que pueden incluir daño irreversible de la vía aérea y parénquima pulmonar(1). Debido a la exposición a radiación ionizante que implica la realización de una TC, así como las posibles consecuencias de su exposición prolongada a largo plazo, siempre se debe evaluar la relación riesgo – beneficio teniendo presente que la TC permite una adecuada delimitación de la evolución natural de la enfermedad (4) y contemplando al mismo tiempos que los pacientes pediátricos son considerados población vulnerable por encontrarse aún en proceso de crecimiento y desarrollo.

En estudios previos se ha observado una asociación importante entre los cambios estructurales en la tomografía de tórax y los hallazgos histológicos,(4,8,40) mismos que

muchas veces son valorables incluso antes de presentar alteraciones en las pruebas de función respiratoria(7,41) o que no son equivalentes en cuanto a índice de extensión y severidad especialmente con respecto a la espirometría(6) que no permite la localización exacta de daño estructural al evaluar la función pulmonar de forma global, subestimando de este modo el daño pulmonar, especialmente respecto a vía aérea pequeña.(4,6,7) Además, la TC de tórax requiere de una pausa de apnea inspiratoria y espiratoria no prolongadas del paciente, lo cual implica un menor esfuerzo para la obtención de un resultado confiable.(6)

El uso principal de la TC en DCP se ha enfocado al seguimiento de evolución de la enfermedad, evaluación de las exacerbaciones, respuesta al tratamiento y para obtención de resultados en investigaciones clínicas,(4) mostrando una mayor sensibilidad a la extensión y progresión del daño,(6,18) especialmente en vía aérea pequeña.(36)

Dentro de los hallazgos más comúnmente asociados se encuentran alteraciones en la vía aérea, tales como la presencia de bronquiectasias hasta en un 40 – 80% de los casos, con mayor predominio localización en lóbulos medio e inferior, con poca afección del lóbulo superior,(4,11,19,39) con mayor extensión y gravedad de bronquiectasias conforme avanza la enfermedad, sin asociarse al tipo de defecto estructural ciliar.(6) Otros hallazgos encontrados incluyen engrosamiento de la pared, dilatación de la vía aérea, consolidación, atenuación en mosaico y broncocele de la vía aérea hasta en 70% de los casos,(4,6,18,20,39,42) este último asociado a disminución de FEV₁ y defectos en la ventilación.(20) En investigaciones recientes se ha observado también una asociación de las características del parénquima pulmonar, principalmente atrapamiento aéreo hasta en un 65% de los pacientes adolescentes(18) con el grado de compromiso pulmonar, encontrándose una asociación positiva entre los cambios en la densidad pulmonar, curtosis (nitidez de la distribución de densidad) y la oblicuidad (asimetría de la distribución de densidad) con mayor progresión de la enfermedad y compromiso del FEV₁,(42) además de un incremento del daño pulmonar tanto en cantidad de lóbulos afectados como en la gravedad del mismo conforme avanza la edad del paciente.(4)

Debido a la escasa investigación en esta enfermedad, hay pocos estudios que describan un score para la evaluación de las lesiones en la vía aérea; en algunos (6) se han empleado scores utilizados normalmente para otras enfermedades que ocasionan bronquiectasias, como el score de Brody,(6,18) y Bhalla;(1,19,42) sin embargo, debido a las diferencias en fisiopatología, así como diferente curso clínico no siempre se encuentra una asociación confiable.(8)

Existen pocas investigaciones referentes a la asociación de alteraciones estructurales ciliares específicas y cambios radiográficos, así como proporción de daño, encontrándose una mayor extensión de estos en presencia de alteraciones con ausencia de IDA y MTD (brazos internos de dineína y desorganización de microtúbulos) que en la alteración de ODA/IDA,(20) asociándose también a una disminución en FEV₁ y FVC.(20)

En adultos se ha investigado la relación entre las medidas de la vía aérea (tales como el porcentaje de grosor de la vía aérea y el área del lumen de la vía aérea), y los cambios en la espirometría, especialmente con FEV₁ y FEV₁/FVC en tomografía de tórax en espiración,(43) sin embargo se ha encontrado que existe dificultad para su estandarización debido las diferencias encontradas en parámetros de referencia.

Otras investigaciones,(44) han evaluado la relación entre las medidas de la vía aérea central y periférica con el cambio mostrado en parámetros espirométricos tomando como referencia la medición entre el lumen de la vía aérea y porcentaje de área de la vía aérea a nivel de B1, B5 y B10 derechos, así como en B1+2 y B10 izquierdos a nivel del bronquio principal (primera generación), vía aérea segmentaria (tercera generación) y vía aérea subsegmentaria (quinta generación), encontrándose una mejor correlación en la quinta generación con FEV₁ y FEV₁/FVC, además de una relación entre el incremento del porcentaje de grosor de la vía aérea y la estadificación de pacientes con EPOC de acuerdo a la Iniciativa Global para la Enfermedad Obstructiva Crónica (GOLD por sus cifras en inglés: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), así como disminución del área del lumen de la vía aérea en la 5ta generación con progresión de la estadificación GOLD, representando así un mayor compromiso de la vía aérea periférica

conforme progresa la enfermedad asociado a mayor obstrucción valoradas por FEV₁ y FEV₁/FVC.

De acuerdo a la investigación por Matsuoka y colaboradores,(43) en 2008 respecto de la comparación en la relación de las dimensiones de la vía aérea en maniobras de inspiración y espiración en EPOC, se encontró que la obstrucción de la vía aérea distal (en bronquios subsegmentarios) es un importante determinante de la obstrucción de la vía aérea asociándose a los valores de FEV₁.

También se ha estudiado la asociación entre las anomalías del volumen pulmonar valorado por imagen tomográfica vs resultados de pruebas de función pulmonar (volumen residual y relación volumen residual/capacidad pulmonar total) en pacientes adultos con asma moderada y grave mostrándose un aumento del volumen residual asociado a atrapamiento aéreo, así como una disminución lineal y proporcional entre los valores de FEV₁ y FVC.(45)

PRONÓSTICO

Debido a la amplia variabilidad fenotípica entre pacientes con DCP, se cuenta con escasa información respecto al curso natural de la enfermedad, así como de la expectativa de vida. De acuerdo a estudios realizados en población adulta,(8,38) se ha observado que la mayoría de los pacientes cursa con tendencia a la mejoría respecto de las manifestaciones óticas pero con notable progresión del daño pulmonar,(8,12) a partir de los 20 años de edad,(46) que cursa con disnea hasta en un 78% de la población afectada,(19) así como falla respiratoria asociada a hipoxemia y disminución del FEV₁ menor del 40% del predicho en hasta 25% de los casos,(4) lo cual puede condicionar necesidad de oxígeno suplementario, tratamiento quirúrgico mediante lobectomía hasta en un 10% de los casos e incluso trasplante pulmonar;(4,8,19,38) por tal motivo es importante un adecuado seguimiento que incluya control tomográfico para identificar cambios oportunos a fin de mejorar la terapéutica empleada y de esta forma tener un impacto positivo en la calidad de vida del paciente.

Los factores asociados con mayor impacto a largo plazo son la edad de diagnóstico, inicio de tratamiento y seguimiento, teniendo un efecto positivo directamente proporcional a menor edad,(8,28,31,38,46) encontrándose mayor afección de la función pulmonar aquellos pacientes diagnosticados en edad adulta. Otro factor que se ha visto asociado a mayor deterioro de la función pulmonar es la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. (4,19)

A pesar de que existe poca investigación respecto a la influencia de otros factores, se ha encontrado que la exposición de factores ambientales, como la contaminación ambiental y el humo de cigarro, así como factores propios del huésped tales como la desnutrición y la inactividad física, se ha encontrado una asociación entre éstos con la gravedad de presentación y evolución a largo plazo.(10) También se ha visto un aumento de la morbilidad en la asociación de DCP con heterotaxia al ocasionar anomalías cardiovasculares complejas.(12)

El factor más estudiado con asociación directa e impacto negativo ha sido la desnutrición; sin embargo, aún no se cuenta con información concluyente debido a las diferencias antropométricas de las poblaciones estudiadas, así como a los estándares de referencia utilizados en cada población que ha impedido determinar si existe un defecto intrínseco que ocasiona desnutrición o si la desnutrición es consecuencia de un mal manejo de la DCP.(10)

El seguimiento de los pacientes de DCP debe realizarse en centros altamente especializados que cuenten con un equipo multidisciplinario con experiencia en la enfermedad para la toma de decisiones terapéuticas personalizadas según la presentación de enfermedad,(8) y que incluyan dentro de su personal especialistas en las áreas de neumología, fisioterapia, genética, enfermería, nutrición y psicología, (31) a fin de retrasar el deterioro pulmonar al considerarse como el principal marcador de progresión de la enfermedad,(3) el principal factor asociado a comorbilidad, (4) llevando a un gran impacto en el incremento de costos sanitarios.(6)

