



universidad
de león

TRABAJO FIN DE MÁSTER
MÁSTER UNIVERSITARIO EN INNOVACIÓN EN CIENCIAS
BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD POR LA UNIVERSIDAD DE LEÓN

DISCINESIA CILIAR PRIMARIA ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS CRÓNICAS: GENÉTICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Primary ciliary dyskinesia associated with chronic respiratory diseases: genetics, diagnosis and treatment.

Curso académico 2020-21

Convocatoria de julio

Alumno: Gloria Pérez Hernández

Tutor: María José García Iglesias

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. RESEÑA HISTÓRICA.....	3
2.2. ESTRUCTURA CILIAR	4
2.3. TIPOS DE CILIOS	5
2.4. CILIOPATÍAS.....	10
2.4.1. Manifestaciones clínicas de la discinesia ciliar primaria.....	10
2.4.1.1. Enfermedad pulmonar.....	10
2.4.1.2. Congestión nasal y sinusitis	15
2.4.1.3. Infecciones de oído crónicas/recurrentes	15
2.4.1.4. Infertilidad	15
2.4.1.5. Anomalías del <i>situs</i>	15
2.4.1.6. Otros.....	18
3. OBJETIVOS	19
4. METODOLOGÍA.....	20
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
5.1 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	21
5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA	23
5.2.1. Enfermedades sinopulmonares crónicas con bronquiectasias.....	23
5.2.2. Síndromes sinopulmonares	23
5.2.3. Anomalías del <i>situs</i>	24
5.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA	24
5.3.1. Estudio de la ultraestructura ciliar.....	27
5.3.1.1. Microscopía electrónica de transmisión.....	28
5.3.1.2. Tomografía por microscopía electrónica	31
5.3.1.3. Microscopía de inmunofluorescencia	32
5.3.2. Medición del óxido nítrico exhalado nasal	34
5.3.3. Medida del aclaramiento mucociliar.....	35
5.3.4. Estudio de la batida ciliar	36
5.4. BASES GENÉTICAS DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA.....	37
5.5. PRUEBAS GENÉTICAS	43
5.5.1. Variantes patogénicas en un gen particular	43
5.5.2. Paneles multigénicos.....	43
5.5.3. Pruebas genómicas integrales.....	44
5.5.3.1. Secuenciación clínica del genoma	44
5.5.3.2. Secuenciación clínica del exoma	45

5.6. ASESORAMIENTO GENÉTICO PARA LOS FAMILIARES DE INDIVIDUOS CON DISCINESIA CILIAR PRIMARIA.....	46
5.6.1. Herencia autosómica recesiva.....	46
5.6.2. Herencia ligada al cromosoma X.....	47
5.6.3. Herencia autosómica dominante	47
5.6.4. Planificación familiar y banco de ADN	48
5.7. TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA.....	48
5.7.1. Evaluaciones después del diagnóstico inicial	49
5.7.2. Tratamiento de las manifestaciones	49
5.7.2.1. Enfermedad pulmonar.....	49
5.7.2.2. Otitis media crónica/recurrente y síntomas nasosinusales	51
5.7.2.3. Infertilidad masculina y anomalías del <i>situs</i>	51
5.7.3. Prevención de complicaciones secundarias	52
5.7.4. Vigilancia y seguimiento médico.....	52
5.7.5. Agentes o circunstancias a evitar	52
5.7.6. Evaluación de familiares en riesgo	52
5.7.7. Manejo del embarazo	53
5.7.8. Terapia génica específica.....	53
5.8. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) EN LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA	55
5.9. PERSPECTIVA DE INVESTIGACIÓN EN LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA.....	58
6. CONCLUSIONES.....	60
7. BIBLIOGRAFÍA	61

ABREVIATURAS

ADN.	Ácido desoxirribonucleico.
ARN.	Ácido ribonucleico.
ATP.	Adenosín trifosfato.
ATPasas.	Adenosín trifosfatasa.
CFTR.	Regulador transmembrana de la fibrosis quística.
COVID-19.	Enfermedad por coronavirus 2019
DCP.	Discinesia ciliar primaria.
DCS.	Discinesia ciliar secundaria.
EGFR.	Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
ERS.	Sociedad Respiratoria Europea.
FBC.	Frecuencia de batido ciliar.
FGF-8.	Factor de crecimiento de fibroblastos 8.
FIV.	Fecundación in vitro.
Fps.	Fotogramas por segundo.
FQ.	Fibrosis quística.
GDMCC.	Consortio de Desórdenes Genéticos del Aclaramiento Mucociliar.
GTP.	Guanosín trifosfato.
HVMA.	Videomicroscopía de alta velocidad.
ICSI.	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides.
IDA.	Brazos de dineína internos.
IFM.	Microscopía de inmunofluorescencia.
IgA.	Inmunoglobulina A.
IgE.	Inmunoglobulina E.
IgG.	Inmunoglobulina G.
LCR.	Líquido cefalorraquídeo.
MET.	Microscopio electrónico de transmisión.
N-DRC.	Complejo regulador de nexina-dineína.
NGS.	Secuenciación de nueva generación.
nNO.	Óxido nítrico exhalado nasal.
ODA.	Brazos de dineína externos.
PBC.	Patrón de batido ciliar.
PDGFR.	Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
PICADAR.	Regla de la discinesia ciliar primaria.
QOL-PCD.	Cuestionario de calidad de vida en la discinesia ciliar primaria.
RGMC.	Generación reducida de cilios móviles múltiples.
SARS-CoV-2.	Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2
SK.	Síndrome de Kartagener.
TACAR / TC.	Tomografía axial computarizada de alta resolución.
Tc99.	Tecnecio 99.
TE.	Tomografía por microscopía electrónica.
TGF-β.	Factor de crecimiento transformante beta.

