

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA

Autor

Dietmar Fernando Rodríguez Fariño

Curso & Paralelo

Cuarto semestre paralelo "B"

Asignatura

Fisiopatología

Fecha

06/05/2018

Manta- Manabí - Ecuador



RESUMEN

El espectro de las ciliopatías corresponde a un conjunto de afecciones que se caracterizan por el disfuncionamiento de la mecánica ciliar los cuales pueden comprometer diferentes procesos de índole fisiológica como el arrastre de sustancias y la percepción químico-sensorial, dentro de estas ciliopatías se destaca una que involucra muy ampliamente a las vías respiratorias, *la disquinesia ciliar primaria*, o tan solo DCP que es una patología de origen genética que incrementa su gravedad en el individuo que lo padece con el pasar de los años hasta terminar en una bronquiectasia que aumenta sus posibilidades de muerte. El diagnóstico de esta enfermedad se da exclusivamente con el estudio de la ultraestructura ciliar junto con la demás evidencia clínica que corrobora el cuadro de DCP. La amplia distribución del aparato ciliar por todo el organismo no confina el problema solo a las vías respiratorias si no que puede verse afectado diversos órganos que dependen de la función ciliar para su mantenimiento óptimo, por ello no es raro encontrar otras ciliopatías en personas con DCP.

Palabras claves: síndrome de Kartagener, disquinesia, sinusitis, otorrea, broncorrea, bronquiectasias, situs inversus, heterotaxia, bioactivo.

ABSTRAC

The spectrum of ciliopathies corresponds to a set of conditions that are characterized by the dysfunction of ciliary mechanics which can compromise different processes of physiological nature such as substance entrainment and chemical-sensory perception, within these ciliopathies stands out one that involves very widely the respiratory tract, the primary ciliary dyskinesia, or just DCP, which is a pathology of genetic origin that increases its severity in the individual that suffers it over the years to end up in a bronchiectasis that increases their chance of death. The diagnosis of this disease occurs exclusively with the study of the ciliary ultrastructure along with the other clinical evidence that corroborates the DCP picture. The wide distribution of the ciliary apparatus throughout the body does not confine the problem only to the respiratory tract, but it can affect various organs that depend on the ciliary function for optimal maintenance, so it is not uncommon to find other ciliopathies in people with DCP.

Keywords: Kartagener syndrome, dyskinesia, sinusitis, otorrhea, bronchorrhea, bronchiectasis, situs inversus, heterotaxia, bioactive.

DISQUINESIA CILIAR PRIMARIA.

1. INTRODUCCIÓN.

Los cilios son estructuras apicales asociadas a un sin número de células por todo el organismo las cuales cumplen funciones tan diversas como la propulsión de moco en las vías respiratorias tanto altas como bajas, drenaje del agua en el epéndimo ventricular, desarrollo embrionario y simetría con el cilio nodal, percepción de la luz con los conos y bastones; y mecanotransducción con los kinocilios¹.

El epitelio pseudoestratificado ciliado con células caliciformes que reviste en su mayoría a las vías respiratorias al verse vulnerado en su axonema², en especial en sus brazos de proteína dineína por un defecto hereditario autosómico recesivo el cual puede traducirse en un movimiento discinético e ineficaz del cilio o DCP y que afectan a 1/10.000-60.000 personas. (Afzelius, 1995, págs. 3943-3954)

El individuo que padece de DCP es propenso a tener estasis de las secreciones respiratorias y a frecuentes infecciones desde su nacimiento ya que el pobre abatimiento mucociliar deja las secreciones estancadas y estas son blanco de crecimientos bacterianos al no ser evacuadas correctamente; pero la enfermedad respiratoria trae consigo problemas reproductivos (infertilidad) e inclusive un situs inversus con el cual estaríamos frente a un síndrome de Kartagener³.

La importancia de este ensayo recae en la preponderancia de reconocer los procesos fisiopatológica y complicaciones asociadas a la DCP en relación con las demás ciliopatías que bien pueden estar coexistiendo. Es por ello que a lo largo de este ensayo se abordara el mecanismo patogénico, causal y sintomatológico desde el enfoque de diversos autores para tener una mejor perspectiva de la patología a desarrollar.