TAMIZAJE

A pesar de que la mayoría de los pacientes no cuentan con un historial familiar de la enfermedad por tratarse de una enfermedad autosómica recesiva, el antecedente de un hermano mayor con DCP orienta a realizar un abordaje en búsqueda de esta enfermedad.(12)

Debido a la alta incidencia de dificultad respiratoria en el período neonatal y manifestaciones respiratorias a temprana edad, la aparición de estas características orienta a la necesidad de realizar un abordaje. La asociación de dificultad respiratoria en período neonatal con defectos de lateralidad tiene una sensibilidad del 34% y especificidad del 95% para predecir DCP, por lo que el antecedente personal de estas manifestaciones, orienta al abordaje diagnóstico de esta enfermedad.(12)

Otra prueba utilizada como parte del cribado en aquellos pacientes con sospecha de DCP incluye la determinación de valores de óxido nítrico nasal (ONn), (6,11) tomando como corte un valor menor a 77nL/min en nuestro Instituto.(28,47)

Debido a que el retraso en el diagnóstico se ha asociado a peor pronóstico en los pacientes, el momento ideal de abordaje es previo a la aparición de bronquiectasias observables mediante TC que reflejen daño pulmonar(12), asociándose un diagnóstico temprano a una mejor calidad de vida con retraso en la aparición de complicaciones.(46)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la población pediátrica, existen patologías pulmonares que requieren seguimiento de la función pulmonar y tomográfica, tales como discinesia ciliar primaria (DCP), fibrosis quística, neumopatías intersticiales, entre otras, ya que se asocian a una menor calidad de vida. La DCP es una enfermedad genética rara, con manifestaciones pulmonares y de la vía aérea incluyendo hiperreactividad bronquial y disminución de la función pulmonar a largo plazo.

Existen diferentes estudios para la estimación del volumen pulmonar, entre ellos radiografía de tórax, pletismografía (considerado el gold estándar), índice de aclaramiento pulmonar, indirectamente a través de una DLCO, incluso resonancia magnética nuclear; sin embargo, estos recursos no están disponibles en todos los centros y el seguimiento de los pacientes con DCP está normado con espirometrías fundamentalmente. No existen estudios al momento sobre volumetría pulmonar en pacientes pediátricos con DCP, lo cual nos permitiría estimar no sólo volumen pulmonar, sino también identificar morfología de vía aérea y parenquimatosa de forma cualitativa y cuantitativa.

Dado que los pacientes con discinesia ciliar tiene alteraciones tanto tomográficas como espirométricas en el seguimiento a largo plazo, y sabiendo que requieren dichos estudios periódicamente (tomografía de tórax cada 5 años y espirometría cada 6 meses según los protocolos propuestos por España para el seguimiento de los paciente pediátricos), se tomará a dicha población para la elaboración de este protocolo en que se analizarán las variables cualitativas y cuantitativas tomográficas parenquimatosas y de vía aérea obtenidas por tomografía computada de tórax.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características morfológicas y cuantitativas por volumetría pulmonar de los pacientes pediátricos con discinesia ciliar primaria de nuestra población?

JUSTIFICACIÓN

La DCP es una enfermedad crónica y genética, que causa deterioro de la función pulmonar al largo plazo, tanto por los procesos infecciosos recurrentes, cuadros de tos crónica secundarios a la inflamación y el desarrollo de bronquiectasias, que impactan en la calidad de vida del paciente, por lo que es necesario tener herramientas que nos permitan la evaluación de la morfología pulmonar incluyendo la volumetría independientemente de las pruebas de función pulmonar que se realizan por Fisiología Respiratoria, pues habrá pacientes que por la edad, no pueden realizarlas. Además, tenemos estudios que han demostrado cambios morfológicos tomográficos en los pacientes con esta patología, durante su evolución.

Dado que en México no tenemos estudios que describan la volumetría en los pacientes pediátricos con DCP ya diagnosticados y en seguimiento (la cohorte del INER de aproximadamente 70 pacientes), se plantea el siguiente estudio para obtener dicha información.

HIPÓTESIS

No requiere hipótesis por ser un estudio observacional.

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Describir las variables morfológicas, de parénquima y de vía aérea obtenidas mediante tomografía volumétrica en pacientes pediátricos con discinesia ciliar.

Objetivos Específicos

1. Identificar las variables morfológicas en la tomografía volumétrica (patrón en mosaico, perfusión en mosaico, vidrio despulido, traqueobroncomalacia, broncoceles, broquiectasias, bronquiolectasias, patrón nodular, atelectasia, impactación de moco) de los pacientes.

2. Evaluar las variables cuantitativas en la tomografía volumétrica (las de parénquima: volumen pulmonar en inspiración, volumen pulmonar en espiración, atenuación pulmonar media, porcentaje de área de baja atenuación, porcentaje de área de alta atenuación, porcentaje del área de atenuación pulmonar media en inspiración, porcentaje del área de atenuación pulmonar media en espiración, relación atenuación pulmonar media en inspiración/espiración, porcentaje de pulmón con densidad normal, cambio de volumen relativo; de vía aérea: área del lumen, área total, porcentaje de área de pared, grosor de la pared, diámetro interno de la pared, diámetro total y Pi10) de los pacientes.

Objetivos Secundarios

1. Determinar los datos demográficos y comorbilidades de los pacientes.
2. Delimitar el tiempo de evolución de la enfermedad (del diagnóstico a la fecha actual).
3. Mencionar si el paciente tiene colonización de la vía aérea por patógenos y número de hospitalizaciones que ha requerido desde el diagnóstico.
4. Especificar tipo de DCP que tiene el paciente según la clasificación de Barlocco.
5. Evaluar la función pulmonar mediante espirometría del paciente, incluyendo si tiene respuesta al broncodilatador.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y prospectivo.

Descripción general del estudio

A. Lugar de estudio: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

B. Descripción de la población de estudio: Pacientes tomados de la base de datos de la cohorte de pacientes con DCP, actualmente se tiene registro de 70 pacientes, de los cuales son 50 pacientes mayores de 6 años, y de éstos, 37 no tienen estudio tomográfico

de control en los últimos 5 años, por lo que se invitará a todos a participar del protocolo y considerando que no todos podrán acudir al Instituto (pérdidas del 20%), consideramos obtener un mínimo de 30 pacientes.

C. Procedimientos del estudio

Se tomó la población descrita.

Se evaluó la evolución clínica, sintomatología actual y exploración física en consulta de Broncoscopia Pediátrica.

Se realizó TAC simple de tórax para obtener características morfológicas, de parénquima y de vía aérea.

Se realizó espirometría simple y con broncodilatador.

D. Descripción de los procedimientos del estudio

1. Tomografía simple de tórax: Se explicará al familiar y al paciente detenidamente y se ejemplifica el procedimiento, para confirmar que el paciente haga una maniobra de inspiración y espiración adecuada y en el momento que se requiera. Se pondrá al paciente en decúbito supino en la mesa de exploración, haciendo hincapié en que no debe moverse durante la tomografía y que su familiar se mantendrá cercano al paciente viéndolo a través del cristal protector de radiación. Se solicitará al niño que realice las maniobras de inspiración y espiración en el momento en que se indique por el Médico Radiólogo, cuando el niño se encuentre en el tomógrafo Equipo SOMATOM X., Syngo CT VA40, Siemens Healthcare Diagnostics, 128 cortes Dual Energy con ajuste de Kev y mAs de acuerdo al peso, que se encontrará programado para hacer un barrido tomográfico en apnea inspiración y espiración máxima, para la realización de reconstrucciones iterativas: Br 36, con ventana de pulmón para la evaluación cuantitativa con Software de postproceso Syngovia – Pulmo 3D (Siemens), además de Reconstrucción iterativa B70, para evaluación morfológica del parénquima pulmonar; y

reconstrucción iterativa B21 para evaluación de hallazgos asociados y mediastino y se confirmará que el estudio sea de la mejor calidad posible, ya que no se podrá repetir.

2. Espirometría simple y postbroncodilatador: En primer lugar, se explicará detenidamente y se ejemplificará el procedimiento al niño. Posteriormente, estando el paciente sentado y usando una pinza nasal, realizará una inspiración máxima seguida inmediatamente de una espiración forzada sobre la boquilla de un espirómetro, animándolo a que realice el mayor esfuerzo posible y durante el mayor tiempo posible. La maniobra se repetirá por lo menos 3 veces, pero no más de 8 veces. El equipo rechaza automáticamente aquellas maniobras que no cumplen los criterios de aceptabilidad propuestos por la American Thoracic Society,(9) y selecciona 3 curvas que cumplen los criterios de repetitividad, a partir de las cuales mide los parámetros que se evaluaron en este estudio: FEV1 y FVC y la relación FEV1/FVC. Estos parámetros espirométricos se expresarán tanto en valores absolutos como en Z score para sexo, edad y estatura. Para evaluar el grado de respuesta a un agente broncodilatador, después de esta primera espirometría el paciente inhalará salbutamol (400 µg depositados en un espaciador con mascarilla) y 15 minutos después se repetirá la espirometría. Los cambios en los parámetros espirométricos se expresarán como Z score con respecto a la espirometría basal.

E. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. Pacientes de cualquier sexo, entre 7 años y 14 años con 11 meses de edad (que es la edad máxima estipulada para atender pacientes pediátricos en el INER y es la mínima con que los niños cooperan para la realización de una tomografía de tórax simple sin sedación, además que pueden realizar una espirometría simple y postbroncodilatador).

2. Pacientes que hayan sido diagnosticados con DCP por biopsia endobronquial analizada por microscopía electrónica en el servicio de Broncoscopía Pediátrica del INER, de 01 de octubre del 2016 al 30 de junio de 2023.
3. Que sus padres o tutores legales acepten la realización del estudio mediante la firma de una carta de consentimiento informado (anexo 1) y asentimiento de los niños (anexo 2).

Criterios de exclusión

1. Pacientes que se hayan diagnosticado en otro hospital.
2. Pacientes que no se haya confirmado diagnóstico por biopsia, a pesar de tener óxido nítrico nasal disminuido.
3. Pacientes que no cuenten con expediente completo o disponible.

Criterios de eliminación

1. Pacientes a los que se les haya realizado tomografía de tórax en los últimos 5 años, porque no justifica hacer un nuevo control tomográfico de seguimiento.
2. Pacientes cuyo estudio tomográfico sea de mala calidad y no sea posible su uso para volumetría pulmonar
3. Los pacientes que hayan cursado con una exacerbación de su enfermedad y/o infección respiratoria en las últimas 4 semanas previas a la realización del estudio.
4. Los pacientes con comorbilidades respiratorias como asma no controlada al momento del estudio o antecedente de displasia broncopulmonar o neumopatía intersticial, se analizarán por separado.
5. Pacientes que realizaron no pudieron realizar las pruebas de función pulmonar o que se tuvieron bajo estándar de calidad (menor C) se analizarán por separado.

F. Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

De la base de datos de la Cohorte de pacientes pediátricos con DCP del servicio de Broncoscopía Pediátrica del INER diagnosticados de octubre de 2016 al 30 de junio de 2023, se tomarán los números de expediente de los pacientes que cumplen los criterios

de inclusión y de exclusión. Se hará una llamada vía telefónica para invitar a los padres de los pacientes para participar en el estudio, acudiendo al INER agendando una cita los días de consulta de DCP (jueves).

Se realizará la revisión clínica del paciente, se interrogarán síntomas actuales, se explicará detalladamente el protocolo, y de aceptar participar, firmarán el consentimiento y asentimiento.

Se revisarán los expedientes correspondientes, verificando que se encuentren completos.

Se realizará el mismo día la TAC de tórax y la espirometría simple y postbroncodilatador al paciente, previa explicación detallada de los procedimientos.

Se anotarán los datos en una hoja de recolección y posteriormente se vaciarán en una hoja de Excel, haciendo posteriormente el análisis estadístico con el programa Stata 13.

G. Descripción de las variables

Variable dependiente:

Discinesia ciliar primaria:

Definición: paciente con diagnóstico de DCP a través de alteraciones en las biopsias endobronquiales analizadas por microscopía electrónica en el INER.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Variables independientes

Sexo:

Definición: características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: masculino, femenino.

Edad al momento del diagnóstico:

Definición: número de años que tenía el paciente al momento de emitir el diagnóstico de Discinesia Ciliar Primaria.

Escala de medición: discontinua.

Valores: años.

Edad actual:

Definición: tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.

Escala de medición: discontinua.

Valores: años.

Número de hospitalizaciones:

Definición: número de ingresos hospitalarios en toda su vida.

Escala de medición: Continua.

Valores: número.

Colonización:

Definición: presencia, crecimiento y multiplicación de un microorganismo en un hospedero sin causar una respuesta inmune específica o infección.

Escala de medición: Dicotómica.

Valores: si, no.

Patrón en mosaico:

Definición: indica que el parénquima pulmonar presenta áreas en parches o geográficas de atenuación pulmonar heterogénea. Se caracteriza por áreas hipodensas intercaladas con hiperdensas en la tomografía de tórax.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Patrón en perfusión de mosaico:

Definición: hace referencia a regiones geográficas de atenuación pulmonar variable, debido a diferencias regionales de perfusión pulmonar. Se caracteriza por: áreas geográficas de atenuación pulmonar hipodensas, disminución en el calibre vascular, atrapamiento de aire en espiración, estabilidad de la atenuación en mosaico con el paso del tiempo.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Patrón en vidrio despolido:

Definición: incremento en la atenuación pulmonar que no impide visualizar las estructuras vasculares subyacentes.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Traqueobroncomalacia:

Definición: enfermedad de la vía aérea central en la cual la debilidad se

desarrolla en la pared traqueal o bronquial, se diagnostica con una reducción de al menos el 50% en el área transversa del lumen de la vía aérea referida

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Broncocele:

Definición: dilatación bronquial debida a retención de secreciones (impacto de moco), usualmente por obstrucción proximal, se identifica como una imagen tubular o ramificante en forma de Y o V que puede recordar un "dedo de guante"

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Bronquiectasias:

Definición: dilatación localizada o difusa de la vía aérea con respecto a su arteria acompañante, ausencia de afilamiento del bronquio, identificación de los bronquios a un centímetro de la pleura.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Bronquiolectasias:

Definición: dilatación bronquiolar, los bronquiolos se encuentran con exudado o engrosamiento de la pared, hay patrón de árbol en brote en gemación o nódulos centrilobulillares.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Patrón nodular:

Definición: se caracteriza por innumerables o focales zonas hiperdensas, con diámetro de 2 a 10 mm de diámetro. Los nódulos son redondeados o irregulares, bien o pobremente definidos, con diámetro no mayor a 30mm.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Atelectasia:

Definición: reducción en la aireación en una parte o en todo el pulmón.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Impactación de moco:

Definición: imagen tubular con densidad de partes blandas ocasionada por acumulación anormal de moco en el bronquio.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: si, no.

Volumen pulmonar inspiratorio:

Definición: Cuantificación total de los vóxeles durante la inspiración.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.
Valores: mililitros.

Volumen pulmonar espiratorio:

Definición: Cuantificación total de los vóxeles durante la espiración.
Escala de medición: Cuantitativa, continua.
Valores: mililitros.

Atenuación pulmonar media (APM):

Definición: valor promedio de vóxeles con UH de acuerdo a la densidad pulmonar normal.
Escala de medición: Cuantitativa, continua.
Valores: unidades Hounsfield (UH).

Porcentaje de área de baja atenuación:

Definición: porcentaje de vóxeles por debajo de un promedio específico (-950 UH)
Escala de medición: cuantitativa continua.
Valores: porcentaje.

Porcentaje de área de alta atenuación:

Definición: porcentaje de vóxeles por arriba de un promedio específico entre (-600 a -250 UH).
Escala de medición: cuantitativa continua.
Valores: porcentaje

Porcentaje del área de atenuación pulmonar media en inspiración:

Definición: Porcentaje del valor promedio de vóxeles con UH de acuerdo a la densidad pulmonar normal.
Escala de medición: Cuantitativa, continua.
Valores: porcentaje.

Porcentaje del área de atenuación pulmonar media en espiración:

Definición: Porcentaje del valor promedio de vóxeles con UH de acuerdo a la densidad pulmonar normal en espiración.
Escala de medición: Cuantitativa, continua.
Valores: porcentaje.

Relación atenuación pulmonar media en inspiración/espiración:

Definición: cociente obtenido de la atenuación pulmonar dada en el histograma de densidad en los rastreos inspiratorios y espiratorios.
Escala de medición: Cuantitativa, continua.
Valores: unidades Hounsfield (UH).

Porcentaje de pulmón con densidad normal:

Definición: porcentaje de porcentaje de volumen pulmonar con atenuación normal (de -950 a -701 UH)

Escala de medición: cuantitativa.

Valores: porcentaje.

Cambios de volumen relativo:

Definición: Diferencia entre los valores inspiratorios y espiratorios de volumen pulmonar relativo el cual es delimitado por el volumen pulmonar con atenuación entre -856 a -950 UH dividido entre el volumen pulmonar sin enfisema o sobredistensión.

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Valores: unidades Hounsfield (UH).

Área del lumen:

Definición: superficie delimitada por el perímetro interno de la pared bronquial

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Valores: milímetros cuadrados.

Área total:

Definición: superficie delimitada por el perímetro externo de la pared bronquial

Escala de medición: cuantitativa, continua.

Valores: milímetros cuadrados.

