



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

SÍNDROME DE DISQUINESIA CILIAR.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

ROSARIO MÉNDEZ AGUILAR

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**“TODO LO QUE SOMOS SURGE DE NUESTROS PENSAMIENTOS. CON PENSAMIENTOS CONSTRUIMOS EL MUNDO. HABLA Y ACTÚA CON MENTE PURA Y LA FELICIDAD TE SEGUIRÁ COMO TÚ MISMA SOMBRA, INSEPARABLE”**

**BUDDHA DHAMMAPADA.**

**Gracias**

**Al universo por haber conjugado las energías necesarias y traerme a la vida, por siempre conspirar a mi favor... gracias Dios.**

**A mis padres Beatriz Aguilar Valdez y José Tulio Méndez Montiel que son pilares en mi formación académica, deportiva y humana, son los mejores compañeros, maestros, cómplices y amigos que pueda tener, son un ejemplo a seguir. Gracias por motivarme a hacer lo que más me apasiona y por su inmensurable apoyo siempre.**

**A mi hermano Marco Tulio por siempre hacerme ver el lado positivo de las cosas y demostrarme que la actitud es fundamental para nuestro vivir, soy feliz de poder andar la vida contigo.**

**LOS AMO.**

**A mis hermanas Azucena, Jimena y Moraima yo sé que siempre están a mi lado.**

**A mis eternos compañeros de Facultad Glenda Zavaleta, Israel Zavala, Alejandro Manrique y Víctor Fuentes por compartir desveladas, frustraciones, sufrimientos, satisfacciones, alegrías, éxitos y demás; pero sobre todo tanta locura, sin ustedes nada hubiera sido igual.**

**Gracias familia puma, Thalia, López, Cheche, Nacho, Pris, Tigrillo, Diego, Eriban, Juárez, Daniel, Gato...somos una familia azul y oro gracias por la hermandad.**

**A toda la familia Aguilar Valdez en especial a Esther, Juliana, Luis Miguel, Ana Lilia, Diego, Mauricio, Jorge, Gaby, Camilas, Félix; por brindarme tanta luz y amor en este recorrido universitario.**

**A mis pacientes que siempre depositaron su confianza en mí, nunca terminaré de agradecer su infinita paciencia. Especialmente a mi abuelo Adán Méndez y mi tía Sandra Méndez.**

**A mis profesores Dra. Mariana Latorre, Esp. Nelda Juárez, Esp. Ana Malagón, Esp. Salvador Robles, Esp. Luz del Carmen, C.D Ma. Eugenia Sánchez y C.D Lucio Espinoza por compartir sus conocimientos, por enseñarme a valorar la entrega, pasión y responsabilidad de la profesión.**

**A mi alma mater la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO que me abrió las puertas para brindarme una educación de calidad y hacerme sentir una orgullosa universitaria.**

**“Por mi raza hablará el espíritu”**

## ÍNDICE.

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS</b> .....	7
<b>2. ANATOMÍA DEL APARATO</b>	
<b>RESPIRATORIO</b> .....	9
2.1. ESTRUCTURAS ANATÓMICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO .....	12
<b>3. CARACTERÍSTICAS EMBRIOLÓGICAS E</b>	
<b>HISTOLÓGICAS</b> .....	22
3.1. EMBRIOLOGÍA .....	22
3.2. HISTOLOGÍA .....	25
3.3. MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO RESPIRATORIO .....	34
<b>4. ULTRAESTRUCTURA CILIAR Y</b>	
<b>FLAGELAR</b> .....	37
4.1. AXONEMA .....	41
4.2. FLAGELOS .....	45
4.3. ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES .....	47
<b>5. ASPECTOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME</b>	
<b>DE DISQUINESIA CILIAR</b> .....	51
<b>6. CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	55
6.1. CLASIFICACIÓN .....	55
6.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	57
<b>7. CUADRO CLÍNICO</b> .....	58
<b>8. DIAGNÓSTICO</b> .....	62
8.1.1. PRUEBA DE SACARINA .....	63
8.1.2. PRUEBA DE ÓXIDO NÍTRICO NASAL Y EXHALADO .....	64
8.1.3. ACLARAMIENTO MUCOCILIAR .....	66
8.1.4. GOLD ESTÁNDAR: FUNCIÓN CILIAR .....	66

8.1.5. ANÁLISIS ULTRAESTRUCTURAL CON MICROSCOPIO ELECTRÓNICO .....	69
8.1.6. FLUORESCENCIA MARCADORA DE ANTICUERPOS.....	70
8.1.7. TEST GENÉTICO .....	72
8.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	73
9. TRATAMIENTO .....	75
9.1.1. INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO.....	75
9.1.2. TRATAMIENTO OTORRINOLARINGOLÓGICO .....	77
9.1.3. ACLARAMIENTO MUCOCILIAR CON FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.....	78
9.1.3.1. TÉCNICAS DE FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.....	79
9.1.4. TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD.....	82
9.2. MONITOREO .....	83
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>84</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS, ELECTRÓNICAS Y FOTOGRÁFICAS.....</b>	<b>86</b>

## INTRODUCCIÓN.

El síndrome de disquinesia ciliar primaria DCP es una alteración con carácter hereditario autosómico recesivo; genética y sintomatológicamente muy heterogéneo. Presentando una variabilidad de mutaciones genéticas bialélicas en más de 27 genes descritos.

Denominada también como síndrome de cilios inmóviles, enfermedad de Siewert, Discinesia ciliar y cuando está presente la característica de situs inversus es denominada como síndrome de Kartagener. Pudiendo presentar también una variable adquirida llamada disquinesia ciliar secundaria debida a factores ambientales principalmente.

Afecta principalmente la ultraestructura de los cilios y los flagelos, siendo las estructuras del aparato respiratorio y los espermatozoides los más afectados, alterando los mecanismos de aclaramiento mucociliar y provocando infertilidad.

Es una enfermedad respiratoria rara que conlleva una alteración del transporte mucociliar en el tracto respiratorio, caracterizada clínicamente desde el nacimiento con un síndrome de fallo respiratorio. Durante la infancia y adultez la enfermedad se manifiesta con tos crónica, rinitis crónica con o sin poliposis nasal, otitis recurrente supurativa o no, infecciones de vías respiratorias crónicas, sinusitis crónicas y en ocasiones agenesia de los senos frontales, y posible desarrollo de bronquiectasias con deterioro de función pulmonar probable. En casi 50% de los casos, existe situs inversus.

Para confirmar el diagnóstico es necesaria una biopsia o cepillado de la mucosa epitelial ciliada, nasal o bronquial, estos procedimientos deben realizarse en centros especializados, y permiten comprobar la función ciliar midiendo la frecuencia de batido ciliar y analizar su estructura por

microscopía electrónica. El diagnóstico diferencial debe incluir la fibrosis quística y las inmunodeficiencias.

El tratamiento es completamente individualizado y se determina a partir de cada caso en específico. Las inmunizaciones regulares y los tratamientos tempranos con antibióticos, junto con fisioterapia respiratoria en caso de infecciones respiratorias. El pronóstico de la enfermedad dependerá de la recurrencia de las infecciones pulmonares, ya que estas suelen provocar bronquiectasia con fallo respiratorio crónico.

La DCP es la segunda afección congénita más común de las vías respiratorias tras la fibrosis quística

## 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Disquinesia ciliar primaria es un término que se refiere a cualquier alteración congénita ciliar y su respectivo abanico de manifestaciones clínicas.

Siewert en 1904 es el primero en caracterizar clínicamente la enfermedad con la publicación de un caso asociando sinusitis, bronquiectasias y *situs inversus*. Esta triada de signos es descrita ampliamente en 1933 por el Dr. Kartagener denominado a la enfermedad Síndrome de Kartagener.

La microscopía electrónica permitió establecer una relación patogénica entre la sintomatología y los defectos en la ultraestructura ciliar.

En 1959 el Dr. Afzelius comienza a realizar observaciones en el microscopio electrónico de espermatozoos de erizos de mar, describiendo los brazos de dineína y ofreciendo la hipótesis de que era esta proteína la encargada de los movimientos ciliares y flagelares.

En 1974 el Dr. Afzelius entra en disertación con su colega danés el Dr. Henning Pederson después de que le muestra una microfotografía electrónica de un espermatozoide humano demostrando la ausencia de brazos de dineína. Afzelius regresa a Estocolmo y es ahí donde contacta al andrólogo el Dr. Rune Eliasson quien tenía el caso de dos hermanos con flagelos inmóviles, Afzelius posterior al análisis en el microscopio electrónico del espermatozoide de los dos hermanos y un paciente más observó que dos de los pacientes presentaron espermatozoides con defectos en la ultraestructura flagelar y ciliar en las muestras de epitelio respiratorio, describiendo *situs inversus* y problemas con los órganos que tenían epitelio ciliado.<sup>7</sup>



Pederson y Afzelius publican en 1976 cada quien su trabajo, ambos determinan que los cilios se relacionan directamente con la enfermedad, proponiendo el nombre de síndrome de cilio inmóvil. El Dr. Pederson murió poco tiempo después; Afzelius seguía activo en 2004 a sus 78 años.

En el siglo XXI se da un gran avance referente a los aspectos genéticos de la enfermedad describiéndola como una alteración autosómica recesiva altamente heterogénea y con afección bialélica. Mostrando nuevas tendencias para el diagnóstico del síndrome tales como modelos computacionales, detección de óxido nítrico nasal, cultivos celulares del epitelio respiratorio.

En el 2000 el gen DNAH5 se relaciona con el síndrome; a partir del 2004 comienzan los avances en las bases genéticas moleculares, brindando una gama de genes afectados.<sup>30, 34,43</sup>

En 2002 el congreso de los Estados Unidos de Norteamérica autoriza a la oficina de investigaciones en enfermedades raras proveer fondos para propulsar la investigación, es en 2003 cuando se establecen diez grupos seleccionados, encontrando en la lista a la disquinesia ciliar primaria. En 2004 se da el comienzo de estudios prospectivos en los Estados Unidos de Norteamérica por el Dr. M. Knowels (Miembro del Consorcio de Enfermedades Genéticas de Aclaramiento Mucociliar).

Actualmente existe la tendencia de nombrarle síndrome de discinesia o disquinesia ciliar primario, para agrupar un conjunto heterogéneo de anomalías respiratorias hereditarias, fundamentado en defectos estructurales de los cilios.<sup>60, 62,69.</sup>

## 2. ANATOMÍA DEL APARATO RESPIRATORIO.

El aparato respiratorio está formado por el conjunto de estructuras que realizan el intercambio de gases entre atmósfera y sangre, ayudando a mantener el balance entre ácidos y bases en el cuerpo a través de la eficiente eliminación de dióxido de carbono de la sangre, sin olvidarnos de la importancia que tiene como defensa del huésped. (Fig.1)

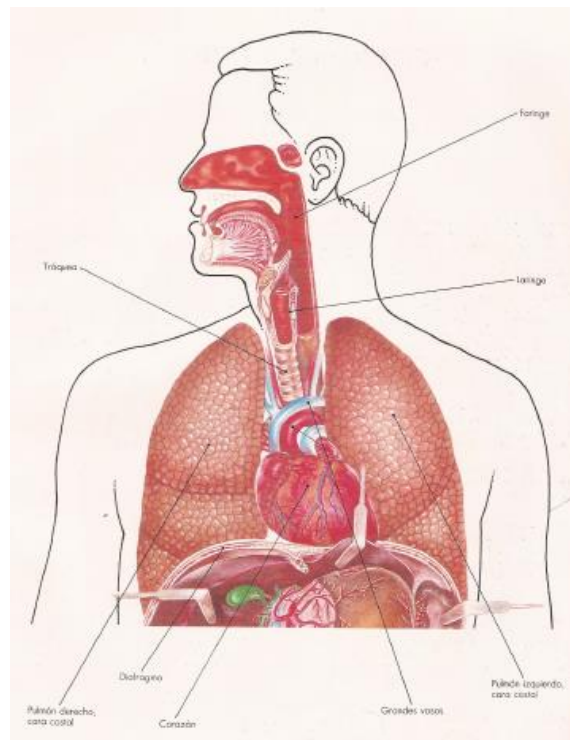


Fig. 1. Aparato respiratorio vista anterior del esquema general. 42

Sus componentes se pueden clasificar según su estructura o su función.

**ESTRUCTURA:** Consta de dos porciones:

**Aparato respiratorio superior o vía aérea superior**, que incluye la nariz, cavidad nasal, la faringe. (Fig. 2)

**Aparato respiratorio inferior** que incluye la laringe, tráquea, bronquios y los pulmones. 36,38. (Fig. 3)

## **FUNCIÓN:**

Dividiéndose en dos **zonas de conducción** compuesta por una serie de cavidades y tubos interconectados , tanto fuera como dentro de los pulmones, que filtran, calientan y humidifican el aire; y la **zona respiratoria** constituida por tubos y tejidos dentro de los pulmones responsables del intercambio gaseoso. 38

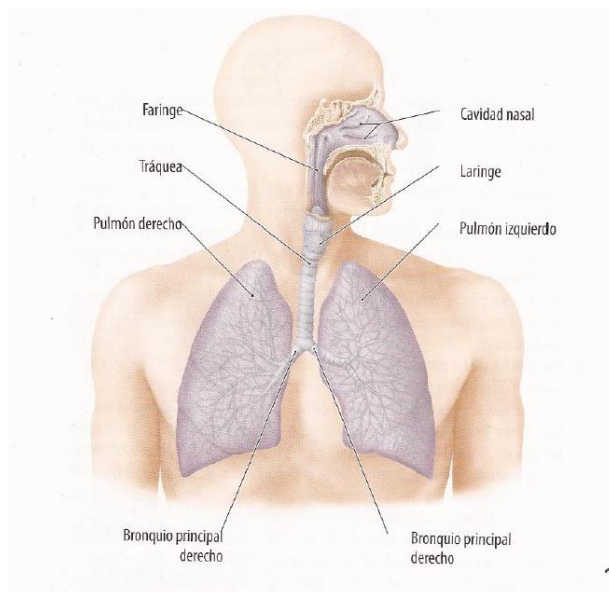


Fig.2 Estructuras componentes de las vías superiores. 41

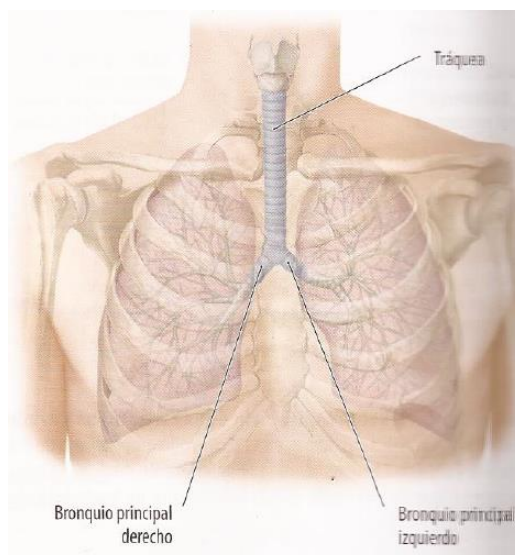


Fig.3 Estructuras anatómicas de vías respiratorias inferiores. 41

Puede ser subdividido en tres regiones interconectadas: la zona superior o alta; las vías conductoras y las vías terminales o alvéolos, conocidos también como parénquima pulmonar. <sup>36</sup>

**Zona superior o alta:** comprende sistemas de entrada que son la nariz, cavidad nasal y boca, que desembocan en la faringe.

**Vías conductoras:** inician en la tráquea y se divide dicotómicamente 23 veces, las primeras 16 generaciones pertenecen a las vías de conducción que transportan gas desde la zona superior y de regreso a las mismas. El epitelio de la mucosa está sobre una fina membrana basal y debajo de ella está la lámina propia; debajo del epitelio encontramos músculo liso. El epitelio es pseudoestratificado y contienen varios tipos de células que incluyen las ciliadas y secretoras. <sup>36</sup>

**Vía terminal:** conformada por las 7 generaciones restantes en donde se realiza el intercambio de gases e incluyen a los bronquiolos, conductos alveolares y alvéolos. El epitelio está modificado en esta zona, no se observan células secretoras; el músculo liso tiene una participación y actividad más notables; una fracción importante de las células epiteliales de esta zona lo componen células claras de epitelio cúbico no ciliado que secretan marcadores importantes para la defensa inmunitaria, pudiendo actuar como progenitores después de lesión. Generan inmunoglobulinas secretoras IgA, colectinas, defensinas y otros péptidos, proteasas y especies de oxígeno y nitrógeno reactivas, actuando directamente como antimicrobianos para que las vías no sean afectadas por infecciones. <sup>36</sup>

## 2.1 ESTRUCTURAS ANATÓMICAS DEL SISTEMA RESPIRATORIO.

### Vías aéreas superiores.

#### Nariz

Situada en el centro del macizo facial, dividida por el septo en dos cavidades, consta de tres caras, dos laterales y una posterior. Las caras laterales son planas, inclinadas hacia las mejillas, fijas en su parte superior fijándose a un esqueleto óseo, son móviles en su parte inferior. La cara posterior consta de dos canales que se comunican en las dos cavidades nasales estas últimas por un tabique vertical y por la mucosa que contiene los receptores olfatorios y epitelio ciliado; su abertura anterior está formada por las narinas y su abertura posterior, por las coanas.<sup>40</sup>

Se distinguen tres bordes, dos laterales que forman las partes vecinas de la cara, un surco longitudinal que se designa sucesivamente con los nombres de naso palpebral, naso labial y naso geniano. El borde anterior o dorsal reúne las caras laterales en una línea que presenta variabilidad pudiendo ser rectilínea (recta), cóncava (respingada) o convexa (aguileña).<sup>41</sup> (Fig.4)

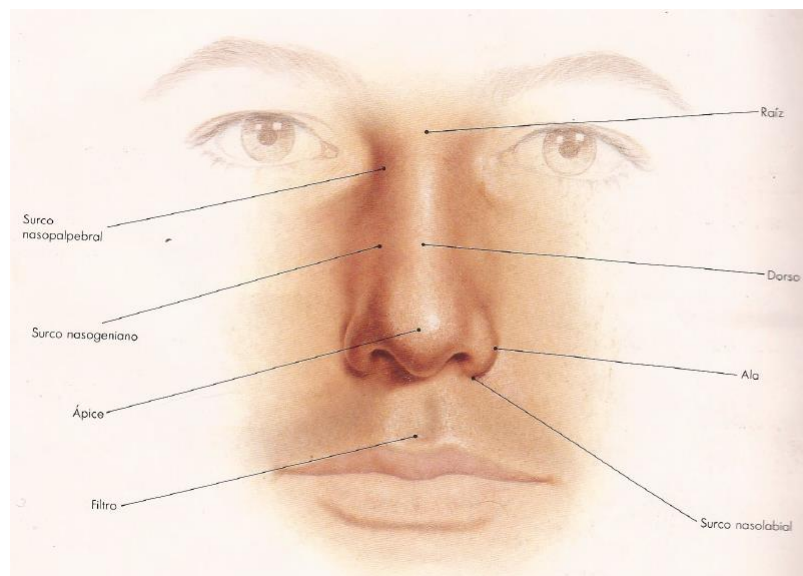


Fig.4 Vista frontal de la nariz. 42

La raíz corresponde al espacio interciliar y une la nariz con la frente, siguiendo una depresión marcada.<sup>40</sup>

Su base ocupa un plano horizontal en la nariz recta, se orienta ventro caudalmente en la arqueada y caudalosamente en la aguileña. En esta parte de la nariz se encuentran dos orificios llamados nares o narinas cuya forma también es específica para cada diferente tipo de nariz.<sup>42</sup>

La nariz tiene un esqueleto osteofibrocartilaginoso, en su parte craneal se encuentran los huesos nasales, caudal a éstos los cartílagos laterales y en la zona del ala el cartílago alar su rama medial junto con la del lado opuesto se integran al esqueleto del tabique, su rama lateral causa la elevación del ala de la nariz. El septo cartilaginoso se continúa cráneo dorsalmente con el septo nasal, en el cual se encuentra la lámina perpendicular del hueso etmoidal y el vómer.<sup>42</sup> (Fig.5)

Corresponden a los huesos nasales, la apófisis frontal del maxilar, la parte anterior de la lámina perpendicular del etmoides, la espina nasal del frontal y el borde anterior de la apófisis palatina maxilar .<sup>40</sup>

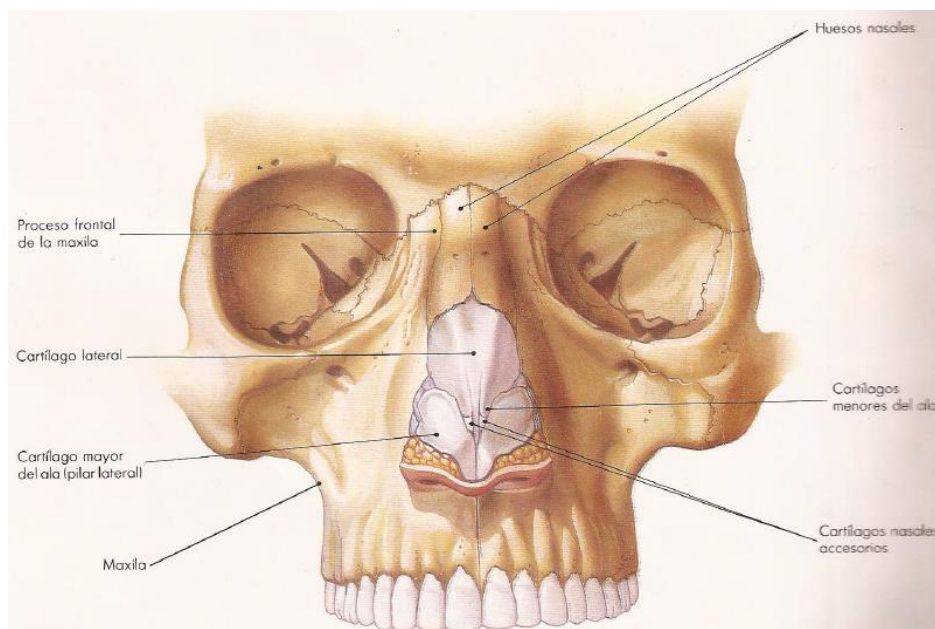


Fig. 5 Esqueleto de la nariz <sup>42</sup>

Consta de tres cartílagos principales: del tabique nasal, nasal lateral y cartílago ala mayor; los cartílagos accesorios tienen forma; muy variables, se les denomina cuadrados, sesamoideos y vomerianos según el lugar que ocupen precedentes o entre éstos y el esqueleto óseo. 40 (Fig. 6)

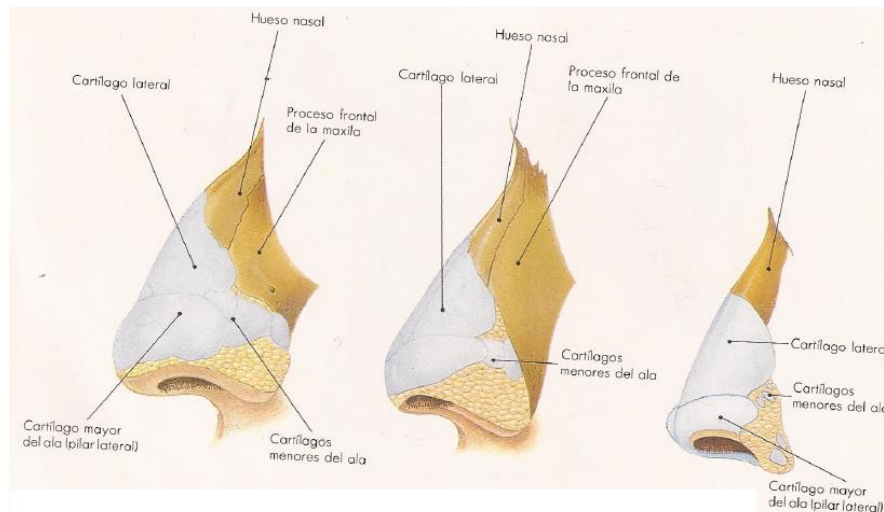


Fig. 6. Variantes de los cartílagos de la nariz que influyen su forma. 42

## SENOS PARANASALES

Son cavidades excavadas en los huesos del cráneo o de la cara caracterizados por su abertura en las cavidades nasales, revestimiento mucoso y por su contenido aéreo.

