



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE MEDICINA

# **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS CASOS DE DISCINESIA CILIAR PRIMARIA EN EL DEPARTAMENTO 17 (H.U. SAN JUAN DE ALICANTE), A LO LARGO DE 25 AÑOS.**

**Autora:** Marta Mengual Pérez

**Tutora:** Isabel Betlloch Mas

**Cotutor:** Eusebi Chiner Vives

**Departamento y Área:** Medicina Clínica

**Curso académico** 2023/2024

**Convocatoria** febrero



***A mí me gusta tu tos***

“...y ríes como tosiendo,  
un poco, nada más que un poco: a mí me gusta  
tu tos, es lo más tuyo, y me parece ahora  
mismo que he vuelto a oír en la alameda última,  
igual que un trapo atado se rasga con el viento  
su estrangulada y ronca iniciación de lluvia”.

**Luis Rosales** (1910-1992). Del libro “Diario de una resurrección”



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor, Eusebi Chiner Vives, por su constante ayuda en la elaboración de este proyecto, la implicación en él y sus palabras de ánimo en cada tutoría. Agradecer también al servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, su participación y colaboración con el estudio. Especial agradecimiento a mis padres, que me han sido mi principal soporte en estos 6 años; a mi hermano, por aguantarme en exámenes e intentar sacarme una sonrisa; a mis abuelos, que les hacía más ilusión que a mí verme terminar la carrera; a Un Gran Grupo, por ser el ejemplo de compañerismo y de motivación diaria; y a mis amigos, otro pilar importante en mi vida, en estos años y los que quedan por venir.

# ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. ABSTRACT .....	6
3. ABREVIATURAS.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	9
5. HIPÓTESIS.....	12
6. OBJETIVOS.....	12
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
8. RESULTADOS.....	15
9. DISCUSIÓN .....	24
10. CONCLUSIONES .....	28
11. BIBLIOGRAFÍA.....	29
12. ANEXOS.....	33



# 1. RESUMEN

**Introducción:** La discinesia ciliar primaria (DCP) es una causa rara de bronquiectasias (BQ) que puede ser diagnosticada en edades tardías, y cursar con gran morbilidad.

**Método:** Se estudiaron los casos diagnosticados de DCP y en seguimiento en neumología de adultos, a lo largo de 25 años, analizando edad, clínica, diagnóstico, tipo y distribución de BQ, valoración por escalas FACED, E-FACED, BSI, función pulmonar, calidad de vida (SGRQ), evolución y complicaciones.

**Resultados:** En el periodo se evaluaron 410 pacientes afectos de BQ: 188 (46%) desconocidas; 120 (29%) postinfecciosas; 45 (11%) secundarias a enfermedad respiratoria crónica; 23 (5.6%) por inmunodeficiencias; 13 debidas a DCP (3%), 6 (1.5%) por causas sistémicas y 6 (1.5%) por otras causas. Se analizan 13 pacientes afectos de DCP, 12 con DCP propiamente y un síndrome de Young, 3 hombres (23.1%) y 10 mujeres (76.9%), edad al diagnóstico  $32\pm 16$  años y seguimiento de  $22\pm 15$  años, FVC%  $64\pm 13$ , FEV1%  $57\pm 17$ ,  $3\pm 2$  exacerbaciones/año, ingresos  $3\pm 6$ /año, SGRQ  $54\pm 23$ . El diagnóstico se hizo con una o más de las siguientes pruebas: test de la sacarina ( $29\pm 7$  m.), estudio isotópico con albúmina marcada en 3 casos (23.1%), espermiograma en 3 casos (23.1%), microscopía electrónica en 7 casos (53.8%). La expresión clínica y radiológica más frecuente fue: infecciones recurrentes de vías bajas (100%), otitis (61.5%), rinosinusitis (100%), rinitis alérgica y asma. Solo un paciente presentaba dextrocardia. Tenían antecedentes de cirugía pulmonar en la infancia 2 pacientes (15.4%), lobectomía y neumonectomía respectivamente. El 100% presentaron BQ, en 11 de tipo difusas (85%) y en 2 localizadas (15%). Tanto las BQ cilíndricas como las quísticas, se observaron ambas en 6 pacientes (46%) y en un paciente mixtas (8%). Se localizaron en 6 pacientes en los lóbulos inferiores (46%); 1 en lóbulos anteriores (8%); 4 en lóbulos superiores e inferiores (31%) y 2 en lóbulos inferiores y anteriores (15%). El fenotipo más frecuente fue el grave con infección bronquial crónica (7 pacientes, 54%), moderado en 4 pacientes (31%), y fenotipos de BQ secas y de hipersecreción sin aislamiento bacteriano en 2 respectivamente (15%). Según la escala FACED, 3 pacientes (23%) fueron clasificados como leves; 7 (54%) como moderados y 3 (23%) como graves. Por la escala E-FACED, 12 (92%) presentaron exacerbaciones, por lo que variaron a 2 leves (15%), 8 moderados (63%) y 3 graves (23%). Al aplicar BSI, 3 de los 13 pacientes (23%), fueron clasificados con BSI bajo (0-4); 2 (15%), como intermedio (5-8) y 8 (62%) como elevado (9-26). Como complicaciones aparecieron: *empiema necessitatis*, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, miocardiopatía, vasculitis e i. respiratoria crónica. Una paciente fue trasplantada y otra falleció en el seguimiento por complicaciones de la enfermedad.

**Conclusiones:** DCP cursa con importante deterioro en la calidad de vida y de la función pulmonar, exacerbaciones, ingresos hospitalarios e infección bronquial crónica principalmente con relación a las BQ.

**Palabras clave:** Discinesia ciliar primaria, bronquiectasias, disnea, función pulmonar, exacerbaciones, infertilidad, diagnóstico, tratamiento, calidad de vida.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare cause of bronchiectasis (BQ) that can be diagnosed late in life, and is associated with high morbidity.

**Method:** Cases diagnosed with PCD and under follow-up in adult pulmonology, over 25 years, were studied, analysing age, clinic, diagnosis, type and distribution of BQ, assessment by FACED, E-FACED, BSI scales, pulmonary function, quality of life (SGRQ), evolution and complications.

**Results:** During the period, 410 patients affected by bronchiectasis (BQ) were evaluated: 188 (46%) unknown; 120 (29%) post-infectious; 45 (11%) secondary to chronic respiratory disease; 23 (5.6%) secondary to immunodeficiencies; 13 secondary to PCD (3%), 6 (1.5%) due to systemic causes and 6 (1.5%) due to other causes. Thirteen patients with PCD were analysed, 12 with PCD per se and one with Young's syndrome. There were 3 men (23.1%) and 10 women (76.9%), with age at diagnosis  $32\pm 16$  years and a follow-up time of  $22\pm 15$ , FVC%  $64\pm 13$ , FEV1%  $57\pm 17$ ,  $3\pm 2$  exacerbations/year, admissions  $3\pm 6$ /year, SGRQ  $54\pm 23$ . Diagnosis was made by one or more of the following tests: saccharin test ( $29\pm 7$  m.), isotopic study with labelled albumin in 3 cases (23.1%), spermogram in 3 cases (23.1%), electron microscopy in 7 cases (53.8%). The most frequent clinical and radiological findings were: recurrent lower respiratory tract infections (100%), otitis (61.5%), rhinosinusitis (100%), allergic rhinitis and asthma. Only one patient had dextrocardia. Two patients (15.4%) had a history of lung surgery in childhood, lobectomy and pneumonectomy respectively. 100% of the patients presented with BQ, in 11 patients diffuse (85%) and in 2 patients localised (15%). Both cylindrical and cystic BQ were present in 6 patients (46%) and in one patient mixed (8%). They were located in 6 patients in lower lobes (46%); 1 in anterior lobes (8%); 4 in upper and lower lobes (31%) and 2 in lower and anterior lobes (15%). The most frequent phenotype was severe with chronic bronchial infection (7 patients, 54%), moderate in 4 patients (31%), and dry and hypersecreting BQ phenotypes without bacterial isolation in 2 respectively (15%). According to the FACED scale, 3 patients (23%) were classified as mild; 7 (54%) as moderate and 3 (23%) as severe. By the E-FACED scale, 12 (92%) presented exacerbations, thus varying to 2 mild (15%), 8 moderate (63%) and 3 severe (23%). When BSI was applied, 3 of the 13 patients (23%) were classified as low BSI (0-4), 2 (15%) as intermediate (5-8) and 8 (62%) as high BSI (9-26). Complications included empyema necessitatis, pulmonary hypertension, atrial fibrillation, cardiomyopathy, vasculitis and chronic respiratory infection. One patient was transplanted and one died during follow-up due to complications of the disease.

**Conclusions:** PCD is associated with significant deterioration in quality of life and lung function, exacerbations, hospital admissions and chronic bronchial infection mainly in relation to BQ.

**Key words:** Primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, dyspnoea, lung function, exacerbations, infertility, diagnosis, treatment, quality of life.

### 3. ABREVIATURAS

DPC: discinesia ciliar primaria.

PCD: *primary ciliary dyskinesia*.

BQ: bronquiectasias.

Hz: hercio o Hertz.

MTE: microscopía de transmisión electrónica.

SGRQ: *Saint George's Respiratory Questionnaire* (Cuestionario Respiratorio Saint George).

FVC: *forced vital capacity* (capacidad vital forzada).

FEV1: *forced expiratory volumen* (volumen espiratorio forzado).

BSI: *Bronchiectasis Severity Index* (Índice de Gravedad de las Bronquiectasias).

FeNO: *fraction of exhaled nitric oxid* (óxido nítrico en aire espirado).

TACAR: tomografía computarizada de alta resolución.

ME: microscopía electrónica.

FQ: fibrosis quística.

I Tiff: índice de Tiffeneau.

TLC: *total lung capacity* (capacidad pulmonar total).