Porcentaje de área de pared:

Definición: proporción del espesor de la pared bronquial.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Valores: porcentaje.

Grosor de la pared:

Definición: espesor máximo de la pared de la vía aérea subsegmentaria.

Escala de medición: cuantitativa continua.

Valores: centímetros.

Diámetro interno o diámetro del lumen:

Definición: recta que une los extremos internos de la pared bronquial pasando por el centro del lumen de la vía aérea en eje transversal mayor.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Valores: centímetros.

Diámetro total:

Definición: recta que une los extremos externos de la pared bronquial pasando por el centro del lumen de la vía aérea en eje transversal máximo.

Escala de medición: Cuantitativa, continua.

Valores: centímetros.

Pi10:

Definición: raíz cuadrada del área de la pared de una vía aérea hipotética de un perímetro interno de 10 milímetros.

Escala de medición: cuantitativa continua.

Valores: milímetros.

FVC:

Definición: Capacidad vital forzada. Máximo volumen de aire que puede exhalarse después de una inspiración máxima.

Escala de medición: Continua.

Valores: Litros y porcentaje del predicho.

FEV1:

Definición conceptual: Volumen espiratorio en un segundo. Cantidad de aire que puede sacar un individuo un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo un máximo esfuerzo.

Escala de medición: Continua.

Valores: Litros y porcentaje del predicho.

%FEV1/FVC:

Definición conceptual: Cociente FEV1/FVC. Porcentaje de aire que exhala un individuo de forma forzada teniendo los pulmones inflados al máximo.

Escala de medición: Continua.

Valores: Porcentaje.

H. Recursos Humanos

- A)** Tutor de Tesis: **Dra. Aloisia Paloma Hernández Morales.** Médico Radiólogo con Posgrado en Radiología de Tórax y Alta Especialidad en Resonancia Magnética, Diplomado en Investigación Clínica y adscrito al servicio de Imagenología del INER. Diseñó el protocolo, realización de tomografía de tórax, observación de características morfológicas y medición de variables cuantitativas tomográficas; apoyo en análisis estadístico, discusión y conclusiones, valora la posibilidad de continuar con el estudio en años posteriores.
- B)** Co-tutor de tesis: **Dra. Rosangela del Razo Rodríguez,** Médico Neumólogo y broncoscopista Pediatra, Maestría en ciencias, Maestría en Educación basada en

competencias, adscrito al servicio de Neumología Pediátrica del INER. Colaboración en el diseño del protocolo, discusión y conclusiones.

C) Tesista: Dra. Maricruz Pérez Molina. Médico Residente de segundo año de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Realizó marco teórico, revisión de expedientes, captura de datos, medición de la VA por TAC, espirometría simple y con broncodilatador, revisión presencial en consulta, análisis de resultados, discusión y conclusiones.

D) Colaboradores: Dra. Lya Edith Pensado Piedra. Jefe de Servicio de Radiología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, junto con la **Dra. Ericka Sagrario Peña Mirabal.** Médico Patólogo con doctorado en Microscopía Electrónica, adscrito al servicio de Anatomía Patológica del INER. Apoyo en discusión y conclusiones, así como observación de los cortes histopatológicos de biopsia de cilio para clasificación mediante Microscopía Electrónica.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación “Volumetría pulmonar por tomografía computada en pacientes pediátricos con discinesia ciliar” versión 1, septiembre 2023, se encuentra en evaluación por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

La presente investigación es considerada **investigación con riesgo mayor al mínimo.**

El estudio se condujo de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica, así como la buena práctica clínica. Este estudio se realiza en estricto apego a los lineamientos que dicta el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título Segundo Capítulo I Artículo 17 Categoría II.

Confidencialidad de la información

Se mantiene la confidencialidad de toda la información obtenida de los pacientes, la identificación de los mismos se maneja con iniciales y el número correspondiente secuencial de acuerdo a la manera como fueron ingresados en el estudio.

Formación de nuevos recursos humanos durante el proyecto

Este estudio es la tesis de la Dra. Maricruz Pérez Molina, quien es residente de segundo año de Neumología Pediátrica del INER, perteneciente a la Facultad de Medicina, UNAM, realizada bajo la tutoría de la Dra. Aloisia Paloma Hernández Morales (INER) y co-tutoría de la Dra. Rosangela del Razo Rodríguez (INER).

RESULTADOS

En la base de datos de DCP de Broncoscopía Pediátrica existen registrados 70 pacientes, de los cuales 38 pacientes tienen actualmente más de 6 años, sin embargo, se identificaron 13 pacientes que tenían tomografía en los últimos 5 años, por lo que la muestra incluyó a 15 pacientes. Se les llamó vía telefónica y se les invitó a participar en el protocolo, obteniendo hasta el momento reclutados a 12 pacientes.

Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si las variables numéricas tenían distribución paramétrica o no paramétrica.

La media de la edad es de 9.58 años \pm 2.15. La mayoría de los pacientes son de sexo masculino en un 66.67% de la muestra (8 pacientes). La media de la edad al diagnóstico es de 5.75 años \pm 3.30. la media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la realización del protocolo es de 4.25 años \pm 1.81.

Todos los pacientes fueron diagnosticados a través de biopsias endobronquiales analizadas por microscopía electrónica, encontrándose la siguiente frecuencia de alteraciones según la clasificación de Barlocco:

Tipo de Barlocco	n(%)
1	2 (22.22)
2	2 (22.22)
3	1 (11.11)
4	1 (11.11)
5	3 (33.33)
Sin resultado aún	3 (33.33)

Tabla 1. Tipos de discinesia ciliar de los pacientes de la muestra según la clasificación de Barlocco.(21)

El antecedente que más frecuentemente presentaban los pacientes es neumonía recurrente. Ningún paciente cuenta con antecedente de bronquiectasias, displasia broncopulmonar ni neumopatía intersticial. Así, los pacientes tenían los siguientes datos clínicos y antecedentes de importancia:

Datos clínicos y antecedentes	n(%)
Neumonía recurrente	10 (83.33)
Asma	6 (50)

Tabla 2. Antecedentes y comorbilidades de los pacientes de la muestra.

Tres pacientes (25%) tenían colonización por antecedente de cultivos positivos de la vía aérea (con desarrollo de *Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae* en lavado broncoalveolar; *Moraxella catarrhalis* en lavado broncoalveolar, y *Klebsiella pneumoniae* en muestra de expectoración; la media de hospitalizaciones durante la vida de cada paciente es de 7.5 hospitalizaciones/paciente \pm 5.48.

Clínicamente, los pacientes al interrogatorio durante la consulta otorgada para invitarlos a participar en el protocolo, se encontraron 7 asintomáticos y el resto con los siguientes signos y síntomas en las últimas 4 semanas:

Signos y síntomas	n(%)
Tos crónica	3 (25)
Síntomas respiratorios (tos, disnea) al ejercicio	3 (25)
Disnea	2 (16.67)
Sibilancias	1 (8.33)

Tabla 3. Principales signos y síntomas de los pacientes de la muestra.

Ninguno tuvo neumonía u hospitalización reciente ni expectoración.

A la exploración física encontramos a todos sin alteraciones pulmonares: no hubo pacientes con estertores, sibilancias, desaturación (saturación de oxígeno menor de 90%), pectus excavatum ni carinatum. Diez pacientes (83.33%) tuvieron hipertrofia de cornetes y un paciente se diagnosticó clínicamente con escoliosis tóracolumbar.

Once pacientes realizaron espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad, dándose calidad A y B. La descripción de los parámetros espirométricos se muestra a continuación, expresándose en media (\pm desviación estándar) en las que tenían distribución normal y en mediana (intervalo intercuartilar) en los de distribución no paramétrica.

Parámetro de la espirometría	Distribución de la variable
FVC (litros)	2.23 (1.93 – 2.65)
z-FVC	0.3681 \pm 0.7503)
FEV ₁ (litros)	1.9854 \pm 0.5569
zFEV ₁	-0.32 \pm 0.7946
FEV ₁ /FVC (porcentaje)	83.94 (76.36-88.4)

Tabla 4. Distribución de las variables obtenidas de la espirometría realizada a los pacientes. Donde FVC= Capacidad vital forzada, z-FVC= Z score de capacidad vital forzada, FEV₁= volumen espiratorio forzado en el primer segundo, z-FEV₁= Z score de volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV₁/FVC= Cociente FEV1/FVC.

Ningún paciente tenía obstrucción en la espirometría al momento de realizarla ni eran sugestivas de restricción, sin embargo 2 pacientes (18.18%) tenían respuesta al broncodilatador del 11% en FEV₁.

Se realizó tomografía volumétrica en fase inspiratoria y espiratoria a todos los pacientes, encontrándose: patrón en mosaico como hallazgo más frecuente en 41.67% de los casos. Ningún paciente tuvo patrón en perfusión en mosaico, traqueobroncomalacia, broncocele, bronquiectasias, bronquielectasias, patrón nodular o impactación de moco.