Participan a menudo en los procesos infecciosos de la mucosa paranasal. Se clasifican por su situación topográfica en cuatro grupos: central o etmoidal, caudal o maxilar, craneal o frontal y dorsal o esfenoidal.40 (Fig.7)

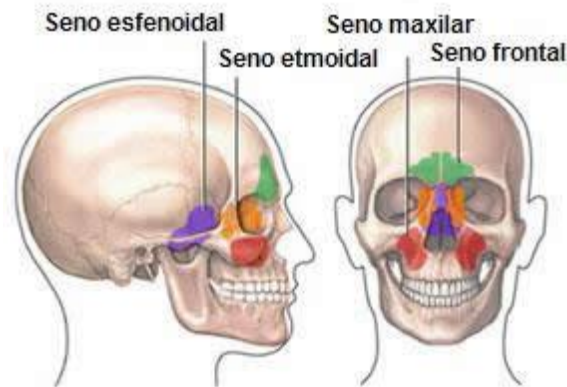


Fig. 7. Localización anatómica de los senos paranasales. 46

### **LARINGE.**

Es una estructura que constituye el inicio del tronco del árbol respiratorio, es un órgano esencial de la fonación produciendo el sonido laríngeo.

Órgano impar, medio, situado en la parte anterior del cuello, ventral a la faringe dorso caudal a la raíz de la lengua y caudal al hueso hioides. Proyectándose sobre las vértebras del segmento que va de la segunda a la sexta cervicales. Pasa por detrás del borde superior del manubrio del esternón.

Formado por cartílagos unidos entre sí mediante un sistema de articulaciones, ligamentos y membranas. Estos cartílagos son movilizados unos en relación con los otros mediante músculos. Algunos alrededor del conducto aéreo, formando los pliegues vocales.

Presenta cinco principales cartílagos, el cartílago tiroides que es el más voluminoso, la epiglotis ubicada detrás y arriba del cartílago tiroides, cricoides situado debajo del cartílago tiroides y dos cartílagos aritenoides que están por encima de la lámina cricoides. Los cartílagos accesorios son dos corniculados, dos cuneiformes y dos o cuatro cartílagos sesamoideos.

La laringe efectúa movimientos en conjunto con la faringe, hueso hioides, la base de la lengua, realizando movimientos en sentido transversal y vertical (extrínsecos) y movimientos de la epiglotis además del movimiento del conjunto tirocricoaritenoideo. 40, 41, 42.



## TRÁQUEA.

Conducto de continuación caudal de la laringe semirrígido, fibromusculocartilaginoso, elástico; ventral al esófago, se encuentra en la parte caudal del cuello, penetra en el tórax y termina originando los bronquios al bifurcarse.

La tráquea tiene forma de cilindro aplastado en su parte posterior, donde es plana, musculofibrosa, ligeramente convexa. Sus caras anteriores y laterales son convexas. (Fig. 8)

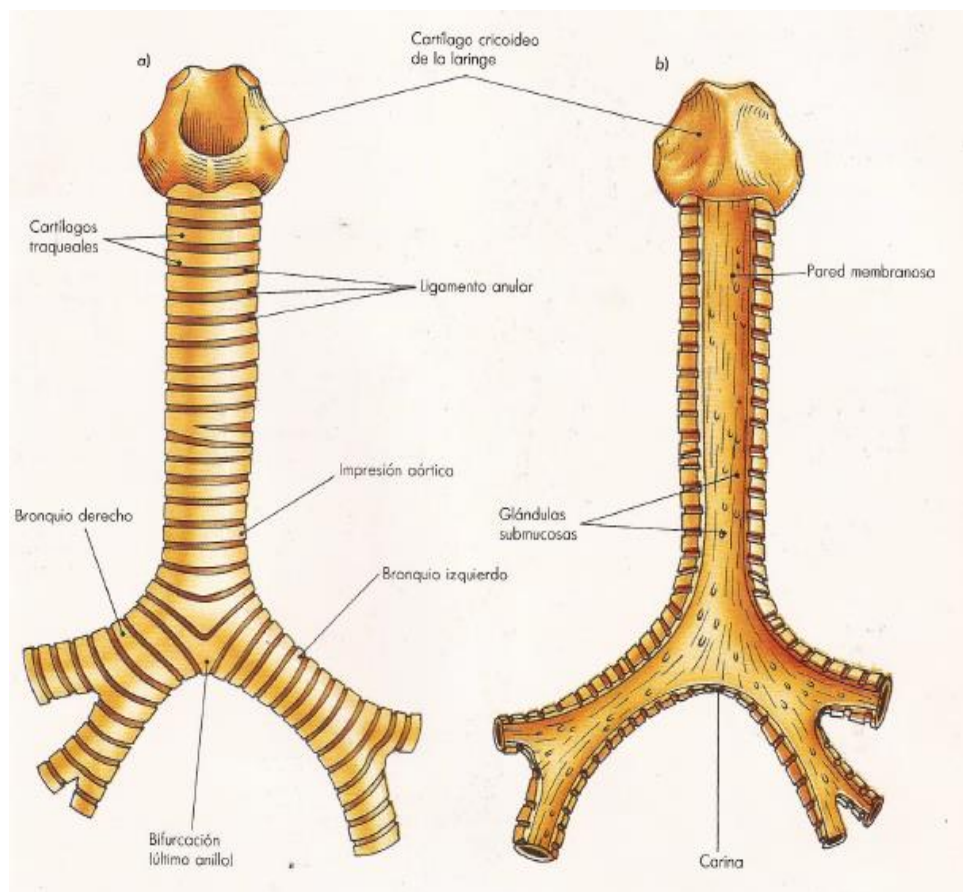


Fig. 8. Vista frontal y posterior de la tráquea. 42

La tráquea está formada por una serie de anillos cartilagosos con forma de herradura que van de 16 a 20 englobados en la pared membranosa y una pared posterior no cartilaginosa con una músculo conectiva; la cual es una membrana fibroelástica rodeada por un estrato muscular y revestida interiormente por una túnica mucosa rica en cilios, está constituida por fibras longitudinales que forman una capa continua la cual a nivel de los anillos los envuelve, en la pared posterior la pared forma un plano continuo, relacionado directamente con el esófago.

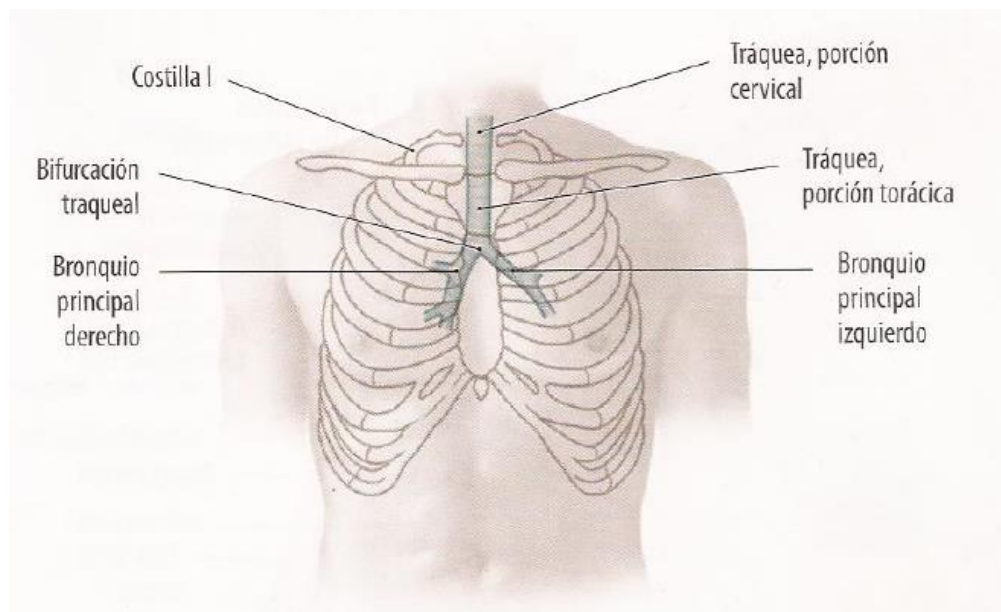


Fig. 9. Anatomía de la tráquea. 41

Respecto a su irrigación, tiene numerosas arterias pero poco voluminosas, pues la pared traqueal no desempeña una actividad que requiera rica vascularización. Las venas se disponen en dos corrientes verticales que terminan en las venas tiroideas, esofágicas, mediastínicas, en la vena ácigos o en sus tributarias en sentido inverso que la dirección arterial.

Los vasos linfáticos se vuelcan en numerosos ganglios que rodean la tráquea: traqueobronquiales inferiores, paratraqueales derechos y recurrentes izquierdos.

La inervación proviene de los nervios laríngeos recurrentes y ramas del vago y plexo pulmonar y del simpático.<sup>40, 42</sup>

### **BRONQUIOS.**

Se originan en forma divergente a la cara medial del pulmón correspondiente y penetrando en él. Los bronquios principales penetran en los pulmones acompañados de vasos y nervios, constituyendo la raíz pulmonar.

Los bronquios principales se dividen en dos o tres bronquios lobares para el pulmón izquierdo o derecho, para dividirse después en bronquios segmentarios.

Los bronquios son irrigados por medio de las arterias bronquiales, estas arterias se desprende de la cara ventrolateral de la aorta torácica e inmediatamente se aplican a la cara posterior de cada bronquio las venas bronquiales son afluentes de las ácigos, mientras que los vasos linfáticos hacen relevo en los linfonodos traqueobronquiales.

La inervación es semejante a la de la tráquea, a excepción de que las fibras aferentes solo son portadoras del estímulo tusígeno pero no del dolor, pues los bronquios son prácticamente insensibles.

### **PULMONES.**

Esenciales del aparato respiratorio, en ellos tiene lugar la respiración externa o hematosis. Son órganos elásticos y resistentes, alojados en la cavidad torácica entre ambos limitan la región mediastínica. Su superficie es lisa, su color rojizo o rosado, conforme pasa el tiempo y según la contaminación ambiental, se torna azulado y se forman puntos negruzcos; de consistencia blanda esponjosa.

Cada pulmón se separa profundamente por las fisuras interlobares, dividiéndose en partes desiguales, los lóbulos pulmonares.

El pulmón izquierdo consta de dos lóbulos uno superior y uno inferior, separados por la fisura oblicua. El derecho se divide en tres lóbulos,

superior, medio e inferior, separados por una fisura oblicua y una fisura horizontal. La pleura visceral penetra completamente en el interior de las fisuras. (Fig. 9)

Cada pulmón tiene la forma de un semicono con vértice superior y base inferior, se constituye por tres caras, una costal, mediastínica y diafragmática, un vértice, dos bordes (anterior y posterior) y una base o circunferencia, inferior.<sup>35, 40</sup>

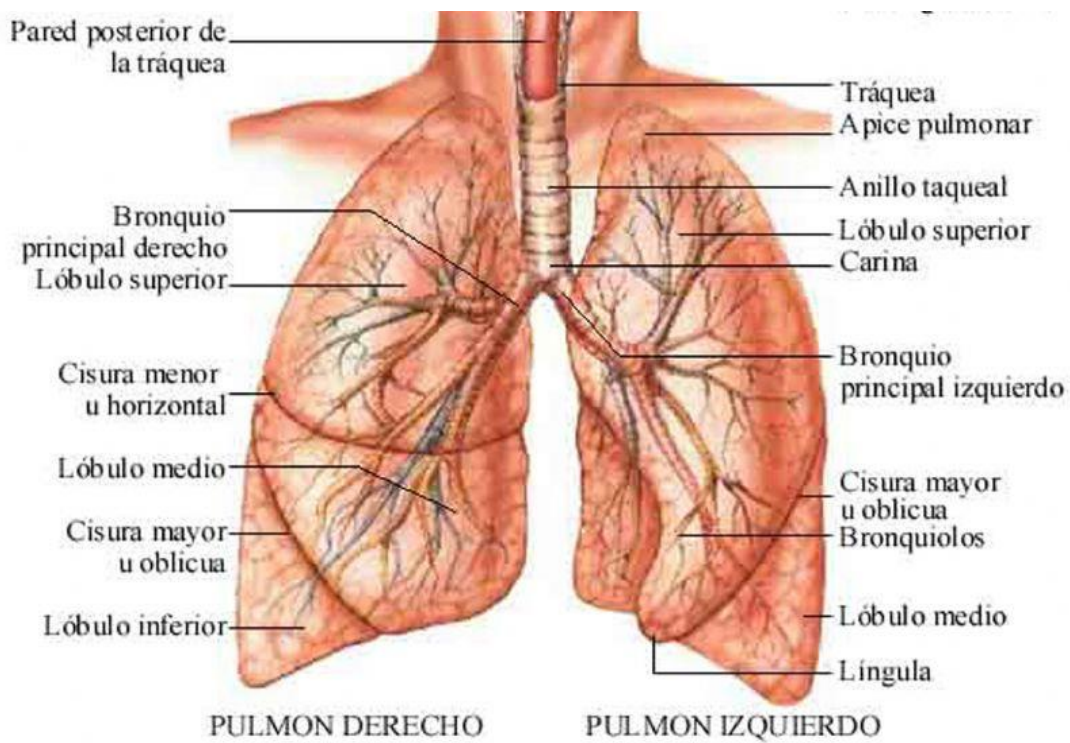


Fig. 10 Vista anterior del árbol traqueobronquial. 47

Caras pulmonares.

Costal: cara lateral y dorsal, está orientada hacia las costillas, una parte de esta cara está orientada hacia la columna vertebral.

Mediastínica: cara medial orientada al mediastino.

Diafragmática: cara caudal, orientada hacia el diafragma.

Interlobar: caras de las hendiduras existentes entre los lóbulos.

Los bordes pulmonares:

Anterior: borde afilado que se encuentra en la zona de unión anterior de las caras costal y mediastínica.

Posterior: parcialmente afilado, borde inferior en la zona de unión de la cara diafragmática y la costal o mediastínica.

Hilio pulmonar: es el punto de salida y entra de los bronquios y vías de conducción en la cara mediastínica. En este punto se encuentra la raíz o pedículo del pulmón.

Ambos pulmones están revestidos por una capa serosa, la pleural visceral o pulmonar, que se convierte en pleura parietal en la cara mediastínica.

La tercera división bronquial origina los llamados bronquios segmentarios, o de tercer orden, que tiene a su cargo la aireación de un territorio determinado, que recibe el nombre de segmento broncopulmonar. Los segmentos tienden a ser piramidales, con un vértice cercano al hilio pulmonar, entre ellos existe una capa de tejido conectivo.

El pulmón derecho cuenta con diez segmentos de los cuales tres corresponden al lóbulo superior, dos al medio y cinco al inferior. 42, 41,40.

El pulmón izquierdo solo tiene 9 segmentos, dos del lóbulo superior, dos de la llingula y cinco del lóbulo inferior.

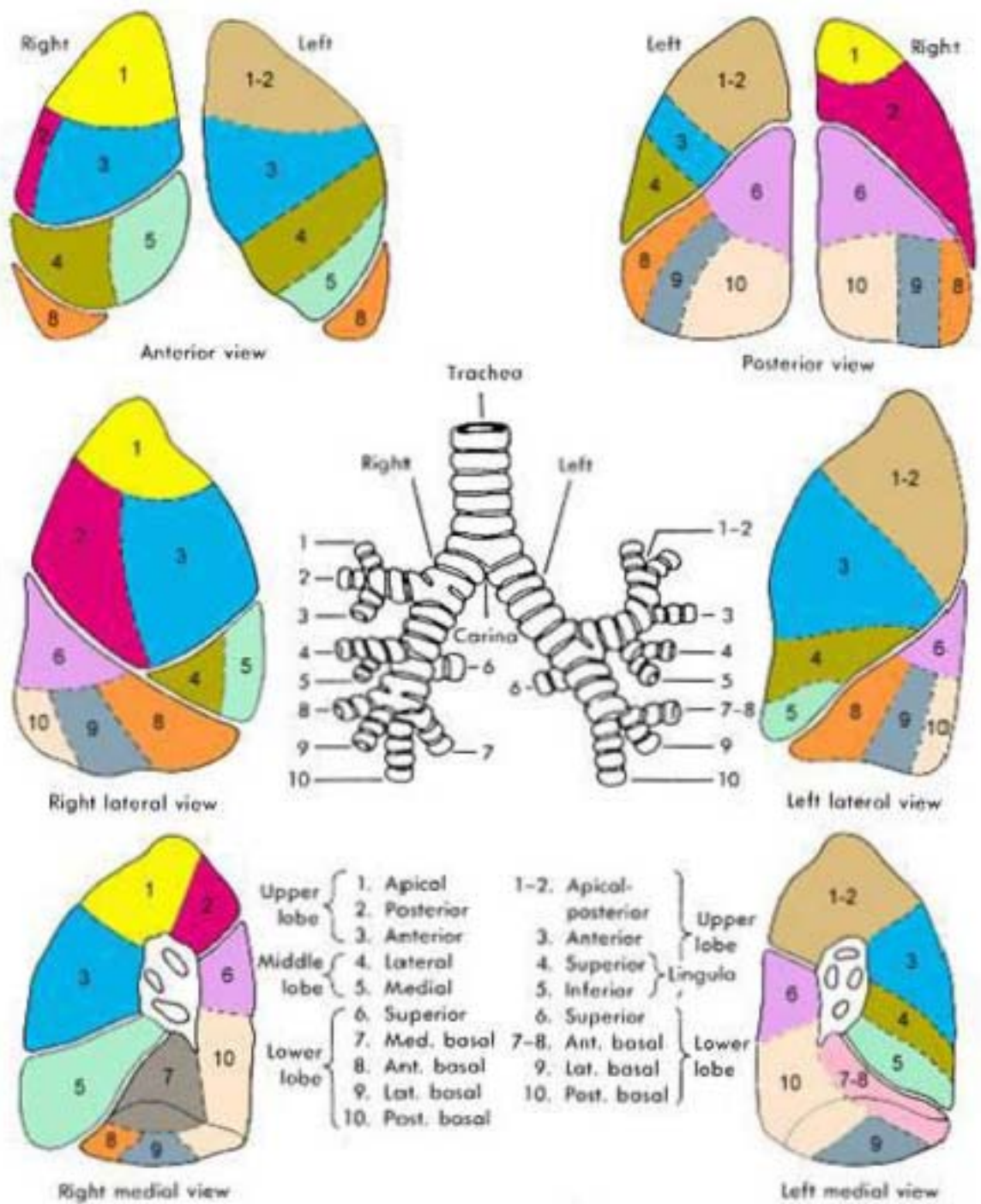


Fig. 11. Visión anterior, lateral y medial de los pulmones. División bronquial. 48

### 3. CARACTERÍSTICAS EMBRIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS.

#### 3.1 EMBRIOLOGÍA.

Cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro semanas, aparece el divertículo respiratorio (esbozo pulmonar) en forma de evaginación de la pared ventral del intestino anterior; por lo que el epitelio de revestimiento interno de la laringe, tráquea, pulmones y bronquios tiene origen endodérmico.

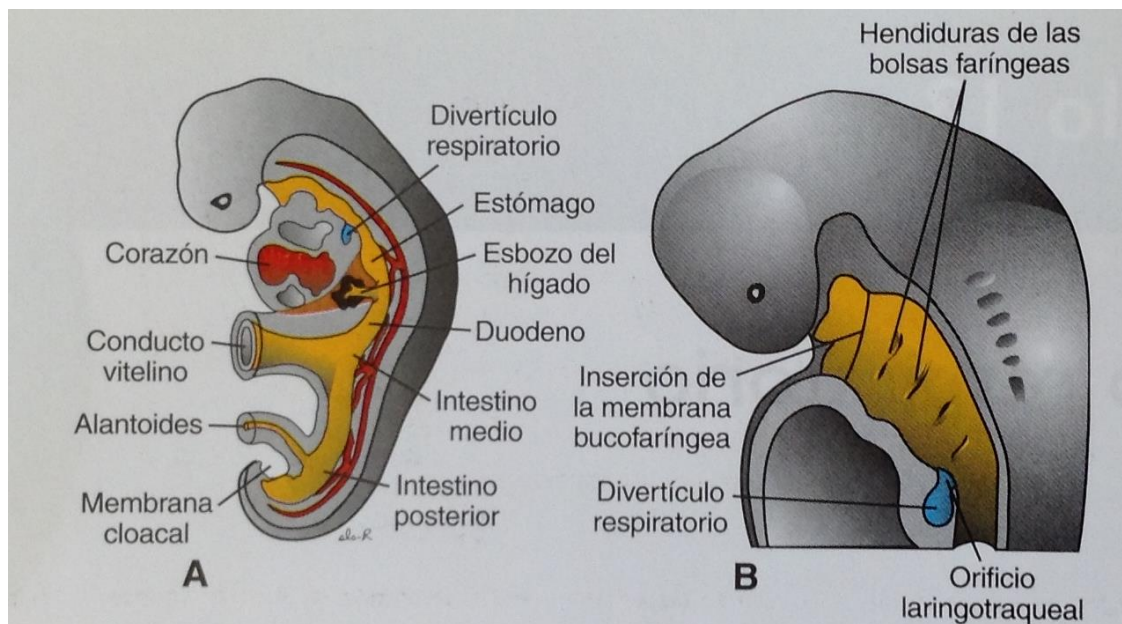


Fig. 12. A. Embrión de alrededor de 25 días de gestación, que muestra la relación del divertículo respiratorio con el corazón, el estómago y el hígado. B. Corte sagital del extremo cefálico de un embrión de 5 semanas en el que se advierten las aberturas de las bolsas faríngeas y el orificio laringotraqueal. 11

Los componentes cartilaginosos y musculares de tráquea y pulmones derivan del mesodermo esplácnico que circunda al intestino anterior.