RV: *residual volume* (volumen residual).

DLCO: *diffusing capacity for lung carbon monoxide* (capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono).

KCO: coeficiente de transferencia de monóxido de carbono.

mL: mililitros.

HTP: hipertensión pulmonar.

FA: fibrilación auricular.

IRC: insuficiencia respiratoria crónica.

OCD: oxigenoterapia crónica domiciliaria.

DHVS: *Digital High Speed Video* (vídeo digital de alta velocidad).

BPI: *bactericidal permeability-increasing protein* (proteína bactericida de incremento de la permeabilidad).

LABA: *long acting beta2 agonists* (agonistas beta-2 adrenérgicos de acción larga).

LAMA: *long acting muscarinic agonists* (agonistas muscarínicos de acción larga).



## 4. INTRODUCCIÓN

La DCP es una enfermedad multiorgánica rara, causada por mutaciones genéticas, mayoritariamente autosómicas recesivas, que afectan a la motilidad o funcionalidad ciliar (1). Su prevalencia está infraestimada, pero se calcula que es de 1:10.000 -20.000 en la población general (1-3).

Los cilios son estructuras móviles o inmóviles situadas en la zona basal de la superficie celular. Presentan una longitud y un diámetro variable, dependiendo de la célula, siendo 1-60  $\mu\text{m}$  y 0.25  $\mu\text{m}$  respectivamente. La dineína es el elemento clave de la estructura y hay tres tipos: la dineína del axonema, encargada de la flexión de los cilios; la de transporte intraflagelar, para el transporte retrógrado, y la tipo 1 citoplasmática, que potencia el transporte retrógrado en los microtúbulos (3). Los brazos de dineína multiméricos enlazan el microtúbulo A, desde los dobletes exteriores, con el microtúbulo B adyacente y son básicos para el movimiento de los cilios, mediante la actividad de la adenosina trifosfatasa. Los brazos internos se relacionan con la zona central a través de los radios radiales. Y éstos, envían señales al complejo regulador de dineína para controlar la motilidad ciliar (2). En el movimiento ciliar, la actividad de dineína debe ser asimétrica, en intervalos cortos y constantes a lo largo del axonema. Los cilios se han conservado desde los microorganismos más simples, hasta los más complejos (3).

La mayoría de cilios móviles, están en el tracto respiratorio superior e inferior, batiendo a una frecuencia de 8-14 Hz hasta 30 Hz (2). Este movimiento oscilatorio permite la limpieza de secreciones (3). También están en las trompas de Eustaquio, en las trompas de Falopio, en los conductos deferentes y en los flagelos de los espermatozoides. Consecuentemente, la clínica puede depender de la alteración de estas estructuras (1).

Leeuwenhoek, en 1674, observó por primera vez al microscopio los cilios en los protozoos. En 1968, Sorokin los describió en las células epiteliales pulmonares de los mamíferos, y los nombró como "cilios primarios". B.H. Gibbons y I.R. Gibbons descubrieron en su investigación con semen de erizo marino, en 1973, que los brazos de dineína externos generan movimiento tanto en cilios como en flagelos (3). En 1975, Afzelius describió por primera vez los defectos ultraestructurales de los cilios mediante microscopía de transmisión electrónica (MTE) (fue considerada como *gold estándar* a pesar de confirmar solo 30% de los casos) (1). La importancia de los brazos externos de dineína en el movimiento ondulatorio fue recalcada por Kamiya *et al* en 1985. Al principio de los años 80, se estudió el gen DNAH11 porque aparecieron pacientes con DCP con ultraestructura ciliar intacta (1). DNAH11, es una cadena pesada del brazo externo de dineína encargada de la motilidad; su mutación provoca un movimiento anormal y un aumento de la frecuencia de batido (2), siendo la segunda causa más frecuente de DCP en Europa y Norte América (1).

Debido a la baja prevalencia de la DCP, existen pocos estudios sobre la clínica, severidad y evolución. La clínica variará según la edad. La mayoría de pacientes, presentan síntomas inespecíficos que pasan inadvertidos en las primeras horas de vida y conlleva a un infradiagnóstico. Hay excepciones, como en los pacientes con *situs inversus* (50%), que constituyen el síndrome de Kartagener (3), o los síndromes heterotáxicos asociados a enfermedades cardíacas congénitas y ausencia de bazo o poliesplenía, cuya presencia hace sospechar DCP (1-3).

La DCP puede cursar con distrés respiratorio neonatal días después de nacer (1). Durante la infancia, se manifiesta frecuentemente por infecciones del tracto respiratorio inferior y tos productiva crónica causada por la alteración del aclaramiento mucociliar; por lo que la afectación pulmonar puede expresarse desde etapas tempranas (antes de los 6 meses de vida), y se vuelve más grave durante la edad adulta. Todo ello conlleva inflamación, infección y obstrucción progresiva de la vía aérea y BQ (2, 3). Muchos de estos niños presentarán rinitis crónica y otitis media bilateral (1-3). La afectación del oído medio aparece en prácticamente todos los niños, produciendo en el 75% hipoacusias conductivas (2). La poliposis nasal es poco frecuente, siendo descrita en menos del 15% de los niños (2).

La mayoría de los adultos refieren rinitis y sinusitis crónicas, que afectan de forma considerable su calidad de vida. Hombres y mujeres consultarán por infertilidad y precisarán de consejo reproductivo. La función pulmonar empeora, y la mayoría desarrollan BQ, porque su aparición está relacionada con la edad de los pacientes y, por lo tanto, se suelen diagnosticar en esta etapa (1-3, 7).

La prevalencia de los estudios de cohortes en pacientes con DCP y BQ es de 1-13% a pesar de que muchos de ellos no llevaron a cabo un diagnóstico exhaustivo (1, 4, 5).

La valoración del daño pulmonar estructural es fundamental y no siempre corresponde al daño funcional existente. El daño pulmonar empeora en la edad adulta (3) y se localiza principalmente en los lóbulos medios e inferiores y puede acompañarse de tapones mucosos, engrosamiento peribronquial y un patrón radiológico de árbol en brote (1, 6). Las pruebas de imagen en niños suelen mostrar atelectasias en lóbulo medio y llingula (2).

El diagnóstico de la DCP es difícil y en ocasiones debe realizarse por métodos indirectos como es la determinación del aclaramiento mucociliar mediante el test de la sacarina, marcada o no con isótopos (8), o el estudio del espermiograma en hombres (7).

La determinación de óxido nítrico nasal (FeNO) es la primera prueba que se ha propuesto realizar en adultos con sospecha de DCP, presentando una sensibilidad del 97.5% y una especificidad del 96.4%. En

niños es menos útil debido al escaso desarrollo de los senos paranasales. Una de las principales limitaciones en niños, es la dificultad técnica de realizar la espiración nasal sin aire pulmonar sumado a que este parámetro estará disminuido en las rinosinusitis crónicas (3). El valor de FeNO a partir del cual se considera diagnóstico es de 77 nL/min (10).

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), se emplea para el diagnóstico y seguimiento de las BQ (1) y para cuantificar con escalas la extensión y gravedad de las mismas (Escalas FACED y otras) (1, 6, 9, 11).

La videomicroscopía de alta velocidad, estudia el patrón de batido ciliar y permite describir la relación entre el genotipo, el fenotipo ultraestructural y el patrón de oscilación de los cilios (1).

El diagnóstico de DCP sigue siendo un reto y se recomienda la combinación de la medida del FeNO junto con la videomicroscopía de alta velocidad y microscopía electrónica (ME) (2, 3), aunque estas técnicas solo detectan al 70% de los pacientes y no permiten descartar la enfermedad (1).



## 5. HIPÓTESIS

La DCP presenta distintas expresiones clínicas, siendo las manifestaciones respiratorias, las más evidentes y con mayor repercusión desde el punto de vista clínico, de calidad de vida y de pronóstico, constituyendo un reto diagnóstico.

## 6. OBJETIVOS

Valorar la expresión clínica y epidemiológica de aquellos pacientes con diagnóstico de DCP valorados entre los años 1997 y 2022, incluidos en la base de datos del Servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, correspondientes al departamento 17. Se evaluaron las técnicas diagnósticas para su confirmación, así como la expresión clínica, radiológica, incidencia, evolución, pronóstico y tratamiento a lo largo de los años.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### **Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo, descriptivo de cohorte.

### **Periodo de estudio**

De 1997 a 2022.

### **Ámbito**

Servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

### **Definición de la población**

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de DCP en el Servicio de Neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

### **Criterios inclusión**

Pacientes con diagnóstico de BQ secundarias a DCP confirmada.



### **Criterios exclusión**

Pacientes con diagnóstico de BQ debidas a otras etiologías: fibrosis quística (FQ), postinfecciosas, inmunodeficiencias o etiología desconocida.

### **Instrumentación**

Para evaluar las BQ se emplearon las siguientes escalas validadas (4).

La escala FACED predice el pronóstico sobre la calidad de vida y el deterioro de la función pulmonar (12).

E-FACED es un predictor de mortalidad. Se realiza anualmente para estudiar la evolución clínica, por su capacidad pronóstica sobre número y gravedad de exacerbaciones (13).

BSI estima la calidad de vida, el empeoramiento de la función pulmonar, y pronostica número y gravedad de las exacerbaciones (14).

MRC evalúa la disnea causada por enfermedades respiratorias obstructivas (15).

El cuestionario respiratorio de Saint George mide el impacto en la salud general, la vida diaria y el bienestar percibido en enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (16).

Recogidas en el Anexo 1 están detallados los ítems que se evalúan en las escalas.