TIF.	Transporte intraflagelar.
VIH.	Virus de la inmunodeficiencia humana.
WES.	Secuenciación del exoma completo.
ZFN.	Nucleasas con dedos de zinc.

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Estructura molecular de los cilios.
- Figura 2. Clasificación general de los cilios según estructura y movimiento.
- Figura 3. Microfotografía electrónica (izquierda) y representación esquemática (derecha) que muestran las características ultraestructurales normales de un cilio móvil en un corte transversal.
- Figura 4. Bronquiectasias basales bilaterales, con *situs* cardíaco y abdominal normal.
- Figura 5. Bronquiectasias cilíndricas.
- Figura 6. Bronquiectasias y neumonía bilateral en paciente con DCP.
- Figura 7. Sinusitis en paciente con síndrome de inmovilidad ciliar.
- Figura 8. Defectos de lateralidad como hallazgos en radiografías de tórax en pacientes con DCP (B) en comparación con la normalidad (A).
- Figura 9. Dextrocardia y arco aórtico derecho.
- Figura 10. Otros hallazgos relacionados con el *situs inversus*.
- Figura 11. Bases de datos de información científica.
- Figura 12. Búsqueda de artículos en la base de datos PubMed.
- Figura 13. Búsqueda de artículos en la base de datos Web Of Science.
- Figura 11. Algoritmo diagnóstico sugerido para la DCP.
- Figura 12. Anomalías de los cilios en la DCP vistos con MET.
- Figura 13. Alteraciones ciliares secundarias con MET.
- Figura 14. Otros ejemplos de defectos ciliares secundarios.
- Figura 15. Tomografía por microscopía electrónica en la mutación del gen HYDIN.
- Figura 16. Tomograma de un paciente con mutación en el gen DNAH11.
- Figura 17. Microscopía electrónica de transmisión e inmunofluorescencia de defectos ciliares.
- Figura 18. Genes y proteínas asociados al correcto funcionamiento de los cilios móviles.

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Manifestaciones clínicas asociadas a la DCP.
- Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la DCP, estratificadas según la edad.
- Tabla 3. Herramienta de puntuación predictiva PICADAR.
- Tabla 4. Relación genotipo-fenotipo de la DCP, con los genes ordenados por orden alfabético.

1. RESUMEN

Introducción. La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad genética heterogénea que se manifiesta como infecciones respiratorias crónicas, infertilidad masculina y *situs inversus* en el 50% de los pacientes.

Objetivos. Se estudia la etiopatogenia de la DCP, los métodos que se utilizan en su diagnóstico y tratamiento, incluyendo futuras terapias, y se revisa su implicación en enfermedades respiratorias como la COVID-19.

Métodos. Se realiza una revisión sistemática exploratoria descriptiva mediante una búsqueda de información principalmente en las bases de datos PubMed y Web of Science, que incluye revisiones y otros artículos científicos en inglés, publicados en los últimos 10 años.

Resultados. Entre los métodos de diagnóstico disponibles se encuentran el estudio de la ultraestructura ciliar, la valoración de la batida ciliar, la medición del aclaramiento mucociliar, la determinación del nivel de óxido nítrico nasal y las pruebas genéticas. Actualmente se conocen 45 genes cuyas mutaciones causan DCP, con una herencia de predominio autosómica recesiva, lo que implica la necesidad de estudiar posibles portadores asintomáticos. No existe un tratamiento curativo actualmente, siendo los tres pilares de tratamiento la fisioterapia respiratoria, el ejercicio físico y el uso de antibióticos, aunque también están empezando a aplicarse tratamientos personalizados prometedores como la terapia génica específica. Hasta el momento actual no se ha demostrado que la COVID-19 tenga un efecto negativo en los pacientes con DCP superior al resto de la población, ya que se ha descrito una incidencia baja y una gravedad leve.