En un periodo inicial el esbozo pulmonar comunica ampliamente con el intestino anterior pero cuando el divertículo se extiende en dirección

caudal, queda separado por la aparición de dos rebordes longitudinales (rebordes traqueoesofágicos).

Al fusionarse los rebordes forman un tabique traqueoesofágico y el intestino anterior queda dividido en una porción dorsal, el esófago, y otra ventral, la tráquea y los esbozos pulmonares. Sin embargo el primordio respiratorio sigue comunicado con la faringe a través del orificio laríngeo.

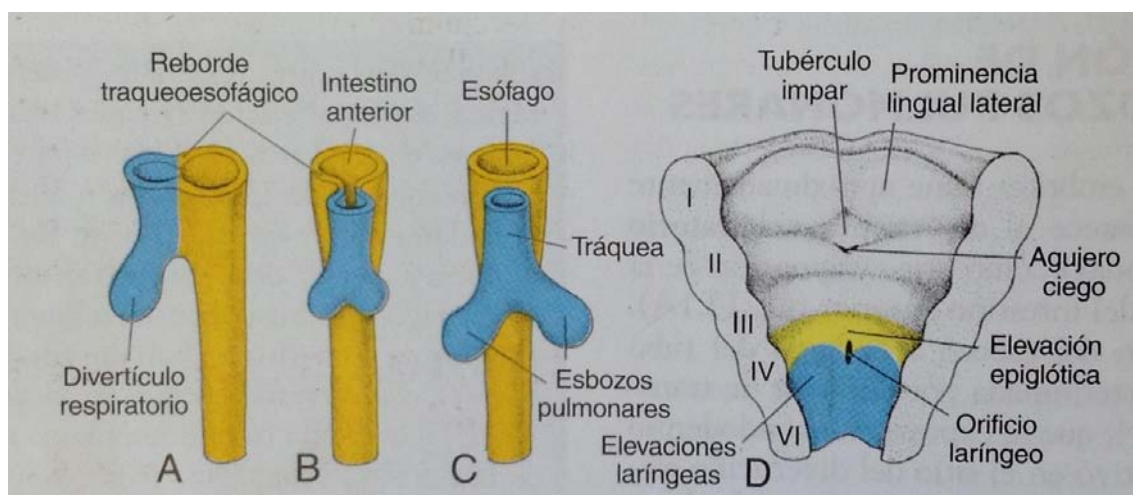


Fig. 13. A-C. Etapas sucesivas del desarrollo del divertículo respiratorio que muestran los rebordes traqueoesofágicos y la formación del tabique, que divide al intestino anterior en el esófago y la tráquea con los esbozos pulmonares. D. Porción ventral de la faringe vista desde arriba. Se observa el orificio laríngeo y las elevaciones que lo rodean.<sup>11</sup>

El revestimiento de la laringe tiene un origen endodérmico pero los cartílagos y músculos provienen del mesénquima de los arcos faríngeos cuarto y sexto.

En el curso de la separación del intestino anterior, el esbozo pulmonar forma la tráquea y dos evaginaciones laterales, los esbozos bronquiales. Al comienzo de la quinta semana cada uno de estos esbozos se agranda para formar los bronquiolos principales derecho e izquierdo. El derecho se



divide más tarde en tres bronquios secundarios, y el izquierdo en dos que más tarde se desarrollarán en los lóbulos.

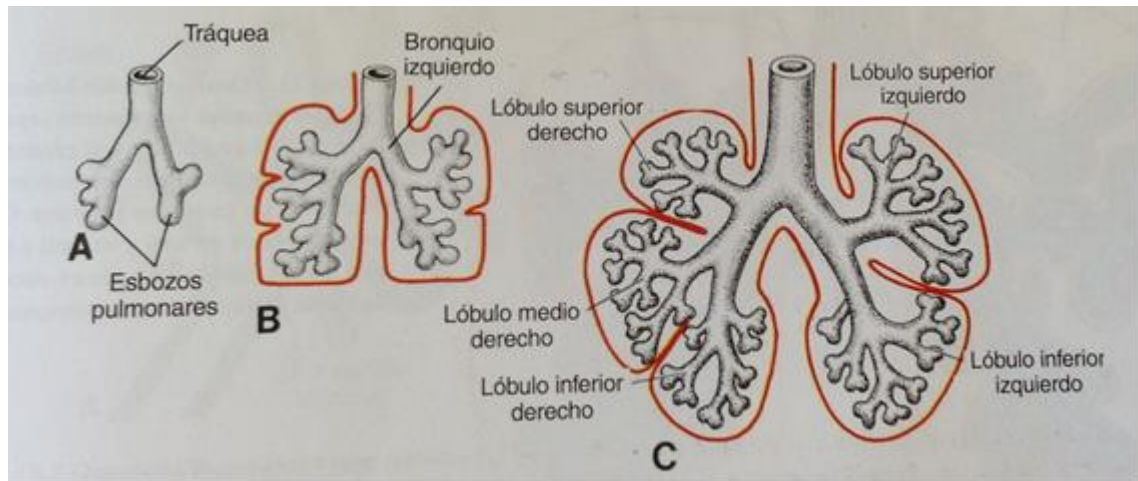


Fig. 14. Estadios sucesivos de desarrollo de la tráquea y los pulmones. A. a las 5 semanas. B a las 6 semanas y C a las 8 semanas.<sup>11</sup>

El crecimiento se produce en sentido caudal y lateral por lo que los esbozos pulmonares se introducen en la cavidad celómica en el espacio del canal pericardioperitoneal. El mesoderma que recubre la capa externa del pulmón, evoluciona para convertirse en la pleura visceral y la hoja somática del mesoderma se transforma en pleural parietal.

Los bronquios secundarios se dividen repetidamente por dicotomía formando 10 bronquios terciarios (segmentarios) en el pulmón derecho y 8 en el izquierdo, hacia el final del sexto mes ya se generan 17 generaciones de subdivisiones. Se forman divisiones adicionales en el período post natal. <sup>11, 38,41.</sup>

Los pulmones adoptan una posición más caudal y en el momento del nacimiento la bifurcación de la tráquea se encuentra a la altura de la cuarta vertebra torácica.

### 3.2 HISTOLOGÍA.

El sistema respiratorio está constituido casi en su totalidad por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado, también llamado epitelio respiratorio.

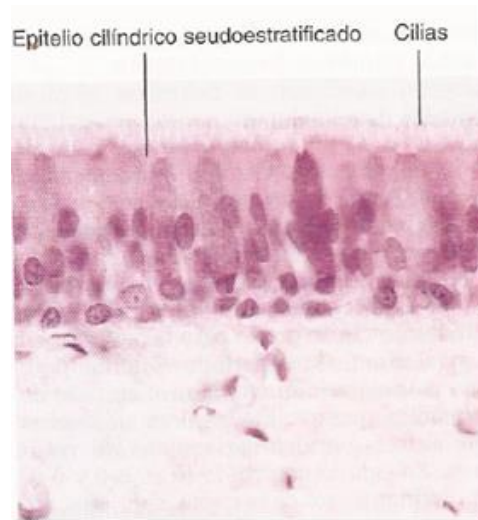


Fig. 15. Epitelio pseudoestratificado ciliado. 37

Conformándose en un porcentaje menor por epitelios tales como: epitelio olfatorio, escamoso estratificado no queratinizado, alveolar, entre otros. El epitelio respiratorio está separado de la lámina propia por una membrana basal gruesa. Conformada por seis tipos de células que están en contacto con la membrana basal. 16,17

- a) **Células caliciformes:** representando aproximadamente el 30% de la población celular. Descansan sobre la lámina basal y son sostenidas por tejido conectivo en el que se encuentran glándulas mucosas y serosas. Siendo células de mucinógeno, producto que ayuda a mantener y conservar húmedo el epitelio de revestimiento.
- b) **Células cilíndricas ciliadas:** cada célula tiene de 200 a 300 cilios, de 6 micrómetros de largo y comúnmente dispuestos en hileras, con una estructura altamente ordenada. Encargadas principalmente de desplazar el moco y partículas atrapadas. Representan el 30% de la población total celular.



Fig. 16. Cilios del revestimiento traqueal.<sup>38</sup>

- c) **Células basales:** son pequeñas y redondeadas, descansan sobre la lámina basal, pero no llegan hasta la superficie libre del epitelio. Estas células se multiplican continuamente por mitosis, se consideran las células progenitoras de los demás tipos celulares del epitelio respiratorio. Con una población aproximada del 30%.
  
- d) **Células en cepillo:** abarcan el 3% de la población celular, son células con microvellosidades altas y estrechas que sobresalen de su borde luminal. Existen dos tipos de células en cepillo, una de ellas tiene la característica citológica de una célula inmadura y probablemente representa una reserva para la sustitución de células ciliadas y caliciformes, el otro tipo de células presenta expansiones dendríticas en su base y se considera como receptor sensorial; aunque no se ha dilucidado su función específica satisfactoriamente. <sup>17,18</sup>
  
- e) **Células serosas o granulosas:** representan el 3% de la población, poseen numerosos gránulos con diámetro de 100 a 300 nm. Secretan un producto líquido seroso electrodenso;

siendo células endócrinas que actúan como efectoras en la integración de las secreciones mucosas y serosas. 16,37

- f) **Células del sistema neuroendocrino difuso. (DNES):** están dispuestas de manera aislada o en pequeños grupos en todo el epitelio de las vías respiratorias de conducción. Son muy abundantes en la vida fetal. Vigilan los niveles de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>; estando en relación estrecha con terminaciones nerviosas sensitivas.

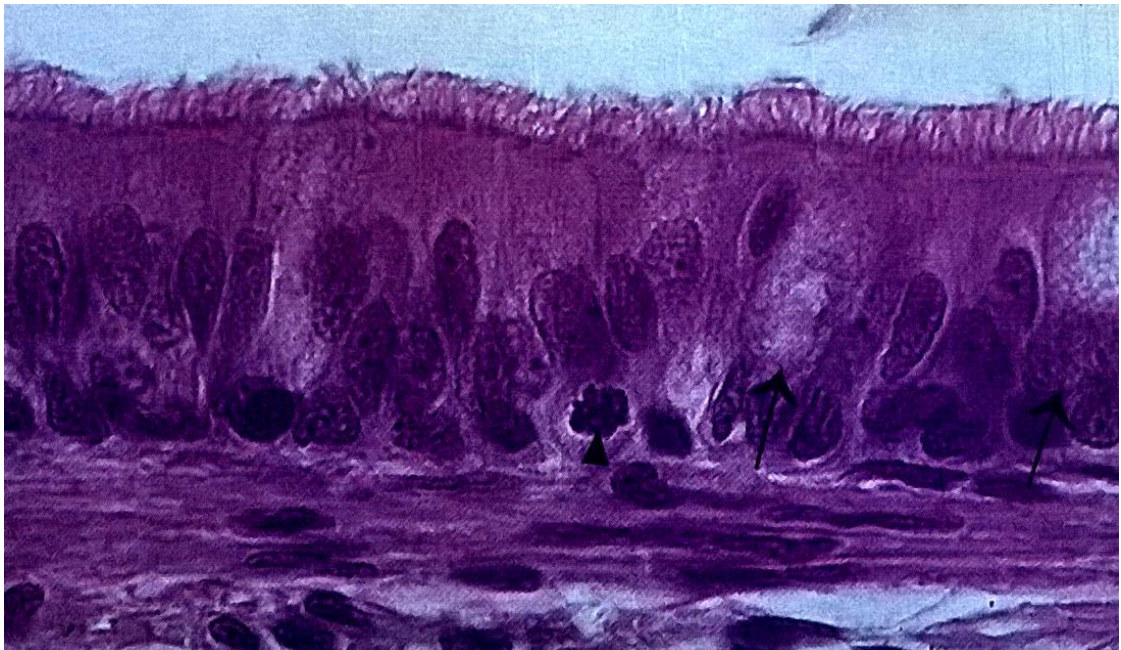


Fig.17. Se observan células ciliadas, las más abundantes, caliciformes designadas con una flecha y células basales (punta de la flecha).<sup>18</sup>

### **Cavidad nasal.**

#### **Porción anterior o vestíbulo.**

Posee un recubrimiento de piel y cuenta con numerosas vellosidades rígidas y cortas, llamadas vibrisias, y algunas glándulas sebáceas y sudoríparas; impidiendo la penetración de partículas gruesas.

El epitelio es pseudoestratificado cilíndrico ciliado; en esta zona se presenta más alto y con mayor número de células caliciformes.

La lámina propia es bastante rica en elastina y posee abundantes vasos sanguíneos, en esta capa se identifica linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. <sup>37,18</sup>

### **Región posterior.**

Mucosa constituida de epitelio respiratorio, con numerosas células caliciformes con glándulas de tipo mixto.

La lámina propia de tejido conectivo, contiene depósitos de tejido linfático sobre todo en lo más profundo de su estructura. La capa más profunda de la lámina propia se mezcla y se continúa con el periostio de las paredes oseocartilaginosas de la cavidad nasal.

Su lámina propia es rica en células linfoides, cebadas y plasmáticas, éstas últimas encargadas de la producción de anticuerpos como la IgA, IgE e IgG, protegiendo a la mucosa nasal de antígenos inhalados, al igual que de alguna invasión microbiana. <sup>18, 12</sup>

### **REGIÓN OLFATORIA.**

La mucosa olfatoria está provista de epitelio pseudoestratificado grueso. Recubre el techo de la cavidad nasal y el cornete superior. El epitelio comprende tres tipos celulares: células receptoras olfatorias, sustentaculares o de sostén y basales.

Receptoras olfatorias: son neuronas bipolares modificadas con un cuerpo, una dendrita que va desde su extremo superficial hasta la superficie del epitelio, y un axón que se extiende desde su extremo más profundo en la lámina propia.

Sustentaculares: son altas y cilíndricas, con un adelgazamiento hacia su porción basal. <sup>16,18.</sup>

Basales: de aspecto cónico, dispersas sobre la membrana basal.

La lámina propia contiene innumerables venas y glándulas tubuloalveolares, llamadas células de Bowman y conjuntos de axones provenientes de células olfatorias. (Fig. 18)

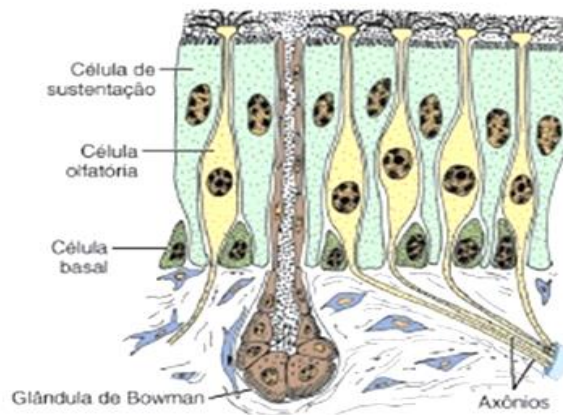


Fig. 18. Localización de las células del epitelio olfatorio. 49

### **SENOS PARANASALES.**

La mucosa de cada seno comprende epitelio respiratorio, es más delgado que el de la cavidad nasal y contiene menor número de células caliciformes.

Consta de una lámina propia relativamente fina que se continúa con el periostio del hueso subyacente integrado por fibras colágena, glándulas seromucosas y elementos linfoides.

### **NASOFARÍNGE.**

En la primera porción de la faringe y continuando por debajo de la porción oral está revestida de epitelio respiratorio, que es sustituido por epitelio plano estratificado, en la región en donde la faringe entra en contacto con el paladar blando. 37, 12,18

## **LARINGE.**

El revestimiento epitelial no es uniforme a lo largo de toda la laringe; en su cara ventral y parte de la cara dorsal de la epiglotis, en las cuerdas vocales, el epitelio está sujeto a fricciones y desgaste, teniendo un epitelio escamoso estratificado no queratinizado. Por debajo de las cuerdas es pseudoestratificado ciliado cilíndrico, con células mucosas. En la lámina propia se identifican pequeños ganglios (nódulos) linfáticos.

## **TRÁQUEA.**

Es un tubo revestido por epitelio respiratorio. La lámina propia consiste en un tejido rico en fibras elásticas, glándulas de tipo mucoso, cuyos conductos se abren en la luz traqueal. Siendo por tanto la mucosa traqueal secretora; formando sobre la superficie epitelial una capa continua de moco, constituyendo una barrera mucosa para las partículas del medio externo que entran en el sistema. (Fig. 19)

La tráquea consta de tres capas: mucosa, submucosa y adventicia.

Recubrimiento mucoso: con epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado, tejido conectivo subepitelial a la lámina propia, y un haz de fibras elásticas relativamente gruesa separando esta capa de la submucosa.

Submucosa: se integra de tejido conectivo fibroelástico denso e irregular, posee glándulas mucosas y seromucosas y un riego sanguíneo y linfático abundante.

Adventicia: conformada de tejido conectivo fibroelástico, con la característica relevante de tejido conectivo fibroso intermedio entre los anillos de cartílago hialino. 21, 17, 16,12.

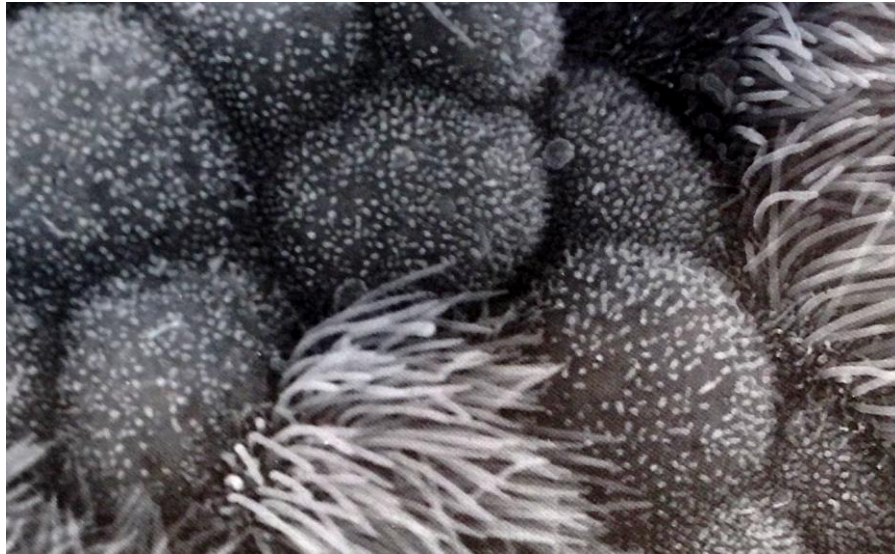


Fig.19. Microfotografías por barrido electrónico del epitelio de la tráquea fetal humana se observan células ciliadas y no ciliadas <sup>18</sup>

### **BRONQUIOS.**

En las ramas mayores la mucosa es idéntica a la encontrada en la tráquea. La secreción por parte de las células caliciformes es complementada por la submucosa, secreción mixta que pasa por un conducto colector o ciliado a otro conducto corto en forma de embudo ciliado desembocando en la superficie luminal del bronquio. La lámina propia con abundante presencia de fibras elásticas.

### **BRONQUIOLOS.**

El epitelio en las porciones iniciales es cilíndrico ciliado, pasando a cúbico simple, ciliado o sin cilios en la porción final. La población de células caliciformes disminuye, pudiendo incluso a faltar por completo.

Se da una transformación gradual entre las células ciliadas y no ciliadas, no poseen cartílago ni glándulas.

El epitelio de los bronquiolos no es tan grueso como en los bronquios, en los bronquiolos de mayor calibre predominan células cilíndricas ciliadas, entre ellas están dispersas células altas no ciliadas llamadas células de Clara (células claras) que poseen gran número de mitocondrias.



Las células de Clara contienen gránulos secretorios electrónicos densos, de aproximadamente 600 nm. de diámetro. Son muy activas respecto a su metabolismo y producen secreción serosa con alto contenido proteico, pero se desconoce con exactitud la naturaleza y función de dicha secreción.

Después del epitelio bronquiolar, está una fina lámina propia elástica. Por fuera de ella una capa prominente de músculo liso, rodeada por otra capa externa de sostén de tejido conectivo. 37, 21, 16,40.

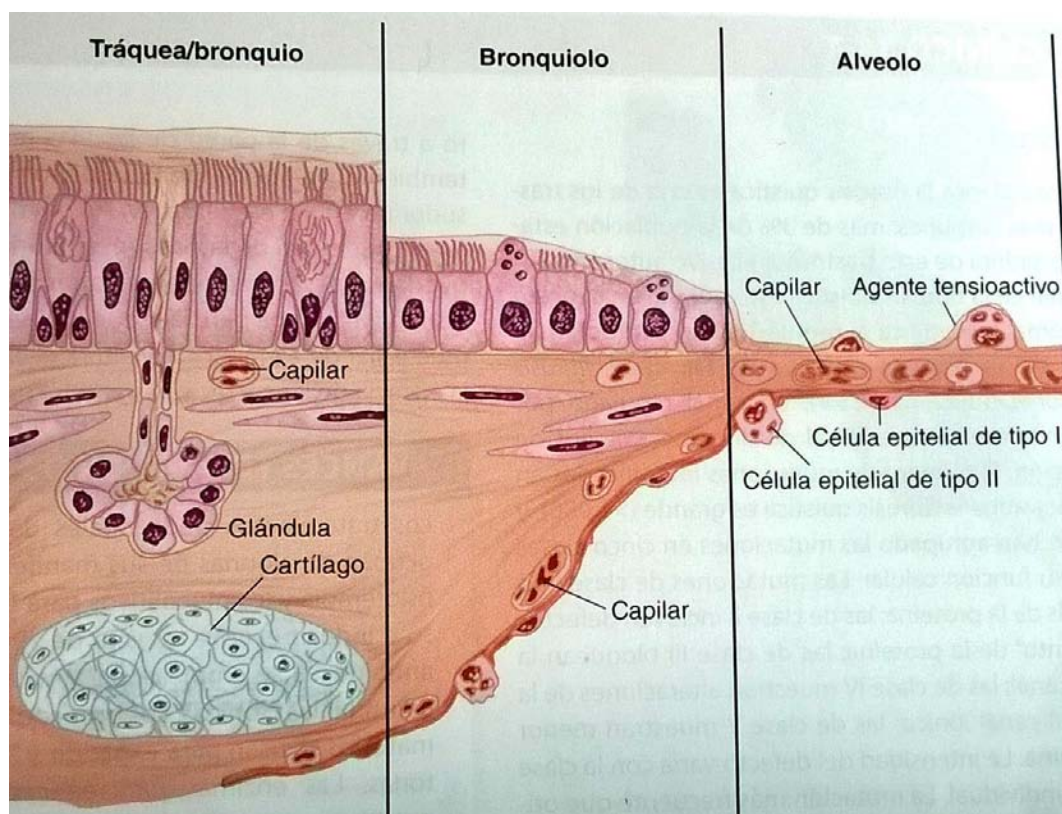


Fig. 20. Esquema de la transición epitelial desde la tráquea al alvéolo. 36.

