

# Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria

M.<sup>a</sup> Teresa Romero Rubio<sup>(1)</sup>, Sandra Rovira Amigo<sup>(2)</sup>, M.<sup>a</sup> Araceli Caballero Rabasco<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital de Manises. Grupo de Trabajo de Discinesia Ciliar Primaria de la Comunidad Valenciana. Valencia

<sup>(2)</sup>Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona

<sup>(3)</sup>Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona

Romero Rubio MT, Rovira Amigo S, Caballero Rabasco MA. Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1:423-437.



## 1. INTRODUCCIÓN

La **discinesia ciliar primaria (DCP)** es una enfermedad de herencia principalmente autosómica recesiva, caracterizada por un defecto estructural de las células ciliadas presentes en los tejidos respiratorios y gonadal, entre otros, que repercute en su función. Es una enfermedad genéticamente heterogénea, ya que puede estar causada por mutaciones en diferentes genes. Se han descrito más de 30 genes implicados, siendo el *DNAH5* y *DNAI1* los más ampliamente estudiados con herencia autosómica recesiva<sup>1,2</sup>.

La **prevalencia** aproximada es de 1/15.000-1/30.000 personas según los estudios<sup>2</sup>. El 50% de los afectados de discinesia ciliar primaria presentan *situs inversus*<sup>1</sup>. Sin embargo, trabajos recientes que basan el diagnóstico en el estudio ultraestructural ciliar calculan una cifra mayor de la estimada previamente, situándola en 1/10.000 nacidos vivos<sup>3</sup>. La edad media de diagnóstico es de 5,3 años, a pesar de que los síntomas aparezcan a edades más tempranas. Si los pacientes tienen asociado un *situs inversus*, la edad disminuye a 3,5 años<sup>4</sup>.

En 1933, Kartagener definió la tríada de *situs inversus*, sinusitis y bronquiectasias. Pero no fue hasta 1977 cuando Afzelius y Eliason describieron el “síndrome de cilios inmóviles”, donde se apreciaban defectos estructurales en las células ciliadas de los pacientes descritos previamente por Kartagener, los cuales presentaban infecciones sinobronquiales recurrentes e infertilidad en el caso de los hombres<sup>5</sup>. Posteriormente, en los años 80, las alteraciones ultraestructurales halladas se correlacionaron con alteración en el patrón de movimiento de las células ciliadas, alteraciones genéticas y clínicas, renombrándose este síndrome como “síndrome de discinesia ciliar” o “discinesia ciliar primaria”<sup>6</sup>.

Los cilios son organelas celulares que están presentes en muchos organismos unicelulares y en algunas células de organismos pluricelulares. Pueden clasificarse en cilios primarios y cilios motores. Los primeros no tienen función motora, sino que son sensores de información. Se encuentran en los órganos de la visión, oído y olfato. También se han encontrado en células epiteliales tubulares renales. Los cilios moto-

res se encuentran en las superficies epiteliales de las células del tracto respiratorio superior e inferior, en los plexos coroideos y en las células endimarias de los ventrículos cerebrales, la médula espinal y en los órganos reproductores tanto masculinos como femeninos<sup>7</sup>.

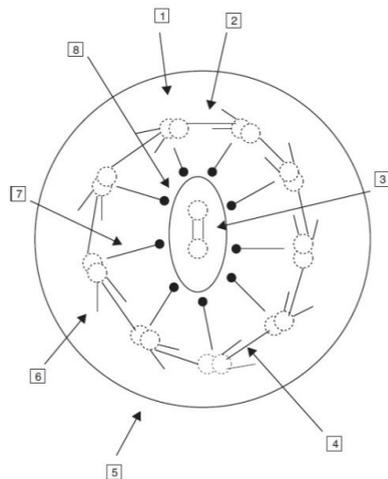
La **célula ciliada normal** está compuesta por unas 250 proteínas organizadas en torno a un axonema o conjunto de microtúbulos longitudinales que se extienden desde el citoplasma hasta el extremo final del cilio. El cilio normal consiste en un par central de microtúbulos rodeados por una vaina y otros nueve dobletes externos formando la **organización característica “9 + 2”**. Cada doblete de túbulo periférico tiene dos brazos de dineína (externo e interno) que contiene la proteína motriz del cilio, los puentes de nexina sostienen los dobletes periféricos entre sí y los brazos radiales (*radial spoke*) unen el par central con los periféricos. Los microtúbulos y sus proteínas asociadas están anclados en el citoplasma apical de la célula por un complejo de 9 tripletes de microtúbulos (**Figura 1**)<sup>7,8</sup>.

## 2. CLÍNICA

La amplitud de la distribución y las funciones orgánicas del cilio hacen que su disfunción se relacione con un gran número de síndromes conocidos actualmente como ciliopatías. Sin embargo, la DCP es el síndrome más frecuente y con mayor repercusión relacionado con la disfunción ciliar<sup>9</sup>.