A continuación, describimos los hallazgos morfológicos (tabla 5, figura 5), en los cuales encontramos el patrón en mosaico como el más frecuente en un 41.67% de los pacientes, seguido de presencia de atelectasias en 3 pacientes (25%) y patrón en vidrio despulido en un 8.33%; no se encontraron otras alteraciones como traqueobroncomalacia, broncocele, bronquiectasias, bronquioloectasias, patrón nodular ni impactación de moco.

Descripción tomográfica morfológica	n(%)
Mosaico	5 (41.67)
Atelectasias	3 (25%)
Patrón en vidrio despulido	1 (8.33)

Tabla 5: Distribución de los diferentes patrones obtenidos en la valoración morfológica mediante TC de tórax.

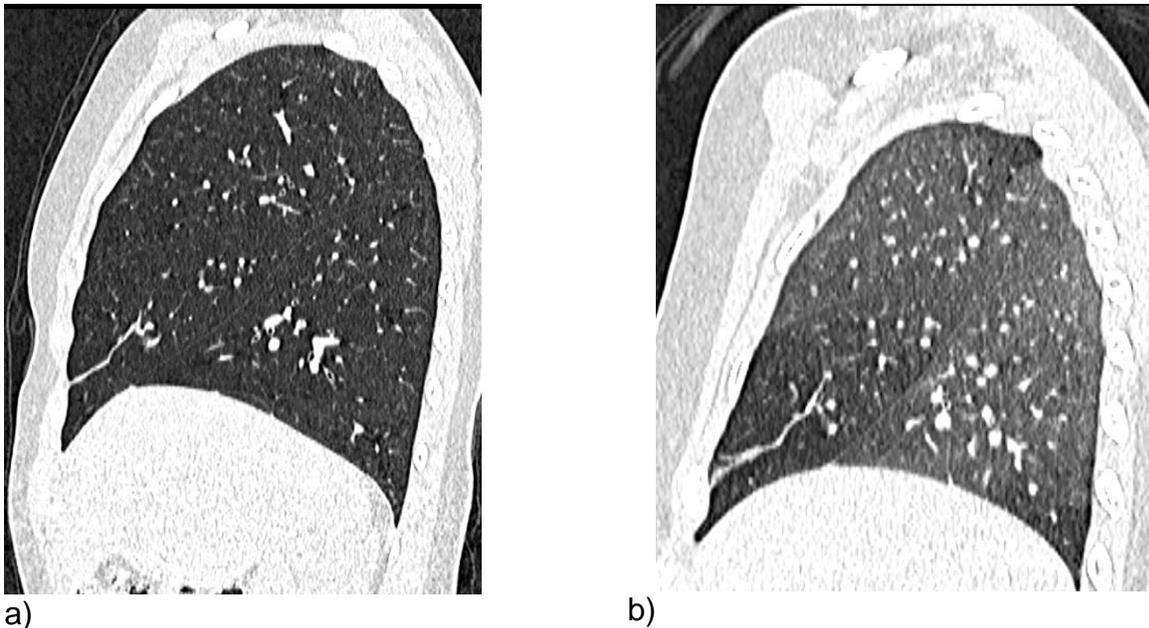


Figura 5. Imagen comparativa obtenida en un paciente con presencia de patrón en mosaico. a) Tomografía en proyección sagital en ventana para parénquima pulmonar observado tras maniobra de inspiración-apnea. b) Tomografía comparativa sagital en ventana para parénquima pulmonar con demostración de atrapamiento aéreo de mayor predominio en lóbulo inferior tras realización de maniobra espiración-apnea.

En la descripción de las características volumétricas del parénquima pulmonar (tabla 6), encontramos un volumen pulmonar inspiratorio mayor al espiratorio; llama la atención que a pesar del corto tiempo de evolución desde el diagnóstico se cuenta con un porcentaje de pulmón con densidad normal de 90.975 ± 1.4033 , lo cual refleja daño pulmonar desde etapas tempranas de la enfermedad, concordando con otras investigaciones reportadas.(1,7,41) En ninguno de los pacientes se encontró áreas de alta atenuación, no siendo así respecto de áreas de baja atenuación, representadas en

un 1.5% (0.65 -2.35) que corresponden a áreas de atrapamiento aéreo (figuras 6 y 7) y que coinciden con el porcentaje de atrapamiento aéreo reportado de 1.3% (0.7 -5.7).

El cambio de volumen relativo (CVR) fue de 0.1666 ± 0.0379 UH con una relación APM en espiración/inspiración de 0.7833 ± 0.809 UH.

Variable volumétrica del parénquima pulmonar	Distribución de la variable
Volumen pulmonar inspiratorio	2830.833 ± 631.4071
Volumen pulmonar espiratorio	1246.5 ± 323.0788
Densidad pulmonar media espiratoria (UH)	-658.6667 ± 58.24445
Atenuación pulmonar media (UH)	-835.1667 ± 18.8334
Porcentaje de pulmón con densidad normal	90.975 ± 1.4033
Porcentaje del área de baja atenuación	1.5 (0.65 -2.35)
Porcentaje del área de atenuación alta	0 (0-0.3)
Porcentaje de atrapamiento aéreo	1.3 (0.7 -5.7)
Cambio de volumen relativo (UH)	0.1666 ± 0.0379
Relación APM espiración/inspiración (UH)	0.7833 ± 0.809

Tabla 6: Distribución de los diferentes patrones obtenidos en las características del parénquima pulmonar mediante TC de tórax.

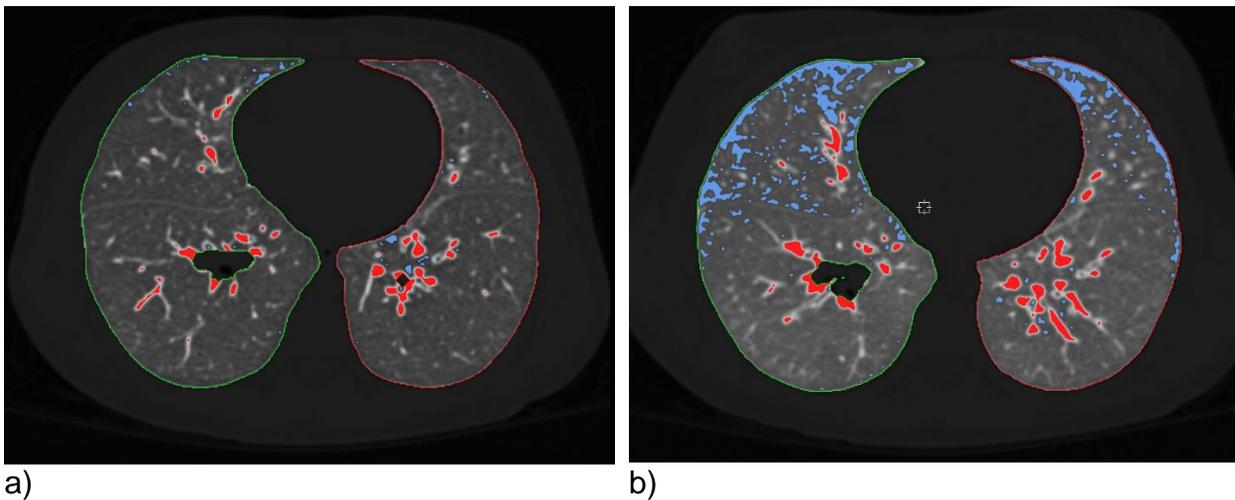
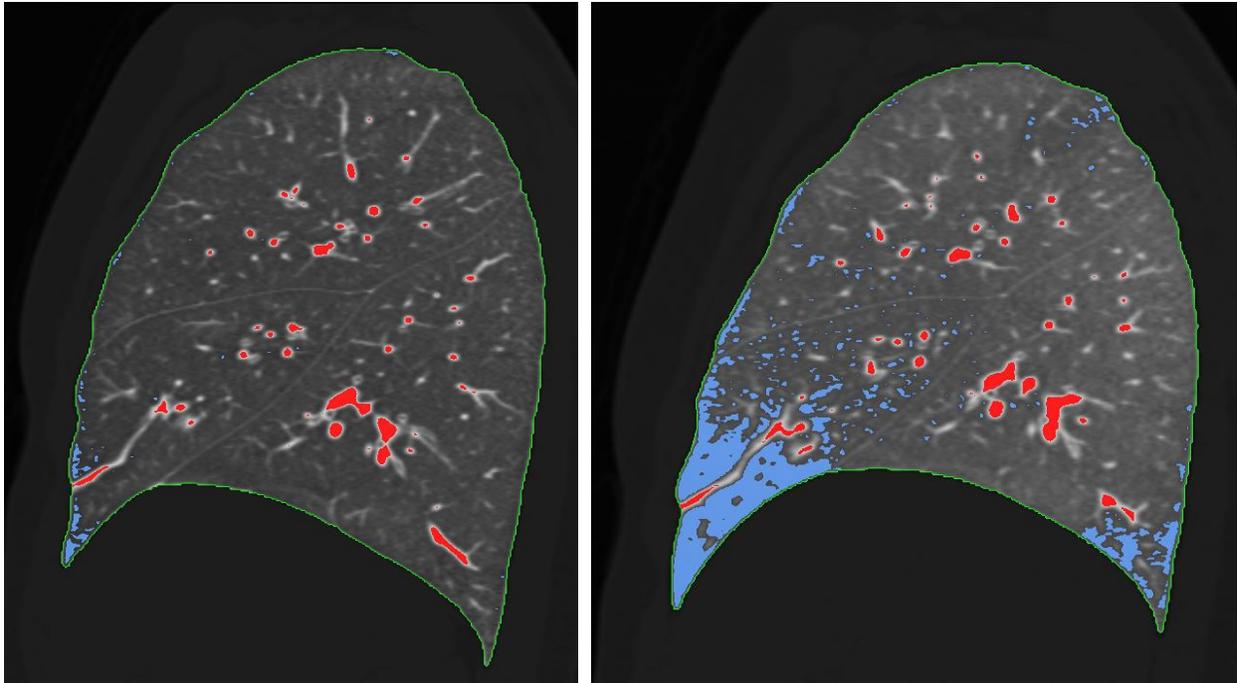