### BRONQUIOLO RESPIRATORIO

Es un tubo corto revestido de epitelio simple que varía de columnar bajo a cuboide; pudiendo incluso presentar cilios en su porción inicial. (Fig. 21)

Las finas paredes intraalveolares están recubiertas por dos capas de epitelio pavimentoso muy plano; compuesto por tres tipos de células:

Neumocitos tipo I o membranosos: siendo los más numerosos cubriendo alrededor del 95% de la superficie alveolar. Son células planas escamosas encargadas de permitir la difusión fácil y eficiente de los gases.

Neumocitos tipo II, septales o granulares: se proyectan en los alvéolos y están cubiertas por microvellosidades. Tienen el aspecto de células redondas que sobresalen un poco de superficie alveolar. Son parte integral de la membrana dado que están conectadas a los neumocitos vecinos del tipo I. su signo más característico es su contenido de corpúsculos laminares, que son gránulos de material electrónico denso, rico en fosfolípidos y rodeados por una membrana. El neumocito expulsa el contenido de los cuerpos laminares por exocitosis: el producto se dispersa por la superficie de la capa de líquido tisular, que cubre el epitelio alveolar. Facilita la distribución del aire inspirado y la separación de las paredes interalveolares evitando que se adhieran, siendo su principal función la reducción de tensión superficial de las células que

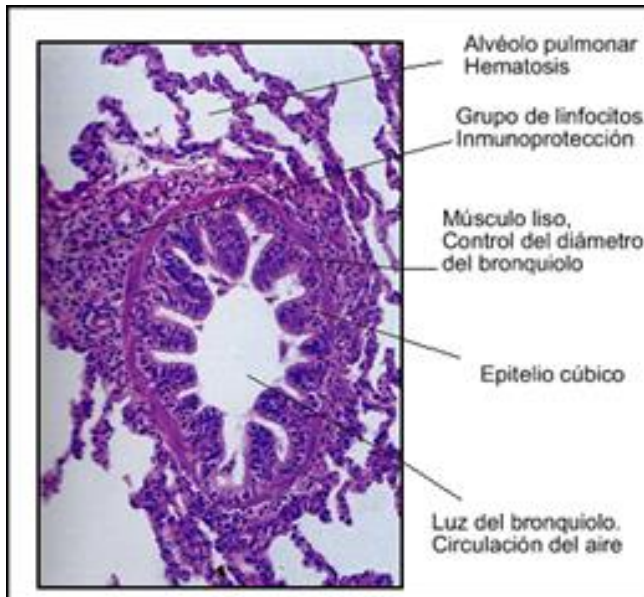


Fig.21. Corte histológico de bronquiolo. 50

células de revestimiento, están próximas a las hemáties y su endotelio es de tipo continuo no fenestrado. 37, 21, 18,16.

tapizan los alvéolos así como la estabilidad alveolar. Este tipo de neumocitos son células de reserva ya que presentan hiperplasia compensadora cuando los neumocitos tipo I se lesionan.

Células endoteliales: tiene un núcleo menor y más alargado que el de las

### **3.3 MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO RESPIRATORIO.**

La principal función de éste sistema es transportar el O<sub>2</sub>, hasta la región de intercambio de gases del pulmón, donde el oxígeno puede difundir hasta y a través de las paredes de los alvéolos para oxigenar la sangre que circula por los capilares alveolares.

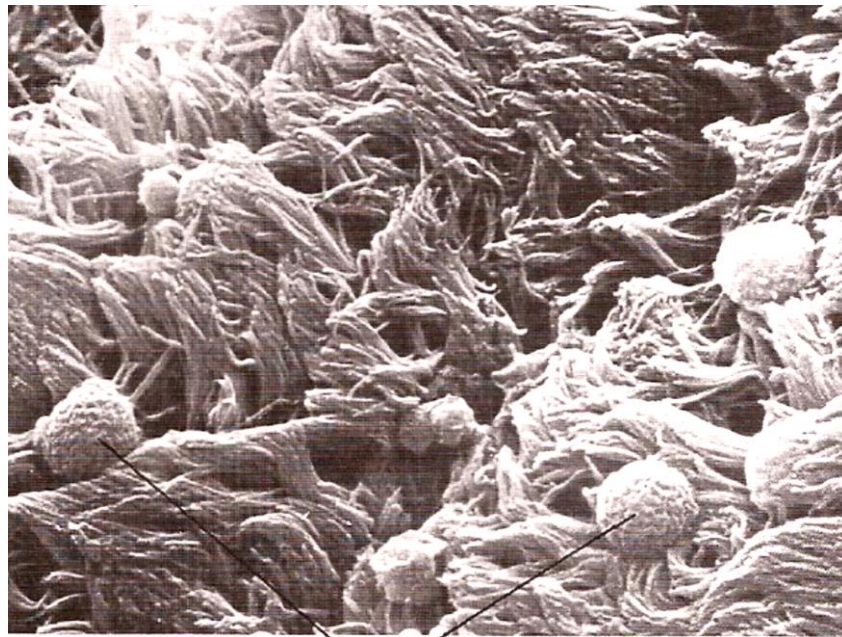
El aparato respiratorio también se encarga de:

- Eliminar un volumen equivalente de dióxido de carbono, que entra en los pulmones desde los capilares alveolares.
- Mantener la temperatura corporal y la saturación de vapor de agua en el interior de las vías aéreas pulmonares ( manteniendo la vialidad y las capacidades funcionales de las células y los líquidos de la superficie)
- Mantener la esterilidad para prevenir las infecciones y sus consecuencias adversas.
- Eliminar el exceso de líquidos y productos de desecho de la superficie, como partículas inhaladas y células fagocíticas y epiteliales.

Debiendo cumplir dichas exigencias orgánicas, de forma continua durante toda la vida y hacerlo de manera eficaz en términos de rendimiento y función para una adecuada calidad de vida. <sup>6</sup>

El aparato respiratorio puede verse afectado por agresiones graves como altas concentraciones de humo de tabaco, polvos, microorganismos patógenos, gases, irritantes, alérgenos.

Posee mecanismos altamente especializados que comprenden factores mecánicos, reflejos y elementos humorales y celulares.



Macrófagos alveolares

Fig. 22. Macrófagos alveolares <sup>37</sup>

La nariz es el punto primario por el cual entra el aire inspirado, por lo que el epitelio de la mucosa que reviste las vías nasofaríngeas está expuesto a la máxima concentración de alérgenos inhalados, sustancias tóxicas y partículas. La filtración aerodinámica y el transporte mucociliar representan importantes mecanismos de barrera.

El estornudo, la tos y la broncoconstricción son los principales reflejos. Entre los factores humorales inespecíficos se destaca a la lisozima, fibronectina, antiproteasas, factores de complemento y al surfactante alveolar.

Además del epitelio cilíndrico ciliado pseudoestratificado, entre los elementos de importancia son los macrófagos alveolares, que son grandes células, distintas de los neumocitos tipo II, que sobresalen de las paredes intralveolares, unidas con laxitud al epitelio superficial. Estas células fagocitan material particulado, como polvo y bacterias, conservando un ambiente estéril en los pulmones.

Otras células que intervienen en la defensa del sistema son los polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos, monocitos y linfocitos.

La respuesta inmune con su capacidad de especificidad, memoria y perfeccionamiento es el nivel más especializado de defensa. En la vertiente humoral destaca la IgA que cumple funciones de neutralización y bloqueo. Finalmente, los linfocitos T ejercen la inmunidad celular mediante citotoxicidad y liberación de linfoquinas activando células accesorias.

Todos los mecanismos descritos deben actuar en forma coordinada y regulada para lograr su objetivo y evitar el daño tisular y la infección.<sup>6, 7, 18</sup>

#### 4. ULTRAESTRUCTURA CILIAR Y FLAGELAR.

##### CILIOS. (*Cillium*=pestaña)

Los cilios constituidos por una estructura altamente compleja y ordenada, son proyecciones piliformes de cada célula epitelial hacia el líquido extracelular. Se unen a cada célula mediante el gránulo basal a partir de tripletes de microtúbulos, bajo éstos existe gran cantidad de mitocondrias; presentándose por cada célula epitelial aproximadamente de 200 a 250 cilios; Existen dos tipos de células ciliares; los cilios sensoriales y motores. (Fig. 23,24)

Los cilios sensoriales o primarios no tiene función motora, estas son netamente sensores de información, localizadas en los órganos de la visión, oído interno, epitelio olfatorio y se han encontrado en células epiteliales tubulares renales. <sup>1,5.</sup>

La principal función motociliar es propulsar una partícula a través de un fluido, o mover un líquido sobre una superficie celular. Siendo un mecanismo de defensa innato, encargado de remover el moco y otras partículas extrañas que se lleguen a inspirar. Localizados en las células epiteliales del tracto respiratorio superior principalmente, incluyendo los senos paranasales, bronquios, oído medio, células ependimales del sistema nervioso central, conductos eferentes, oviducto y espermatozoides aunque en este caso presentan flagelos.

Las células cilíndricas ciliadas podemos encontrarlas extendiéndose hasta las estructuras del árbol bronquial, así como células caliciformes y glándulas submucosas, para evitar que quede ocluido por moco, que el tejido respiratorio se sature de agua, constituyendo un sistema interno de drenaje.<sup>35, 17,12</sup>

Durante el desarrollo embrionario específicamente en la gastrulación, células del nodo ventral contienen cilios embrionarios, siendo un único cilio por célula. Este cilio móvil especializado tiene nueve dobletes periféricos y brazos de dineína, careciendo del par central (9 + 0). Tiene movimientos rotacionales de tal modo que facilitan el desarrollo de la organización y lateralidad de los órganos principales del cuerpo. <sup>2</sup>

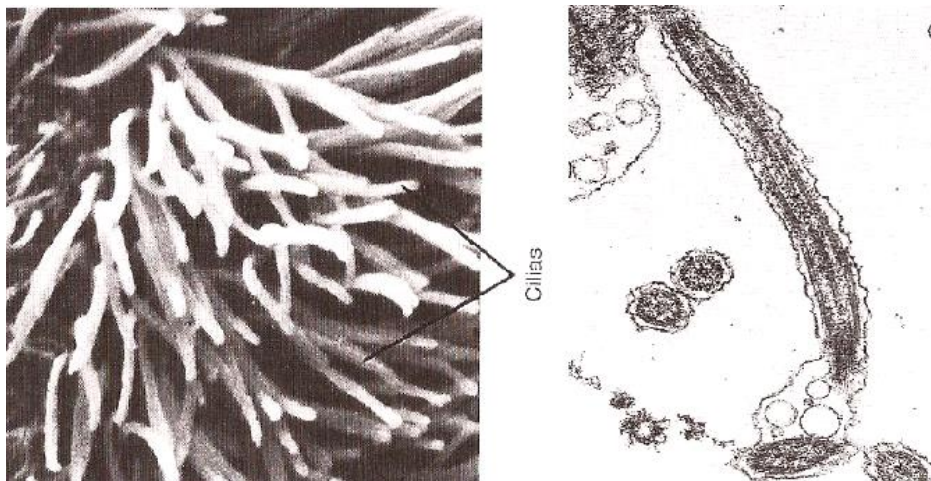


Fig. 23. Izquierda. Fotografía con microscopio de barrido de la superficie epitelial luminal de la tráquea, donde se observan los cilios. Derecha. Imagen de epitelio traqueal captadas con microscopio electrónico, se observa un corte longitudinal y varios cortes transversales de los cilios.<sup>37</sup>

Los cilios están bañados de líquido periciliar y en él oscilan de manera típica con ritmo de 10 a 15 Hertz. En la zona más alta de la capa periciliar y en los cilios en movimiento la capa de moco que es una mezcla compleja de proteínas y polisacáridos secretados por células, glándulas o ambas, desplazando el moco junto con partículas atrapadas, posibles microorganismos infecciosos denominando a estos movimientos ciliares la escalera mucociliar. Logrando desplazar partículas y eliminándola con una velocidad mínima de 16mm/ min. <sup>36,16.</sup>

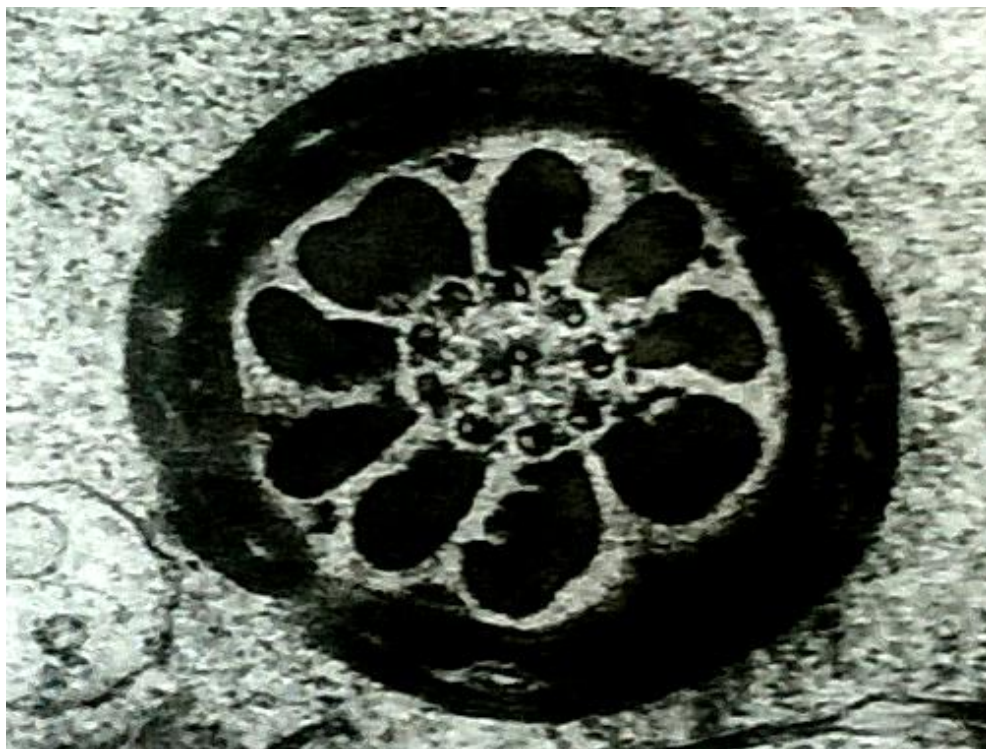


Fig.24. Fotomicrografía de la estructura ciliar, se observan los dobletes periféricos y doblete central.<sup>45</sup>

Los cilios de las células cilíndricas ciliadas no llegan a la capa mucosa, su movimiento se restringe a la capa de líquido seroso, a medida que se mueven los cilios dentro del líquido se arrastra el moco (hidroplaneado) en la interfaz de los dos líquidos, desplazándose así el material moviéndose en forma coordinada en una frecuencia de 1000 a 1500 ciclos por minuto siendo capaz de expulsar las partículas y el moco por medio de la expectoración o la deglución.<sup>36, 16.</sup>

En el organismo humano, hay al menos, 9 categorías de cilios u organelas derivadas con distintas características y funciones biológicas, aunque casi todas las células, en algún momento de su evolución, tienen estructuras ciliares que intervienen en la división celular. (Tabla 1)



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

DY: dineína.

Tabla 1. Cilios y organelas derivadas de cilios.<sup>10</sup>

## 4.1 AXONEMA

La célula ciliada normal está compuesta por unas 250 proteínas organizadas en torno a un axonema.

El axonema o cuerpo ciliar se constituye de 20 microtúbulos rodeado por membrana plasmática. Los microtúbulos están dispuestos de tal manera que un par central queda rodeado por nueve complejos de 2 microtúbulos fusionados (dobletes) estructura llamada (9+2). Cada cilio permanece unido a un cuerpo basal, justo debajo de la membrana plasmática, participado en el ensamblado inicial de los cilios y flagelos. (Fig.25,27)

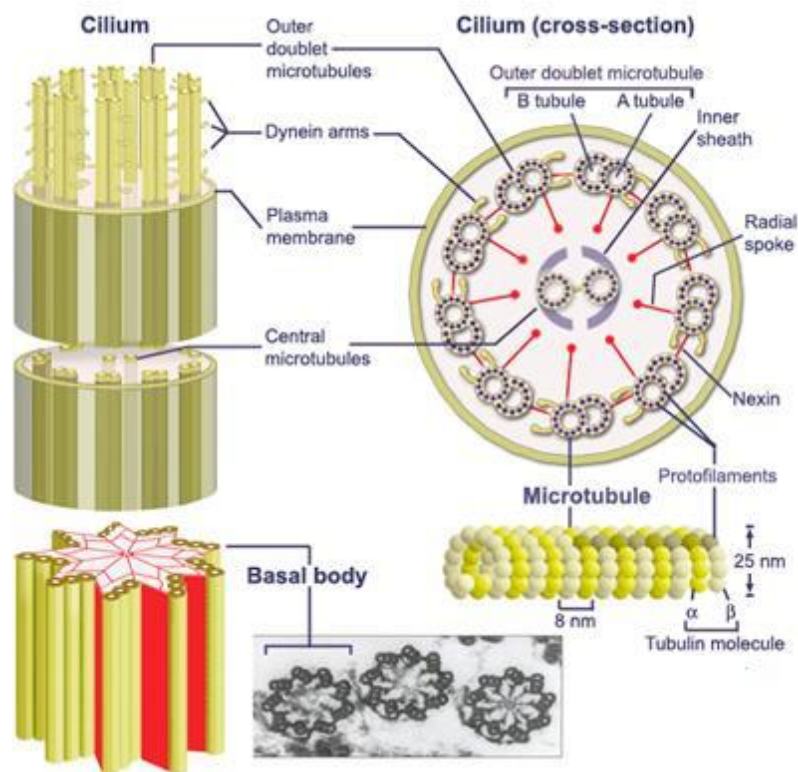


Fig. 25. Estructura esquematizada de los cilios <sup>51</sup>

El batido ciliar se origina cuando la adenosinatrifosfatasa (ATPasa) actúa sobre las cadenas pesadas de dineína, generándose un desplazamiento longitudinal del microtúbulo que produce la ola ciliar o escalera ciliar. Su regulación es muy compleja y no del todo comprendida pero se ha

relacionado con otros mecanismos reguladores como el calcio intracelular, la adenosina monofosfato ciclasa y el óxido nítrico. 5, 2, 56,59.

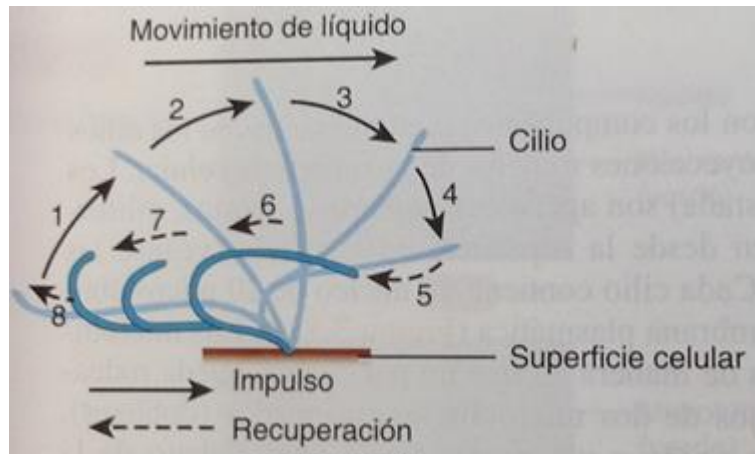


Fig. 26. Movimiento ciliar. 38.

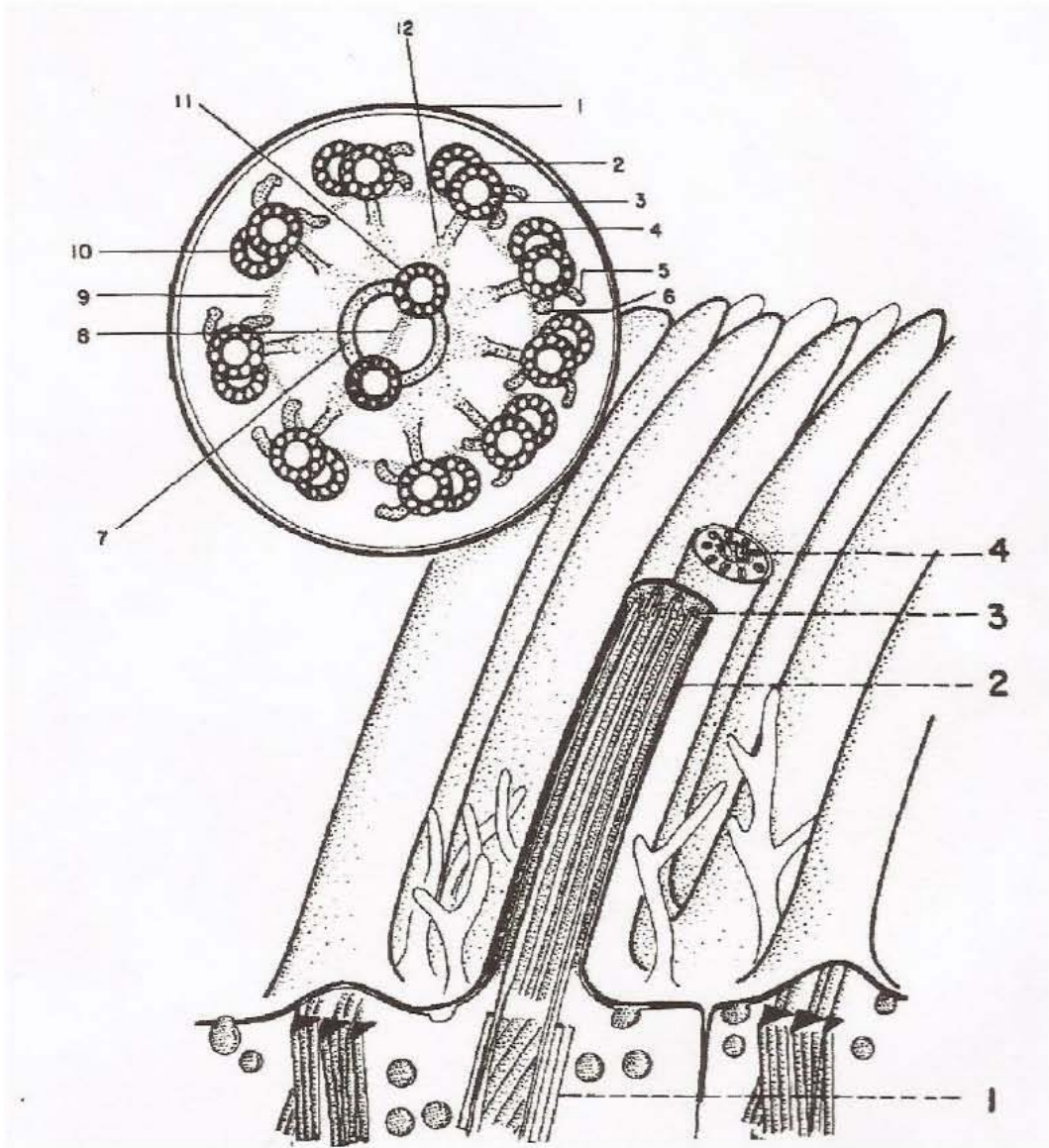
Cada microtúbulo está construido a partir de heterodímeros de Alpha (A) tubulina que constan de 13 protofilamentos o unidades de tubulina y Beta (B) tubulina con solo 11 protofilamentos. Cada par de microtúbulos periférico posee un tubo A y uno B: el par central consta de dos microtúbulos Beta este par está orientado paralelamente a los pares de cilios adyacentes, siendo esto importante en la producción de un batido ciliar coordinado.