El trastorno de la motilidad de los cilios compromete el aclaramiento mucociliar (que supone uno de los mecanismos de defensa de la vía respiratoria), lo que explica la mayor pre-

**Figura 1.** Corte transversal del cilio<sup>8</sup>



1: par de microtúbulos periféricos; 2: uniones de la nexina; 3: puente de conexiones; 4: brazo interno de la dineína; 5: membrana ciliar; 6: brazo externo de la dineína; 7: *radial spoke*; 8: microtúbulos centrales y membrana central.

disposición de estos pacientes a desarrollar infecciones respiratorias crónicas desde el nacimiento. Este trastorno también afecta al flagelo del espermatozoide y a los cilios de la trompa de Falopio, por lo que es común la esterilidad en los varones y una fertilidad reducida en las mujeres. La ineficacia de los cilios nodales presentes de forma transitoria durante el desarrollo embrionario hace que la asimetría de los órganos internos se disponga al azar, por lo que aproximadamente el 50% de estos pacientes tienen un *situs inversus* total<sup>9</sup>. Los síntomas que pueden detectarse en el periodo neonatal son rinorrea desde los primeros días de vida, distrés neonatal o neumonía sin causa aparente. Durante la infancia son frecuentes los síntomas de tos crónica, asma con mala respuesta al tratamiento, el hallazgo de bronquiectasias de causa no aclarada, rinosinusitis crónica a pesar de recibir múltiples

tratamientos y otitis medias supuradas prolongadas. Los adultos presentan la misma sintomatología que los niños y además suele haber infertilidad masculina en casi el 100% de los casos por inmotilidad de los espermatozoides y son frecuentes los embarazos ectópicos en las mujeres<sup>10</sup>.

Se han descrito casos con asociación entre discinesia ciliar y cardiopatías congénitas (sobre todo con alteraciones de la lateralidad), riñones poliústicos con afectación hepática, hidrocefalia, atresia de vías biliares, atresia esofágica o reflujo gastroesofágico severo y con enfermedades que cursan con degeneración retiniana<sup>2,10</sup>.

En la **Tabla 1** se resumen las **principales manifestaciones clínicas** que deben hacer sospechar DCP en función de la edad de aparición.

La severidad de la enfermedad pulmonar, los hallazgos radiográficos y las alteraciones en la función respiratoria están relacionadas con la extensión de las bronquiectasias que están presentes en más del 50% de los pacientes aproximadamente. Normalmente presentan crepitantes a la auscultación pulmonar, aunque también pueden presentar sibilancias dificultando el diagnóstico diferencial con el asma bronquial.

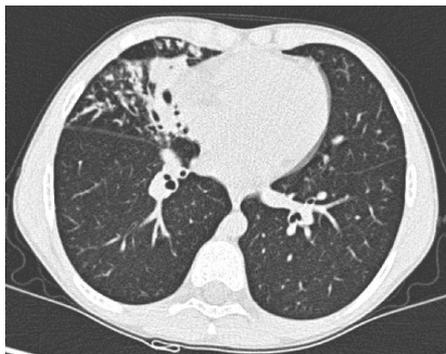
Los **hallazgos radiográficos** más frecuentes son la dextrocardia (en el 50% de los casos), hiperinsuflación, engrosamiento peribronquial, atelectasias laminares y bronquiectasias, siendo la tomografía computarizada (TC) torácica de alta resolución (TCAR) la que tiene mayor sensibilidad para la detección de lesiones precoces. Las bronquiectasias cilíndricas o saculares pueden ocurrir, incluso en

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas de la discinesia ciliar primaria

Edad de presentación	Clínica
Antenatal	Heterotaxia Dilatación sistema ventricular
Neonatal	Rinorrea continua Distrés respiratorio o neumonía sin factores predisponentes <i>Situs inversus</i> : heterotaxia con o sin defectos cardíacos Antecedentes familiares
Infancia (edad de diagnóstico más frecuente)	Tos húmeda crónica Sinusitis y rinitis crónica Otitis media con efusión crónica Asma atípica o de difícil control Bronquiectasias idiopáticas
Adolescencia y vida adulta	Infertilidad masculina Subfertilidad en mujeres, embarazo ectópico Enfermedad pulmonar crónica Bronquiectasias, poliposis nasal
Presencia de los siguientes diagnósticos	Enfermedad poliústica hepática y renal Hidrocefalia Atresia biliar, atresia esofágica Retinitis pigmentaria

la infancia, y generalmente se localizan en el lóbulo medio, la llingula y los lóbulos inferiores. Los lóbulos superiores suelen estar menos afectados, al contrario de lo que ocurre en la fibrosis quística. El *pectum excavatum* puede encontrarse hasta en 9% de los pacientes<sup>11</sup> (Figura 2).

**Figura 2.** Corte de TCAR de un paciente de 11 años con DCP y bronquiectasias localizadas en el lóbulo medio



Las pruebas de **función pulmonar** pueden ser normales en edades tempranas de la vida, pero lo más frecuente es que muestren un patrón obstructivo de intensidad leve-moderada con una respuesta variable a la prueba broncodilatadora. Incluyen un descenso del flujo espiratorio medio (FEF<sub>25-75</sub>) y del volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), un aumento del volumen residual (VR) y un incremento de la relación VR/capacidad pulmonar total (TLC). Un tercio de los pacientes pierden más de 10 puntos porcentuales de FEV<sub>1</sub> durante el seguimiento, a pesar de un tratamiento adecuado. Sin embargo, se ha demostrado que la TC torácica puede mostrar alteraciones de la estructura pulmonar de forma muy precoz, incluso en niños con valores espiromé-

tricos normales, por lo que actualmente se considera que la espirometría es insuficiente para valorar la progresión del daño pulmonar.