### **Variables estudiadas**

Se elaboró una base de datos que incluyó como variables: edad al diagnóstico, años de seguimiento, técnicas diagnósticas (test de la sacarina, transporte mucociliar por isótopos, biopsia de mucosa nasal/bronquial, microscopia electrónica, velocidad de batido ciliar), radiología, TC torácica y distribución de alteraciones radiológicas, puntuación FACED, BSI, escala MRCm de disnea, función pulmonar (FVC, FEV1, I Tiff, TLC, RV, DLCO, KCO), test de calidad de vida de Saint George, colonización por microorganismos, tratamiento de base (esteroides inhalados, broncodilatadores, anticolinérgicos, roflumilast, teofilinas, azitromicina), necesidad de oxigenoterapia, antibioterapia inhalada, exacerbaciones anuales, complicaciones, hospitalizaciones, necesidad de trasplante pulmonar, exitus (Anexo 2).

### **Estudio estadístico**

Se analizaron las variables numéricas, así como las cualitativas, con análisis de medias y desviación estándar, frecuencias y distribución. Se calculó la incidencia de DCP respecto al global de pacientes con BQ secundarias a otras causas, así como respecto a la población del Departamento 17, a lo largo de los 25 años

del estudio. Se empleó el test de correlación de Pearson o Spearman entre los valores numéricos de las escalas y la función pulmonar. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . Para los cálculos estadísticos se empleó el programa SPSS versión 18 (IBM® SPSS® Statistics).

### **Aspectos éticos**

El estudio empleó datos anónimos y respetó la normativa legal aplicable, la ética aceptada internacionalmente, conforme a la Declaración de Helsinki de la AMM y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea. El protocolo fue aprobado por el CEI del Hospital Universitario de San Juan, con el Código de Comité: 23/067 (Anexo 3). Asimismo, fue sometido a la evaluación del COIR de la Universidad Miguel Hernández (Anexo 4).



## 8. RESULTADOS

Durante el periodo se evaluaron 410 pacientes afectados de BQ: 188 (46%) de etiología desconocida; 120 (29%) postinfecciosas; 45 (11%) secundarias a enfermedad respiratoria crónica; 23 (5.6%) secundarias a inmunodeficiencias; 13 secundarias a DCP (3%), 6 (1.5%) por causas sistémicas y 6 (1.5%) por otras causas.

Se analizaron 13 pacientes afectados de DCP, 12 con DCP propiamente y uno con síndrome de Young. Fueron tres hombres (23%) y 10 mujeres (77%), con edad al diagnóstico de  $32 \pm 16$  años, IMC  $24 \pm 3$  y un tiempo de seguimiento de  $22 \pm 15$  años.

A nivel otorrinolaringológico presentaron una o más de los siguientes: rinitis en 7 de los 13 pacientes (54%), poliposis en 8 (62%), sinusitis en los 13 (100%), otitis en 8 (62%) e hipoacusia en tres (23%).

La dextrocardia solo fue descrita en un paciente, aunque sin *situs inversus*, siendo un 8% del total.

Respecto a la expresión clínica respiratoria, 12 pacientes (92%) presentaron tos con expectoración crónica, 6 (46%) presentaron asma y uno (8%) sólo tos crónica. El volumen de expectoración diario fue medido en ml y clasificado según la cantidad: cinco enfermos (39%) expectoraban  $<50\text{ml}$ ; 6 (46%),  $50\text{-}100\text{ml}$ ; y los dos restantes (15%), expectoraban  $>100\text{ml}$  (Figura 1).

Respecto a la disnea al diagnóstico, la media MRCm fue de  $1.2 \pm 0.8$ ; dos pacientes (15%) en grado 0; 7 (54%), en grado 1; tres (23%) en grado 2; y un único paciente (8%) con grado 3. Durante el seguimiento en 25 años, 9 pacientes (69%) empeoraron su MRCm, mientras que cuatro (31%), se mantuvieron estables.

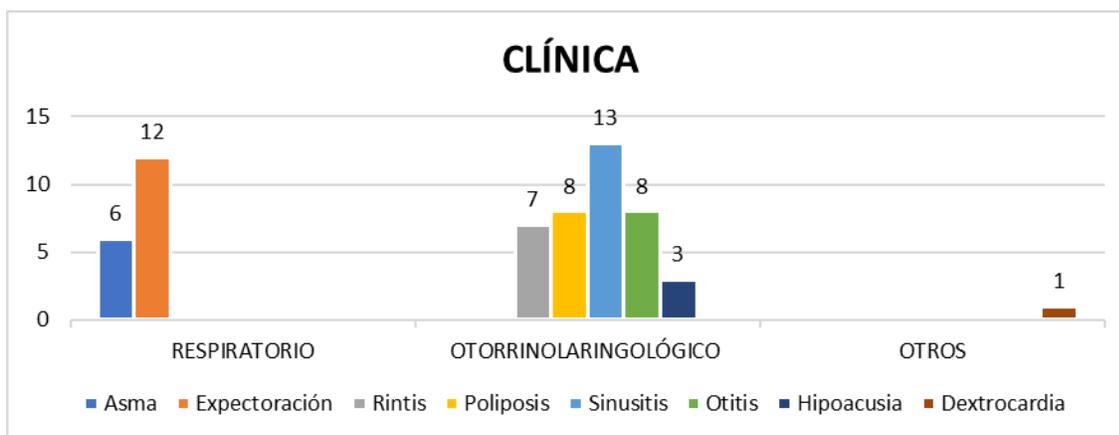


Figura 1: expresión clínica de DCP. DCP: discinesia ciliar primaria.

En la Tabla 1 se expresa la función pulmonar de cada paciente. Los valores medios de FVC y FEV1 fueron  $2463 \pm 714$  ml ( $64 \pm 13\%$ ) y  $1794 \pm 531$  ml ( $57 \pm 17\%$ ), respectivamente. La media del índice de Tiffeneau (FEV1/FVC) fue de  $67 \pm 15 \%$ .

**TABLA 1: Función pulmonar en pacientes con DCP**

Nº	FVC (ml)	FVC (%)	FEV1 (ml)	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)
Pacientes					
1	3020	60	2000	47	62
2	3550	72	2040	51	57
3	3080	75	2810	83	91
4	1050	37	2160	67	48
5	2870	55	1870	47	65
6	2550	62	1010	30	40
7	1650	58	1360	49	82
8	1790	62	1450	52	81
9	1690	60	930	39	55
10	2980	89	2070	81	70
11	2650	75	2340	76	88
12	2720	56	1730	46	64
13	2420	75	1550	75	68

FVC: *forced vital capacity* (capacidad vital forzada). FEV1: *forced expiratory volumen* (volumen espiratorio forzado).

Durante el periodo presentaron  $3 \pm 2$  exacerbaciones/año,  $3 \pm 6$  ingresos/año, y 9 pacientes presentaron pérdida acelerada de FEV1 (69.2%), recibiendo  $3 \pm 2$  ciclos de antibiótico anuales. De los 13 pacientes, dos precisaron trasplante pulmonar y dos (15.4%), tenían antecedentes de cirugía pulmonar en la infancia, practicando lobectomía y neumonectomía izquierda respectivamente.

Respecto a la supervivencia, 12 (92%) estaban vivos durante el seguimiento, y una paciente falleció por insuficiencia respiratoria y complicaciones de la enfermedad (8%).

Las comorbilidades o complicaciones observadas fueron: *empiema necessitatis*; hipertensión pulmonar (HTP); fibrilación auricular (FA) y disfunción del ventrículo izquierdo; insuficiencia respiratoria crónica (IRC) con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD); *pectus excavatum*; vasculitis con auto anticuerpos contra BPI (*bactericidal permeability-increasing protein*). Todas ellas suponen un 14 % respectivamente, exceptuando *empiema necessitatis* e hipertensión pulmonar, que suponen un 15% cada una de ellas (Figura 2).

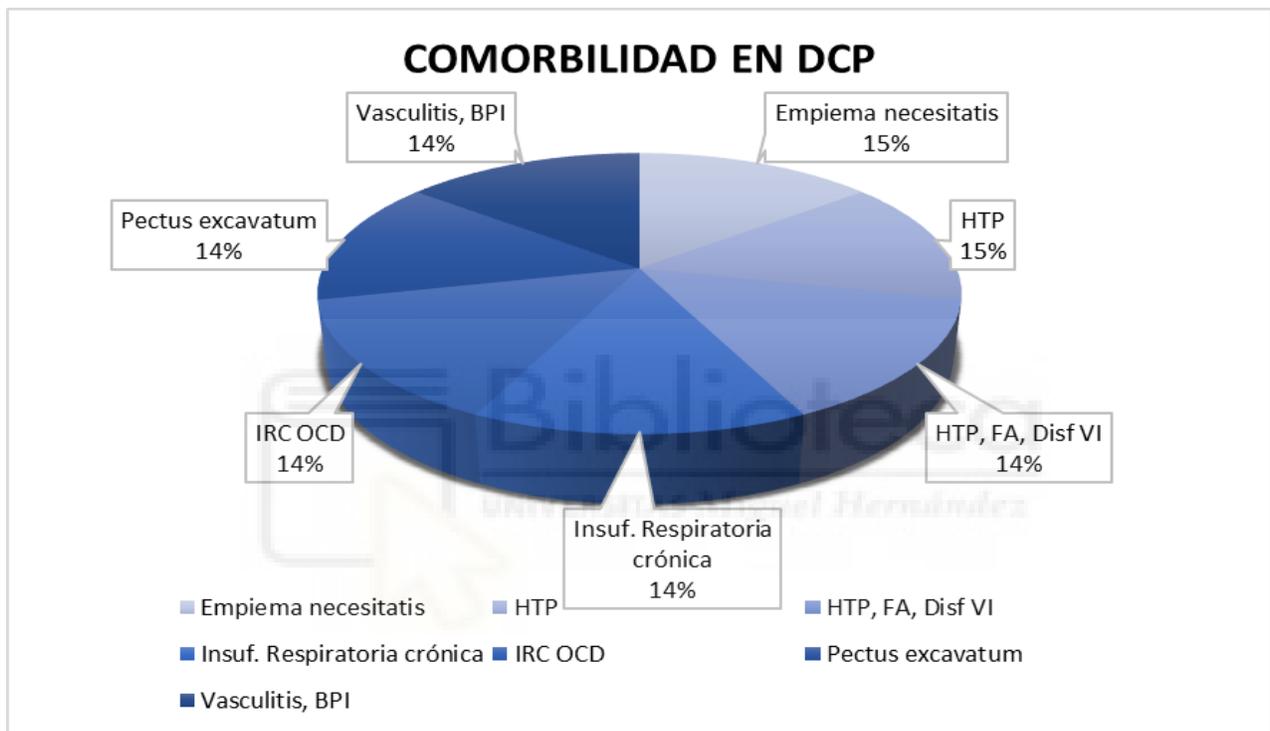


Figura 2: comorbilidades en DCP.