¹ Microestructura que permite la percepción de la gravedad, posición y movimiento del cuerpo en el espacio (Lincoln Gray, 1997).

² Clásica estructura de “9+2”: 9 pares de microtubulos periféricos que rodean a un par central, todo ello envuelto por la membrana celular (Karp, 2014).

³ Asociación de situs inversus, sinusitis de repetición y bronquiectasias (Klin, 1933).

2. DESARROLLO.

2.1 Concepto Básico.

La disquinesia ciliar primaria es una enfermedad rara que ocupa el segundo lugar de las enfermedades congénitas respiratorias, justo después de la fibrosis quística, esta se manifiesta desde muy temprana edad con S.D.R.A⁴ (síndrome de dificultad respiratoria aguda) por esta razón los padres piensan que “*el infante nació resfriado*”; ya para la infancia la tos y la broncorrea son evidencia de una disfuncionalidad del aparato mucociliar del infante que muchas veces es confundida con una asma atípica o con una disquinesia adquirida ya sea por infecciones de tipo viral o por MNT(micobacterias no tuberculosas), estos cuadros emparentados dificultan el diagnóstico de DCP e impiden que se dé un tratamiento acorde a las necesidades del paciente.

2.2 Etiología.

La causa de la disquinesia ciliar primaria es una mutación autosómica recesiva; cuando ambos padres donan una copia genética con la predisposición al DCP; los genes involucrados en esta afección congénita son *DNAI1* en el cromosoma 9p13–21, *DNAH5* en el cromosoma 5p15–5p14 y *DNAH11* en el cromosoma 7p15.3–21, todos estos genes están involucrados en la producción de la proteína de los brazos de dineína la cual no solo proporciona movimiento al cilio, sino también a los flagelos de los espermatozoides, al verse vulnerado estos genes el movimiento de estas microestructuras sería imposible. (Bush, 2003, págs. 774-776)

La parte genética solo compete a la deficiencia primaria, pero la disquinesia secundaria o adquirida le corresponde un agente etiológico relacionado con sustancias tóxicas como el cloruro de hidrógeno, dióxido de sulfuro, cloro, dióxido de nitrógeno y fosgeno; y a agentes infecciosos como los virus y bacterias en especial las MNT⁵.

⁴ El SDRA lleva a una acumulación de líquido en los sacos de aire (alvéolos), este líquido impide el paso de suficiente oxígeno al torrente sanguíneo. (B.N.M.EEUU, 2018)

⁵ Las MNT es un término para definir todas las demás especies de BAAR. (Arano, 2014)

2.3 Patogenia.

2.3.1 Fisiopatología de la Disquinesia ciliar primaria.

Cuando se da la concepción y el cariotipo cuenta con la mutación autosómica recesiva con predisposición a la disquinesia ciliar primaria se ven afectados los cilios nodales del embrión que permiten una correcta lateralidad de los órganos (situs solitus) se ven afectados por esta mutación lo que dispondría al azar los órganos lo cual resultaría en un situs inversus en casi el 50% de los embriones que cuentan con esta anomalía genética; lo que a su vez en términos clínicos es un síndrome de Kartagener. (Carceller A. , 2005, págs. 11-15)

Manifestaciones de la discinesia ciliar primaria en los distintos órganos del cuerpo humano.	
Órgano	Manifestación
Pulmón	<ul style="list-style-type: none">➤ Distrés respiratorio neonatal➤ Bronquiectasias➤ Bronquitis
Oídos	<ul style="list-style-type: none">➤ Otitis media secretora crónica
Fosas y senos nasales	<ul style="list-style-type: none">➤ Sinusitis crónica➤ Hipoplasia de senos paranasales sobre todo los frontales
Tracto genitourinario	<ul style="list-style-type: none">➤ Infertilidad masculina➤ Embarazos ectópicos
Lateralidad orgánica	<ul style="list-style-type: none">➤ Situs inversus totalis➤ Situs ambiguus (heterotaxia)
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none">➤ Hidrocefalia en muy raras ocasiones.