Figura 6. Imagen comparativa en corte axial volumétrico. Mostrando en color azul los píxeles de baja atenuación. a) Maniobra de inspiración-apnea. b) Maniobra espiración-apnea. Obsérvese en la imagen b) mayor número de píxeles de baja atenuación, lo que corresponde a atrapamiento de aire.



a)

b)

Figura 7. Imagen comparativa en corte sagital volumétrico. Mostrando en color rojo los píxeles de alta atenuación parenquimatosa y en color azul los píxeles de baja atenuación. a) Maniobra de inspiración-apnea. b) Maniobra espiración-apnea. Obsérvese en la imagen b) mayor número de píxeles de baja atenuación que representan áreas de atrapamiento aéreo, así como la mayor afectación en segmentos anteriores e inferiores

En cuanto a las mediciones volumétricas de la vía aérea (figura 8, tablas 7 y 8), encontramos en el hemitórax derecho:

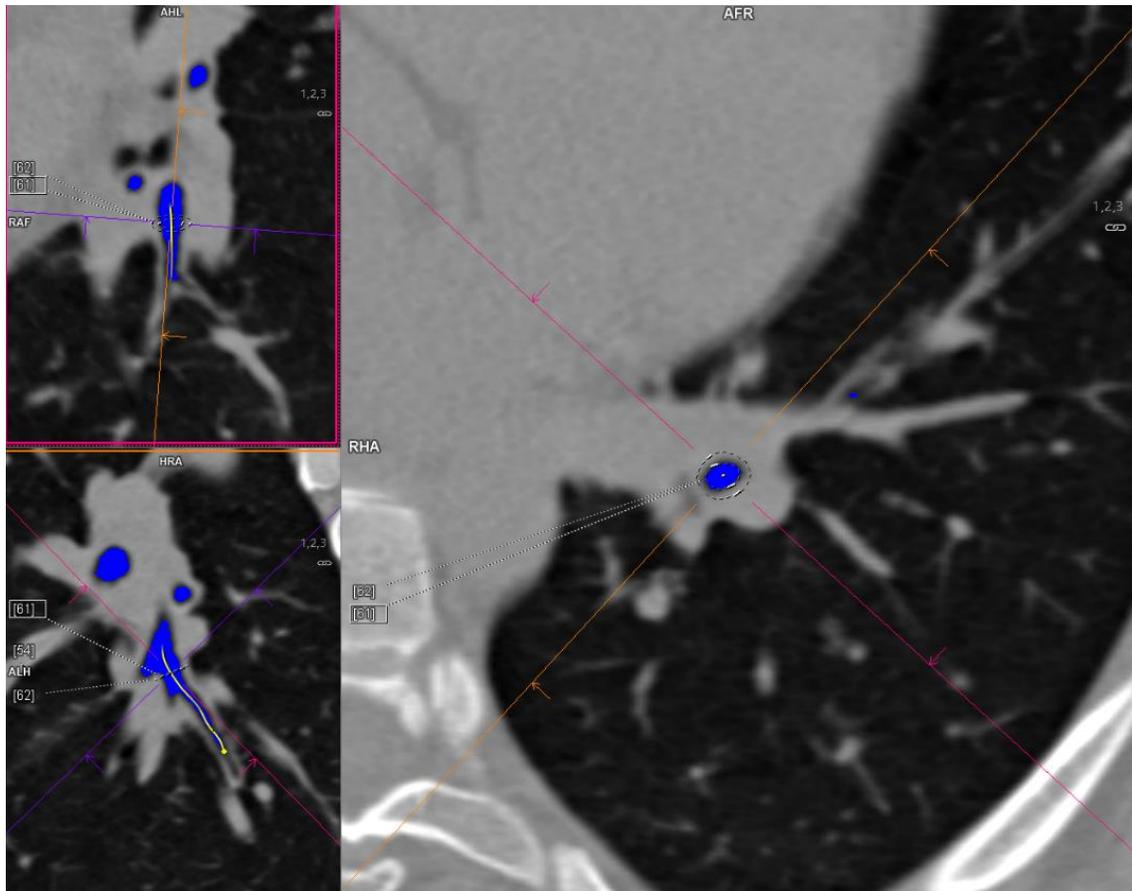


Figura 8: Evaluación cuantitativa de la vía aérea pequeña.

Variable volumétrica de la vía aérea	Distribución de la variable
DER S1G3 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.24 (0.23 – 0.26)
DER S1G3 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	.6133333+0.0881459
DER S1G3 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	3.425 (2.95 -4)
DER S1G3 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	25.25 ± 6.810754
DER S1G3 GROSOR PARED (centímetros)	0.215 (0.205 – 0.23)
DER S1G3 Pi10	9.208517+ 0.3001704
DER S1G5 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.1758333+ 0.0580687
DER S1G5 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.5016667+0.1600473
DER S1G5 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	1.75 (0.955-2.34)
DER S1G5 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	13.66167±5.868983
DER S1G5 GROSOR PARED (centímetros)	0.1466667+0.044176
DER S1G5 Pi10	9.305441+0.2233981
DER S5G3 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.38+0.1203026
DER S5G3 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.7 (0.59-0.79)

DER S5G3 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	9.425833 \pm 5.195088
DER S5G3 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	33.58333 \pm 12.54416
DER S5G3 GROSOR PARED (centímetros)	0.1841667 \pm 0.0188092
DER S5G3 Pi10	8.576932 \pm 0.3950844
DER S5G5 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.1958333 \pm 0.0496274
IDER S5G5 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.4925 \pm 0.0675715
DER S5G5 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	2.551667 \pm 1.164754
DER S5G5 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	15.53083 \pm 4.588776
DER S5G5 GROSOR PARED (centímetros)	0.1608333 \pm 0.0387201
DER S5G5 Pi10	9.231649 (8.9858-9.3456)
DER S10G3 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.4983333 \pm 0.1231284
DER S10G3 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.8708333 \pm 0.1282369
DER S10G3 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	16.4775 \pm 6.398557
DER S10G3 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	52.66667 \pm 15.8993
DER S10G3 GROSOR PARED (centímetros)	0.2016667 \pm 0.0282307
DER S10G3 Pi10	8.352456 \pm 0.3428156
DER S10G5 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.2375 \pm 0.0338781
DER S10G5 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.52 \pm 0.0449242
DER S10G5 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	3.186667 \pm 1.105797
DER S10G5 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	18.16667 \pm 3.21455
DER S10G5 GROSOR PARED (centímetros)	0.1516667 \pm 0.0279068
DER S10G5 Pi10	9.09498 \pm 0.2067565

Tabla 7: Distribución de las variables volumétricas de la vía aérea en pulmón derecho.