BPI: Bactericidal permeability-increasing protein (proteína bactericida que aumenta la permeabilidad). HTP: hipertensión pulmonar. FA: fibrilación auricular. IRC OCD: insuficiencia respiratoria crónica con oxigenoterapia crónica domiciliaria.

En la Figura 3, se expresan las pruebas realizadas (una o más) para el diagnóstico.

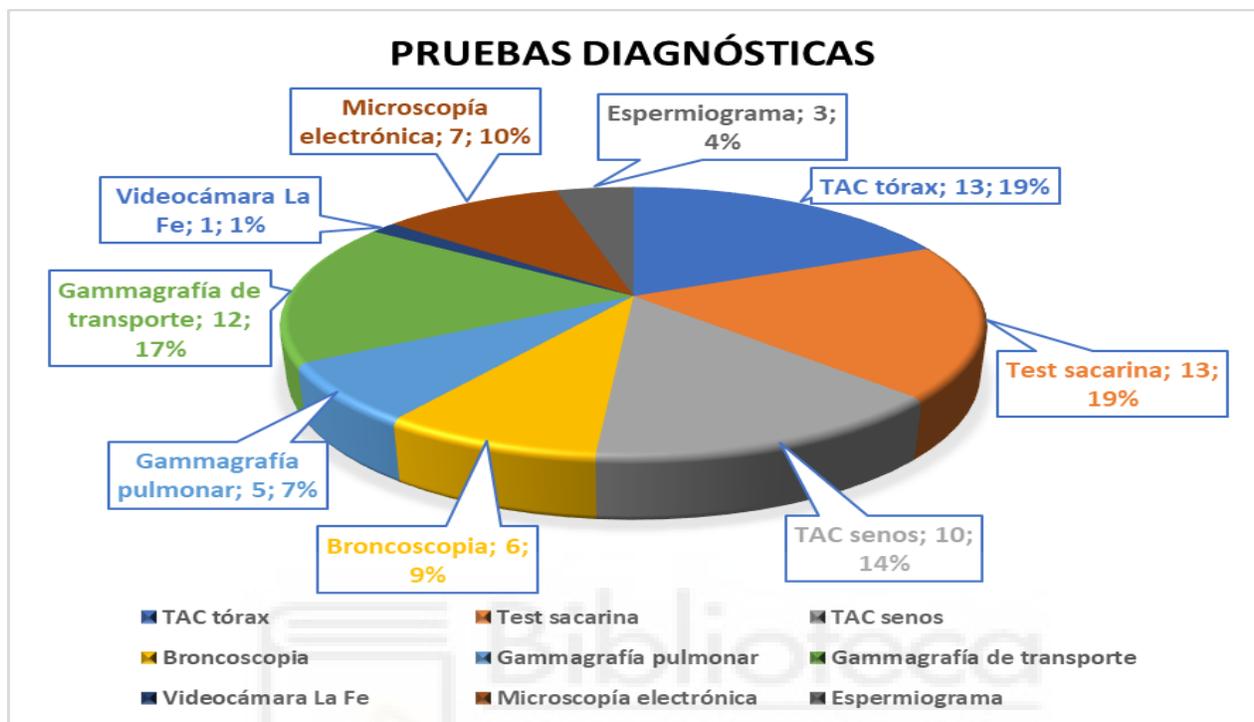


Figura 3: pruebas diagnósticas.

El tratamiento broncodilatador fue pautado en tres de los 13 pacientes (23%) con doble terapia (LABA + LAMA), y 9 (69%) se trataron con triple terapia. Montelukast se administró en tres pacientes (23%); roflumilast, en cuatro (31%), y la azitromicina a días alternos en periodos prolongados, en cuatro (31%).

La terapia antibiótica se realizó con colistina inhalada en 8 pacientes (62%), con tobramicina inhalada, en un único enfermo (8%) y los cuatro pacientes restantes (31%), no precisaron. Respecto al antibiótico inhalado, dos (15%) recibieron polvo seco y 6 (46%) nebulizados.

Las BQ estaban presentes en el 100% de pacientes, siendo en 11 pacientes difusas (85%), y en dos localizadas (15%). Tanto las BQ cilíndricas como las quísticas, se presentaron ambas en 6 pacientes, lo que supone un 46% del total cada una. Solo se observó en un paciente BQ mixtas (8%) (Figura 4-A). Con respecto a la localización, 6 pacientes presentaron BQ en los lóbulos inferiores (46%); uno en lóbulos anteriores (8%); cuatro en lóbulos superiores e inferiores (31%) y dos en lóbulos inferiores y anteriores (15%) (Figura 4-B).

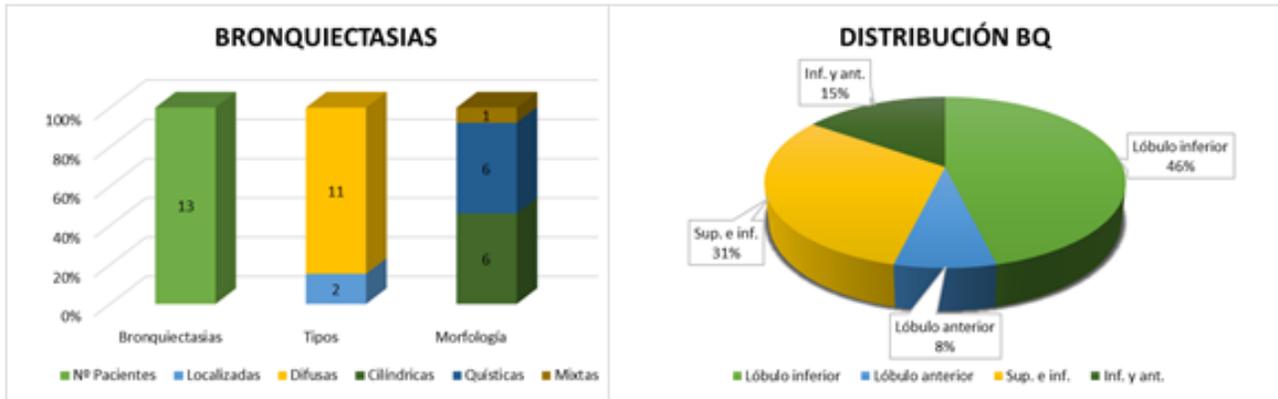


Figura 4A: descripción bronquiectasias.

Figura 4B: distribución bronquiectasias.

BQ: bronquiectasias. Inf: inferior. Ant: anterior. Sup: superior.

El fenotipo de BQ más frecuente fue el grave, con infección bronquial crónica, en 7 pacientes (54%); seguido del fenotipo moderado, en cuatro (31%), y los fenotipos de BQ secas e hipersecreción sin aislamiento bacteriano, con un paciente cada tipo (8% y 7% respectivamente) (Figura 5).

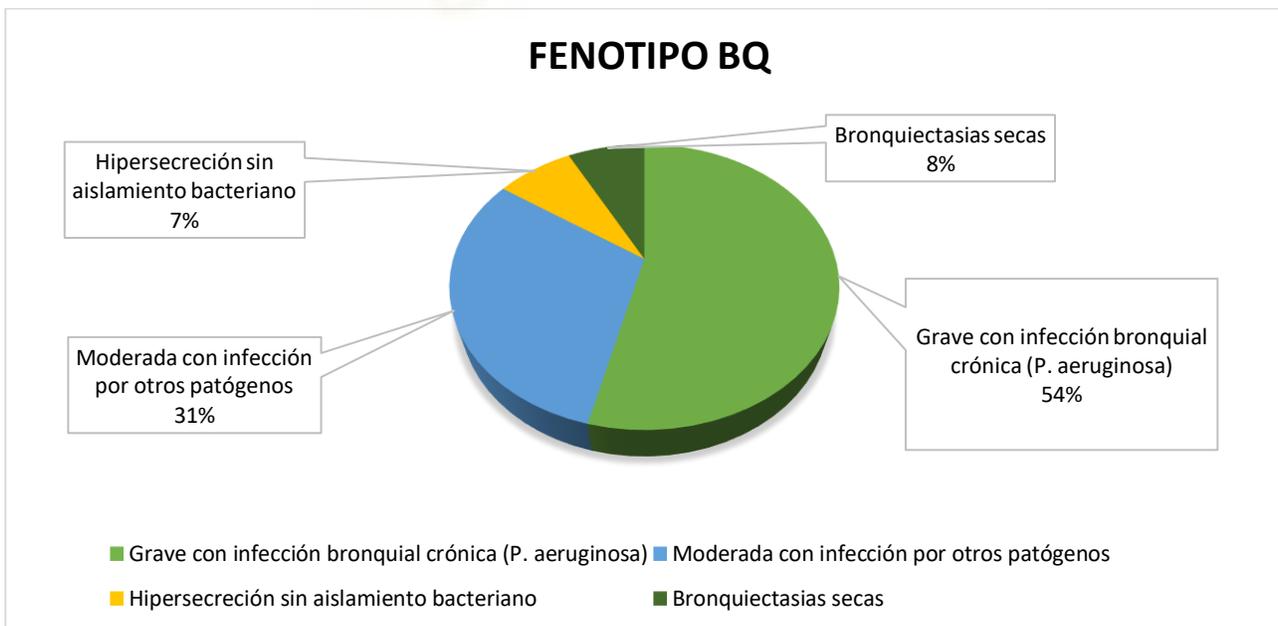


Figura 5: fenotipos de bronquiectasias.