Otras proteínas estructurales son las llamadas proteínas asociadas a los microtúbulos, entre ellas de las más representativas, la nexina, la dineína y la espícula radial, siendo la dineína la más extensamente estudiada.

La dineína tiene una importante función tanto estructural como funcional. Es una proteína de la familia ATPasa, teniendo el rol de producir el deslizamiento de los microtúbulos entre sí en cilios y flagelos.<sup>4, 31,44</sup>

Se clasifica en brazos internos y externos. Los externos tienen relación con la frecuencia del batido mientras que los internos con la forma del batido. La nexina une los pares periféricos entre sí, mientras que las espículas radiales los unen con el par central.

Cada una de estas estructuras tiene una función en la generación de la escalera ciliar. Así los brazos externos de dineína generan la fuerza para deslizar el microtúbulo periférico, los internos ayudan a que el axonema se doble, los puentes de nexina y brazos radiales mantienen la estructura del cilio durante el batido y el par central permite que el movimiento del batido sea en un mismo plano. 2, 4, 5, 6



1. Cuerpo basal (centríolo)
2. Envoltura del cilio (membrana celular)
3. Dupleta de microtúbulos periféricos
4. Dupleta central

Arriba a la izquierda, esquema de un corte transversal de un cilio

- |                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| 1. Envoltura                | 7. Vaina central    |
| 2. Dupleta periférica       | 8. Puente central   |
| 3. Subunidad A              | 9. Puente de nexina |
| 4. Subunidad B              | 10. Protofilamentos |
| 5. Brazo externo de dineína | 11. Dupleta central |
| 6. Brazo interno de dineína | 12. Puente radial   |

Fig. 27. Estructura axonema. 4.

## 4.2 FLAGELOS.

(De *flagellum* = látigo)

Se constituye de una estructura similar a la de los cilios pero suelen ser mucho más largos. Su longitud va de 55 a 300 micrómetros siendo el cilio más corto con una longitud de solo 5  $\mu\text{m}$ .

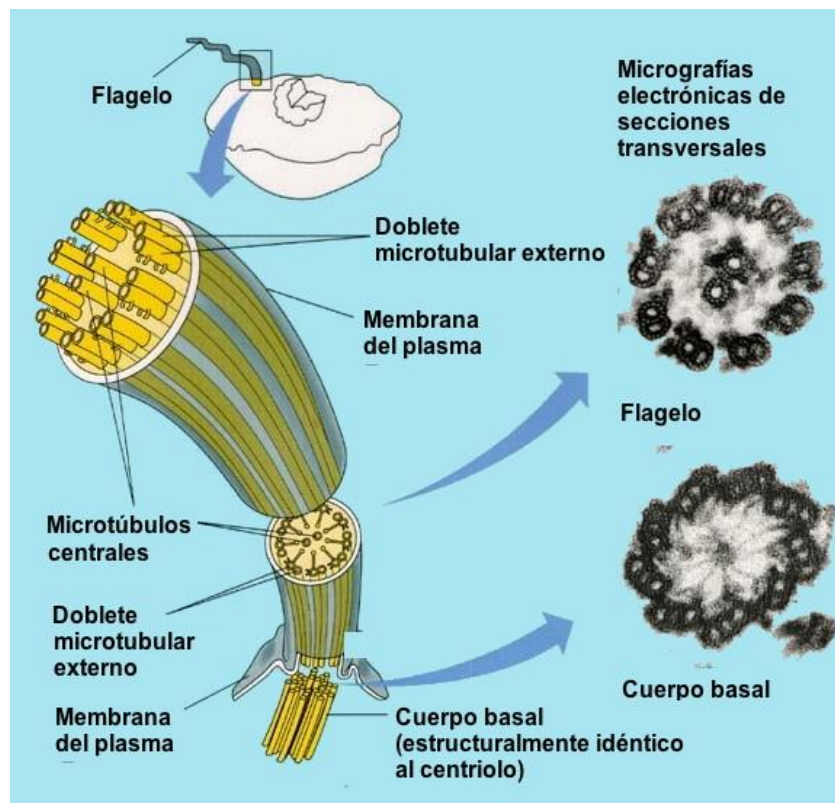


Fig. 28. Esquema de la ultraestructura flagelar. 52

La región caudal del espermatozoide es móvil. Consiste en un largo flagelo que posee esencialmente la misma estructura interna a la del cilio, tiene un axonema central que se origina a partir de un cuerpo basal situado justo detrás del núcleo. (Fig. 30)

El axonema está formado por dos microtúbulos centrales rodeados de nueve pares de microtúbulos separados uniformemente. La flexión activa de la cola causa el deslizamiento de pares adyacentes de microtúbulos entre sí. Este movimiento depende de la hidrólisis del ATP generado por la mitocondria de la primera parte de la cola y por las proteínas conformadoras de la estructura flagelar.<sup>8, 4, 5, 14</sup> (Fig. 28,29)

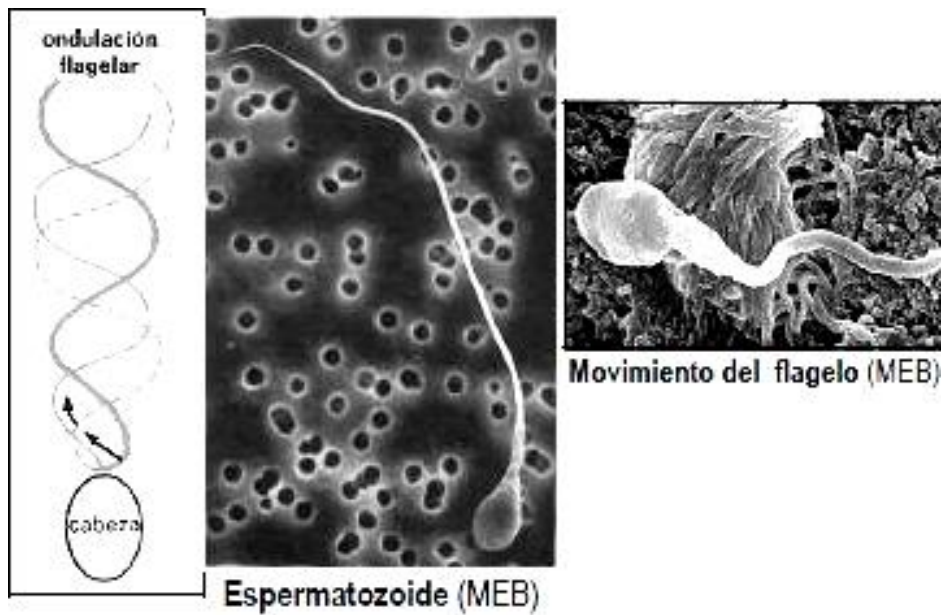


Fig. 29. Microfotografías electrónicas de barrido de espermatozoide y esquematización del movimiento flagelar. 53

Los flagelos son los encargados de mover una célula entera, propulsándola hacia su encuentro con el ovocito en el oviducto.

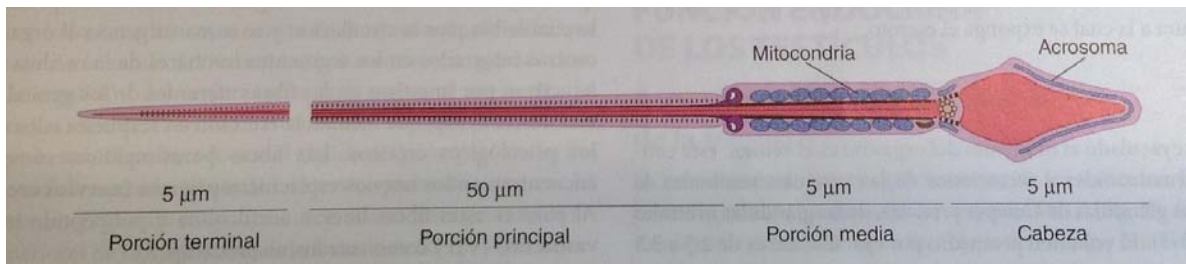


Fig. 30. Corte longitudinal de espermatozoide humano, se observa las estructuras principales: acrosoma, mitocondria y flagelo. 50

### 4.3 ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES.

La microscopía electrónica ha permitido determinar y observar la variedad en las anomalías de la estructura ciliar. Las alteraciones microtubulares no son específicas de la disquinesia ciliar primaria, pues se presentan también en otras condiciones patológicas del sistema respiratorio.

Las anomalías más comúnmente encontradas son:

- Cambios morfológicos que afectan a toda la estructura ciliar
  - a) Fusión de cilios adyacentes que dan lugar a cilios compuestos.
  - b) Exceso del citoplasma dentro del cilio.
    - Ausencia total de cilios, también llamada aplasia ciliar.
    - Cambios morfológicos de los microtúbulos
      - a) Alteración del patrón (9 + 2), en la distribución de los microtúbulos, por desplazamiento de la posición normal, ya sea de una dupleta periférica o del par central.
      - b) Orientación completamente al azar de los microtúbulos.
      - c) Alteración en el número de pares de microtúbulos, ya sea por carencia o exceso de dupletas, o presencia de microtúbulos supernumerarios aislados
      - d) Ausencia de axonema.
        - Falta de los principales puentes proteicos del axonema.
          - a) Ausencia de brazos de dineína.
          - b) Ausencia de puentes radiales.
          - c) Ausencia de puentes de nexina.

Los primeros estudios de la estructura ciliar en pacientes con síndrome de cilios inmóviles, hacen énfasis en la carencia de brazos de dineína como la principal característica anormal. Posteriormente se consideró que el síndrome es el producto de diversas alteraciones estructurales de los cilios, pero con manifestaciones clínicas idénticas.<sup>4, 13, 15, 23,24</sup>



Investigaciones recientes tienden a demostrar que solo la ausencia de ganchos o brazos de dineína se puede considerar como factor determinante y genéticamente consolidado dentro de las diferentes alteraciones estructurales propuestas para el síndrome de disquinesia ciliar. Los cilios con exceso de citoplasma y cilios compuestos se describen con alguna frecuencia en pacientes con diferentes enfermedades del tracto respiratorio.

La ausencia de cilios se ha informado en muy pocas ocasiones y en conjunto con los casos anteriores se consideran como características secundarias adquiridas por diversos factores reversibles.

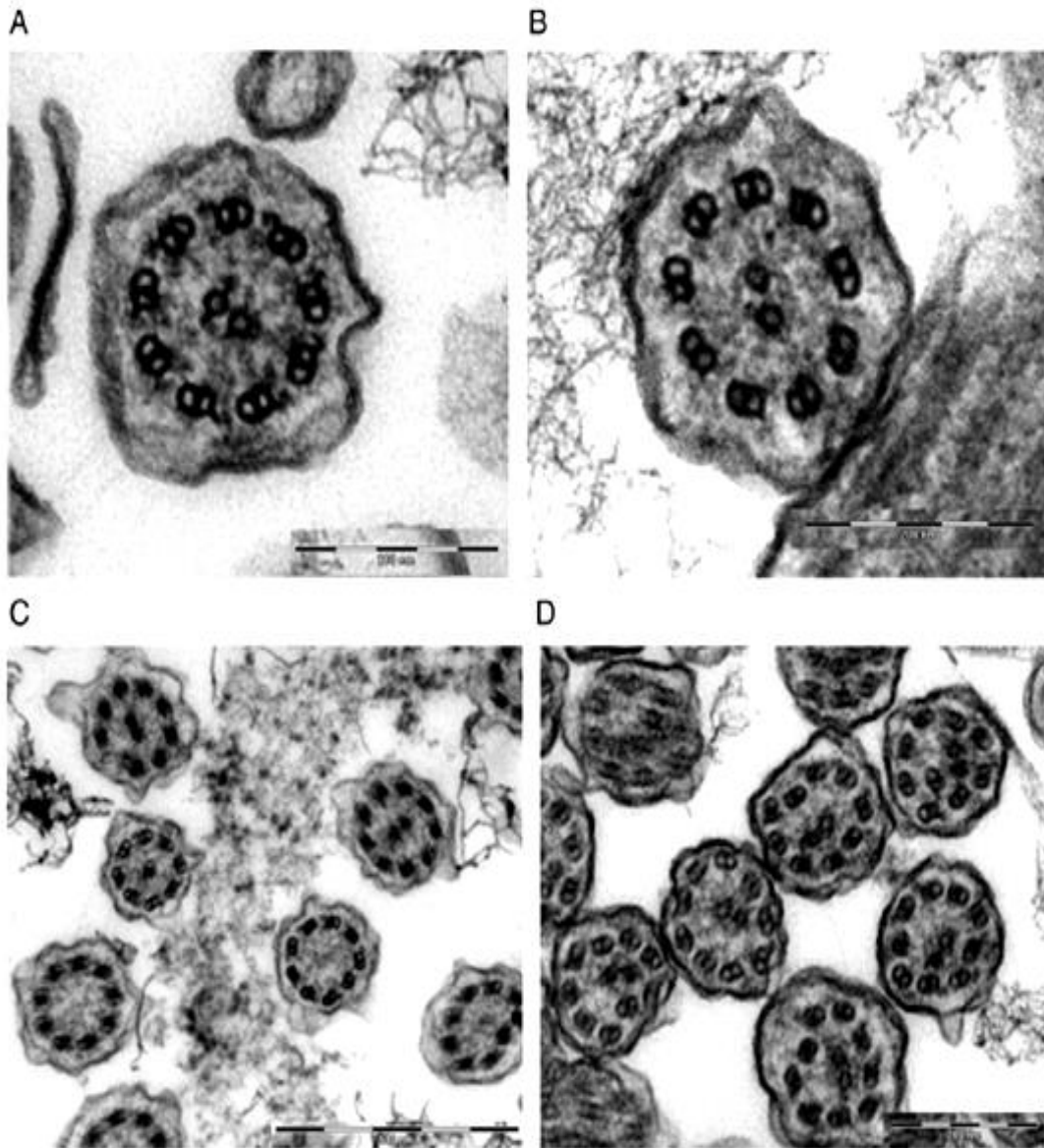


Fig. 31. A. Fotografía microscópica. Micrografía electrónica de epitelio respiratorio de individuo sano. B. Defectos en brazos externos e internos de dineína. C. Se observa trasposición de pares centrales y ausencia de estos. D. Se observa la desorganización microtubular.9

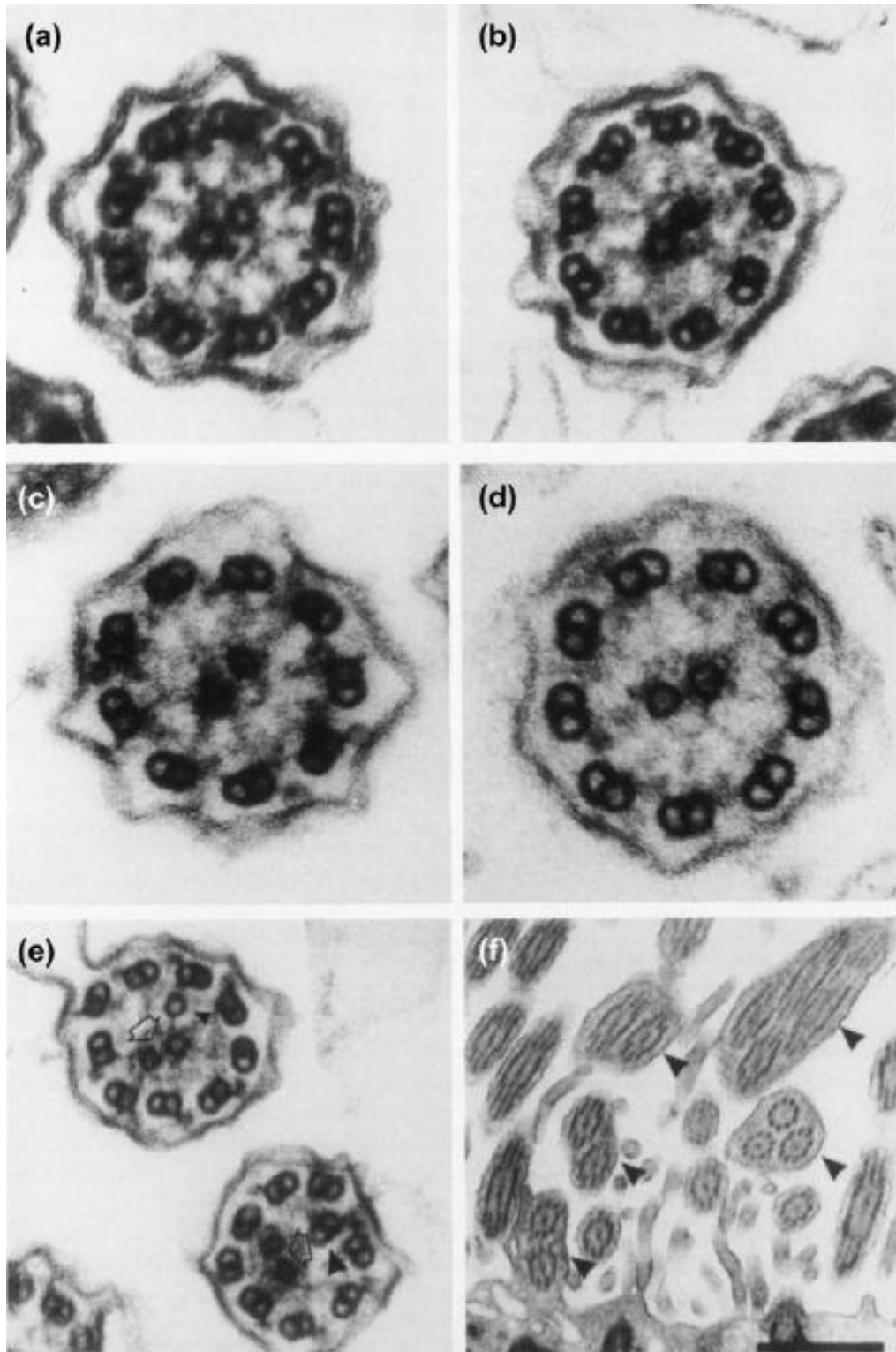


Fig. 32 Fotografías con microscopio electrónico que muestran diversas alteraciones en la ultraestructura ciliar. (a) Estructura ciliar normal. (b) Ausencia de brazos internos de dineína. (c) Ausencia de brazos externos de dineína. (d) Ausencia de brazos internos y externos de dineína. (e) Múltiples microtúbulos centrales. (f) Cambios secundarios de la estructura. 43

## 5. ASPECTOS GENÉTICOS DEL SÍNDROME DE DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA.

La disquinesia ciliar primaria es una alteración genética con un patrón hereditario autosómico recesivo, altamente heterogéneo con mutaciones comúnmente bialélicas.

La variabilidad genética se debe principalmente a la diversidad de las proteínas constituyentes de la compleja estructura del axonema ciliar, siendo alrededor de 250 proteínas descritas hoy en día. Lo que implica gran cantidad de genes candidatos para determinar esta alteración genética.<sup>54</sup>

Actualmente se han puntualizado una variedad de alrededor de 27 genes afectados; destacando tres principales, los cuales son los más comunes entre los pacientes con DCP:

DNAH5

DNAI1

DNAH11

Se ha analizado la estructura y principales mutaciones que afectan los brazos externos de dineína, al ser esta la principal estructura afectada en DCP, permitiendo determinar la expresión y ubicación según el tipo de mutación.<sup>39, 34</sup>

Se han descrito casos de una variante ligada al cromosoma X de carácter dominante; relacionado con la retinitis pigmentosa, causada por alteraciones del RPGR (gen regulador de la guanina trifosfatasa de la retinitis pigmentosa).<sup>55</sup>

Los brazos de dineína son multiproteínas complejas que actúan como motores moleculares. En el estudio de su estructura se determina que cada brazo externo se compone de 3 cadenas pesadas (alfa, beta y gamma) 2 cadenas intermedias y cadenas ligeras.

Se han identificado los genes que codifican las cadenas pesadas e intermedias de los brazos externos. <sup>56</sup>

A continuación se describen los genes cuyas mutaciones han sido identificadas en un porcentaje significativo de casos de DCP.

#### DNAH5

El gen DNAH5 se localiza en el cromosoma 5 y comprende 79 exones. Codifica una cadena pesada del BE de la dineína. La mutación de este gen produce alteraciones del Brazo Externo, asociadas o no a situs inversus.

#### DNAI1.

Este gen se localiza en el cromosoma 9, comprende 20 exones. Corresponde a una cadena intermedia del brazo externo de la dineína. Se ha observado que la mutación del gen DNAI1 también afecta la expresión de la proteína DNAH5, pero sólo en la zona distal de los cilios. De esta manera los cilios pueden tener una ausencia total de la proteína DNAH5 (al haber mutación de ese gen) o ausencia parcial de la proteína DNAH5, ausentándose en los brazos externos distales del cilio, lo cual ocurre cuando hay una mutación del gen DNAI1.<sup>63, 62,39</sup>

#### DNAH11

Se ubica en el cromosoma 7 y comprende de 82 exones. Codifica una cadena pesada del brazo externo de la dineína. La mutación de este gen se ha identificado en pacientes con clínica compatible, batido ciliar alterado.

Dentro de las múltiples mutaciones que pueden afectar al gen DNAH5, el 47% de éstas se encuentran concentradas en 5 axones<sup>10</sup>. De la misma manera, la gran mayoría de las mutaciones que afectan al gen DNAI1 se concentran en 4 exones.