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas del DCP. (Carceller M. A., 2009)

El árbol traqueobronquial del recién nacido con DCP cuenta con un aparato ciliar con numerosos defectos entre los más conocidos están la ausencia de brazos de dineína, la ausencia de rayos centrales y la transposición de microtúbulos que producen un estancamiento de la mucosidad y a esto se le suma el problema de la mala quimiotaxis de los neutrófilos haciendo que bacterias como *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* proliferen en número y desencadenen procesos

infecciosos como neumonías. La aplasia⁶ en los senos paranasales provoca irregularidades en la anatomía de esas cavidades que junto con la disquinesia ciliar provocarían una pansinusitis por la acumulación de fluido purulento ya que estos no podrían drenar en los meatos nasales por la inmovilidad ciliar. (Chapelin, 1997, págs. 854-858)

Con el crecimiento de las vías respiratorias, por el aumento de su superficie es más difícil el combate a las bacterias que ingresan a las vías respiratorias, por eso el árbol traqueobronquial desarrolla bronquiectasias⁷ difusas debido a que los neutrófilos empiezan un proceso de defensa en las vías respiratorias iniciando la liberación de factores inflamatorios como las mieloperoxidasas⁸ e hidrolasas acidas las cuales a más de destruir las bacterias hacen lo propio con la elastina, cartílago y musculo del bronquio provocando que este entre en un estado de broncodilatación irreversible; con la progresión de la enfermedad los bronquios de menor tamaño se infiltran de macrófagos y linfocitos, engrosando sus paredes provocando una obstrucción del paso del aire. Si la inflamación se extiende más allá de las vías respiratorias es inminente la fibrosis en diversas partes del pulmón por acción de los fibroblastos; entonces se da una neovascularización⁹ de las arterias bronquiales, pero estas tienden a romperse fácilmente y por esta injuria se constriñen aumentando la presión tanto en la circulación sistémica como pulmonar, arteritis y cortocircuitos desde los vasos bronquiales a los pulmonares. (Başak Çoruh, 2018)

2.3.2 Progresión clínica en relación con la edad.

La disquinesia ciliar primaria es una condición que no tarda mucho en aparecer, se presenta antes del mes de edad (entre el primer y quinto día de nacido) y tiene como

⁶ Carencia total o parcial de un órgano. (DRAE, 2018)

⁷ Las bronquiectasias consisten en la dilatación y destrucción de los bronquios. (Corp, 2018)

⁸ La mieloperoxidasa es una enzima lisosómica que metaboliza parte del peróxido de hidrógeno generado por los fagocitos. (Morales, 1998)

⁹ Desarrollo de los vasos sanguíneos nuevos promovida como respuesta a la secreción de un factor humoral promovido por la isquemia. (NAVARRA, 2018)

denominador común a través de su evolución clínica infecciones respiratorias simultaneas de vías altas y bajas.

En los recién nacidos con DCP es patente la respiración rápida y poco profunda, y una retracción fuerte del pecho, debajo y en medio de las costillas con cada respiración lo cual correspondería a un síndrome de dificultad respiratoria aguda lo cual es verdaderamente extraño en neonatos que completaron su periodo de gestación normal, este síndrome es más frecuente en bebés prematuros que nacen más de seis semanas antes de la fecha de parto, además se suman las neumonías y las rinitis persistente; en casos más severos se verían afectados los cilios nodales y del epéndimo provocando dextrocardia¹⁰ e hidrocefalia respectivamente. (Nadel, 1985)

Al iniciar la infancia la tos productiva crónica mucopurulenta se hace evidente durante todos los días lo cual podría traer sospecha de que el niño se encuentra en un ambiente con alto humo de cigarrillo, pero no es así, puesto que la tos progresa durante el día contrariamente a lo que padecen los fumadores pasivos que tienen crisis y exacerbaciones durante la mañana, también el diagnóstico erróneo de asma junto con su medicación podría complicar la rinorrea purulenta haciéndola más intensa y pertinaz pero el signo que más aumenta la sospecha de DCP son las bronquiectasias se origen “idiopáticas” las cuales están presentes en un 10% en los infantes que padecen esta afección.