DCP: discinesia ciliar primaria. P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa.

Según la escala FACED, tres pacientes (23%) fueron clasificados como leves; 7 (54%) como moderados y tres (23%) como graves. La escala E-FACED valora, además, el número de exacerbaciones en el último año. En los pacientes estudiados, 12 (92%) presentaron exacerbaciones, y solo uno (8%) no las presentó. Al añadir los dos puntos de la escala E-FACED, se clasificaron en: dos leves (15%), 8 moderados (63%) y tres graves (23%) (Figura 6).

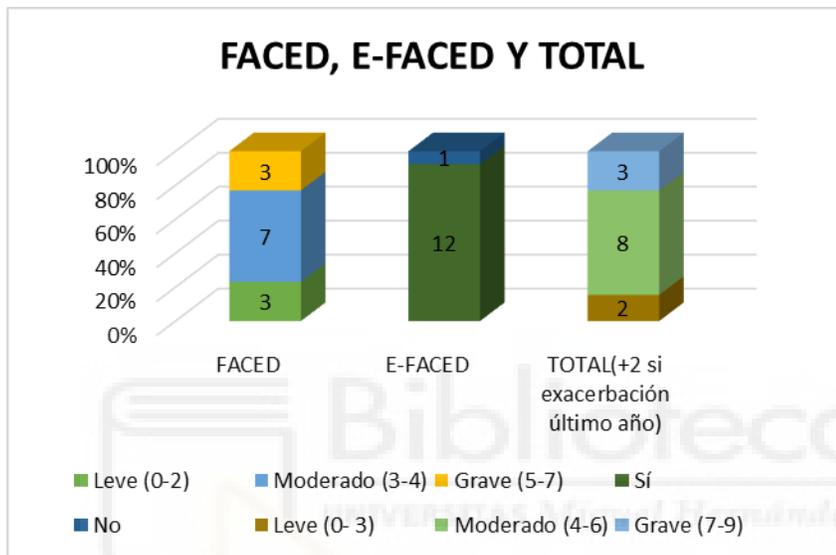


Figura 6: escalas de valoración de bronquiectasias: FACED, E-FACED y total.

Al aplicar la escala BSI en la muestra del estudio, tres pacientes (23%) fueron clasificados con BSI bajo (0-4), dos (15%) con BSI intermedio (5-8), y 8 (62%) como BSI elevado (9-26).

En la tabla 2 se expresan las correlaciones entre las escalas de valoración de BQ y la función pulmonar. Existió significación entre BSI y FVC% y FEV1% y FEV1/FVC, así como FACED con FEV1/FVC% y E-FACED con FEV1% y FEV1/FVC, mostrando correlaciones negativas, lo que indica peor función pulmonar cuando hay puntuaciones más elevadas en las escalas.

**TABLA 2: Correlaciones entre función pulmonar y escalas de valoración BQ**

	FVC (L)	FVC (%)	FEV1 (L)	FEV1 (%)	FEV1/FVC (%)
BSI	p= 0.565	p= 0.052	p= 0.254	p= 0.031	p= 0.002
	R: -0.176	R: -0.550	R: -0.341	R: -0.598	R: -0.773
FACED	p= 0.957	p= 0.185	p= 0.773	p= 0.293	p= 0.006
	R: 0.016	R: -0.392	R: -0.089	R: -0.316	R: -0.715
E-FACED	p= 0.731	p= 0.113	p= 0.146	p= 0.051	p= 0.005
	R: -0.106	R: -0.461	R: -0.426	R: -0.550	R: -0.730

FVC: forced vital capacity (capacidad vital forzada). FEV1: forced expiratory volumen (volumen espiratorio forzado).

Como expresión de la calidad de vida, el cuestionario St. George mostró una puntuación total de  $54 \pm 23$ . En la tabla 3 se expresan los valores de las dimensiones.

**TABLA 3: Valores medios y desviación estándar del cuestionario St. George**

	D. síntomas	D. actividad	D. impacto	Puntuación total
Media	62	52	52	54
Desv. estándar	21	30	22	23

D: dimensión. Desv: desviación.

Igualmente, la correlación del cuestionario St. George (Tabla 4), fue significativa en todas las escalas, tanto la puntuación total como las dimensiones, porque cuanto mayor es el resultado en el cuestionario, peor calidad de vida y mayor deterioro en las escalas de BQ.

**TABLA 4: Correlaciones entre SGRQ y las escalas de valoración de BQ**

	SGRQ puntuación total	SGRQ Síntomas	SGRQ Actividad	SGRQ Impacto
BSI	p= 0.005	p= 0.022	p= 0.006	p= 0.007
	R: 0.728	R: 0.627	R: 0.718	R: 0.709
FACED	p= 0.006	p= 0.010	p= 0.003	p= 0.019
	R: 0.713	R: 0.680	R: 0.746	R: 0.640
E-FACED	p= 0.004	p= 0.001	p= 0.003	p= 0.015
	R: 0.744	R: 0.800	R: 0.760	R: 0.657

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire (cuestionario respiratorio Saint George).

La tabla 5 muestra que las escalas se correlacionan con el nº de exacerbaciones-año y los ciclos de antibiótico. BSI muestra correlaciones significativas con el tiempo de seguimiento y nº de ciclos de antibióticos, y E-FACED, con el nº de exacerbaciones.

**TABLA 5: Correlaciones entre datos clínicos y las escalas de valoración de BQ**

	Edad	T. Seguimiento	Nº Ingresos	Nº exacerbaciones	Nº ciclos antibiótico
BSI	p= 0.620	p= 0.098	p= 0.296	p= 0.015	p= 0.016
	R: 0.152	R: 0.478	R: 0.314	R: 0.656	R: 0.651
FACED	p= 0.943	p= 0.469	p= 0.652	p= 0.186	p= 0.100
	R: -0.022	R: 0.221	R: 0.138	R: 0.391	R: 0.476
E-FACED	p= 0.690	p= 0.202	p= 0.483	p= 0.079	p= 0.571
	R: 0.123	R: 0.379	R: 0.214	R: 0.505	R: 0.173

T: tiempo. BQ: bronquiectasias.



## 9. DISCUSIÓN

La DCP en nuestra serie constituye 3% de las BQ y una incidencia de DCP de 0.52/casos por año, coincidente con la proporción que supone en otras series de BQ. La incidencia en nuestro Departamento Sanitario fue de 0.21/100000 habitantes/año, estimación poco reportada en la literatura (4, 5).

En la etiología de las BQ no asociadas a FQ se observan porcentajes similares a nuestra serie: 40% idiopáticas, 20% post infecciosas, 15% EPOC, 5.8% inmunodeficiencias y 2,5% discinesias ciliares (17). DCP y FQ comparten clínica respiratoria y reproductiva, pero tienen distinta etiopatogenia (18).

Un paciente del estudio fue diagnosticado de síndrome de Young, una rara enfermedad caracterizada por la triada de sinusitis, BQ e infertilidad secundaria a azoospermia obstructiva, con función normal de las glándulas sudoríparas y del páncreas, así como normalidad de la diferencia de potencial nasal, lo que lo diferencia de la FQ. Sin embargo, cursa con clínica semejante a la DCP, si bien el estudio ultraestructural ciliar no muestra las alteraciones características de la DCP (18, 19).

La esterilidad afecta a ambos sexos, pero no todos los pacientes son infértiles, pues las mujeres son subfértiles mientras que casi el 100% de los hombres presentarán problemas de fertilidad. De hecho, la paciente que falleció en nuestra serie tenía una hija sana. En las trompas de Falopio y la lámina endometrial, la ciliopatía se relaciona con abortos precoces por un retraso del transporte del ovocito. En los conductos deferentes, los cilios anómalos generan aglutinación de espermatozoides sumado a alteraciones durante los batidos del flagelo. No obstante, un 25% de los hombres con DCP puede procrear (7).

El síndrome de Kartagener es un subgrupo de pacientes con DCP que presenta, además de sinusitis crónica y BQ, *situs inversus* (total o parcial). En nuestro trabajo solo un paciente tenía dextrocardia. Dado que un 46% de los afectados con DCP tienen *situs inversus* o heterotaxia por disfunción nodal, es raro que solo 1/3 de los pacientes de la serie tenga este trastorno (7, 20). Quizá pueda explicarse por la procedencia de una consulta de adultos, o ausencia de cribado a partir del hallazgo de una dextrocardia.

La enfermedad sinonasal cursa con infecciones de vía aérea alta recurrentes, incluso llegando a rinosinusitis crónica que supone un 52% (similar a nuestra serie). Los pólipos nasales están presentes en 15-30% de los casos de DCP, con frecuencia superior a la de la población general (6).

Los niños con DCP padecen otitis de repetición. La otitis media secretora bilateral aparece con la progresión de DCP. Estas otitis producen hipoacusia y alteraciones del lenguaje a edades tempranas, aunque mejoran con los cambios anatómicos de la trompa de Eustaquio (1, 2).

Respecto al diagnóstico, según la guía de DCP americana (ATS) (21), la primera prueba a realizar es el FeNO nasal en los fenotipos DCP compatibles (mínimo con dos características clínicas) (11). Sin embargo, los pacientes con valores de FeNO normales, presentan mutaciones genéticas que los hacen propensos a manifestar síntomas atípicos, alteraciones en las pruebas diagnósticas y síntomas asociados a BQ (1). Valores  $<77$  nL/min son frecuentes (90%) (11, 22), pero no excluyen el diagnóstico por sí solos; deben acompañarse de test genético o estudio ultraestructural y ser confirmados en 2 semanas (11).