Es así como si sólo se hiciera análisis en los 9 exones con mayor probabilidad de mutación (5 exones del DNAH5 y 4 exones de DNAI1), se podrían identificar al 24% de los pacientes con DCP.<sup>7, 27,30</sup>

Lo anterior abre la posibilidad de realizar test genéticos en donde con el análisis de un número de exones limitados se puedan identificar un porcentaje importante de los pacientes con DCP, haciendo este examen más sencillo y de menor costo, en comparación a la necesidad de realizar un análisis genético completo. 57. 58,

Human Gene	Chromosomal location	Axonemal Component	Ultra-structure defect	OMIM #
<i>DNAH5</i>	5p15.2	ODA dynein HC	ODA defect	608644, 603335
<i>DNAI1</i>	9p21-p13	ODA dynein IC	ODA defect	244400, 604366
<i>DNAI2</i>	17q25	ODA dynein IC	ODA defect	612444, 605483
<i>DNAL1</i>	14q24.3	ODA dynein LC	ODA defect	610062, 614017
<i>TXNDC3 (NME8)</i>	7p14-p13	ODA dynein IC/LC	Partial ODA defect (66% cilia defective)	610852, 607421
<i>CCDC114</i>	19q13.32	ODA DC	ODA defect	615067, 615038
<i>ARMC4</i>	10p12.1-p11.23	ODA transport component	ODA defect	615451, 615408
<i>DNAAF1 (LRRC50)</i>	16q24.1	Cytoplasmic DA preassembly factor	ODA + IDA defect	613190, 613193
<i>DNAAF2 (KTU)</i>	14q21.3	Cytoplasmic DA preassembly factor	ODA + IDA defect	612518, 612517
<i>DNAAF3 (C19ORF51)</i>	19q13.42	Cytoplasmic DA preassembly factor	ODA + IDA defect	606763, 614566
<i>CCDC103</i>	17q21.31	Cytoplasmic DA attachment factor	ODA + IDA defect	614679, 614677
<i>C21orf59</i>	21q22.1	Cytoplasmic DA assembly or adaptor for transport	ODA + IDA defect	615500, 615494
<i>DYX1C1</i>	15q21.3	Cytoplasmic DA preassembly factor	ODA + IDA defect	615482, 608706, 607070
<i>LRRC6</i>	8q24	Cytoplasmic DA preassembly or transport	ODA + IDA defect	614935, 614930
<i>HEATR2</i>	7p22.3	Cytoplasmic DA preassembly or transport	ODA + IDA defect	614864, 614874
<i>SPAG1</i>	8q22	Cytoplasmic DA preassembly or transport	ODA + IDA defect	615505, 603395
<i>ZMYND10</i>	3p21.31	Cytoplasmic DA assembly	ODA + IDA defect	615444, 607070
<i>CCDC39</i>	3q26.33	N-DRC	IDA defect + microtubular disorganization	613807, 613798
<i>CCDC40</i>	17q25.3	N-DRC	IDA defect + microtubular disorganization	613808, 613799
<i>CCDC65 (DRC2)</i>	12q13.12	N-DRC	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	615504, 611088
<i>CCDC164 (DRC1)</i>	2p23.3	N-DRC	Nexin (N-DRC) link missing; axonemal disorganization in small proportion of cilia	615294, 615288
<i>RSPH1</i>	21q22.3	RS component	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	609314, 615481
<i>RSPH4A</i>	6q22.1	RS component	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	612649, 612647
<i>RSPH9</i>	6p21.1	RS component	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	612650, 612648
<i>HYDIN</i>	16q22.2	CA component	Normal, very occasionally CA defects	608647, 610812
<i>DNAH11</i>	7p21	ODA dynein HC	Normal	611884, 603339
<i>DNAH8****</i>	6p21.1	ODA dynein HC	Not available	603337
<i>RPGR**</i>	Xp21.1	na	Mixed	312610
<i>OFD1***</i>	Xq22	na	Not available	311200

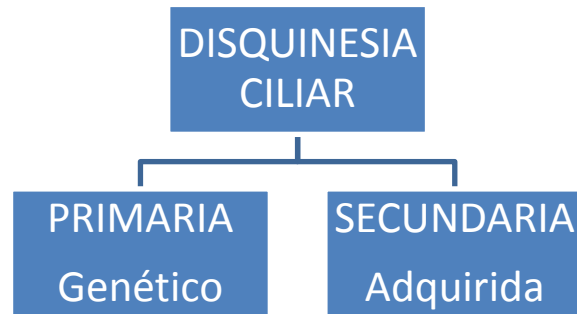
DA: Dynein arm; ODA: outer dynein arm; IC: intermediate chain; HC: heavy chain; LC: light chain; RS: radial spokes; IDA: inner dynein arm; CA: central apparatus; N-DRC: nexin-dynein regulatory complex; DC: docking complex.

Tabla. 2. Se presenta tabla de última actualización con los genes ligados a Disquinesia ciliar primaria, con su locus cromosómico, componente axonemal, el defecto ultraestructural y las proteínas wnt's.6

## 6. CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

### 6.1 CLASIFICACIÓN

El síndrome de disquinesia ciliar se puede clasificar según su origen en:



#### PRIMARIA:

Es una enfermedad congénita con un carácter genético autosómico recesivo el cual presenta una heterogeneidad marcada, con defectos estructurales de los cilios que repercuten en su función. Genera un déficit en el aclaramiento mucociliar de las secreciones respiratorias, manifestándose con frecuentes infecciones crónicas en las vías aéreas superiores e inferiores.<sup>33, 32,39.</sup>

#### SECUNDARIA.

La disquinesia ciliar secundaria es una enfermedad pulmonar asociada a defectos en las células ciliadas pulmonares, es adquirida y causada por lesiones en el pulmón tales como infecciones respiratorias recurrentes, aproximadamente el 10% de los pacientes con disquinesia secundaria pueden presentar ausencia de brazos de dineína como consecuencia de infecciones e inflamaciones de la mucosa respiratoria, así como del contacto crónico con micoplasma e irritantes, contaminación ambiental y tabaquismo; la nicotina contenida en los cigarrillos es la encargada de paralizar el movimiento ciliar.<sup>10,45,13.</sup>(Fig. 33)



Muchos autores consideran a las enfermedades ciliares secundarias como reversibles, estudios recientes realizados en cultivos celulares, señalan que en condiciones favorables las células epiteliales de pacientes con alteraciones secundarias emiten cilias normales, que baten activamente, se ha señalado que las alteraciones adquiridas remiten con antibioticoterapia y adecuado monitoreo multidisciplinario.<sup>59,60</sup>

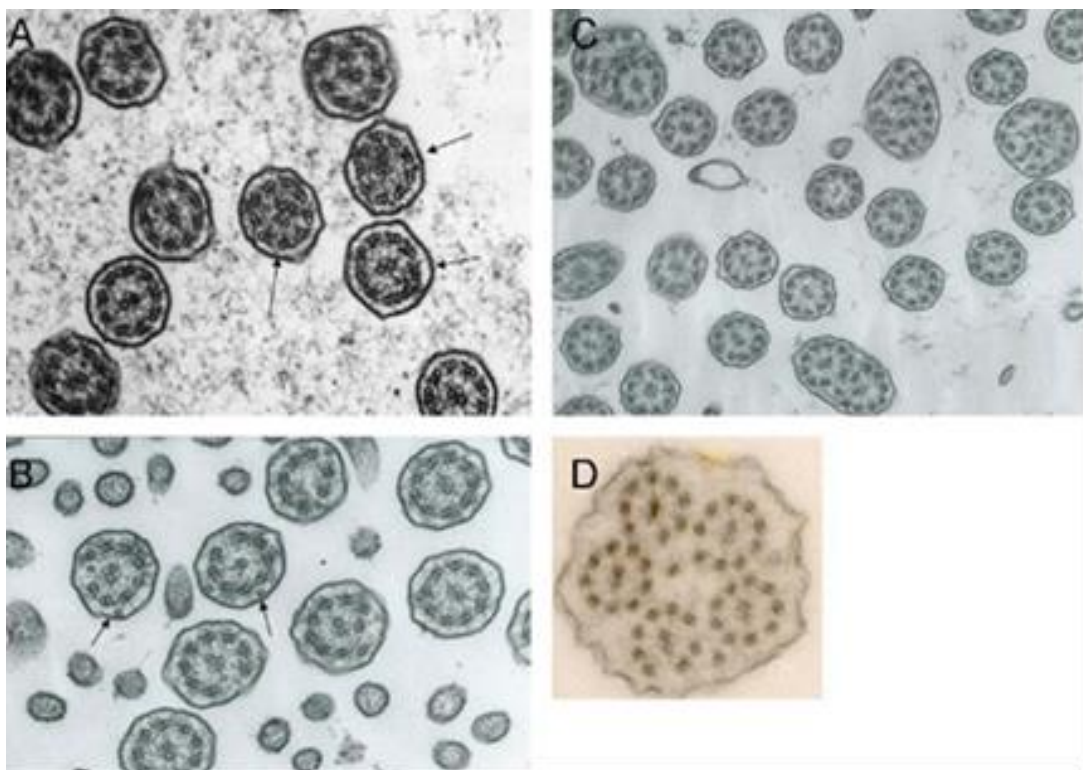


Fig. 33. Microfotografías de alteraciones ciliares secundarias o adquiridas. A túbulos periféricos supernumerarios (flechas). B túbulos centrales supernumerarios (flechas). C y D complejos ciliares: varios axonemas rodeados por una membrana celular.<sup>10</sup>

## 6.2 EPIDEMIOLOGÍA.

La disquinesia ciliar es una enfermedad que afecta a ambos géneros por igual. Tiene una incidencia aproximada de 1 caso por cada 15,000 a 20,000 nacimientos, de los cuales aproximadamente el 50% presentan la triada del síndrome de Kartagener (situs inversus, bronquiectasias, enfermedad infecciosas recurrentes). Sin embargo trabajos recientes que basan el diagnóstico en estudios ultraestructurales ciliares calculan una cifra mayor de la estimada previamente, situándola en 1 caso por cada 10,000 nacidos vivos. Según Kroon et al. , la incidencia de disquinesia ciliar en la raza caucásica oscila en torno a 1 caso por cada 12,500 habitantes. <sup>1, 14, 9, 8,46</sup>

Actualmente se cree que su prevalencia está subestimada y existe un alto número de pacientes no diagnosticados, esto se debe a que si bien los síntomas de la enfermedad se presentan durante el periodo prenatal, existe variación en la forma y edad de manifestación de la enfermedad; por lo que su diagnóstico se ve postergado. <sup>68, 62, 63,13</sup>

El diagnóstico precoz de la disquinesia ciliar ha mostrado ser crucial para disminuir la morbilidad de estos pacientes y mejorar sustancialmente su calidad de vida.

Hoy en día no existen estudios científicos significativos relativos al esquema ideal de tratamiento de la enfermedad, específicamente ante la antibioticoterapia del microorganismo *Pseudomonas aeruginosa*; así como del uso benéfico de broncodilatadores, y antiinflamatorios corticoides

Los pacientes con DCP tienen un índice de supervivencia normal con una función pulmonar variable y es de gran importancia realizar el diagnóstico precoz para disminuir su morbilidad.<sup>10,</sup>

## 7. CUADRO CLÍNICO.

Las manifestaciones de la disfunción ciliar, son de evolución clínica crónica, se caracterizan por presentarse desde el nacimiento y de no tener un diagnóstico temprano progresará hasta llegar a un deterioro severo de la función pulmonar, lo que afectará la calidad de vida del paciente. Siendo un trastorno genéticamente heterogéneo, sus signos y síntomas presentan variabilidad.

### Fase prenatal.

Los signos y síntomas pueden aparecer en el periodo prenatal tales como: la localización anormal de los órganos (situs inversus), que puede ser detectado por medio de ultrasonido antes del nacimiento, presentándose aproximadamente en el 50% de los pacientes con disquinesia ciliar; rinorrea prenatal que se puede presentar desde los primeros días de vida, distres respiratorio, neumonía sin causa aparente e hidrocefalia. 5, 4, 3, 9.

### Infancia.

En niños es frecuente la tos productiva crónica con esputo maloliente, la que tiende a aumentar al transcurrir el día.

Presentan síndrome bronquial obstructivo recurrente o de difícil manejo, asociado a neumonías repetitivas y rinosinusitis crónica y otitis media crónica supurativa. Un síntoma persistente es la congestión nasal y sinusal que se exacerba en las mañanas. 26, 9

Es muy común la sensibilidad a las infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores; los cultivos bacterianos de las secreciones respiratorias comúnmente resultan positivos a:

*Haemophilus influenzae*

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

También puede presentarse asma con respuesta negativa a los tratamientos, bronquiectasias, y reflujo gastro-esofágico severo. El compromiso de cavidades paranasales se presenta como una parainusitis, y es frecuente la aplasia de senos frontales. Las bronquiectasias en estos pacientes son saculares o cilíndricas y afectan los lóbulos medios e inferiores y la llingula, aunque en niños no es muy común que puedan llegar a detectarse. 8,9, 2,39. (Fig. 34)

### Adolescencia y edad adulta.

Durante la adolescencia y la edad adulta persiste la sintomatología descrita y suelen aparecer una mayor incidencia de bronquiectasias. Es característica la ocupación parcial o total de todos los senos paranasales por tejido blando y secreciones, así como hipoplasia de senos paranasales en general y, sobretudo, aplasia de senos frontales. 10, 28, 34, 24

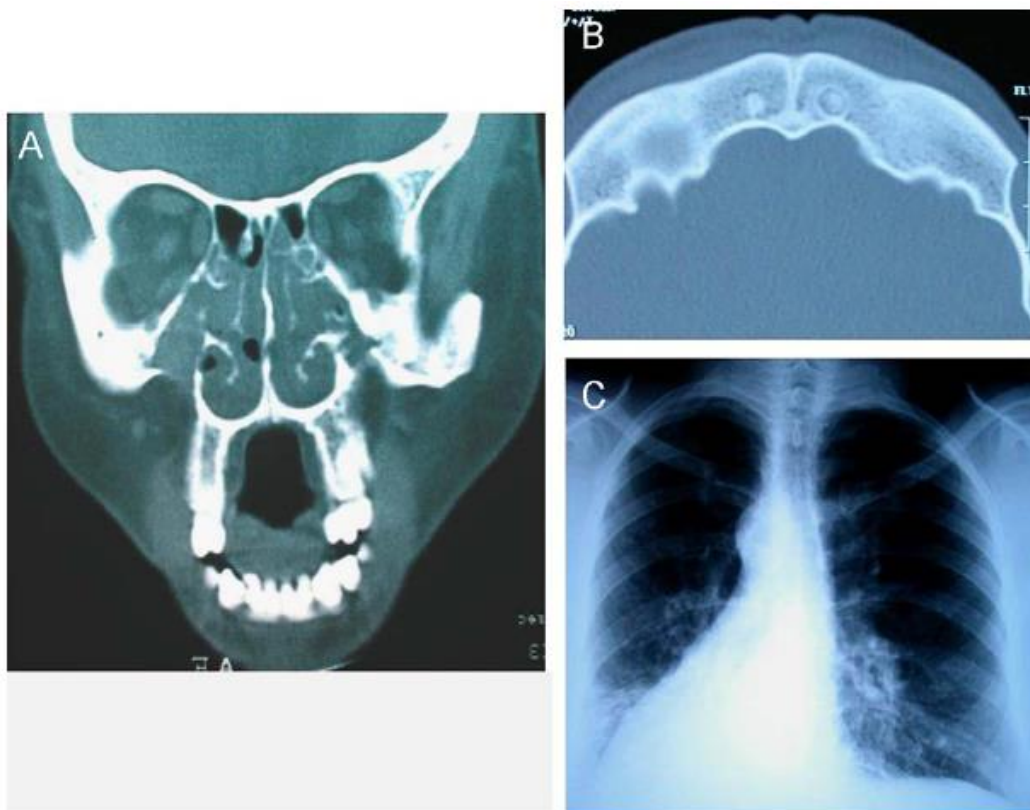


Fig.34. Hallazgos en la disquinesia ciliar primaria. A. hipoplasia de senos paranasales ocupados por tejido inflamatorio. B. aplasia de senos frontales. C. dextrocardia y bronquiectasias bilaterales. 10,

Las bronquiectasias en el adulto cuando se hacen constantes en todos los pacientes, generan una clínica y complicaciones características; a la auscultación suelen manifestarse crepitantes, ocasionalmente son sibilantes, pueden confundirse con asma. Las bronquiectasias cilíndricas y saculares suelen afectar a los lóbulos medio e inferiores y la llingula, a diferencia de la fibrosis quística que se ven afectados los lóbulos superiores.

En esta etapa suelen surgir síntomas como: cefaleas que puede estar relacionada con la reagudización de la sinusitis crónica y las otitis, halitosis, hemoptosis, mayor cantidad de esputo mucopurulento; los gérmenes que con mayor frecuencia producen infecciones en pacientes de edad adulta son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, mico bacterias no tuberculosas y *Pseudomona aeruginosa*, éste último con un difícil manejo terapéutico debido a su alta resistencia.<sup>2</sup>

En la radiografía de tórax se puede encontrar hiperinsuflación, engrosamiento peribronquial, atelectasias, bronquiectasias y múltiples nódulos centrolobulillares que representan bronquiolitis.

En la mujer y hombre de edad adulta se hacen patentes los problemas de fertilidad. La mayoría de los hombres tiene espermatozoides vivos pero inmóviles, otro factor que contribuye a la infertilidad masculina es la ausencia de actividad ciliar en los ductos eferentes testiculares, que dificulta la salida de los espermatozoides. La deficiente actividad de los cilios en el oviducto interfiere con el transporte del óvulo al útero, por lo que la fertilidad femenina se ve reducida en un 50% y el número de embarazos ectópicos es incrementado.

En casos de alteraciones de lateralidad de los órganos, es común desencadenar asplenia o colisplenia, riñones poliquísticos con afección

hepática, atresia de vías biliares, atresia esofágica o reflujo gastroesofágico intenso, y en los casos en que la disquinesia ciliar se asocia a la retinitis pigmentosa, existirá degeneración de la retina.

Siempre existirá la tendencia a la degeneración lentamente progresiva de la función pulmonar, debido a esto existe una alta posibilidad de llegar a requerir algún tratamiento quirúrgico.<sup>5, 9, 8, 4, 60,63</sup>

Manifestaciones de la discinesia ciliar primaria en los distintos órganos del cuerpo humano	
Órgano	Manifestación clínica
Pulmón	Distrés respiratorio neonatal Bronquitis recurrentes Bronquiectasias
Oído	Otitis media secretoria Otitis media crónica
Fosas y senos	Sinusitis crónica Hipoplasia de senos, ante todo frontales
Tracto genitourinario	Infertilidad masculina Mujer: fertilidad disminuída, embarazo ectópico
Lateralidad orgánica	<i>Situs inversus totalis</i> <i>Situs ambiguus</i> (heterotaxia)
Sistema nervioso central	Hidrocefalia (rara)

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

Tabla 3  
Manifestaciones específicas en órganos del cuerpo humano y síntomas y signos de sospecha de disquinesia ciliar primaria. <sup>10</sup>

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

## 8. DIAGNÓSTICO.

La edad promedio de diagnóstico en niños es de 5 años y 22 años en adultos. Siendo la edad de diagnóstico de gran importancia para evitar una evolución más acelerada de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente mediante las terapéuticas adecuadas.

Por lo que las instituciones públicas de salud, asociaciones, fundaciones y centros de investigación involucrados en el estudio y manejo del síndrome de disquinesia ciliar primaria, han propuesto y recomendado a los profesionales de la salud la ampliación de los conocimientos y avances de esta enfermedad, de tal modo que los médicos tengan los recursos para elevar su índice de sospecha del paciente con disquinesia ciliar primaria ante la presencia fenotípica de la enfermedad.

La prevalencia exacta de la disquinesia ciliar primaria (DCP) es difícil de determinar, debido a que hoy en día a pesar de los avances en los métodos de diagnóstico en centros especializados aún existe un gran número de pacientes no diagnosticado, aproximadamente un 30%

Se ha establecido un algoritmo de diagnóstico, de tal manera que es el mejor esquema para determinar el diagnóstico definitivo.

Historia clínica y obtención de datos clínicos fenotípicos de la enfermedad.

Pruebas iniciales de cribado:

- Test de sacarina
- Análisis de óxido nítrico (NO) nasal y exhalado.
- Test de aclaramiento mucociliar con radioaerosol.

A pesar de que las primeras dos pruebas no son altamente específicas se han propuesto pruebas complementarias como:

- Fluorescencia marcadora de anticuerpos
- Gold estándar: que incluye la prueba de función ultraestructural ciliar con microscopio electrónico y la prueba de frecuencia y patrón del batido ciliar. Siendo estas dos pruebas las determinantes para el diagnóstico.
- Análisis genético.

### **8.1.1. PRUEBA DE SACARINA.**

Valora el aclaramiento mucociliar y si da un resultado positivo requiere continuar con estudios complementarios.

Consiste en la colocación de una partícula de sacarina sódica, de 1 a 2 mm de diámetro, en la superficie del cornete nasal inferior, 1 cm por detrás de su cabeza para evitar el área de epitelio escamoso. (fig. 35). El paciente debe permanecer sentado con la cabeza ligeramente inclinada hacia adelante y respiración no forzada, sin estornudar, ni toser, y sin ingerir sustancias que pudieran enmascarar la prueba.

Se advierte que de aviso cuando note algún sabor especial, sin especificar cuál para evitar falsos positivos. La partícula de sacarina, mediante el movimiento ciliar, recorre toda la fosa nasal hasta llegar a la orofaringe, momento en el que se percibe con toda claridad un sabor dulce muy característico. Se anota entonces el tiempo transcurrido, en minutos (el minuto más próximo al tiempo marcado por el cronómetro), y se da por finalizada la prueba. Con un control de aproximadamente 60 min; si el sujeto no percibe ningún sabor, se coloca una partícula de sacarina sobre la lengua para comprobar que no presenta alteraciones del gusto.

Esta prueba requiere de gran colaboración del paciente, por lo que no es indicado en niños menores de 5 años. <sup>5</sup>





Fig. 35. Visión endoscópica de 0° de la aplicación de sacarina en la cabeza del cornete inferior.<sup>25</sup>

### **8.1.2. PRUEBA DE ÓXIDO NÍTRICO (NO) NASAL Y EXHALADO.**

Los niveles de óxido nítrico se encuentran disminuidos comúnmente en el síndrome de cilios inmóviles, las razones no han sido claramente determinadas. En otras enfermedades también puede encontrarse disminuidos tales como: fibrosis quística, sinusitis crónica y síndrome de Young.

La determinación de niveles altos de NO nasal puede descartar disquinesia ciliar primaria, aunque no es una prueba concluyente, si clínicamente existen datos sugestivos del síndrome, requiriendo exámenes complementarios.

Los niveles de NO de los pacientes con DCP son de 10 a 20% más bajos de lo normal.

Esta prueba se realiza colocando un catéter en la parte más profunda del cornete inferior; conectado a un aparato especial encargado del análisis del óxido nítrico.