Empezando la adolescencia la formación de los senos paranasales se ve alterada y se evidencia una hipoplasia con infiltrado de tejido blando y secreciones que subsecuentemente se traduce en una pansinusitis que no mejora ni con tratamiento quirúrgico a consecuencia de las deficiencias eutróficas¹¹ del aparato ciliar de estas cavidades, además los oídos ven seriamente afectados con otitis media secretora frecuentes que no se resuelven con los drenajes transtimpanicos, pero con el pasar

¹⁰ Una condición anormal en la que el corazón está situado en el lado derecho y los grandes vasos sanguíneos de los lados derecho e izquierdo están invertidos. (Dictionary, 2018)

¹¹ Órgano u organismo que presenta un buen estado de nutrición, y al medio nutritivo que permite alcanzar este estado. (dictionary, 2018)

del tiempo mejoran dejando al adolescente con una hipoacusia¹² a consecuencia del daño timpánico. (Majithia, 2005)

Las bronquiectasias en el adulto se hacen más frecuentes y afectan a los lóbulos medio, inferiores y a la lingula en el pulmón izquierdo permitiendo diferenciarla de la fibrosis quística puesto que esta afecta más a los lóbulos superiores; estas bronquiectasias son de carácter infecciosas principalmente por la *Pseudomona*¹³ aeruginosa, la cefalea se vuelve cotidiana por la reagudización de la sinusitis crónica; pero un detalle importantísimo es que las infecciones de tipo viral encuentran su resolución en tiempo promedio lo que indica que estas no son un componente que agravaría la situación.

En los exámenes como la auscultación revelan sonidos crepitantes, y en algunos casos sibilancias las cuales pueden hacer creer que se trata de asma; en la placa de rayos x son visibles múltiples nódulos difusos de más de 2mm de diámetro, probablemente por bronquiolitis¹⁴, hiperinflación de grado moderado, condensaciones peri bronquiales y atelectasia asociadas al DCP.

Para la tercera década de edad además de los problemas acarreados a lo largo de la vida de la persona que padece disquinesia ciliar, existen problemas de ventilación pulmonar por la acumulación de mediadores de inflamación los cuales interfieren con el paso normal del aire a los sacos alveolares por el engrosamiento de las paredes de los bronquios; se le suma a esto una marcada infertilidad en ambos sexos y con riesgos de embarazos ectópicos en la mujer. (Kennedy, 2007)

2.4 Síntomas.

Los recién nacidos que padecen disquinesia ciliar primaria presentan: detención breve de la respiración, aleteo nasal, respiración rápida y poco profunda, sonidos

¹² Disminución de la agudeza auditiva. (NAVARRA, 2018)

¹³ Los pseudomonas constituyen un género específico de los bacilos, formado por bacterias oxidasa positivas que producen infecciones en personas debilitadas y con fibrosis quística. (definicion, 2018)

¹⁴ Inflamación aguda de las vías aéreas inferiores (bronquiolos). (Argentina, 2018)

roncos al respirar y movimientos respiratorios inusuales; en los niños es frecuente ver: dolor y presión detrás de los ojos y en la zona maxilofacial, abundante secreción nasal con pérdida del olfato, secreción de los oídos con hipoacusia, fatiga, sensación de malestar general, dolor de cabeza, fiebre y tos que empeora a lo largo del día; en el adulto se evidencia: mal aliento, hipocratismo digital o acropaquias¹⁵, expectoración con sangre, palidez, dificultad respiratoria, pérdida de peso y sibilancias. (B.N.M.EEUU, 2018)

2.5 Signos.

El distrés respiratorio que se instaura en el recién nacido es un signo que evidencia un problema en la mucosa respiratoria y si además se detecta una heterotaxia¹⁶ estaríamos frente a un síndrome de Kartagener que es una variante de DCP con situs inversus; la abundante producción de moco en los bronquios (broncorrea), en los oídos (otorrea) y en la nariz con lisis de polimorfonucleares (rinitis purulenta) indican un problema en el drenaje y estancamiento de sustancias; sumadas las bronquiectasias idiopáticas contribuirían al diagnóstico clínico de la enfermedad. (Moya, 1999)

Síntomas y signos de sospecha de discinesia ciliar primaria en la infancia.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Rinitis neonatal y continua ➤ Distrés respiratorio en recién nacido sano a término ➤ Tos productiva desde el nacimiento y rinitis ➤ Situs inversus ➤ Otorrea prolongada tras drenaje timpánico ➤ Bronquiectasias “sin causa” ➤ Niños con problemas recurrentes e infecciones pulmonares recurrentes que requieren tratamiento antibiótico continuo “sin causa”