### 3. DIAGNÓSTICO

Según establece el documento de consenso sobre la DCP actualizado por la Task Force de la European Respiratory Society (ERS) en 2017<sup>12</sup>, no existe una única prueba diagnóstica *gold standard* para llegar al diagnóstico definitivo. Para establecer el diagnóstico es necesaria la existencia de un cuadro clínico compatible combinado con distintas pruebas diagnósticas (óxido nítrico nasal, análisis de la ultraestructura ciliar, función y batido ciliar, genética, inmunofluorescencia...).

Debido al retraso en el diagnóstico de la enfermedad existen métodos de despistaje o cribado que, debido a su alta sensibilidad y elevado valor predictivo negativo, permitirían seleccionar a los pacientes con más probabilidad de padecerla y que deberían ser derivados a centros de referencia para confirmar el diagnóstico. De cualquier modo, la presencia de un cuadro clínico altamente sugestivo de DCP siempre hará necesario llegar al diagnóstico definitivo mediante la realización de técnicas específicas de confirmación de la enfermedad.

#### 3.1. Métodos de despistaje o cribado

##### 3.1.1. Óxido nítrico nasal (ONn)

En los últimos 20 años múltiples estudios han demostrado que los valores de ONn son significativamente bajos en los pacientes con DCP, hasta 10 veces menores que los obtenidos en

controles sanos, por lo que ha sido propuesto por la ERS como método de cribado<sup>1</sup>. La causa de esta disminución de ONn es desconocida, aunque se han propuesto varias posibilidades: disminución de la expresión de la óxido nítrico sintasa (NOS), agenesia de los senos paranasales o aumento del consumo por las infecciones de repetición. Aunque el ONn también está disminuido en otras entidades (fibrosis quística sinusitis crónica, poliposis nasal, pan-bronquiolitis e incluso en padres de pacientes con DCP), los pacientes con DCP presentan valores significativamente más bajos que en cualquier otra enfermedad.

Existen dos métodos para su medición: por **quimioluminiscencia** o por método **electroquímico**. En ambos casos se detecta pasivamente la concentración de ONn con una oliva nasal colocada en la narina, siendo fundamental que el paciente ocluya el velo del paladar. La forma más habitual de conseguirlo es instruir al paciente para que inspire hasta su capacidad pulmonar total, realizando a continuación una espiración lenta y sostenida contra resistencia, con un flujo espiratorio fijo. Sin embargo, esta técnica es muy difícil de realizar por niños menores de 5 años (siendo esta precisamente la población donde más interesa realizar un diagnóstico precoz). Por ello en los últimos años se han publicado varios estudios que investigan la medición de ONn a volumen corriente en niños pequeños no colaboradores e incluso en lactantes, sin realizar el cierre del velo del paladar, con resultados prometedores<sup>14</sup>. Pese a sus ventajas, la técnica también tiene algunas limitaciones: la sensibilidad no es del 100% (ya que existen casos de pacientes con diagnóstico confirmado de DCP que tienen valores de ONn normales) y los puntos de cor-

te de normalidad pueden variar según el método empleado. Por todo ello es necesaria tanto una estandarización de los métodos de medida como una homogeneización de los valores de referencia.

### 3.1.2. Radioisótopos

La medida del transporte mucociliar nasal utilizando como trazador un radioisótopo (albúmina marcada con tecnecio-99) ha sido un método utilizado durante varios años para el despistaje de DCP<sup>15</sup>. Es una técnica de medicina nuclear que consiste en depositar una cantidad determinada de trazador en la vertiente posterior del cornete nasal inferior, donde el epitelio es normalmente ciliado, midiendo su velocidad de transporte. Se consideran normales valores 4 a 10,5 mm/min, estimando que existe estasis mucociliar nasal cuando este valor es menor a 2 mm/min. Esta técnica tiene prácticamente un 100% de sensibilidad, pero una especificidad muy baja (55%), ya que el aclaramiento mucociliar también se ve disminuido en la **discinesia ciliar secundaria**. Su ventaja es el gran valor predictivo negativo, puesto que un transporte normal permite descartar la DCP.

Un método similar descrito en los últimos 10 años es la medición del aclaramiento mucociliar con radioaerosoles a nivel pulmonar<sup>16</sup>. Consiste en inhalar una dosis establecida de radioisótopo nebulizado y medir el tiempo que tarda en distribuirse en la vía aérea. Aunque todavía no existen muchos datos publicados, los resultados preliminares parecen ser esperanzadores, tanto como técnica de despistaje como de diagnóstico en pacientes que tienen una DCP "atípica" con ultraestructura ciliar normal, pese a que probablemente este método también tenga baja especificidad.

### 3.1.3. Test de sacarina

Consiste en la introducción de partículas de sacarina en el cornete nasal inferior, controlando posteriormente el tiempo que el paciente tarda en percibir el sabor dulce. Requiere una gran colaboración y su principal problema es que se trata de un método subjetivo muy difícil de evaluar en niños. Tampoco permite distinguir entre una DCP y una discinesia ciliar secundaria. Por ello, aunque es uno de los métodos de diagnóstico más antiguos, actualmente ha quedado obsoleto y su utilización no está recomendada por la ERS.