## Valores de referencia del Óxido Nítrico <sup>70</sup>

Referencia sistémica	Rango de referencia
Adultos sanos	entre 5 y 20 ppb
Niños sanos (menores de 12 años):	entre 5 y 15 ppb
inflamación bronquial	20 ppb y superior
Criterio de riesgo de reagudización	49 ppb y superior
Criterio de pérdida de control	Aumento del 60% de valor respecto a la vista previa (con un valor predictivo positivo del 80%)

## Circunstancias que pueden modificar el valor del Óxido Nítrico

Pueden aumentar el resultado

(Se indica el % de incremento posible):

Infección vírica de las vías respiratorias	100%
Rinitis alérgica	50%
Dieta rica en nitratos	50%
Pruebas espirométricas	10%
Consumo de alcohol	20%
Fibrosis quística	60%
Actividad física	5-25%
Broncoconstricción	25%
Hipertensión	50%
Consumo de tabaco	60%
Disquinesia ciliar	45%

### **8.1.3. ACLARAMIENTO MUCOCILIAR CON RADIOAEROSOL.**

Consiste en la nebulización de coloide de albúmina marcado con tenecio 99-m y se realizan medidas posteriores a la nebulización hasta llegar a los 120 min, para realizar un cálculo del aclaramiento mucociliar. Es una prueba muy sensible, pero poco específica, por lo que se puede excluir la enfermedad más no confirmarla, de tal modo que si existe alta sospecha de la disquinesia se indica la realización del estudio funcional del cilio. <sup>5, 6</sup>

### **8.1.4. GOLD ESTÁNDAR: FUNCION CILIAR (FRECUENCIA Y PATRÓN DE BATIDO MUCOCILIAR).**

Para la confirmación del diagnóstico definitivo de disquinesia ciliar primaria se realizan estudios de función y estructura ciliar, no deberá realizarse como prueba inicial, ésta se realiza tras el resultado positivo de las pruebas de cribado o la presencia de datos clínicos relevantes, al igual que en pacientes pediátricos ya que las pruebas iniciales de cribado pueden presentar difícil manejo con los infantes, por lo que solo en este caso se realiza esta prueba inmediato a la sospecha de DCP.

El exámen de la función ciliar se basa en el análisis de la frecuencia y patrón del batido ciliar mediante la obtención de imágenes con una cámara de alta resolución y velocidad acoplada a un microscopio óptico, y el posterior análisis con un programa informático. (fig. 36,37)

Para realizar este estudio, el paciente debe haber estado libre de procesos infecciosos en las vías altas, en las últimas seis semanas y de ser posible suspender 24 horas antes de la prueba, la medicación habitual inhalada. Ya que la estructura microtubular (9+2) suele alterarse durante infecciones del tracto respiratorio.

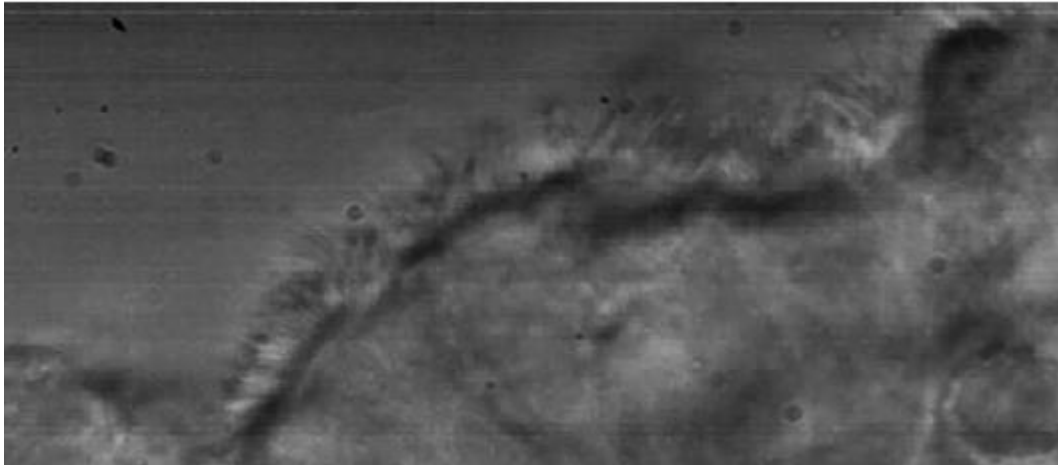


Fig. 36 Visión lateral del epitelio ciliar con microscopio óptico acoplado a cámara digital de alta resolución. 5

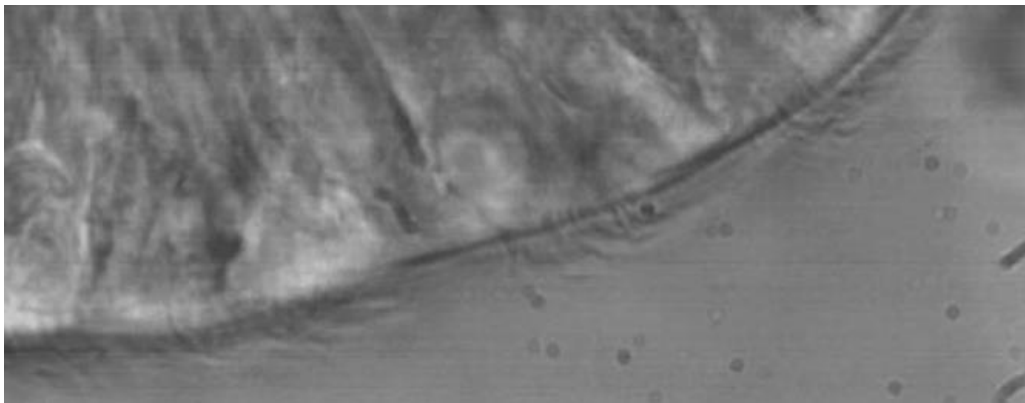


Fig. 37. Fracción tomada de la cámara de video mostrando un epitelio ciliado sano. 8

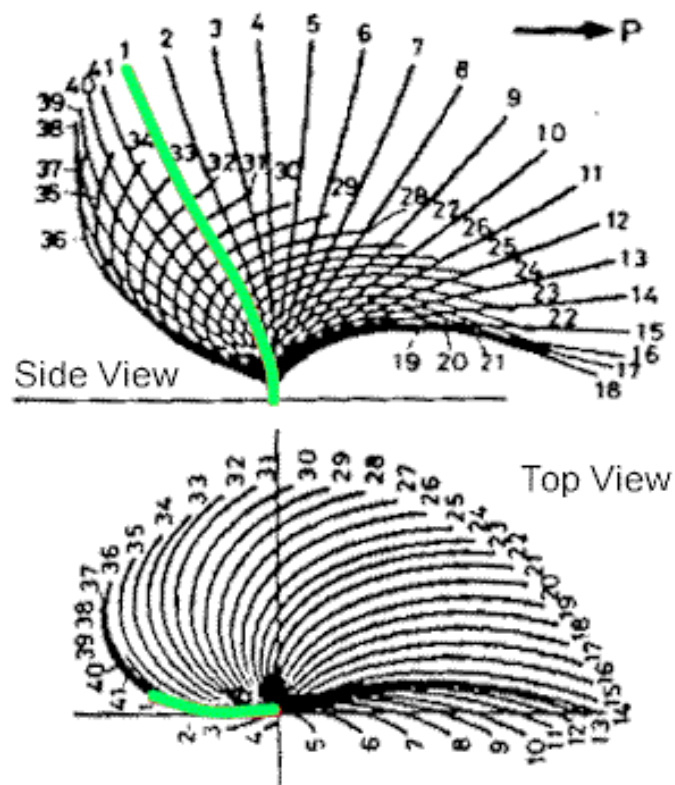
Se obtiene una muestra de epitelio ciliado, que puede ser nasal o bronquial, ya sea por medio de cepillado epitelial o broncoscopia. Esta técnica no precisa anestesia y puede producir reflejo en la glándula lagrimal, en ocasiones puede llegar a presentarse un ligero sangrado. La muestra debe analizarse en las siguientes 3 a 9 horas posteriores, ya que después de 12 horas cae la velocidad y en las primeras 3 horas se acelera el batido ciliar.

Deben valorarse en cada muestra un mínimo de diez bordes epiteliales ciliados, con un mínimo aproximado de 30 células en cada uno de ellas. El margen de referencia para la frecuencia del batido ciliar es diferente para niños y adultos, en infantes va de 12.3 a 13.3 Hz. Y en adultos de 8.7 a 14.3 Hz. Cabe recalcar que cada centro tiene sus propios valores de referencia. (fig. 38).

El patrón de referencia en pacientes con síndrome de disquinesia ciliar comúnmente es estático, lento o hiperfrecuencial.

El estudio de la ultraestructura ciliar presenta como limitación la posibilidad del hallazgo de anomalías debido en realidad a una alteración secundaria, como un daño epitelial por exposición a cambios de temperatura humedad o infecciones.

Fig. 38 Gráfica de Patrón de movimiento Ciliar <sub>71</sub>



### 8.1.5. ANÁLISIS ULTRAESTRUCTURAL CON MICROSCOPIO ELECTRÓNICO.

A partir de técnicas de cultivo ciliar, se procesa la muestra de manera que se lleva a cabo la fijación, lavado e inclusión de la muestra, es tratada con doble fijación de glutaraldeído y tetróxido de osmio seguida por tinción en bloque con acetato de uranilo; la utilización de  $MgSO_4$  y la combinación de glutaraldeído con ácido tánico, son los tratamientos más empleados al iniciar la preparación del material para el estudio ultraestructural.

El sulfato de magnesio ( $MgSO_4$ ), permite visualizar mejor los brazos de dineína, mientras que el ácido tánico permite observar los protofilamentos de los microtúbulos y los brazos de dineína.

Se evalúan al menos 50 secciones transversales de los cilios en un mínimo de 10 células, analizando de manera individual cada estructura y orientación ciliar.

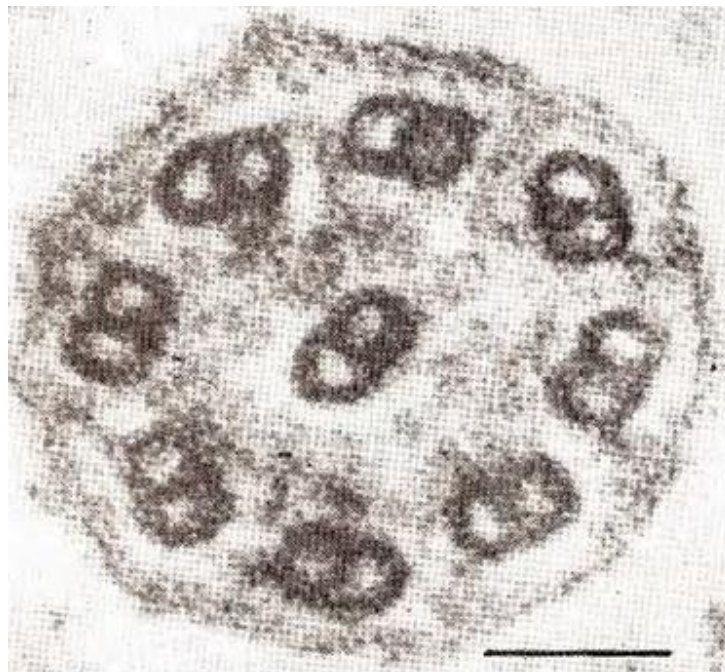


Fig. 39. Electromicrografía de un cilio de la mucosa bronquial de un paciente con disquinesia ciliar. Se observa que una de las dupletas periféricas se ha desplazado hacia el centro y falta el par central. Nótese ausencia de brazos de dineína. Barra indica 0.05 micras.<sup>4</sup>

### 8.1.6. FLUORESCENCIA MARCADORA DE ANTICUERPOS.

Es una prueba con alto índice de especificidad para el diagnóstico, es realizada por medio de marcadores de anticuerpos específicos de las proteínas ciliares.

Tiene la gran desventaja que son contados los laboratorios que realizan esta prueba.

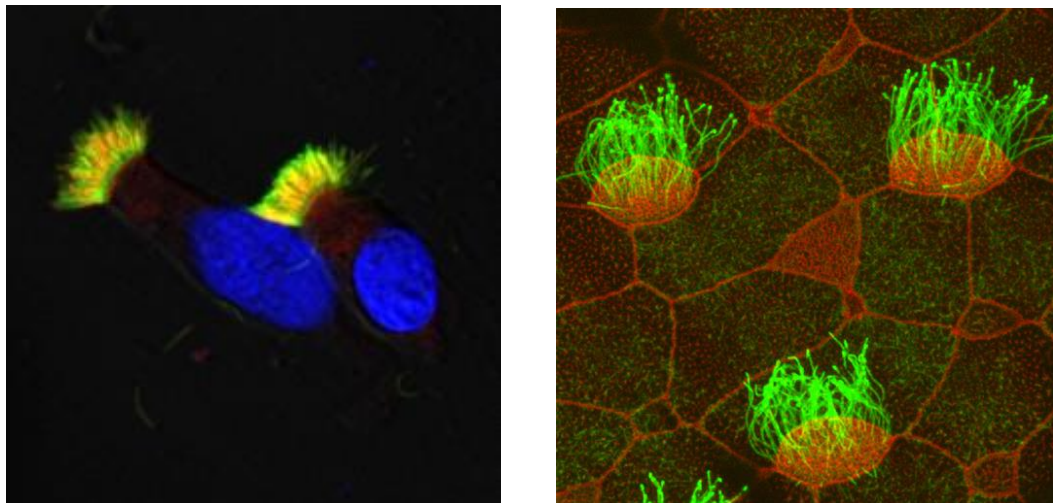


Fig. 40 y41 Micrografía de células ciliadas con fluorescencia. Los cilios se observan de color verde.<sup>72</sup> Se observa en azul el núcleo, en verde los microtúbulos y en amarillo los brazos internos y los brazos externos de color rojo de un cilio sin anomalías.<sup>73</sup>

Existen dos estudios útiles para una mejor caracterización de la situación clínica los pacientes; las radiografías de tórax y la tomografía axial computarizada.

Los hallazgos radiográficos no son propiamente característicos de esta enfermedad, aunque se puede llegar a observar dextrocardia, hipersuflación pulmonar bilateral y el engrosamiento peribronquial. (fig.42)

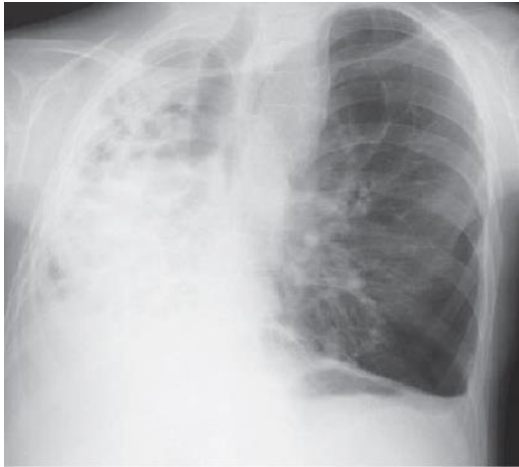


Fig.42. Radiografía de tórax que muestra desplazamiento de las estructuras de la línea media hacia el hemitórax derecho: se logra definir la silueta cardíaca. Se observa radiopacidad heterogénea en el mismo hemitórax con imágenes radiolúcidas, de aspecto circular en su interior, y disminución del tamaño del hemitórax derecho.<sup>26</sup>

En la tomografía axial computarizada pulmonar suele mostrar un engrosamiento peribronquial y tapones mucosos, atrapamiento aéreo y consolidaciones parenquimatosas, así como bronquiectasias. (fig. 43).

Debido a la tendencia de la degeneración funcional lentamente progresiva de los pulmones, siendo los lóbulos inferiores, medio y llingula los más afectados, los estudios de la función pulmonar son importantes para el seguimiento y mantenimiento de los pacientes, cabe recalcar que durante la infancia y adolescencia la función pulmonar se mantiene estable.



Fig. 43. Tomografía axial computarizada, se observan pequeñas bronquiectasias cilíndricas, en lóbulo inferior derecho, algunas de ellas con engrosamiento peribronquial.<sup>5</sup>



### **8.1.7. TEST GENÉTICO**

En los últimos años el conocimiento de las proteínas estructurales de los cilios y de los genes que codifican estas proteínas, ha permitido descubrir las alteraciones genéticas específicas asociadas a DCP.

Se ha podido determinar que los pacientes con DCP que presentan mutaciones en el gen DNAH5, junto con los pacientes con mutaciones en el gen DNAI1 son los comúnmente más afectados, aunque se han encontrado una amplia variedad de genes afectados, alrededor de 30 genes han sido descritos hasta hoy en día.

Dentro de las múltiples mutaciones que pueden afectar al gen DNAH5, el 47% de éstas se encuentran concentradas en 5 exones. De la misma manera, la gran mayoría de las mutaciones que afectan al gen DNAI1 se concentran en 4 exones. Es así como si sólo se hiciera el mapeo en los 9 exones con mayor probabilidad de mutación (5 exones del DNAH5 y 4 exones de DNAI1), se podrían identificar al 24% de los pacientes con DCP.

Actualmente está disponible un test para detectar mutaciones en los genes DNAH5 y DNAI1 en la Universidad de Carolina del Norte y en el Hospital Freiburg (Alemania).<sup>39</sup>

## 8.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Debido a que los signos y síntomas pueden presentarse en otras patologías, siempre se deberá descartar inicialmente los procesos alérgicos, enfermedades inmunológicas, asma y fibrosis quística.

Se pueden descartar las entidades antes mencionadas por medio de las siguientes pruebas:

Fibrosis Quística- test del sudor.

Déficit inmunitario- cuantificación de inmunoglobulinas y subpoblaciones de linfocitos en sangre.

Alergia- prick test e IgE específicas.

Aspiración secundaria a reflujo gastroesofágico- phmetría.

Incoordinación en la deglución-videofluoroscopia.

Alteraciones de la vía aérea superior o inferior- pruebas de imagen y fibronoscopia.

La fibrosis quística es la principal entidad con la que hay que determinar el diagnóstico diferencial, es una enfermedad autosómica recesiva producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), ubicada en el cromosoma 7.

Se caracteriza clínicamente por infecciones crónicas en vías respiratorias, tos persistente, sinusitis crónica en la infancia, rinorrea, pólipos nasales, expectoración de esputo muy viscoso, purulento de color verdoso y reducción de la función pulmonar. Con el transcurso de los años, las exacerbaciones se hacen más frecuentes y la recuperación de la función pulmonar perdida es menos completa dando lugar a insuficiencia respiratoria. El esputo de los pacientes con fibrosis quística exhibe una microbiología casi idéntica a la de los pacientes con cilios inmóviles, presentando en los cultivos *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*. y *P. aeruginosa*, aislándose también *Burkholderia* que es un patógeno.

Los pacientes con fibrosis quística se deshidratan fácilmente por la eliminación de sal a causa del calor en los conductos sudoríparos; también padecen osteoartropatía, cálculos renales.

El diagnóstico diferencial también se establece con alteraciones ciliares adquiridas y discinesia ciliar secundaria. Las células ciliadas se encuentran expuestas al medio ambiente que actúan como primera línea de defensa frente a él. Numerosos agentes, incluidos bacterias, virus, gases nocivos e irritantes, materiales en suspensión de diversa naturaleza y agentes físicos, como frío, calor y variaciones en la humedad ambiental, pueden lesionarlas. La resistencia de estas células es extraordinaria, pero pueden sufrir cambios en determinadas condiciones, sobre todo dependientes de la infección, que puede dañar toda la profundidad de la mucosa y generar lesiones que tardan semanas en resolverse. 63,60.68.

## **9. TRATAMIENTO.**

El manejo de los pacientes con disquinesia ciliar primaria (DCP) deberá ser multidisciplinario e individualizado, incluyendo a especialistas como neumólogo, alergólogo, otorrinolaringólogo, fisioterapeutas de la respiración, urólogos, enfermeras entre otros.

La educación e información del paciente acerca de su padecimiento es fundamental para proporcionar un mejor resultado en el tratamiento.

No se dispone actualmente de un tratamiento específico para el restablecimiento de la movilidad ciliar, sin embargo se han determinado ciertas medidas terapéuticas con el fin de mejorar la evolución degenerativa de la enfermedad y disminuir la proliferación bacteriana y disminuir la morbilidad.

Medidas terapéuticas:

- Monitorización periódica del estado general, la función respiratoria y la función auditiva.
- Favorecer el aclaramiento mucociliar mediante fisioterapia respiratoria y ejercicio físico.
- Tratamiento agresivo de las infecciones de las vías aéreas con antibióticos.<sup>10</sup>

Es de gran importancia que los pacientes con DCP cuenten con la aplicación periódica de las inmunizaciones influenzae y neumocócica.

### **9.1.1 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO**

Se requerirá de la realización de cultivos de las secreciones respiratorias; siendo un pilar básico en el tratamiento farmacológico para determinar las principales bacterias y así especificar e individualizar los antibióticos indicados para cada paciente.

En DCP los microorganismos comúnmente encontrados en los cultivos son: *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Hay que elegir antibióticos que penetren en eficazmente en el tracto respiratorio y permanezcan estables y bioactivos en presencia de bacterias productoras de betalactamasas.<sup>10</sup>

Las exacerbaciones leves, se definen por intensificación de la tos y la producción mayor de moco, que se tratara con antibióticos orales adicionales; siendo los más usados para erradicar s *Staphylococcus aureus* las penicilinas semisintéticas o cefalosporinas. Libro Harrison

Si se detecta *pseudomonas aeruginosa*, el protocolo terapéutico será como el utilizado para fibrosis quística; a menudo se utiliza por periodos prolongados azitromicina (250mg / día o 500mg 3 veces por semana); también se utilizan aminoglucósidos inhalados, por ejemplo 300mg de trobamicina cada 12 hrs. que se alternan a intervalos mensuales. La ciprofloxacina reduce los recuentos bacterianos de *Pseudomonas aeruginosa*, pero su utilidad clínica es limitada por el surgimiento rápido de microorganismos resistentes. Por consiguiente se combina con antibiótico inhalado sea trobamicina o colistina (75mg cada 12 hrs.).

Las exacerbaciones más graves o las originadas a por bacterias resistentes, requieren de antibioticoterapia intravenosa el cual es administrado a nivel hospitalario y en ocasiones indicado en pacientes ambulatorios; por lo general se usan dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción y minimizar la proliferación de *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>20</sup>

Para los pacientes que presentan asma los medicamentos agonistas adrenérgicos beta inhalados son de utilidad para reducir la broncoconstricción. Los glucocorticoides orales disminuyen la inflamación de las vías respiratorias, pero su uso a largo plazo es limitado debido a sus efectos secundarios y elevado costo.

Las atelectasias y bronquiectasias requieren de un tratamiento con solución salina hipertónica inhalada, fisioterapia pulmonar y antibióticos.<sup>20, 31,30</sup>

En pacientes con una función pulmonar comprometida es recomendado el uso de antibióticos intravenosos tres veces al mes. En caso en que la afección pulmonar sea grave, principalmente debido a las bronquiectasias se indicara una lobectomía o un trasplante pulmonar. <sup>9</sup>

### **9.1.2 TRATAMIENTO OTORRINOLARINGOLÓGICO**

La colocación de drenajes transtimpánicos se sigue en muchos pacientes ante otitis supurativas, aunque se deberá evitar los lavados transtimpánicos para evitar una muy posible perforación timpánica.