En el hemitórax izquierdo encontramos:

Variable volumétrica de la vía aérea	Distribución de la variable
IZQ S1G3 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.3041667 \pm 0.0637407
IZQ S1G3 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.65 \pm 0.0805662
IZQ S1G3 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	5.24 (4.555-8.135)
IZQ S1G3 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	29.83333 \pm 7.081773
IZQ S1G3 GROSOR PARED (centímetros)	0.1966667 \pm 0.0422833
IZQ S1G3 Pi10	8.832085 \pm 0.4124439
IZQ S1G5 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.1766667 \pm 0.0370094
IZQ S1G5 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.4658333 \pm 0.0864931
IZQ S1G5 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	2.056667 \pm 0.8877585
IZQ S1G5 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	14.27167 \pm 4.403339
IZQ S1G5 GROSOR PARED (centímetros)	0.1558333 \pm 0.0377692
IZQ S1G5 Pi10	9.24734 \pm 0.2723028
IZQ S5G3 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.32 \pm 0.0570486
IZQ S5G3 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.6333333 \pm 0.0628611
IZQ S5G3 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	6.355833 \pm 2.990769
IZQ S5G3 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	25.5 (23-29.5)
IZQ S5G3 GROSOR PARED (centímetros)	0.1833333 \pm 0.0365148

IZQ S5G3 Pi10	8.777267+0.4867926
IZQ S5G5 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.1933333+0.0238683
IZQ S5G5 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.475+0.0651572
IZQ S5G5 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	2.06+0.7526438
IZQ S5G5 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	13.43917+3.464129
IZQ S5G5 GROSOR PARED (centímetros)	0.135 (0.12-0.16)
IZQ S5G5 Pi10	9.181635+0.2748086
IZQ S10G3 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.4425+0.1328105
IZQ S10G3 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.7616667+0.1720377
IZQ S10G3 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	12.92167+6.431379
IZQ S10G3 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	41.16667+16.1123
IZQ S10G3 GROSOR PARED (centímetros)	0.1766667+0.0344656
IZQ S10G3 Pi10	8.347078+0.4759174
IZQ S10G5 DIÁMETRO INTERNO (centímetros)	0.2158333+0.0260971
IZQ S10G5 DIÁMETRO TOTAL (centímetros)	0.5358333+0.0943358
IZQ S10G5 ÁREA INTERNA (milímetros cuadrados)	2.755833+0.6882317
IZQ S10G5 ÁREA TOTAL (milímetros cuadrados)	17.91667+6.986459
IZQ S10G5 GROSOR PARED (centímetros)	0.1716667+0.0279068
IZQ S10G5 Pi10	9.1887 (9.1001-9.3044)

Tabla 8: Distribución de las variables volumétricas de la vía aérea en pulmón derecho.

DISCUSIÓN

En un 25% de la población no se encontró ninguna alteración morfológica a pesar de contar con un tiempo de evolución de 4.25 años \pm 1.81 desde el momento del diagnóstico, lo cual refleja daño pulmonar desde etapas tempranas de la enfermedad, concordando con otras investigaciones reportadas.(1,7,41) El patrón en mosaico fue el más frecuente en un 41.67% de los pacientes, mismo que refleja atrapamiento aéreo, corroborado mediante las características de parénquima pulmonar que muestra áreas de baja atenuación en un 1.5% (0.65 -2.35) y porcentaje de atrapamiento aéreo reportado de 1.3% (0.7 -5.7), lo cual coincide con hallazgos reportados en otros estudios.(18)

Respecto de las variables demográficas, del total de muestra de 12 pacientes encontramos una mayor prevalencia en el sexo masculino de hasta 66.67%, lo cual difiere de lo descrito en la literatura en donde no se ha encontrado una mayor afección por sexo y mostrándose únicamente en una referencia mayor afección en sexo femenino.(10) Además, con comorbilidades como neumonía recurrente en 10 pacientes (correspondiente al 83.3% de la población) y asma en el 50% de los pacientes, lo cual difiere de la literatura descrita en otras poblaciones en las que se refiere esta última presente en un 8 a 10% de los casos.(18,31)

La media de la edad es de 9.58 años \pm 2.15. La mayoría de los pacientes son de sexo masculino en un 66.67% de la muestra (8 pacientes). La media de la edad al diagnóstico es de 5.75 años \pm 3.30, lo cual coincide con la literatura en la que se representa una edad promedio de diagnóstico alrededor de los 4 años de edad.(5,12) La media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la realización del protocolo es de 4.25 años \pm 1.81, llamando la atención la pérdida de seguimiento durante este tiempo por motivo de la pandemia por SARS COV2, período en el cual no se realizó seguimiento y muchos pacientes suspendieron tratamiento por mejoría de su sintomatología, a pesar de lo cual el 75% de los pacientes

(9 pacientes) persisten con síntomas que limitan su actividad diaria, siendo los más habituales tos crónica en reposo, así como tos y disnea al ejercicio, y presentando sibilancias únicamente en un paciente.

Respecto de la colonización de la vía aérea se encontraron cultivos positivos únicamente en 3 pacientes desde la edad de diagnóstico y hasta la fecha con desarrollo de *Haemophilus influenzae* + *Streptococcus pneumoniae* en lavado broncoalveolar en un paciente; *Moraxella catarrhalis* en lavado broncoalveolar en otro paciente, y *Klebsiella pneumoniae* en muestra de expectoración en otro paciente que coincide con la literatura en la que se reporta *Haemophilus influenzae* como el principal colonizador hasta en 40-80% de los pacientes seguido de *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. (18,31)

La media de hospitalizaciones durante la vida de cada paciente y hasta el momento de la realización de la presente investigación es de 7.5 hospitalizaciones/paciente con una desviación estándar de ± 5.48 , lo cual genera un impacto social y económico importante tanto para la familia como para el sistema de salud, tal como lo mencionan Maglione et al,(6) recordando que la media del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización del protocolo es de 4.25 años ± 1.81 implicando así más de 1 hospitalización al año.

De acuerdo a la clasificación propuesta por Barlocco,(21) el tipo de discinesia ciliar más frecuente en nuestra población de estudio es el tipo V que implican alteraciones inespecíficas y que puede estar asociado a defectos adquiridos con transposición de dobletes periféricos, dobletes o microtúbulos supernumerarios, ausencia de dobletes o microtúbulos; sin embargo aún se encuentra pendiente el resultado en el 33.33% de la muestra (3 pacientes) ya que en el Instituto no se cuenta con microscopía electrónica y a pesar de incluirse toma de biopsia para el abordaje diagnóstico, es necesaria el procesamiento de la muestra por medio externo para posteriormente realizar la interpretación del resultado con apoyo del servicio de Patología, con un tiempo aproximado de 1 mes.

En lo referente a las pruebas de función pulmonar, llama la atención que ningún paciente presentaba patrón obstructivo ni sugerente de restricción con una media de FEV1/FVC de 83.94% (76.36-88.4) y un Z score de FVC de $0.3681 + 0.7503$, así como z score de FEV1 de $-0.32 + 0.7946$, mostrándose respuesta al broncodilatador en 2 pacientes (18.18%) del 11% en FEV1. Algo importante a mencionar es la “normalidad” de esta prueba de función pulmonar a pesar de que el 83.3% de la población cuenta con diagnóstico conocido previo de asma (mismo confirmado mediante pruebas de función pulmonar en un momento previo de su abordaje), así como la persistencia de sintomatología y la alteración de parénquima y vía aérea demostrada mediante TC de tórax con un porcentaje de atrapamiento aéreo de 1.3% (0.7-5.7) demostrando así que la TC tiene una mayor sensibilidad a los cambios estructurales tempranos que la espirometría, tal como se describe en la literatura de referencia.(7,41)

CONCLUSIONES

- El grado de atrapamiento aéreo demostrable por tomografía cuantitativa en la DCP no se correlaciona con las manifestaciones clínicas ni alteración del FEV₁, interpretando así que se trata de un método diagnóstico con mayor sensibilidad a la aparición de cambios estructurales tempranos.
- La DCP es una enfermedad crónica con cambios progresivos estructurales y tomográficos que no necesariamente son clínicamente correlacionables con la sintomatología del paciente en períodos intercríticos, por lo que es fundamental un seguimiento estricto considerando la menor cantidad de radiación ionizante administrada que permita un adecuado seguimiento.
- La espirometría no es una prueba sensible ante cambios de vía aérea pequeña por lo que en el abordaje diagnóstico de los pacientes con DCP debería incluirse otras pruebas de función respiratoria, tales como la pletismografía, oscilometría e índice de aclaramiento pulmonar.
-

FORTALEZAS

- Este es el primer protocolo de investigación realizado con uso de tomografía cuantitativa en edad pediátrica del cual tenemos conocimiento.
- Se realizó un coeficiente de correlación intra e inter-observador entre 2 médicos radiólogos experimentados obteniéndose un coeficiente alto de confiabilidad de los resultados cuantitativos tomográficos.
- El estudio pudo realizarse de manera prospectiva ya que contamos con los recursos necesarios en el Instituto para su realización, además, tanto la evaluación clínica como la realización de la espirometría y TC de tórax, fueron realizadas dentro de 24 a 48hrs en 11 de los 12 pacientes por lo que los resultados corresponden a un mismo momento de la evolución de la enfermedad.