Tabla 2. Signos y síntomas del DCP que aumentan su sospecha si se presentan combinados. (Carceller M. A., 2009)

¹⁵ Es el resultado de la proliferación del tejido conjuntivo en la superficie dorsal de las falanges distales de los dedos de mano provocando que las uñas tengan forma de vidrio de reloj. (Praktyczna, 2018)

¹⁶ Es el nombre que reciben una serie de anomalías relacionadas con la disposición interna de los órganos del cuerpo. (Icardo, 2002)

2.6 Epidemiología.

La disquinesia ciliar como padecimiento patológico no discrimina géneros, cuando el hallazgo radiológico corresponde a un situs inversus y en la clínica se detectan bronquiectasias nos topamos con un síndrome de Kartagener que es una variante del DCP con una prevalencia de 1:40.000.

Las personas con disquinesia ciliar primaria, el 50% padece de situs inversus (síndrome de Kartagener), eso no significa que todas las personas con algún tipo de heterotaxia padecen de un problema en su aparato ciliar, en solo el 20% o 25% de las personas con este hallazgo radiológico están asociadas con el DCP. (Rott, 1983)

Al estudiar los grupos de alto riesgo como los niños con infecciones respiratorias frecuentes tienen un alcance de 5.6-11% y las personas en las que se descartó la fibrosis quística su alcance es de 17%.

Con todo esto podríamos decir que la incidencia del DCP es de alrededor de 1:20.000. (Nikolaizik, 1994)

2.7 Diagnóstico.

El diagnóstico clínico de DCP tiene que estar corroborado por pruebas como la de inmunoglobulinas¹⁷ y sus subclases para descartar déficit inmunitario y también una prueba de alergias, pero estos padecimientos pueden coexistir con una deficiencia ciliar, por ello el diagnóstico se corrobora definitivamente con las pruebas de cribado para DCP y la microscopia en video.

2.7.1 Cribado por óxido nítrico.

El óxido nítrico bajo en la exhalación es un indicador de disquinesia ciliar primaria eso quiere decir que su fracción de exhalación se encuentra en menos de 4ppb. (Cantú, 2012)

¹⁷ Proteína elaborada con células B y células plasmáticas (tipo de glóbulo blanco) que ayuda al cuerpo a combatir infecciones. (Cáncer, 2018)

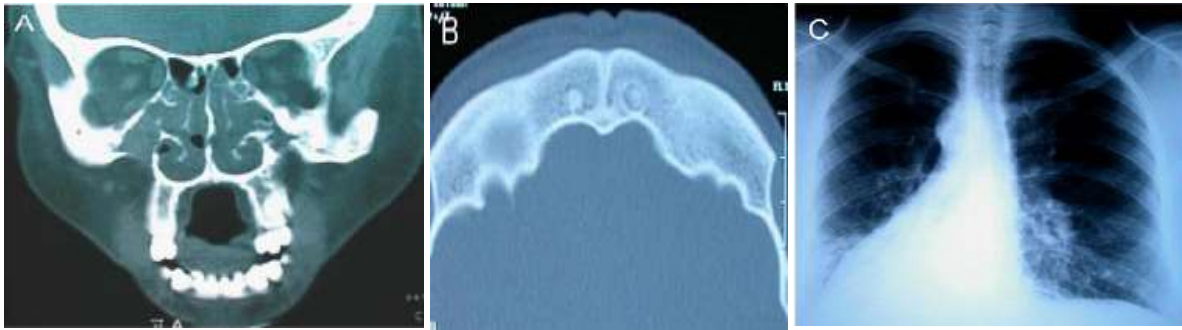


Figura 1. Hallazgos radiográficos en la discinesia ciliar primaria y el síndrome de Kartagener. A: hipoplasia de senos paranasales ocupados por tejido inflamatorio. B: aplasia de senos frontales. C: dextrocardia y bronquiectasia bilaterales. (Carceller M. A., 2009)