Para el tratamiento de la hipoacusia se considera el uso de audífonos. Los problemas óticos experimentan una clara mejoría en el adulto.

La rinosinusitis mucoide y mucopurulenta crónica se tratara con nebulizaciones frecuentes y lavados con suero salino.

Las reagudizaciones sinusíticas, se tratan con antibióticos sistémicos. Raramente se precisa tratamiento quirúrgico y los resultados son benéficos para el paciente en caso de realizarse.<sup>64, 65,66</sup>

### 9.1.3 ACLARAMIENTO MUCOCILIAR CON FISOTERAPIA RESPIRATORIA.

La rehabilitación respiratoria tiene como objetivo facilitar la eliminación de las secreciones traqueobronquiales y, secundariamente, disminuir la resistencia de la vía aérea, reducir el trabajo respiratorio, mejorar el intercambio gaseoso, aumentar la tolerancia al ejercicio y mejorar la calidad de vida.

Existen técnicas pasivas, que son practicadas por un fisioterapeuta o un familiar adiestrado, y técnicas activas, realizadas por el enfermo sin la ayuda de otra persona, haciendo uso o no de instrumentos mecánicos. Es precisa, al menos inicialmente, la supervisión del médico rehabilitador y el fisioterapeuta.

Las técnicas aplicadas se individualizan atendiendo a criterios de edad, grado de colaboración, enfermedad de base, disponibilidad de aparatos y de personal entrenado o especializado.<sup>13, 24,74</sup>

<b>Objetivos en Fisioterapia respiratoria</b>
Facilitar la eliminación de secreciones
Disminuir las resistencias bronquiales y el trabajo respiratorio
Prevenir complicaciones pulmonares
Mejorar el patrón ventilatorio
Aumentar movilidad diafragmática y costal
Disminuir la sensación de disnea
Mejorar la fuerza y resistencia
Mejorar la calidad de vida y tolerancia al ejercicio

Tabla. 4 Objetivos principales de La fisioterapia. 67

### 9.1.3.1 TÉCNICAS EN FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.

Conjunto de técnicas destinadas a despegar de las paredes las secreciones y transportarlas proximalmente hasta su expulsión. Estos ejercicios también pretenden facilitar la ventilación pulmonar debido a que van a poner en movimiento el tórax.

A continuación se muestra los datos relevantes al momento de la valoración, para determinar una mejor terapéutica.

<b>VALORACIÓN FISIOTERAPÉUTICA</b>	
<b>Anamnesis</b>	
<b>Exploración física</b>	Tipo de respiración
	Coloración de la piel
	Auscultación estetoscópica
	Expectoración
<b>Radiología</b>	
<b>Exploración de la función ventilatoria</b>	Volúmenes pulmonares
	Capacidades pulmonares
	Frecuencia respiratoria
	Consumo de oxígeno
	Flujos ventilatorios
	Pruebas broncodinámicas
	Valores de gases sanguíneos

Tabla 5. Valoración de la terapéutica en fisioterapia respiratoria y su relación con características principales para la determinación de un adecuado tratamiento fisioterapéutico .67



Las principales técnicas incluyen:

Drenaje postural: Facilita el drenaje gravitacional con la adopción de diversas posturas que verticalicen las vías aéreas de cada segmento o lóbulo pulmonar. En lactantes los cambios posturales se realizan en el regazo del adulto y en los niños se utiliza la posición decúbito lateral.

Ejercicios de expansión torácica: Se llevan a cabo con la realización de inspiraciones máximas sostenidas mediante una apnea breve, seguidas de una espiración lenta pasiva. En los niños más pequeños se recurre a la risa y el llanto. En los pacientes ventilados se emplea la hiperinsuflación manual. Se pueden emplear incentivadores (fig.44).



Fig. 44. Incentivador para ejercicio de expansión torácica.<sup>67</sup>

Control de la respiración, respiración diafragmática: Son períodos de respiración lenta a volumen corriente con relajación de los músculos accesorios respiratorios y ventilación con el diafragma, intercalados entre técnicas más activas con el fin de permitir la recuperación y evitar el agotamiento.<sup>74</sup>

Percusión torácica: Golpeteo repetido con la punta de los dedos en lactantes, la mano hueca en niños mayores. Se combina con el drenaje postural.

Vibración torácica: Se aplican las manos, o las puntas de los dedos, sobre la pared torácica y sin despegarlas se genera una vibración durante la espiración. Se combina con la compresión y el drenaje postural.

Soplido: Espiración violenta con la glotis abierta (en la tos la glotis está cerrada) que favorece la expectoración. Después de una inspiración diafragmática, el paciente intenta una fuerte y rápida espiración, al mismo tiempo que abre la boca y emite una especie de suspiro.

Tos: El paciente realiza una inspiración profunda, cierra la laringe y contrae los músculos abdominales aumentando la presión intrapulmonar; abre la glotis y deja salir el aire de los pulmones de forma brusca y fuerte, expulsando el moco con una espiración explosiva. Si el aire inspirado no llega hasta las mucosidades, la tos será ineficaz.

- Percusión o clapping: Supone efectuar un palmoteo rítmico sobre el tórax, que produce una onda de energía que es transmitida a través de la pared torácica a las vías aéreas. Este efecto mecánico hace perder moco a las paredes bronquiales. Estará contraindicado en alteraciones de la coagulación, hemoptisis, fracturas costales y si aparece dolor.

- Vibración: Con la percusión y tos se utiliza unido al drenaje postural. Consiste en ejercer pequeñas presiones rítmicas sobre el tórax durante la espiración y tiene las mismas contraindicaciones de la percusión.



Fig.45. Se muestra tres técnicas de fisioterapia diferentes para el aclaramiento de las secreciones.<sup>67</sup>

#### 9.1.4 TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD.

La esterilidad es la norma en varones con DCP, que deben ser informados y se les debe ofrecer la posibilidad de realizar un análisis del semen.

Las técnicas de fecundación invitro, especialmente la inyección intracitoplásmica de esperma, son útiles, aunque precedidas del correspondiente consejo genético por tratarse de una enfermedad hereditaria.

En las mujeres, además del consejo genético es necesaria una monitorización estrecha del embarazo por la posibilidad aumentada de embarazo ectópico. Se debe alentar a todos los pacientes afectados de DCP, sobre todo a los niños, para que lleven una vida normal y que realicen las actividades propias de su edad y a que, con un tratamiento adecuado, disfruten de una vida larga y activa.<sup>10, 13</sup>

## 9.2 MONITOREO.

El mantenimiento del paciente con disquinesia ciliar primaria requiere un seguimiento multidisciplinario, se recomienda una revisión anual, la cual incluye la evaluación de la función pulmonar permitiendo valorar el grado de afección del órgano, realizando, espirometrías, radiografías, tomografías y el análisis de cultivo de secreciones respiratorias, exámenes que serán de gran importancia, ya que la enfermedad tiende a desarrollar un proceso degenerativo pulmonar.

Se consideran ciertas acciones para el mantenimiento del paciente:

- Evitar tabaquismo activo y pasivo.
- Realizar actividad física y fisioterapia respiratoria lo que beneficiará el aclaramiento de las secreciones.
- Evitar contaminación ambiental, irritantes de la vía aérea, así como cambios constantes de temperatura y humedad
- Revisión otoscópica y audiometrías.
- Tomografías computarizadas. Solo en casos de presencia de signos de progresión de la enfermedad.

Hoy en día existen centros y fundaciones de apoyo a pacientes y familiares con síndrome de disquinesia ciliar, en donde se puede encontrar información amplia y específica sobre la enfermedad, proporcionando los últimos avances en diagnóstico, aspectos genéticos y tratamientos.

Australia	<a href="http://www.pcdaustralia.org.au">www.pcdaustralia.org.au</a>
USA	<a href="http://www.pcdfoundation.org">www.pcdfoundation.org</a>
UK	<a href="http://www.pcdsupport.org.uk">www.pcdsupport.org.uk</a>
The Netherlands	<a href="http://www.p-c-d.org">www.p-c-d.org</a>
Germany	<a href="http://www.kartagener-syndrom.org">www.kartagener-syndrom.org</a>

Tabla que muestra lista de países y pagina web de centros y fundaciones implicadas en el apoyo a pacientes con DCP. <sup>43</sup>

## CONCLUSIONES.

La disquinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva con mutaciones en 27 genes identificados hoy en día; y sigue en profunda investigación en centros de genética especializados, fundaciones, universidades y hospitales.

Es una alteración con un subdiagnóstico significativo, a pesar de los avances genéticos y el análisis ultraestructural de las células ciliadas.

Un diagnóstico precoz y un cuidado apropiado de las estructuras del sistema respiratorio reducirán, el declive de la función pulmonar, y siempre implicará un pronóstico más favorable.

Las alteraciones ciliares más comunes en el ser humano son la ausencia de brazos de dineína, tanto externos como internos, siendo ésta la principal causa de la disquinesia ciliar primaria.

La presentación clínica es muy inespecífica y suele aparecer desde el nacimiento con tendencia a la cronicidad y respuestas desfavorables ante los tratamientos habituales. Si bien la presencia de *situs inversus* es un dato característico, no se asocia a todos los casos de DCP; lo que será predominante en la sintomatología serán las infecciones respiratorias recurrentes, otitis crónicas supurativas o no, rinosinusitis y dificultad en el aclaramiento mucociliar.

La disquinesia ciliar secundaria es una de las ciliopatías que va en aumento, esto debido a tabaquismo y a la exposición crónica y excesiva de los agentes irritantes de la contaminación ambiental.

Los pacientes que padecen DCP requieren un seguimiento de atención especializada multidisciplinaria, para el mantenimiento de un equilibrio biopsicosocial y una óptima calidad de vida.

En el enfoque odontológico del paciente con disquinesia ciliar primaria y secundaria se deberá considerar la posición en el sillón dental, de tal modo que evitemos la obstrucción respiratoria del paciente durante la atención odontológica, siendo la posición de fowler y semifowler las más recomendadas.

Deberá ser restringido el uso de dique de hule, ya que este paciente presenta complicaciones en ocasiones muy serias para la respiración y ventilación pulmonar, pudiendo presentar episodios de una exacerbación de la tos y expectoración.

Respecto al desarrollo craneofacial, debido a la presencia recurrente de congestiones nasales y cuadros de rinosinusitis crónicas y posibles pansinusitis, suele presentarse aplasia de los senos paranasales y un pobre desarrollo de los senos maxilares y etmoidales, implicando respiración bucal en estos, desencadenando maloclusiones futuras.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- BUSQUET. R.M., et al. **“Discinesia ciliar primaria: Criterios clínicos de indicación de estudio ultraestructural”**. Arch. Bronconeumol. 2013, 49(3):99-104
2. - KNOWELS M.et al. **“Primary ciliary dyskinesia recent advances in diagnostics, genetlcs and characterization.”** American Journal of respiratory and critical care medicine. 2013.188:913-922.
- 3.-NOONE P, Meeting **“Report. Primary ciliary dyskinesia: a report from ATS2001”**, May18-23.Respir.Research Biomed.C./ Jun 2001: 2-5.
- 4.- TORRES O, RODRÍGUEZ G. **“Discinesia ciliar primaria o síndrome de cilios inmóviles.Estado actual. Revisión de temas.”** Biomédica 1995 (45): 37-43.
- 5.- ROVIRA A. S. **“Discinesia ciliar primaria.”** Medicina respiratoria. 2011, 4(11): 49-56.
6. - LEONARD J. et al. **“Primary Ciliary dyskinesia.”** QMJ by Oxford University Press on behalf of Association of Physicians. 2014. March 19.
7. - COLLINS S.A. et al. **“Genetic Testing in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: state of the art and future perspectives.”** Journal of clinical medicine. May 2014, 3; 491-503.
8. - DJAKOW J, O’CALLAGHAN C. **“Primary ciliary dyskinesia.”** DOI Breath. June 2014 vol 10 (2); 122-133.
9. - LUCAS J, MITCHINSON H et al. **“Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia.”** Arch dis child. 2014, 99; 850-856.
- 10.- ARMENGUT M, MATA M, et al. **“Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías.”** Acta otorri. Esp. Dic. 2010, 6 (2): 149-159.
- 11.- LANGMAN T, W, SODLER. 1996 **“Embriología Medica”**- 7° Edición Editorial Médica Panamericana. S, A- Madrid, España.
- 12- LESSON.T.S, 1988 **“Atlas de Histología”** 1° Edición Editorial Interamericana México.

- 13.- BRAUER M., VIETRRO L. **“Aportes de la microscopía electrónica de transmisión al diagnóstico de la disquinesia ciliar”**. Rev Med uruguay 2003; 19: 140-148.
- 14.- KOTOV N, BATES D. et al. Licensee biomed central Ltd. Systems Biology. 2011; 5: 143.
- 15.-AFZELUIS BA. **“Cilia related diseases”**. Journal Pathol. 2004: 204: 470-471.
16. - GARTNER L.P., y J. L., HIATT 2007 **“Atlas de Histológica”**. 3° Edición Editorial Mc. Graw Hill México.
- 17.- JUNQUEIRA L.C., CARNEIRO.J, 1991**“Histología Básica”** 7°Edición. Salvat Editores México.
- 18.-CARMACK D.H., 1988 **“Histología de Ham”**. 9ª edición, editorial Harla S.a. de C V New York USA.
- 19.-ROJAS M.W., 2010 **“Inmunología de Rojas”**. 15ª Edición. Editorial Corporación para la Investigación Biológica. Colombia.
- 20.-HARRISON T.R., et al. 2009 **“Principios de Medicina Interna.”** 17ª edición Editorial Mc. Graw Hill México.
- 21.- MOHAN. H., 2012 **“Patología Resumen y Preguntas de autoevaluación.”** 69° Edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina.
- 22.-SODERMAN. W.A., 1989 **“Fisiología Clínica de Soderman. Mecanismos de Producción de los Síntomas”**.7° edición Nueva Editorial Interamericana S. A. de CV México.
23. - WELLINGTON J A. et al. **“Discinesia ciliar primaria.”** Journal pneumol. 2001; 27 (5): 263-268.
24. - HOLZMANN D. et al. **“Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: review.”** Eur Journal. Pediatric. 2000, 159: 95-98.
- 25.-MACIAS L. F. et al. **“Unos de colorante intranasal para la medición del tiempo de aclaramiento mucociliar nasal: técnica novedosa con fluoresceína.”** An orl Mex. 2013; 58: 67-72.



- 26.-HINOJOSA L.C. et al. **“Discinesia ciliar primaria como causa de infecciones recurrentes en pediatría. Informe de un caso y revisión bibliográfica.”** Act pediatric Mex. 2009, 30 (5): 271-274.
27. NOONE PG, LEIGH M, SANNNUTI A, MINNIX S, CARSON JL. **“Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features”**. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169:459-67.
28. O’CALLAHAN C, CHILVERS M, HOGG C, BUSH A, LUCAS J. **“Diagnosis Primary ciliary dyskinesia.”** Thorax. 2007; 62:656-7.
29. STANNARD W, O’CALLAHAN C. **“Ciliary function and the role of cilia in clearance.”** J Aerosol Med. 2006; 19:110-5.
30. - POPATIA R. et al. **“Primary ciliary dyskinesia: an update on new diagnostic modalities and review of the literature.”** Pediatric allergy immunol and pulmonology. 2014; 27 (2): 51-59.
31. STILLWELL P, WARTCHOW E P, SAGEL S D. **“Primary ciliary dyskinesia in children: a review for pediatricians, allergists and pediatric pulmonologists.”** Pediatric Allergy Immunol pulmonology 2011; 24: p. 191-196.
- 32.- IÑIGUEZ R.C. et al. **“Disquinesia ciliar: diagnóstico ultraestructural, evolución clínica y alternativas de tratamiento.”** Rev. Médica Chile. 2007; 135: 1147-1152.
33. JORISSEN M, WILLEMS T. **“The secondary nature of ciliary (dis)orientation in secondary and Primary Ciliary Dyskinesia.”** Acta Otolaryngol 2004; 124: 27-31.
34. CHODARI R, MITCHISON HM, MEEKS M. **“Cilia, primary ciliary dyskinesia and molecular genetics”**. Paediatr Resp Rev 2004; 5: 69-76.
- 35.- GUYTON, C. G., and J. E. HALL 2006 **“Tratado de Fisiología Médica”**. 11° edición Editorial Elsevier ESPAÑA.
- 36- GANONG. B, G., 2010 **“Fisiología Médica”** 23° Edición Mc Graw Hill Interamericana de España.
- 37.- GENESER F., 2005 **“Histología sobre bases biomoleculares.”** 3° edición Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina.

- 38.- TORTORA J, G., and B, DERICKSON. 2013 **“Principios de Anatomía y Fisiología.”** 13ª edición Editorial Médica Panamericana. Madrid España.”
- 39.- GRAU C. et al. **“Diagnóstico genético en disquinesia ciliar primaria. Revisión bibliográfica”.** Rev otorrinolaringol. Cir. Cabeza cuello. 2011; 71: 71-7
40. – LATARJET M. Y RUÍZ LIARD A. **“Anatomía Humana.”** Editorial Médica Panamericana. Barcelona 1993
41. – PROMETHEUS S., SCHUNKE. **“Texto y atlas de anatomía. Tomo I: anatomía general y aparato locomotor, Tomo II: cuello y órganos.”** Ed. Medica panamericana. Madrid 2005.
42. – FUENTES S, R. LARA G.S. **“Corpus. Anatomía humana general”.** Ed. Trillas. 1997.
- 43.-HOSIE P. et al. **“Primary ciliary dyskinesia: overlooked and undertreated in children.”** Journal pediatric child health. 2014 DOI: 10.1111/jpc12628 1:7
- 44.-PAPON J.F. et al. **“Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study”.** Orphaned Journal of rare diseases. 2012; 7:78. 1-11.
- 45.-NAPOLITANO C. et al. **“Disquinesia ciliar primaria: revisión bibliográfica.”** Rev Otorrinolar cir cab-cuello. 2002; 62: 191-198.
46. - <http://www.otorrinos.com.mx/servicios/narizyspn/fess.html>
47. <http://www.saberalternativo.es/spa/salud.asp?var1=%20=El%20aport%20de%20oligoelementos%20en%20la%20anemia%20ferrop%20E9nica%20=%20=243&var2=Medicina>
- 48.-[http://www.gopixpic.com/465/segmentos-vision-externa-de-lospulmonares/http:%7C%7Cwww\\*radimed\\*com%7Cimages%7Cgaleriamagenes%7Cimages%7Csegments\\_pulmo](http://www.gopixpic.com/465/segmentos-vision-externa-de-lospulmonares/http:%7C%7Cwww*radimed*com%7Cimages%7Cgaleriamagenes%7Cimages%7Csegments_pulmo)
49. - <http://www.daysedesign.com.br/histologiaembriologia/?p=7>
- 50.- JUNQUEIRA, L.C. Et al. **“Histología básica, texto y atlas.”** Barcelona. 2000. edición Editorial Masson.

- 51.-<http://www.tutorvista.com/content/biology/biology-iii/cell-organization/nonmembranous-cell-organelles.php>
- 52.- <http://estructurayfuncioncelularbacteriana.wikispaces.com/Flagelos>
- 53.<http://www.académico/movimiento+flagelar&espv=2&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ei=onk8VPznHoXEggSrijYGwAw&ved=0CBoQsAQ&w>
54. - GEREMEKM, A.”**Primary ciliary dyskinesia: genes, candidate genes and chromosomal regions**”.JApplGenet.204;45:34761..
55. MORILLASH. Z, KNOWLESM. “**Genetic causes of bronchiectasis: Primary ciliary dyskinesia**”.Respiration.2007; 74:252-63.
56. - LEE L. “**Mechanisms of mammalian ciliary motility: insights from primary ciliary dyskinesia genetics.**” Gene 2011: 473: 57-66
57. HORNEF N. “**DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects**”. Am J Respir Crit Care Med2006; 174(2): 120-6
- 58.-COREN ME, MEEKS M, MORRISON I, BUCHDALHN RM, BUSH A. “**Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history.**” Acta Paediatr 2002; 91: 667-9.
- 59.-BARLOCCO E G. et al. “**Ultrastructural ciliary defects in children with recurrent infections of the lower respiratory tract.**” Pediatr Pulmonol. 1991; 10: 7-11.
60. - MEEKS M B. et al. “**Primary ciliary dyskinesia**”. Curr pediatr. 1998:8: 6-231.
61. - GULISIANO M. et al. “**In vitro effects of some differentiation inductors in metaplastic epithelium of human nasal cavity.**” Cell Tissue Res. 1996:285: 25-119.
62. - AFZELIUS BA. STRENRAM U. “**Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness.**” Inte J Dev Biol. 2006; 50:571-3
- 63.-BUSH A. “**Primary ciliary dyskinesia.**” Acta otorhinolaryngol Belg. 2000:54:317-24.

- 64.- HADFIELDP, ROWE-JONESJ, BUSH, A, et al. "**Treatment of otitis Media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia.**" ClinOtolaryngol.1997; 22:302–6.45.
65. - MAJITHAA, FONGJ, HARIRI, M, et al. "**Hearing out comes in children with primary ciliary dyskinesia a longitudinal study**".IntJPediatrOtorhinolaryngol.2005; 69:10614.46.
66. - JORISSENM, BERTRANDB, ELOYPH."Ciliary dyskinesia in the nose and paranasal sinuses".ActaOtorhinolaryngolBelg.1997; 51:353
- 67.<http://fisiotersa.com/especialidades/http://alucinamedicina.com/category/fisioterapia-respiratoria/>
68. - MCNANUS C, MITCHINSON H. et. al. "**Primary ciliary Dyskinesia (Siewert's / Kartagener's Syndrome)**": respiratory symptoms and psychosocial impact. BMC pulmonary medicine 2003; 3:4 1-12. [www.biomedcentral.com/147124661](http://www.biomedcentral.com/147124661)
69. - BLOUDINJ, MEEKSM, RADHAKRISHNA, U, et al."Primary ciliary dyskinesia: age Nome wide linkage analysis reveals extensive locus heterogeneity".EurJHumGenet.2000; 8:109–18
70. - <http://www.respirar.org/respirar/epidemiologia/oxido-nitrico-y-asma/indicaciones-utilidades-y-valores-de-referencia.html>
71. - <http://slideplayer.es/slide/1130081/>
- 72.-<http://www.feinberg.northwestern.edu/sites/cmb/research/cell-imaging.html>
73. - [http://pcd.uni-muenster.de/pcd\\_information.html](http://pcd.uni-muenster.de/pcd_information.html)
- 74.-. LÓPEZ J.A, MORANT P."Fisioterapia respiratoria: indicaciones y técnica." An Pediatr Contin 2004;2(5):303-6