Las muestras de los cilios suelen mostrar alteraciones ultraestructurales con más de la mitad afectados, con pérdida de uno o ambos brazos de dineína, alteraciones en los brazos radiales y disposición anormal de los microtúbulos. El estudio ultraestructural mejoraría los tiempos de diagnóstico, seguimiento e inicio de tratamiento. Su principal limitación es el diagnóstico diferencial con causas secundarias de ciliopatías (23).

En el test de la sacarina, la correlación entre la frecuencia de oscilación y el tiempo medido es adecuada cuando se superan los 60 min (8). Aunque existen limitaciones que hay que remarcar: por un lado, la sacarina acaba disolviéndose en el fluido periciliar que tiene un transporte lento e irregular; en niños el resultado es subjetivo ya que deben informar cuándo notan sabor dulce y en adultos es difícil, porque la cantidad utilizada en ambos es demasiado pequeña; por otro lado, no todos los test de aclaramiento diferencian entre motilidad ciliar frente a secreción de la vía aérea, sin embargo, se puede hacer una aproximación diagnóstica eficiente estudiando la motilidad ciliar (3). El test de aclaramiento mucociliar con albúmina marcada con tecnecio 99m en DCP es de  $0 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (22). Puede considerarse normal si  $>4 \text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$  (24).

La interpretación de los resultados de videomicroscopía debe realizarse por expertos, para aumentar la sensibilidad y especificidad diferenciando discinesia ciliar secundaria, de la verdadera DCP (1, 2, 24). Aunque es sencilla de realizar, no puede utilizarse como prueba diagnóstica por la dificultad para establecer su sensibilidad y especificidad, la ausencia de pruebas patrón de oro y a la falta de estandarización del tratamiento de las muestras (25). Tanto las infecciones respiratorias (1, 3), como el análisis de las muestras pasadas las 3 horas y conservadas a una temperatura entre  $4^{\circ}\text{C}$  y la ambiente, pueden mostrar patrones discinéticos que dificultan el diagnóstico (25).

La inmunofluorescencia tiene una sensibilidad y especificidad similar al MTE. No precisa equipos ni expertos en la interpretación de los resultados (1) y permite visualizar alteraciones ultraestructurales. La mejora y unificación de los paneles de anticuerpos podría convertirla en una prueba diagnóstica esencial en ciliopatías (2, 3).

El TACAR se ha propuesto para hacer el seguimiento de los enfermos a pesar de no existir escalas específicas de DCP para valorar el daño estructural (1, 10). Sin embargo, el engrosamiento de las paredes bronquiales, las BQ, las atelectasias y el atrapamiento aéreo son más frecuentes en DCP que FQ (10).

Los criterios para hacer un diagnóstico definitivo de DCP son:

- Infecciones de vías respiratorias bajas y altas constantes desde el nacimiento y sin mejoría, sumado a problemas de oído medio, alteraciones de lateralidad (50%), subfertilidad femenina y esterilidad en casi todos los hombres, pansinusitis e hipoplasia de senos paranasales predominantemente frontales.
- Alteración de la motilidad ciliar evidente o inmotilidad, que más tarde podrían confirmarse con 2 pruebas diagnósticas definitivas (prestando atención a sus limitaciones): estudio de la estructura ciliar con ME (35% no tienen alteraciones) y/o la genética (40% no tiene mutaciones descritas).

La combinación de clínica típica con una alteración de la motilidad vista con *Digital High Speed Video* (DHVS) sin ME y genética positiva, es también diagnóstico (20).

No existe ningún tratamiento curativo. Las opciones terapéuticas, basadas en otras guías de BQ, mejoran el aclaramiento mucociliar y previenen complicaciones (2, 26). El tratamiento se compone de fisioterapia respiratoria y nebulizaciones con mucolíticos, antibioterapia, broncodilatadores y corticoesteroides inhalados. La rinosinusitis precisa de irrigaciones y esteroides nasales, antibioterapia y cirugía endoscópica en algunos casos (26) como se ha hecho en nuestra serie de casos.

Debido a la frecuente colonización, la mayoría recibirán ciclos de antibioterapia, que debe cubrir *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, SARM y *P. aeruginosa* (2, 10, 26), micobacterias no tuberculosas o *B. cepacia*. En combinación con azitromicina, permite destruir el biofilm de las bacterias, y mejorar la acción de los antibióticos (26), demostrando una disminución de las exacerbaciones, combinada con antibioterapia inhalada, como siguió la mayoría de pacientes en nuestra serie (2).

Los casos más severos, precisarán trasplante pulmonar como en uno de nuestros pacientes (1), aunque son más frecuentes las lobectomías, previas al diagnóstico de DCP (al igual que en dos pacientes de la serie) y con una disminución de la función pulmonar a pesar de la intervención. No obstante, se han propuesto en casos muy seleccionados (27). DCP y Kartagener presentan una supervivencia a los 5 años del 70% tras el trasplante (20).

En nuestro trabajo hemos empleado escalas validadas para evaluar el impacto de las BQ. Así, BSI predice mejor los ingresos por exacerbaciones y la frecuencia de éstas (a mayor puntuación BSI, mayor probabilidad de ingreso y de exacerbaciones) con respecto a FACED y E-FACED (14), siendo E-FACED (recomendada en guías españolas) superior a FACED ya que tiene en cuenta las exacerbaciones (9).

La predicción de hospitalización es fiable a partir de >5 puntos para FACED y 5-9 puntos para BSI. La de mortalidad es más precisa si FACED tiene >5 puntos y BSI >9 puntos; por lo que FACED es superior a la de BSI para estimar la mortalidad por todas las causas posibles (9).

Asimismo, nuestro trabajo muestra que, a mayor puntuación en las tres escalas, la función pulmonar disminuye, lo que es un factor determinante del pronóstico y que están correlacionadas con la calidad de vida medida por el cuestionario St Georges, tanto en su puntuación total como en todas sus dimensiones, indicando que a mayor puntuación hay mayor deterioro en la calidad de vida, coincidente con lo señalado en la literatura. A su vez, a mayor deterioro de ésta, peor función pulmonar (28). En este sentido se han propuesto cuestionarios específicos para DCP como el QOL-PCD, también validado en español (29, 30).

Cabe destacar que, como enfermedad rara, los pacientes con DCP precisan no sólo ayuda profesional, sino de la comunicación e intercambio de información, contrastada y de calidad, con otros pacientes. En este sentido, recientemente se ha creado la Asociación Española de Pacientes con Discinesia Ciliar Primaria/Síndrome de Kartagener (DCPES) (<https://dcpes.org/asociacion/>), con la que SEPARpacientes (<https://www.separ.es/node/682>), comité asesor de la Sociedad Española de Neumología Torácica ha colaborado en la elaboración de material divulgativo y educativo (<chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://dcpes.org/dcpes.pdf>).

Nuestro trabajo presenta unas limitaciones potenciales, por ser de naturaleza retrospectiva, el cambio del enfoque diagnóstico a lo largo de los años, y la dificultad en el acceso a la confirmación ultraestructural, por ausencia en la provincia de Alicante, de un centro de referencia para realizar dicha técnica. Sin embargo, nuestra fortaleza fue el seguimiento de los pacientes por el mismo equipo de trabajo durante todo el estudio, siguiendo una sistemática multidisciplinar (pediatría, neumología, ORL, medicina nuclear y fisioterapia).

## 10. CONCLUSIONES

1. La incidencia de DCP en nuestro medio es baja, aunque puede ser debido al infradiagnóstico.
2. La clínica nasosinusal y la derivada de las bronquiectasias fue la más relevante.
3. La DCP causa deterioro de la calidad de vida, asociada a las bronquiectasias y a la colonización bronquial crónica.
4. Las escalas multidimensionales empleadas en las bronquiectasias asociadas a DCP predicen el deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida.
5. A largo plazo se producen complicaciones respiratorias que pueden derivar en insuficiencia respiratoria y trasplante pulmonar.
6. Debido a la diversidad de sus manifestaciones clínicas, es necesario un enfoque multidisciplinar de la enfermedad.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med*. 2022 Mar;43(1):127-140.
2. Horani A, Ferkol TW. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr*. 2021 Mar;230:15-22.e1.
3. Reula A, Armengot-Canceller M, Moreno-Galdó A, Rovira-Amigó S, Camats-Tarruella N, Jaijo T, et al. Chapter 1. Primary Ciliary Dyskinesia. In: *Understanding dyskinesia*. 1o ed. New York: Nova Medicine & Health; 2020. p. 1–68.
4. Martínez-García MÁ, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, Cantón R, Vendrell M, Polverino E, de Gracia J, Prados C. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2018 Feb;54(2):79-87
5. Gómez-Olivas JD, Oscullo G, Martínez-García MÁ. Etiology of Bronchiectasis in the World: Data from the Published National and International Registries. *J Clin Med*. 2023 Sep 5;12(18):5782.
6. Lam YT, Papon JF, Alexandru M, Anagiotos A, Armengot M, Boon M, Burgess A, Crowley S, Dheyauldeen SAD, Emiralioglu N, Erdem Eralp E, van Gogh C, Gokdemir Y, Gunaydin O, Haarman EG, Harris A, Hayn I, Ismail-Koch H, Karadag B, Kempeneers C, Kim S, Latzin P, Lorent N, Ozcelik U, Pioch C, Poirrier AML, Reula A, Roehmel J, Yiallourous P; EPIC-PCD team; Goutaki M; EPIC-PCD team. Sinusoidal disease among patients with primary ciliary dyskinesia: an international study. *ERJ Open Res*. 2023 May 22;9(3):00701-2022.
7. Armengot-Carceller M, Reula A, Mata-Roig M, Pérez-Panadés J, Milian-Medina L, Carda-Batalla C. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia: Experience From a Mediterranean Diagnostic Reference Centre. *J Clin Med*. 2020 Mar 16;9(3):810.