2.7.2 Microscopia electrónica.

El estudio de la ultraestructura es fundamental para dar con el diagnóstico definitivo; se procede a hacer un cepillado de las vías respiratorias y con el material obtenido se realiza un sembrado celular para poder observar: 1) la frecuencia de batida ciliar, que no puede ser menor a 9Hz ósea 540 batidas por minuto; 2) patrón forma de la batida ciliar, la batida puede ser normal pero disquinesica, puede estar alterada, es por ello que se observan los ciclos de extensión y recuperación del cilio y 3) corte transversal, al realizar diferentes cortes se consideraría ausencia de dineína cuando el número medio de brazos de dineína contados es menor de 2 por corte trasversal, estaríamos frente a una alteración del patrón 9+2 del axonema ciliar y la prueba concluyente del estudio. (Jorissen, 2000)

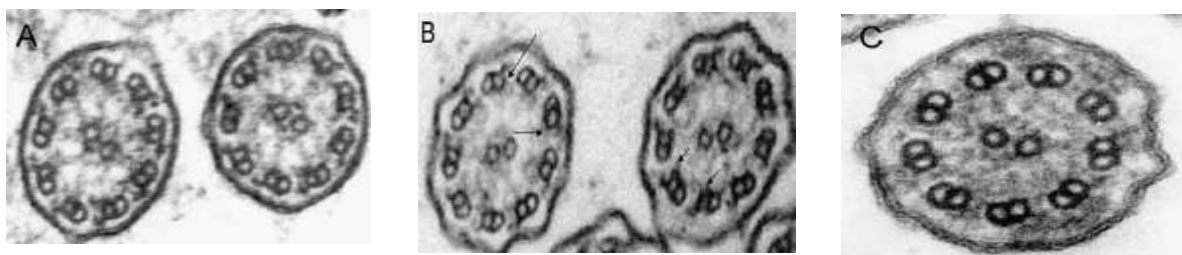


Figura 2. Alteraciones ultraestructurales más frecuentes en la discinesia ciliar primaria en comparación con cilios normales. A: cilios normales. B: déficit de brazos internos de dineína (flechas). C: ausencia de dineína. (Carceller M. A., 2009)

2.8 Tratamiento.

En la actualidad no existe un fármaco específico para el DCP, pero diversas medidas terapéuticas mejoran la calidad de vida del paciente y disminuye la morbilidad.

El tratamiento agresivo a las infecciones del tracto respiratorio mediante la investigación del agente causal (*Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*; en el adulto predomina el *Streptococcus pneumoniae*) por medio de cultivo de secreciones harán que la antibiótico terapia sea más eficaz y si a esto se le suma un fármaco que tenga una actividad bioactiva en presencia de bacterias productoras de betalactamasa aún más eficaz.

Drenaje timpánico debe ser efectivo puesto que de no hacerlo las infecciones y las molestias se conviertan en algo cotidiano, como consecuencia de la constante perforación y evacuación de líquidos se produce una hipoacusia la cual puede ser resuelta con la utilización de audífonos y así se evita el retraso en el aprendizaje.

La infertilidad trae problemas en la concepción los cuales pueden ser resueltos en el caso de los hombres con fertilización en vitro por inyecciones citoplasmáticas de esperma; en las mujeres debe haber un control minucioso puesto que existen altos riesgos en la aparición de embarazos ectópicos. (Carceller M. A., 2009)

3. Conclusión.

Los cilios como bien sabemos son organelas que desempeñan funciones biológicas con un alcance enorme, puesto que intervienen en funciones muy diversas como el arrastre de sustancias, protección de tejidos, fecundación y distribución visceral; con todas estas funciones cruciales para el mantenimiento de la homeostasis y correcta estructura orgánica un detrimento en la composición de tal noble estructura dejaría invalida cualquiera de las acciones que se llevaban con total normalidad en los tejidos que cuentan con un aparato ciliar, acentuando estas consecuencias en las vías respiratorias altas y bajas ya que estas están expuestas al medio externo y les es esencial que los cilios se encuentren en estado integro para preservar la salud del individuo.

Por su denominación de enfermedad huérfana es un padecimiento que genera malestar no solo al individuo que la padece por el amplio abanico de síntomas que pueden simular cualquier otro cuadro respiratorio convencional inclusive una inmunosupresión, sino también al médico tratante que después de descartar todas las opciones viables se plantea un cuadro de DPC ya cuando ha pasado mucho tiempo y sus síntomas empeorados; por ello la identificación de signos y síntomas propios sería inherente para la posterior confirmación con pruebas de ultra estructura.