LIMITACIONES

- Hasta el momento no contamos con mediciones de referencia en niños sanos de la vía aérea con las cuales se pueda comparar las mediciones obtenidas, por lo que no es posible valorar criterios de normalidad o alteración.
- Debido a la exposición a radiación ionizante se tuvo que limitar la muestra de a pacientes mayores de 7 años que pudieran cooperar con la maniobra del procedimiento sin necesidad de apoyo anestésico al no encontrar justificación ética ni médica para su uso, por lo que la población a estudiar fue pequeña y puede influir en el resultado obteniendo muestras estadísticamente no significativas; además de no tener registros en población menor a esta edad.
- El análisis y la interpretación de la tomografía cuantitativa requiere de un software específico, así como personal ampliamente capacitado por lo que es posible que no pueda reproducirse en otros centros carentes de tales recursos limitando así su uso únicamente para centros especializados.

ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

- Se podría continuar el seguimiento de la misma población en 4 a 5 años para poder evaluar progresión de la enfermedad ya que, al no contar con parámetros de referencia, se pueden tomar los valores actuales como referencia individual a cada paciente.
- Se podría ampliar la investigación a otros grupos etarios que incluya pacientes preescolares desde el momento del diagnóstico para permitir un seguimiento, así como considerar el uso de otras pruebas de función respiratoria como la pletismografía, oscilometría e índice de aclaramiento pulmonar.
- Se podría aplicar este mismo protocolo en otras enfermedades que impliquen atrapamiento aéreo y daño de parénquima pulmonar como asma y fibrosis quística.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pifferi M, Bush A, Pioggia G, Caramella D, Tartarisco G, Cicco M Di, et al. Evaluation of pulmonary disease using static lung volumes in primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2012;67(11):993–9.
2. Horani A, Ferkol TW. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr*. 2021;230:15–22.e1.
3. Sagel SD, Kupfer O, Wagner BD, Davis SD, Dell SD, Ferkol TW, et al. Airway Inflammation in Children with Primary Ciliary Dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2023;20(1):67–74. Available from: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202204-314OC>
4. Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, Zariwala MA, Minnix SL, Knowles MR, et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Roentgenol*. 2007;188(5):1232–8.
5. Pediatr A, Carlos Hinojos-Gallardo L, Alejandre-García A, Claudia Garrido-Galindo D, Beatriz Maldonado-Tapia D. Discinesia ciliar primaria como causa de infecciones recurrentes en pediatría. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica México Vol*. 2009;30(5):271–4.
6. 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(5):498–504.
7. Zafar A, Hall M. In children with primary ciliary dyskinesia, which type of lung function test is the earliest determinant of decline in lung health: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(2):475–83.
8. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med* [Internet]. 2022;43(1):127–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.11.008>
9. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2376–9.
10. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0209-6>

11. Romero MT, Rovira S, Caballero MA. Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Neumoped* [Internet]. 2017;1(1):423–37. Available from: www.aeped.es/protocolos/
12. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1305–13.
13. Shoemark A, Burgoyne T, Dixon M, Luther P, Hogg C. Three dimensional ultrastructure of human respiratory cilia in health and disease. *Cilia*. 2012;1(S1):2012.
14. Dougherty GW, Loges NT, Klinkenbusch JA, Olbrich H, Pennekamp P, Menchen T, et al. DNAH11 localization in the proximal region of respiratory cilia defines distinct outer dynein arm complexes [Internet]. Vol. 55, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. *Am J Respir Cell Mol Biol*.; 2016. p. 213–24. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.2015-0353OC>
15. Oda T, Yanagisawa H, Kamiya R, Kikkawa M. A molecular ruler determines the repeat length in eukaryotic cilia and flagella. *Science* (80-). 2014;346(6211):857–60.
16. Martínez-Sebastián A. Recurring pneumonia in a school-age patient with situs inversus totalis and suspected primary ciliary dyskinesia. *Rev Mex Pediatr*. 2021;88(2):71–4.
17. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Diagnostic and Phenotypic Features. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. (8):27–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/epdf/10.1164/rccm.200303-365OC?role=tab>
18. Lucas JS, Alanin MC, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2017;11(10):779–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2017.1360770>
19. Frija-Masson J, Bassinet L, Honoré I, Dufeu N, Housset B, Coste A, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2017;72(2):154–60.

20. Kinghorn BA, Rosenfeld M, Sullivan E, Onchiri F, Ferkol TW, Sagel SD, et al. Airway Disease in Children with Primary Ciliary Dyskinesia: Impact of Ciliary Ultrastructure Defect and Genotype. *Ann Am Thorac Soc*. 2023;20(4):539–47.
21. Barlocco EG, Valletta EA, Canciani M, Lungarella G, Gardi C, Santi MM De. Ultrastructural Ciliary Defects in Children With Recurrent Infections of the Lower Respiratory Tract. *Eur Respir Rev* [Internet]. 1991;17. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Primary-ciliary-dyskinesia-PCD-classification-according-to-the-European-Respiratory_fig1_317929628
22. Brauer DMM, Viettro BL, Brauer DMM, Viettro BL. Aportes de la microscopía electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinesia ciliar. 2003;140–8. Available from: <https://www.rmu.org.uy/revista/2003v2/art7.pdf>
23. Behan L, Galvin AD, Rubbo B, Masefield S, Copeland F, Manion M, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: An international patient perspective. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(4):1096–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02018-2015>
24. O’Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child*. 2010;95(1):51–2.
25. Foster WM. Mucociliary Transport and Cough in Humans. *Pulm Pharmacol Ther*. 2002;15(3):277–82.
26. Widdicombe JH WJ. Regulation of human airway surface liquid. *Respir Physiol* [Internet]. 1995;99(1):3–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/003456879400095H?via%3Dihub>
27. Comparde B, Cnrs UA, Pascal UB, li C, Ciliary F, X- T. Membrane control of ciliary movement in ciliates. *Biol cell* [Internet]. 1988;63(2):133–42. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1016/0248-4900%2888%2990052-4>
28. Shoemark A, Dell S, Shapiro A, Lucas JS. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis. *Eur Respir J*. 2019;54(3).
29. Mallowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;134(6):1160–6.

30. Chen W, Qian L. Comorbidities in situs inversus totalis : A hospital-based study. Wiley [Internet]. 2020;(July 2019):1–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bdr2.1652>
31. Fauroux B, Tamalet A, Clément A. Management of primary ciliary dyskinesia: the lower airways. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(2):55–7.
32. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and future treatments in primary ciliary dyskinesia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):1–15.
33. Fein V, Maier C, Schlegtendal A, Denz R, Koerner-Rettberg C, Brinkmann F. Risk factors for the deterioration of pulmonary function in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*. 2023;(July 2022):1950–8.
34. Goutaki M, Halbeisen FS, Spycher BD, Maurer E, Belle F, Amirav I, et al. Growth and nutritional status, and their association with lung function: A study from the international Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;50(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01659-2017>
35. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):493–505.
36. Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2015;70(4):339–45.
37. Santamaria F, Montella S, Tiddens HAWM, Guidi G, Casotti V, Maglione M, et al. Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia. *Chest* [Internet]. 2008;134(2):351–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.07-2812>
38. Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ, Bhaludin B, Rogers A, Bilton D, et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J* [Internet]. 2016;48(2):441–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00209-2016>
39. Ferraro V, Andrinopoulou ER, Sijbring AMM, Haarman EG, Tiddens HAWM, Pijnenburg MWH. Airway–artery quantitative assessment on chest computed

- tomography in paediatric primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):1–12.
40. Miller R, Muller L. Bronchiectasis : in Resected Comparison Specimens ' of Preoperative Findings. *Radiology* [Internet]. 1995;649–54. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.195.3.7753989>
 41. Martí TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, et al. High-Resolution Computed Tomography Imaging of Airway Disease in Infants with Cystic Fibrosis. 2005;
 42. Hoang-Thi TN, Revel MP, Burgel PR, Bassinet L, Honoré I, Hua-Huy T, et al. Automated computed tomographic scoring of lung disease in adults with primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):1–8.
 43. Matsuoka S, Kurihara Y, Yagihashi K, Hoshino M, Nakajima Y. Airway dimensions at inspiratory and expiratory multisection CT in chronic obstructive pulmonary disease: Correlation with airflow limitation. *Radiology.* 2008;248(3):1042–9.
 44. Sasaki T, Takahashi K, Takada N, Ohsaki Y. Ratios of peripheral-to-central airway lumen area and percentage wall area as predictors of severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Roentgenol.* 2014;203(1):78–84.
 45. Jain V V., Abejie B, Bashir MH, Tyner T, Vempilly J. Lung volume abnormalities and its correlation to spirometric and demographic variables in adult asthma. *J Asthma.* 2013;50(6):600–5.
 46. Mcmanus IC, Mitchison HM, Chung EMK, Stubbings GF, Martin N. *BMC Pulmonary Medicine.* BioMed Cent. 2003;12:1–12.
 47. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JSA. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia : systematic review and meta-analysis. 2014;1589–99. Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/44/6/1589.full.pdf>