### 3.2. Métodos diagnósticos de confirmación

Aunque el consenso de la Task Force 2017<sup>12</sup> considera que no hay ninguna prueba diagnóstica que por sí sola sea el *gold standard*, clásicamente se ha basado el diagnóstico de la DCP en la presencia de un cuadro clínico sugestivo y la demostración de la alteración funcional y/o ultraestructural del cilio. La estructura ciliar se estudia mediante **microscopía electrónica**, poniendo de manifiesto las alteraciones morfológicas de la estructura normal del cilio. El estudio de la función ciliar (frecuencia y patrón de batido) se realiza mediante **videomicroscopía de alta resolución y velocidad**, confirmando la alteración de su movilidad. A estos dos métodos diagnósticos “clásicos” cabe añadir el desarrollo en los últimos años de la **genética**, actualmente en plena expansión.

#### 3.2.1. Microscopía electrónica

El estudio de la ultraestructura ciliar mediante **microscopía electrónica** ha sido durante años el método diagnóstico de elección, al permitir detectar cambios de la arquitectura normal del cilio. A lo largo de la estructura ciliar encontramos dos zonas diferenciadas:

- Cuerpo basal, zona clave para la ciliogénesis, constituido por 9 tripletes de microtúbulos periféricos y que está anclado a la superficie de la célula.
- Axonema, porción que emerge hacia el exterior de la célula, con la clásica estructura “9 + 2”: 9 pares de microtúbulos periféricos rodeando a un par central.

El complejo tubular “9 + 2” posee una serie de conectores necesarios para la función ciliar: las uniones de **nexina**, que ensamblan los pares de microtúbulos entre sí y son las que mantienen al cilio intacto; los **brazos radiales**, que enlazan el par central, con su vaina, a los pares periféricos y los brazos de **dineína** (externos e internos), que surgen de cada doblete periférico, deslizan los microtúbulos entre sí y son los responsables de que el cilio se mueva (**Figura 1**)<sup>7,8</sup>.

Para el estudio de la ultraestructura ciliar se examinan cortes transversales de cilios y se analizan distintos componentes del axonema, siendo necesario analizar entre 10 y 100 cortes por paciente<sup>9</sup>. La DCP es morfológicamente heterogénea, por lo que se pueden encontrar diversas alteraciones congénitas. Los defectos ciliares más frecuentes, que afectan al 80-95% de pacientes con DCP, son los déficits de **dineína**: ausencia completa (que se asocia a inmovilidad ciliar) o ausencia parcial de los brazos internos o externos (que se asocia a movimiento discinético). La segunda alteración en orden de frecuencia es la transposición o **ausencia del par central** (15-40%) y, por último, el defecto en los **brazos radiales** (6-10%). Las alteraciones numéricas de los microtúbulos, complejos ciliares, evaginaciones de la membrana ciliar y otras, deben considerarse como secundarias.

El estudio de la ultraestructura ciliar había sido considerado hasta hace unos años como el patrón oro en el diagnóstico de DCP, pero se ha comprobado que entre un 10 y 20% de los pacientes con DCP muestran una ultraestructura normal. Por ello actualmente el diagnóstico definitivo requiere detectar hallazgos patológicos en al menos otra prueba diagnóstica, como es el estudio de la frecuencia/patrón de batido ciliar. En caso de dudas diagnósticas, los **cultivos celulares** pueden ser útiles, dado que los cilios que se forman *de novo* reproducen las alteraciones ciliares congénitas, pero no las adquiridas. Sin embargo, se trata de procedimientos muy laboriosos y complejos con un índice no muy elevado de éxito, que solo se realizan en centros muy especializados.

### 3.2.2. Función ciliar

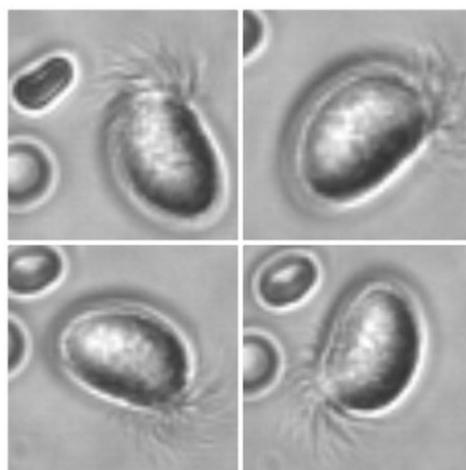
Para realizar esta técnica, en primer lugar se toma una muestra de células ciliadas del epitelio respiratorio de las fosas nasales mediante cepillado o curetaje y se deposita en una solución de cultivo celular, de donde se pueden obtener más muestras para su observación directa en el microscopio. Una cámara digital de alta velocidad acoplada al microscopio permite grabar el movimiento ciliar y analizarlo, determinando<sup>9</sup>:

- **Frecuencia de batido ciliar:** aunque cada laboratorio tiene sus valores de referencia, se consideran normales los valores superiores a 9 Hz.
- **Patrón de batido ciliar:** consiste en un estudio preciso, imagen por imagen, para determinar que el batido ciliar es normal en sus dos ciclos característicos: una fase de movi-

miento eficaz, en la que el cilio se extiende en toda su longitud, y otra de recuperación, cuando el cilio se repliega sobre sí mismo y vuelve a su posición inicial para iniciar de nuevo el batido. Ambas determinaciones son necesarias para comprobar la correcta funcionalidad del cilio, ya que la frecuencia puede ser normal, pero el movimiento discinético.