8. Plaza Valía P, Carrión Valero F, Marín Pardo J, Bautista Rentero D, González Monte C. Test de la sacarina en el estudio del aclaramiento mucociliar. Valores de referencia en una población española [Saccharin test for the study of mucociliary clearance: reference values for a Spanish population]. *Arch Bronconeumol*. 2008 Oct;44(10):540-5.
9. He M, Zhu M, Wang C, Wu Z, Xiong X, Wu H, Cheng D, Ji Y. Prognostic performance of the FACED score and bronchiectasis severity index in bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020 Oct 30;40(10):BSR20194514.
10. Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, O'Connor M, Marozkina N, Manion M, *et al*. Nasal Nitric Oxide Measurement in Primary Ciliary Dyskinesia. A Technical Paper on Standardized Testing Protocols. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Feb;17(2):e1-e12.
11. Gahleitner F, Thompson J, Jackson CL, Hueppe JF, Behan L, Dehlink E, *et al*. Lower airway clinical outcome measures for use in primary ciliary dyskinesia research: a scoping review. *ERJ Open Res*. 2021 Nov 29;7(4):00320-2021.
12. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, *et al*.. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J* 2014;43:1357–67.
13. Martinez-Garcia MA, Athanazio RA, Girón R, Máiz-Carro L, de la Rosa D, Olveira C, de Gracia J, Vendrell M, Prados-Sánchez C, Gramblicka G, Corso Pereira M, Lundgren FL, Fernandes De Figueiredo M, Arancibia F, Rached SZ. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jan 18;12:275-284.
14. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, Poppelwell L, Salih W, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, De Soyza A, Hill AT. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:576-85.
15. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-586.

16. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, Aguar MC, Khalaf A, Antó JM. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J*. 1996 Jun;9(6):1160-6.)
17. Gao YH, Guan WJ, Liu SX, Wang L, Cui JJ, Chen RC, Zhang GJ. Aetiology of bronchiectasis in adults: A systematic literature review. *Respirology*. 2016 Nov;21(8):1376-1383.
18. Pereira R, Barbosa T, Cardoso AL, Sá R, Sousa M. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia: Similarities and differences. *Respir Med*. 2023 Apr;209:107169.
19. Domingo C, Mirapeix RM, Encabo B, Roig J, López D, Ruiz J. Clínica y ultraestructura de la discinesia ciliar primaria y el síndrome de Young [Clinical features and ultrastructure of primary ciliary dyskinesia and Young syndrome]. *Rev Clin Esp*. 1997 Feb;197(2):100-3.)
20. Armengot Carceller M, Mata Roig M, Milara Payá X, Cortijo Gimeno J. Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías [Primary ciliary dyskinesia. Ciliopathies]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010 Mar-Apr;61(2):149-59. Spanish.
21. O'Connor MG, Horani A, Shapiro AJ. Progress in Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia: The North American Perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jul 16;11(7):1278.
22. Marthin JK, Nielsen KG, Mortensen J. Quantitative <sup>99m</sup>Tc-albumin colloid nasal mucociliary clearance as an outcome in primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res*. 2023 Sep 11;9(5):00345-2023.
23. Busquets RM, Caballero-Rabasco MA, Velasco M, Lloreta J, García-Algar Ó. Primary ciliary dyskinesia: clinical criteria indicating ultrastructural studies. *Arch Bronconeumol*. 2013 Mar;49(3):99-104.
24. Armengot M, Bonet M, Carda C, Gómez MJ, Milara J, Mata M, Cortijo J. Development and validation of a method of cilia motility analysis for the early diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012 Jan-Feb;63(1):1-8.

25. Bricmont N, Alexandru M, Louis B, Papon JF, Kempeneers C. Ciliary Videomicroscopy: A Long Beat from the European Respiratory Society Guidelines to the Recognition as a Confirmatory Test for Primary Ciliary Dyskinesia. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 17;11(9):1700.
26. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and Future Treatments in Primary Ciliary Dyskinesia. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 11;22(18):9834.
27. Sendon CS, Cowles RA, Worhunsky DJ, Hodson D, Morotti R, Bazy-Asaad A, Esquibies AE. Pediatric unilobar resection in primary ciliary dyskinesia. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022 Oct;74(5):593-599.)
28. Kouis P, Kakkoura MG, Elia SA, Ioannou P, Anagnostopoulou P, Potamiti L, Loizidou MA, Panayiotidis MI, Kyriacou K, Hadjisavvas A, Yiallouros PK. Observational study of health utilities in adult primary ciliary dyskinesia patients: preliminary data on associations with molecular diagnosis, clinical phenotype and HRQOL measures. *Multidiscip Respir Med*. 2022 Dec 20;17:881.
29. Behan L, Leigh MW, Dell SD, Dunn Galvin A, Quittner AL, Lucas JS. Validation of a health-related quality of life instrument for primary ciliary dyskinesia (QOL-PCD). *Thorax*. 2017 Sep;72(9):832-839.
30. Reula A, Behan L, Escribano A, Dasí F, Lucas J, Armengot M. Spanish version of the Quality of Life questionnaires for patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 50: PA1856).

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1

#### FACED (12)

- FEV1% (punto de corte <50%, 2 puntos máximo).
- Edad (punto de corte 70 años, 2 puntos máximo).
- Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (1 punto máximo).
- Extensión radiológica (nº lóbulos afectados, punto de corte 2 lóbulos, 1 punto máximo. Lóbulo medio y llingula, se consideran lóbulos independientes).
- Disnea MRC (Punto de corte 2, 1 punto máximo)
- Gravedad en función de la gravedad, máximo 9 puntos:
  - o Leve: 0-3 puntos.
  - o Moderada: 4-6 puntos.
  - o Severa: 7-9 puntos

#### E-FACED (13)

- Exacerbaciones con ingreso hospitalario en el año previo (punto de corte al menos 1 punto – máx. 2 puntos).
- FEV1% (punto de corte <50%, 2 puntos máximo).
- Edad (punto de corte 70 años, 2 puntos máximo).
- Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (1 punto máximo).
- Extensión radiológica (nº lóbulos afectados, punto de corte 2 lóbulos, 1 punto máximo. Lóbulo medio y llingula, se consideran lóbulos independientes).
- Disnea MRC (Punto de corte 2, 1 punto máximo)
- Gravedad en función de la gravedad, máximo 9 puntos:
  - o Leve: 0-3 puntos.
  - o Moderada: 4-6 puntos.
  - o Severa: 7-9 puntos.

#### BSI (Bronchiectasis Severity Index) (14)

- Edad:
  - o <50 años: 0 puntos.

- 50-69 años: 2 puntos.
  - 70-79 años: 4 puntos.
  - >80 años: 6 puntos.
- IMC:
  - <18.5: 2 puntos.
  - ≥ 18.5: 0 puntos.
- FEV1%:
  - <80%: 0 puntos.
  - 50-80%: 1 punto.
  - 30-49%: 2 puntos.
  - <30%: 3 puntos.
- Exacerbaciones hospitalarias en el año previo:
  - Sí: 5 puntos.
  - No: 0 puntos.
- Exacerbaciones en el último año:
  - 0-2: 0 puntos.
  - 3 ó más: 2 puntos.
- Disnea MRC:
  - 1-3: 0 puntos.
  - 4: 2 puntos.
  - 5: 3 puntos.
- Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*:
  - No: 0 puntos.
  - Sí: 3 puntos.
- Colonización por otros microorganismos:
  - No: 0 puntos.
  - Sí: 1 punto.
- Extensión radiológica (más de 3 lóbulos afectados):
  - No: 0 puntos.
  - Sí: 1 punto.
- PUNTUACIÓN: máximo 26 puntos.
  - Leve (BSI bajo): 0-4 puntos.



- Moderada (BSI intermedio): 5-8 puntos.
- Severa (BSI elevado): 9 ó más puntos.

MRC (15)

- 0: No sensación de falta de aire al correr en llano o subir escaleras.
- 1: Sensación de falta de aire al correr en llano o subir escaleras.
- 2: Anda más despacio que las personas de su edad en llano por la falta de aire o tiene que parar a respirar cuando anda a su propio paso en llano.
- 3: Para a respirar después de andar 100 m o tras escasos minutos.
- 4: Falta de aire que impide salir de casa o aparece al vestirse o desnudarse

CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE ST. GEORGE (SGRQ) (16)

**CUESTIONARIO RESPIRATORIO DE SAINT GEORGE (CRSG)**

**Instrucciones:**

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber mucho más sobre sus problemas respiratorios y cómo le afectan a su vida. Usamos el cuestionario para saber qué aspectos de su enfermedad son los que le causan más problemas. Por favor, lea atentamente las instrucciones y pregunte lo que no entienda. No use demasiado tiempo para decidir las respuestas. Recuerde que necesitamos que responda a las frases solamente cuando este seguro (a) que lo (a) describen y que se deba a su estado de salud.