Un fármaco para devolver a la normalidad a los cilios no existe por el momento pero el diagnostico eficaz y el tratamiento enfocado a evitar las infecciones y la fisioterapia respiratoria puede devolver la cotidianidad a las personas que padecen de DCP retomando su vida con total normalidad.

Bibliografía

- Afzelius. (1995). Immotile cilia syndrome. 3943-3954. Obtenido de <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=971§ionid=62653323&jumpsectionID=62653344>
- Arano, M. (2014). *Diagnóstico y tratamiento Diagnóstico y tratamiento De las MNT*. Obtenido de <http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-650-14-MicobacteriosisNotuberculosa/650GER.pdf>
- Argentina. (2018). *argentina.gob.ar*. Obtenido de <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/bronquiolitis>
- B.N.M.EEUU. (5 de abril de 2018). *MedlinePlus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000103.htm>
- Başak Çoruh, M. (2018). *msdmanuals*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-pulmonares/bronquiectasias-y-atelectasias/bronquiectasias>
- Bush. (2003). *Primary ciliary dyskinesia:current state of the art*. Obtenido de https://eprints.soton.ac.uk/59278/1/Bush%252C_lucas_ADC_2007.pdf
- Cáncer, I. N. (2018). *cancer.gov*. Obtenido de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inmunoglobulina>
- Cantú, G. (2012). Fracción exhalada de óxido nítrico. Recomendaciones clínicas y procedimiento. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2013/nt131h.pdf>
- Carceller, A. (2005). *Study of mucociliary transport and nasal ciliary ultrastructure in patients with Kartagener's syndrome*.
- Carceller, M. A. (2009). Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. *Elsevier*. Obtenido de <http://www.elsevier.es/es-revista-acta-otorrinolaringologica-espanola-102-articulo-discinesia-ciliar-primaria-ciliopatias-S000165190900065X>
- Chapelin. (1997). *Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory disease*. Obtenido de <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/000348949710601008>
- Corp, M. S. (2018). *MSD y los Manuales MSD*. Obtenido de <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-pulmonares/bronquiectasias-y-atelectasias/bronquiectasias>
- definicion. (2018). *definicion de*. Obtenido de <https://definicion.de/pseudomonas/>
- Dictionary, M. (2018). *merriam-webster*. Obtenido de <https://www.merriam-webster.com/medical/dextrocardia>

- dictionary, t. f. (2018). Obtenido de <https://es.thefreedictionary.com/eutr%C3%B3fico>
- DRAE. (2018).
- Icardo. (2002). Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad. Obtenido de <http://www.revespcardiol.org/es/malformaciones-cardiacas-heterotaxia-lateralidad/articulo/13036122/>
- Jorissen. (2000). Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. Obtenido de <http://europepmc.org/abstract/med/11082771>
- Karp, G. C. (2014). *Biología molecular y celular de Karp*.
- Kennedy. (2007). *High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia*. Obtenido de <https://www.ajronline.org/doi/abs/10.2214/AJR.06.0965>
- Klin, B. (1933). *Kartagener: Pathologie der Bronchiektasien*. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/322367593_Kartagener's_syndrome_A_case_report
- Lincoln Gray, P. (1997). *Vestibular System*. Obtenido de <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/s2/chapter10.html>
- Majithia. (2005). *Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587605001035>
- Morales, O. (1998). Enzimas generadoras de especies del oxígeno. Obtenido de http://www.sld.cu/revistas/ibi/vol17_3_98/ibi02398.pdf
- Moya. (1999). Disquinesia ciliar primaria: Experiencia en 6 pacientes. Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98871999000800010
- Nadel. (1985). *The immotile cilia syndrome: Radiological manifestations*. Obtenido de <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiology.154.3.3969467>
- NAVARRA, C. U. (2018). Obtenido de https://www.cun.es/es_EC/diccionario-medico/terminos/neovascularizacion
- NAVARRA, C. U. (2018). Obtenido de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hipoacusia>
- Nikolaizik. (1994). Aetiology of chronic suppurative lung disease.
- Praktyczna, M. (2018). *empendium*.
- Rott. (1983). Genetics of Kartagener's syndrome. Obtenido de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ajmg.1320250117>