- **Test de rotación celular (Figura 3):** consiste en valorar si las células rotan sobre sí mismas en un medio de cultivo, lo que significa que el movimiento ciliar es adecuado. Si no es posible obtener células sueltas en la muestra obtenida, se practica un cultivo celular, observando que las sanas rotan continuamente. Sin embargo, el análisis de la frecuencia y patrón de batido ciliar suelen ser determinante y no es necesario practicar cultivos celulares.

**Figura 3.** Fotografía de la captura de imagen del test de rotación celular



Fuente: cortesía del Dr. Armengot Carceller.

Ante una frecuencia y patrón de batido ciliar normales, con baja sospecha clínica de DCP, no sería necesario realizar más pruebas complementarias. En caso de observar una frecuencia de batido menor a la establecida como normal, un patrón de batido discinético o si existe una alta sospecha de DCP, se realiza también un estudio de la ultraestructura con microscopio electrónico.

### 3.2.3. Genética

La DCP es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, sin predominio por sexo o raza. El cilio contiene más de 250 proteínas, por lo que es una enfermedad muy heterogénea que puede estar causada por mutaciones en distintos genes. Los *locus* y genes asociados con la DCP se encuentran en los cromosomas 5p, 7p, 9p, 15q, 16p, 19q y X. En los últimos años se están produciendo grandes avances en su conocimiento y a día de hoy son más de 30 las mutaciones descritas<sup>1</sup>.

El progresivo conocimiento de la genética ha dado lugar a que se esté intentando establecer una correlación genotipo-fenotipo, permitiendo relacionar determinadas mutaciones con hallazgos concretos de la ultraestructura

del cilio, del patrón de batido ciliar e incluso de algunas manifestaciones clínicas (Tabla 2)<sup>17</sup>.

Pese a estos avances, a día de hoy es difícil interpretar correctamente los resultados porque no necesariamente todas las mutaciones encontradas pueden ser patogénicas. Por ello, el estudio genético todavía no es considerado como un test diagnóstico de primera línea, sino que debe reservarse únicamente, siempre y cuando esté disponible, para confirmar los casos dudosos.

Un complemento del estudio genético es la técnica de **inmunofluorescencia directa** mediante anticuerpos dirigidos a determinados componentes del axonema. Utilizando anticuerpos contra *DNAH5* y *DNAH9* se han podido identificar alteraciones específicas de los brazos de dineína. De momento esta técnica se realiza únicamente en el Hospital Universitario de Freiburg (Alemania), y aunque sus resultados preliminares parecen esperanzadores, todavía no se utiliza de rutina para el diagnóstico de la enfermedad<sup>12</sup>.

### 3.2.4. Limitaciones diagnósticas

Los métodos diagnósticos de confirmación son complejos en cuanto a su realización e interpre-

**Tabla 2.** Correlación entre genética, ultraestructura, patrón de batido ciliar y cuadro clínico<sup>17</sup>

Mutación	Ultraestructura	Batido ciliar	Clínica
<i>DNAH5</i>	Brazos externos de la dineína	Cilios inmóviles	Clásica
<i>DNAI1</i>	Brazos externos de la dineína	Cilios inmóviles	Clásica
<i>DNAH11</i>	Normal	Movimiento hiperkinético	
<i>DNAI2, TXNDC3, KTU, RSPH4A, RSPH9</i>	Brazos radiales		
<i>RPGR, OFD1</i> y cromosoma X			Retinitis pigmentaria
<i>CCDC39</i> y <i>CCDC40</i>	Desorganización del axonema	Movimiento hiperkinético <i>stiff</i>	
<i>CCDC114</i>			Fertilidad masculina preservada
<i>CCNO</i>	Citoplasma atípico		Ausencia de <i>situs inversus</i>

tación y solo están disponibles en centros de referencia. El consenso de la ERS especifica que ninguna prueba por sí sola puede considerarse como patrón oro, sino que los resultados deben individualizarse de acuerdo al contexto y cuadro clínico de cada paciente. En determinados casos, establecer el diagnóstico de DCP es todo un reto y requiere repetir las pruebas diagnósticas en varias ocasiones. En un escenario en el que la biología molecular y la genética van a tener cada vez más peso, encontrar un único método diagnóstico *gold standard* parece estar todavía muy lejano. En el consenso actualizado de la Task Force de 2017 se ha desarrollado un algoritmo diagnóstico basado en la evidencia de la práctica clínica y en las diferentes pruebas disponibles para clasificar cada caso como “positivo”, “muy probable” o “altamente improbable”<sup>12</sup>.

#### 4. ACTITUD TERAPÉUTICA

El tratamiento que sería realmente eficaz para la DCP sería el que conseguiría superar el defecto de disfunción ciliar e incrementar así el aclaramiento mucociliar.

No existen estudios aleatorizados sobre el tratamiento en la DCP, por lo que todas las recomendaciones terapéuticas están basadas o extrapoladas de las guías de fibrosis quística y de bronquiectasias de otra etiología.

Los **objetivos** del tratamiento son: mejorar el aclaramiento mucociliar, tratar las infecciones respiratorias de vías altas y bajas con el tratamiento antibiótico más adecuado, detectar y tratar precozmente las complicaciones y optimizar el tratamiento para la otitis media y sinusitis.