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

Apellido paterno    Apellido materno    Nombre (s)

FECHA: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE No: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: Masculino ( ) Femenino ( )

## Parte 1

A continuación, algunas preguntas para saber cuántos problemas respiratorios ha tenido durante el último año. **Por favor, marque una sola respuesta en cada pregunta.**

1. Durante el último año, he tenido tos

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

2. Durante el último año, he sacado flemas (sacar gargajos)

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

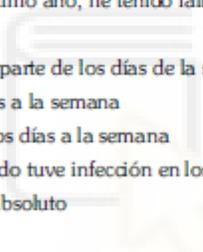
3. Durante el último año, he tenido falta de aire

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

4. Durante el último año, he tenido ataques de silbidos (ruidos en el pecho).

- La mayor parte de los días de la semana
- Varios días a la semana
- Unos pocos días a la semana
- Sólo cuando tuve infección en los pulmones o bronquios
- Nada en absoluto

 [mediagraphic.com](http://mediagraphic.com)

 **Biblioteca**  
UNIVERSITAS Miguel Hernández

5. Durante el último año ¿cuántos ataques por problemas respiratorios tuvo que fueran graves o muy desagradables?

- Más de tres ataques
- Tres ataques
- Dos ataques
- Un ataque
- Ningún ataque



6. ¿Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios? (si no tuvo ningún ataque serio vaya directamente a la pregunta No. 7)

- Una semana o más
- De tres a seis días
- Uno o dos días
- Menos de un día

7. Durante el último año ¿cuántos días a la semana fueron buenos? (con pocos problemas respiratorios)

- Ningún día fue bueno
- De tres a seis días
- Uno o dos días fueron buenos
- Casi todos los días
- Todos los días han sido buenos

8. Si tiene silbidos en el pecho (bronquios), ¿son peores por la mañana? (si no tiene silbidos en los pulmones vaya directamente a la pregunta No. 9)

- No
- Sí

## Parte 2

### Sección 1

9. ¿Cómo describiría usted su condición de los pulmones? **Por favor, marque una sola de las siguientes frases:**

- Es el problema más importante que tengo
- Me causa bastantes problemas
- Me causa pocos problemas
- No me causa ningún problema

10. Si ha tenido un trabajo con sueldo. **Por favor marque una sola de las siguientes frases:** (si no ha tenido un trabajo con sueldo vaya directamente a la pregunta No. 11)

- Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar
- Mis problemas respiratorios me dificultan mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo
- Mis problemas respiratorios no afectan (o no afectaron) mi trabajo

**Sección 2**

11. A continuación, algunas preguntas sobre otras actividades que normalmente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a cómo usted está actualmente:**

	<b>Cierto</b>	<b>Falso</b>
Me falta la respiración estando sentado o incluso descansando.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me lavo o me visto.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar dentro de la casa.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar alrededor de la casa, sobre un terreno plano.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al subir un tramo de escaleras.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar de subida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al hacer deportes o jugar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Sección 3**

12. Algunas preguntas más sobre la tos y la falta de respiración. **Por favor, marque todas las respuestas que correspondan a como está usted actualmente:**

	<b>Cierto</b>	<b>Falso</b>
Me duele al toser.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me canso cuando toso.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando hablo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me agacho.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La tos o la respiración interrumpen mi sueño.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fácilmente me agoto.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Sección 4

13. A continuación, algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar. **Por favor, marque todas las respuestas a cómo está usted en estos días:**

	Cierto	Falso
La tos o la respiración me apenan en público.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o mis vecinos.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No espero que mis problemas respiratorios mejoren.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por causa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona insegura o inválida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer ejercicio no es seguro para mí.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cualquier cosa que hago me parece que es un esfuerzo excesivo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Sección 5

14. A continuación, algunas preguntas sobre su medicación. (Si no está tomando ningún medicamento, vaya directamente a la pregunta No. 15)

	Cierto	Falso
Mis medicamentos no me ayudan mucho.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me apena usar mis medicamentos en público.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis medicamentos me producen efectos desagradables.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis medicamentos afectan mucho mi vida.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Sección 6

15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios pueden afectar sus actividades. **Por favor, marque cierto si usted cree que una o más partes de cada frase le describen si no, marque falso:**

	Cierto	Falso
Me tardo mucho tiempo para lavarme o vestirme.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
No me puedo bañar o, me tardo mucho tiempo.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camino más despacio que los demás o, tengo que parar a descansar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas o, tengo que parar a descansar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Para subir un tramo de escaleras, tengo que ir más despacio o parar.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si corro o camino rápido, tengo que parar o ir más despacio.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, caminar de subida, cargar cosas subiendo escaleras, caminar durante un buen rato, arreglar un poco el jardín, bailar o jugar boliche.....
- Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, llevar cosas pesadas, caminar a unos 7 kilómetros por hora, trotar, nadar, jugar tenis, escarbar en el jardín o en el campo.....
- Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como, un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competencia.....

### Sección 7

16. Nos gustaría saber a hora cómo sus problemas respiratorios afectan normalmente su vida diaria. **Por favor, marque cierto si aplica la frase a usted debido a sus problemas respiratorios:**

- |  | <b>Cierto</b>            | <b>Falso</b>             |
|--|--------------------------|--------------------------|
| No puedo hacer deportes o jugar.....               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo salir a distraerme o divertirme.....      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo salir de casa para ir de compras.....     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo hacer el trabajo de la casa.....          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| No puedo alejarme mucho de la cama o la silla..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

A continuación, hay una lista de otras actividades que sus problemas respiratorios pueden impedirle hacer (no tiene que marcarlas, sólo son para recordarle la manera cómo sus problemas respiratorios pueden afectarle )

- Ir a pasear o sacar al perro
- Hacer cosas en la casa o en el jardín
- Tener relaciones sexuales
- Ir a la iglesia o a un lugar de distracción
- Salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo, visitar a la familia o a los amigos, o jugar con los niños

**POR FAVOR, ESCRIBA AQUÍ CUALQUIER OTRA ACTIVIDAD IMPORTANTE QUE SUS PROBLEMAS RESPIRATORIOS LE IMPIDAN HACER:**

---



---



---

## ANEXO 2

**TABLA 6: Variables analizadas en la hoja de recogida de datos**

<b>Características demográficas</b>	
Edad	Años
Sexo	Hombre/Mujer
<b>Diagnóstico y clínica</b>	
Edad al diagnóstico	Años
Años de seguimiento	Años
Cirugía infantil	Sí o no
Asma	Sí o no
Rinitis	Sí o no
Poliposis	Sí o no
Sinusitis	Sí o no
Otitis	Sí o no
Hipoacusia	Sí o no
Bronquiectasias	Sí o no
Dextrocardia	Sí o no
<b>Características bronquiectasias</b>	
Tipos	Difusas o localizadas
Distribución	Lóbulos superiores, lóbulos inferiores, lóbulos anteriores, superiores e inferiores, inferiores y anteriores, superiores y anteriores.
Morfología	Cilíndricas, quísticas o mixtas
Fenotipo	Grave con infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> , moderada con infección por otros microorganismos, hipersecreción sin aislamiento bacteriano, bronquiectasias secas.

### Escalas de valoración

FACED (Puntuación)	Leve. Moderado y grave
E-FACED	Sí o no
E-FACED total	Puntuación
Bronchiectasis Severity Index (BSI)	Puntuación

### Pruebas complementarias

TAC tórax	Sí o no
TAC senos	Sí o no
Broncoscopia	Sí o no
Gammagrafía pulmonar	Sí o no
Gammagrafía de transporte	Sí o no
Test sacarina	Sí o no
Tiempo test sacarina	Minutos
Transporte isótopos (Ia Fe)	Sí o no
Videocámara	Sí o no
Videomicroscopía	Sí o no
Espermiograma	Sí o no

### Exacerbaciones, ingresos, expectoración

Exacerbaciones	Sí o no
Nº exacerbaciones/año	Número
Nº ingresos	Número
Escala MRCm al diagnóstico	
Cambios MRCm con el tiempo	Sí o no
Expectoración	Sí o no
Volumen expectoración	< 50 ml, 50-100ml, >100ml

### Cuestionario Saint George (SGRQ): (puntuación total)

SGRQ dimensión síntomas  
SGRQ dimensión actividad  
SGRQ dimensión impacto

### Valoración función respiratoria

Pérdida acelerada FEV1	Sí o no
------------------------	---------

FVC diagnóstico  
FVC % diagnóstico  
FEV1 diagnóstico  
FEV1 % diagnóstico  
FEV1/FVC %

### Tratamiento

Doble BD	Sí o no
Corti-LABA	Sí o no
Triple BD	Sí o no
Montelukast	Sí o no
Teofilina	Sí o no
Roflumilast	Sí o no
Azitromicina	Sí o no
Antibiótico inhalado	Sí o no
Tipo ATB	Colistina, tobramicina, otros
Nº ciclos antibiótico-año	

### Complicaciones

Complicaciones	
Exitus	Sí o no
Trasplantes	Sí o no
Comentarios	

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE**

---

D. **Francisco Sánchez Ferrer**, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

**CERTIFICA**

Que este Comité, en su reunión de fecha 31 de Octubre de 2023, ha evaluado la propuesta del investigador **D. Eusebi Chiner Vives**, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario San Juan de Alicante para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LOS CASOS DE DISCINESIA CILIAR PRIMARIA EN EL DEPARTAMENTO 17 (H.U. SAN JUAN DE ALICANTE) A LO LARGO DE 25 AÑOS.”**  
Código de Comité: **23/067**.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **D. Eusebi Chiner Vives**, del Servicio de Neumología del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 31 de Octubre de 2023

**SECRETARIO DEL CEI**

FRANCISCO  
JOSE|SANCHEZ|  
FERRER

Firmado digitalmente  
por FRANCISCO JOSE|  
SANCHEZ|FERRER  
Fecha: 2023.10.31  
21:41:05 +01'00'

**Fdo.: Francisco Sánchez Ferrer**

#### ANEXO 4

### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 9/11/2023

Nombre del tutor/a	M <sup>a</sup> ISABEL BETLLOCH MAS
Nombre del alumno/a	MARTA MENGUAL PÉREZ
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Estudio epidemiológico de los casos de discinesia ciliar primaria en el Departamento 17 (H.U. San Juan de Alicante), a lo largo de 25 años.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231107083843
Código de autorización COIR	<b>TFG.GME.MIBM.MMP.231107</b>
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Estudio epidemiológico de los casos de discinesia ciliar primaria en el Departamento 17 (H.U. San Juan de Alicante), a lo largo de 25 años.** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad. Atentamente,



Alberto Pastor Campos

Jefe de la Oficina de Investigación Responsable Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