Puede verse el resumen del tratamiento en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Recomendaciones de los distintos tratamientos en la discinesia ciliar primaria

Tratamiento	Recomendado de manera rutinaria	Recomendado de forma individualizada	No recomendado de manera habitual
<b>Aclaramiento mucociliar</b>			
Fisioterapia	X		
Ejercicio	X		
SSH 3-7%		X	
Manitol		X	
rhDNasa			X
N-acetilcisteína			X
<b>Antibióticos</b>			
En exacerbaciones	X		
Inhalado		X	
Profiláctico en tandas		X	
<b>Otros tratamientos</b>			
Azitromicina		X	
$\beta_2$ -agonistas		X	
Corticoides		X	
Vacuna antineumocócica y antigripal	X		
<b>Tratamiento quirúrgico</b>			
Resección quirúrgica			X
Trasplante pulmonar			X
<b>Tratamiento ORL</b>			
Antibióticos en exacerbaciones	X		
DTT		X	
Lavados nasales diarios	X		
Cirugía sinusal		X	

DTT: drenajes transtimpánicos; ORL: otorrinolaringológico; rhDNasa: deoxiribonucleasa recombinada humana; SSH 3-7%: suero salino hipertónico al 3-7%.

## 4.1. Tratamiento para mejorar el aclaramiento mucociliar

### 4.1.1. Fisioterapia respiratoria

La fisioterapia varía en función de la edad, del estado clínico del paciente, de los recursos y de la experiencia del fisioterapeuta. Su principal objetivo es mantener la vía aérea libre de secreciones para disminuir así las infecciones pulmonares y mejorar la función pulmonar del paciente. No hay datos que sugieran que una técnica es superior a otra. Se recomiendan sesiones de 20 minutos, dos veces al día, incrementándose en caso de exacerbaciones respiratorias. Las técnicas con ayuda instrumental pueden ser de utilidad en algunos pacientes<sup>2</sup>.

### 4.1.2. Ejercicio físico

El ejercicio físico ha demostrado ser mejor broncodilatador que el uso de  $\beta_2$ -agonistas en la DCP, por lo que debe promoverse en todas las edades para favorecer la salud en general<sup>2</sup>.

### 4.1.3. Suero salino hipertónico nebulizado

El suero salino hipertónico al 3-7% nebulizado incrementa la osmolaridad de la vía aérea y así el aclaramiento mucociliar.

No hay estudios realizados en pacientes con DCP. En pacientes adultos con bronquiectasias de etiología diferente a la fibrosis quística (no-FQ) se ha visto que en general hay una mejora de la función pulmonar, calidad de vida y de la producción, viscosidad y colonización del esputo, aunque no disminuye el número de hospitalizaciones. A pesar de que no hay estudios para la DCP ni en niños, puede utilizarse en

casos particulares de DCP en pacientes con sintomatología importante<sup>18</sup>.

### 4.1.4. Manitol en polvo seco

Mejora el aclaramiento mucociliar y tiene una vida media más larga que el suero salino hipertónico. Tampoco existen estudios en pacientes con DCP ni niños<sup>18</sup>.

### 4.1.5. Deoxiribonucleasa recombinada humana (rhDNasa)

Es una enzima que destruye el ADN de los neutrófilos degradados y así mejora la viscosidad de las secreciones y el aclaramiento mucociliar.

No hay estudios aleatorizados realizados en pacientes con DCP. En pacientes adultos con bronquiectasias no-FQ se ha visto que en general no hay cambios en la función pulmonar, las características del esputo y la calidad de vida. En la práctica diaria, no se recomienda de manera general en la DCP<sup>18</sup>.

### 4.1.6. N-acetilcisteína

No está demostrada su eficacia en la forma oral ni en la nebulizada<sup>18</sup>.

## 4.2. Tratamiento de las infecciones

Los **microorganismos** más comúnmente aislados en la población pediátrica son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catharralis*, y a medida que avanza la edad aumentan los pacientes en los que se aísla *Pseudomonas aeruginosa*. De todos modos, los antibióticos deben seleccionarse en función de los cultivos realizados a cada paciente.

Las **exacerbaciones** leves-moderadas pueden tratarse con antibióticos orales a altas dosis durante 10-21 días. Si la exacerbación es severa, no hay mejoría de los síntomas o se aísla una bacteria muy resistente, se optará por un tratamiento endovenoso durante 10-14 días. Y en los pacientes que no evolucionan bien, puede plantearse terapia con antibiótico endovenoso cada 8-12 semanas<sup>13,19</sup>.

Si las infecciones respiratorias son frecuentes, puede considerarse el uso de antibióticos profilácticos. En estos casos puede valorarse el uso de macrólidos o antibióticos inhalados, aunque no existen estudios que prueben la eficacia de estos en niños con bronquiectasias no-FQ ni DCP<sup>13,18,19</sup>.

Si se aísla *Pseudomonas aeruginosa*, el tratamiento de erradicación es similar al empleado en la fibrosis quística, aunque la evidencia de su eficacia todavía no se ha demostrado en pacientes con DCP<sup>13,18,19</sup>.

### 4.3. Otros tratamientos a nivel respiratorio

#### 4.3.1. Azitromicina

Se han atribuido a la azitromicina efectos en la reducción de las secreciones de la vía aérea y sobre la disminución de la inflamación crónica.

Hay 4 grandes estudios en pacientes con bronquiectasias no-FQ, uno de ellos realizado en niños. En todos ellos se observa, en un mayor o menor porcentaje, una reducción de las exacerbaciones. La función pulmonar mejora discretamente o se estabiliza, el volumen de esputo disminuye y las escalas de calidad de vida mejoran. Aunque deben tenerse en cuenta sus posibles toxicidades (ototoxicidad, prolongación del intervalo QT) y las resistencias bacte-

rianas si se administra durante periodos largos de tiempo para patógenos habituales (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Haemophilus*) y micobacterias atípicas<sup>19</sup>.

No existen estudios en pacientes con DCP. Actualmente se está realizando un ensayo clínico europeo sobre los efectos a largo plazo del uso de azitromicina en pacientes con DCP<sup>18</sup>.

En la práctica diaria estaría indicada si hay frecuentes exacerbaciones anuales, un volumen de esputo muy voluminoso o colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. En todos los casos debe realizarse un periodo de prueba para ver la respuesta y una revisión otorrinolaringológica, cardíaca, de enzimas hepáticas y determinar si hay colonización por micobacterias atípicas<sup>19</sup>.

#### 4.3.2. Broncodilatadores

Su uso regular no es efectivo. Están indicados en pacientes con respuesta broncodilatadora positiva<sup>18</sup>.

#### 4.3.3. Corticoides

Los corticoides sistémicos deben ser evitados a menos que se demuestre un beneficio individual en el paciente. Puede haber beneficio en casos de exacerbaciones asmáticas en pacientes con asma y DCP y en los casos con aspergilosis broncopulmonar alérgica. Los corticoides inhalados no tienen un papel bien definido. Pueden ser útiles en los casos de pacientes con DCP y asma<sup>18</sup>.

### 4.4. Tratamientos generales

Como medidas generales, deben recibirse todas las inmunizaciones obligatorias de cada comunidad, además de la vacuna antineumo-

cócica y antigripal anual. Debe evitarse la exposición activa y pasiva al tabaco, minimizar la exposición a patógenos respiratorios y a la polución y también evitar la administración de medicaciones antitusígenas.

#### 4.5. Procedimientos quirúrgicos

La lobectomía o segmentectomía no están indicadas de manera rutinaria en la DCP. Las indicaciones para realizar una intervención de este tipo son las mismas que en las bronquiectasias no-FQ: bronquiectasias severas localizadas con procesos febriles recurrentes o hemoptisis severa, a pesar de un tratamiento médico agresivo.

En casos severos con un avanzado deterioro del estado pulmonar, el trasplante pulmonar puede estar indicado.

#### 4.6. Tratamiento otorrinolaringológico

##### 4.6.1. Otitis media crónica supurativa

El tratamiento principal de las otitis medias supurativas son los antibióticos sistémicos y tópicos.

El uso de **drenajes transtimpánicos** (DTT) es controvertido, ya que la audición mejora con la edad. Suele resolverse espontáneamente entorno los 13 años de edad, aunque su curso es fluctuante y puede prolongarse hasta más allá de la adolescencia<sup>13</sup>.

Las posibles complicaciones que pueden aparecer tras la inserción de DTT son supuración mucoide crónica, perforación transitoria o persistente de la membrana timpánica, colestea-toma o timpanoesclerosis<sup>13</sup>.

Puede haber beneficio con la intervención si se trata de una otitis crónica que no responde al tratamiento antibiótico y se asocia a una pérdida de audición importante y/o daño en la membrana timpánica o de las estructuras del oído medio.

##### 4.6.2. Rinitis crónica

El tratamiento de la rinitis crónica consiste en la aplicación de duchas nasales con suero salino. En algunos casos pueden ser útiles los anticolinérgicos. Los corticoides nasales pueden ofrecer en ocasiones cierto beneficio<sup>13</sup>.

##### 4.6.3. Sinusitis crónica

Su tratamiento en general son lavados nasales, inhalaciones de suero hipertónico sinusales, corticoides nasales y antibióticos sistémicos intermitentes.

Está indicada la cirugía endoscópica sinusal (junto o no a meatotomía del cornete inferior) en los casos de obstrucción nasal, cefalea, poliposis y/o dolor facial, medialización lateral de la pared nasal y exacerbaciones pulmonares correlacionadas con sinusitis o sinusitis con mala respuesta al tratamiento médico.

##### 4.6.4. Tratamiento de la fertilidad

Muchos pacientes con discinesia ciliar primaria precisan técnicas de fertilidad. La técnica más usada en los hombres es la inyección intracitoplasmática de espermatozoides. En las mujeres debe monitorizarse el embarazo por el riesgo aumentado de embarazo ectópico y puede realizarse fecundación *in vitro* en aquellos casos donde haya disfunción tubárica.

#### 4.6.5. Tratamiento psicológico

La DCP es una enfermedad con gran impacto y progresión en las escalas de calidad de vida. También se encuentran más puntos en las escalas de estrés en madres de pacientes afectados. Por ello, en muchos casos puede ser necesario soporte psicológico además de la educación para los pacientes y sus familias<sup>20</sup>.

#### 4.6.6. Tratamientos futuros

Es necesario realizar estudios aleatorizados en pacientes con DCP para determinar el beneficio de los distintos tratamientos que existen.

El tratamiento futuro de esta enfermedad, al igual que en muchas otras de causa genética, está orientado a la terapia proteica y génica, aunque hay muy pocos estudios al respecto en este momento.

### 5. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

En líneas generales, las personas con DCP tienen una esperanza de vida normal. La tasa de declive de la función pulmonar es mucho más lenta que para aquellos pacientes afectados de fibrosis quística. El *situs inversus* generalmente no está asociado a otras malformaciones congénitas. Realizando una vida sana con abstinencia del hábito tabáquico, realizando fisioterapia respiratoria y un tratamiento precoz y apropiado de las sobreinfecciones respiratorias, el pronóstico es generalmente favorable, aunque existe subgrupos de pacientes que presentan un declive más rápido<sup>7</sup>. El retraso en el diagnóstico se

asocia con una peor calidad de vida a largo plazo<sup>20</sup>.

El seguimiento debe ser multidisciplinar: neumólogo y enfermera especialista, otorrinolaringólogo, fisioterapeuta respiratorio y otras especialidades según cada caso.

Están indicados controles con el neumólogo cada 3-6 meses en los niños y cada 6-12 meses en los adultos<sup>21</sup>.

En cuanto la monitorización respiratoria, deben realizarse controles de oximetría, espirometría, recogida de cultivo de esputo (o esputo inducido, frotis faríngeo) y de microbiología de vía aérea superior. La necesidad de realizar controles con pruebas de imagen pulmonar es discutida (controles rutinarios frente a casos con mala evolución para valorar la extensión de las bronquiectasias y progresión de la enfermedad). No hay guías de consenso donde se establezcan los controles radiológicos para la DCP<sup>13,21</sup>.

Además, se deberían incluir controles de audiometría cada 6-12 meses en niños y cuando haya sintomatología en los adultos<sup>21</sup> y también debe tenerse en cuenta el estado nutricional, ya que estos pacientes suelen tener el índice de masa corporal bajo.

Se ha detectado una mayor incidencia de síndrome de apneas-hipoapneas del sueño que en la población general, por lo que en caso de sospecha se deben realizar las pruebas complementarias necesarias para su evaluación.

Puede verse el resumen del seguimiento en la **Tabla 4**.

**Tabla 4.** Seguimiento clínico y pruebas complementarias en pacientes con DCP<sup>21</sup>

Seguimiento clínico
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumología: 2-4 veces/año en niños y 1-2 veces/año en adultos</li> <li>• Otorrinolaringología: 1-2 veces/año en niños, cuando sea necesario en adultos</li> <li>• Otros: fisioterapia respiratoria, nutricionista, medicina reproductiva, psicología</li> </ul>
Pruebas complementarias en el seguimiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rx de tórax: cada 2-4 años</li> <li>• TC de tórax: a los 5-7 años y cuando se requiera clínicamente según cada caso</li> <li>• Microbiología de secreciones respiratorias: 2-4 veces/año</li> <li>• Cultivo de micobacterias atípicas: cada 2 años y si hay deterioro clínico sin causa aparente</li> <li>• Función pulmonar: 2-4 veces/año</li> <li>• Estudio ABPA: si hay sibilantes persistentes o deterioro clínico sin causa aparente</li> </ul>

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; TC: tomografía computarizada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Werner C, Onnebrink J, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*. 2015;4(1):2.
- Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92:1136-40.
- Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol*. 2006;50(6):571-3.
- Rovira S. Discinesia ciliar primaria. *Med Respir*. 2011;4(1):49-56.
- Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med*. 1977;297(1):1-6.
- Rossmann CM, Forrest JB, Lee RM, Newhouse MT. The dyskinetic cilia syndrome. Ciliary motility in immotile cilia syndrome. *Chest*. 1980;78(4):580-2.
- Velasco MV, Casanova C, Cobo A. Discinesia ciliar primaria y secundaria. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E (eds.). *Tratado de Neumología Infantil*. 2.ª edición. Madrid: Ergon; 2009. p. 991-1005.
- Busquets RM, Caballero-Rabasco MA, Velasco M, Lloreta J, García-Algar O. Discinesia ciliar primaria: criterios clínicos de indicación de estudio ultraestructural. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(3):99-104.
- Armengot M, Mata M, Milara X, Cortijo J. Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(2):149-59.
- Storm van's Gravesande K, Omran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med*. 2005;37(6):439-49.
- Jain K, Padley SPG, Goldstraw EJ, Kidd SJ, Hogg C, Biggart E, et al. Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care. *Clin Radiol*. 2007;62(10):986-93.
- Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601090.
- Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1264-76.

14. Marthin JK, Nielsen KG. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2011;37(3):559-65.
15. Armengot M, Ruiz G, Romero C, Cardá C, Basterra J. Diagnostic usefulness of radioisotope study of nasal mucociliary transport in patients with recurrent respiratory infections. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 1998;17(1):21-6.
16. Walker WT, Young A, Bennett M, Guy M, Carroll M, Fleming J, et al. Pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2014;44(2):533-5.
17. Kurkowiak M, Ziętkiewicz E, Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet.* 2015;52(1):1-9.
18. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Respir Rev.* 2016;18:39-45.
19. O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(3):272-7.
20. Pifferi M, Bush A, Di Cicco M, Pradal U, Ragazzo V, Macchia P, et al. Health-related quality of life and unmet needs in patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2010;35(4):787-94.
21. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sengel SD, Dell SD, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):115-32.