Conclusiones. La DCP es un trastorno de carácter hereditario infrecuente que fundamentalmente causa una enfermedad crónica del tracto respiratorio superior e inferior y defectos en la ubicación de órganos internos durante el desarrollo embrionario. Se debe incluir en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades respiratorias crónicas con bronquiectasias, de los síndromes sinopulmonares y de las anomalías del *situs*.

Palabras clave. Epitelio respiratorio, discinesia ciliar primaria, diagnóstico, tratamiento, terapia génica, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a heterogeneous genetic disease that manifests as chronic respiratory infections, male infertility, and situs inversus in 50% of patients.

Aims. The etiopathogenesis of PCD is studied, as well as the methods used in its diagnosis and treatment, including future therapies, and its implication in respiratory diseases such as COVID-19 is reviewed.

Methods. A descriptive exploratory systematic review is carried out through a search for information mainly in the PubMed and Web of Science databases, which includes reviews and other scientific articles in English, published in the last 10 years.

Results. Among the diagnostic methods available are the study of the ciliary ultrastructure, the assessment of the ciliary beat, the measurement of mucociliary clearance, the determination of the level of nasal nitric oxide and genetic tests. Currently 45 genes are known whose mutations cause PCD, with a predominantly autosomal recessive inheritance, which implies the need to study possible asymptomatic carriers. There is currently no curative treatment, the three pillars of treatment being respiratory physiotherapy, physical exercise and the use of antibiotics, although promising personalized treatments such as specific gene therapy are also beginning to be applied. Until now, it has not been shown that COVID-19 has a negative effect in patients with PCD greater than the rest of the population, since a low incidence and mild severity have been described.

Conclusion. PCD is a rare hereditary disorder that mainly causes chronic disease of the upper and lower respiratory tract and defects in the location of internal organs during embryonic development. It should be included in the differential diagnosis of other chronic respiratory diseases with bronchiectasis, sinopulmonary syndromes, and situs abnormalities.

Keywords: Respiratory epithelium, primary ciliary dyskinesia, diagnosis, treatment, gene therapy, COVID-19.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. RESEÑA HISTÓRICA

La discinesia ciliar primaria (DCP) se conoce también como “síndrome de los cilios inmóviles”⁽¹⁾ o “síndrome de inmotilidad ciliar”⁽²⁾. Se trata de una enfermedad en la que los cilios móviles, fundamentalmente de las células del epitelio respiratorio, son inmóviles, el movimiento ciliar es discinético e ineficaz, o no hay cilios (aplasia ciliar), siendo este último supuesto muy raro⁽³⁾.

La DCP es una entidad genética heterogénea, sin predilección por sexo o raza, que generalmente tiene un patrón de herencia autosómica recesiva⁽⁴⁾, aunque se han descrito casos de herencia ligada al cromosoma X y herencia autosómica dominante^(5,6). Su prevalencia es muy difícil de estimar y varía según la fuente consultada. Torgersen⁽²⁾ a mediados del siglo XX calculó que la prevalencia de DCP en la población noruega estudiada era de uno por cada 40.000 habitantes. En 1995, se describe una incidencia acumulada de una de cada 10.000-60.000 personas⁽⁴⁾. En estudios más recientes^(5,7), se estimó que la presentación de DCP es de uno por cada 15.000-20.000 individuos, pero se considera que su incidencia real puede ser mayor, al tratarse de una enfermedad infradiagnosticada por solapamiento de síntomas con otras enfermedades de curso crónico.

En 1904, se describió⁽⁵⁾ por primera vez el caso de un varón de 21 años con bronquiectasias y *situs inversus*. Posteriormente, en 1933, se describió la asociación de bronquiectasias, *situs inversus* y sinusitis como “triada de Kartagener”⁽⁵⁾, y se enfatizó el carácter hereditario de este síndrome, denominándolo como “**síndrome de Kartagener (SK)**”⁽⁸⁾.

En 1970, Afzelius⁽⁵⁾ y Pedersen^(8,9) estudiaron de forma independiente a pacientes con espermatozoides inmóviles e infecciones sinopulmonares recurrentes, y descubrieron en ellos cambios ultraestructurales a nivel de los cilios, que consistían en ausencia de brazos de dineína en el eje de la cola de los espermatozoides⁽⁵⁾ y en el axonema de los cilios de las células del epitelio respiratorio^(8,9). El equipo de Afzelius acuñó el término “**síndrome del cilio inmóvil**”⁽¹⁰⁾ para referirse a pacientes con patologías relacionadas con cilios rígidos, inmóviles y con alteraciones ultraestructurales definidas, y determinaron que solo la mitad de los casos que presentaban este síndrome cursaban con *situs inversus*⁽¹¹⁾.

Desde la descripción del primer caso de la enfermedad hasta que Afzelius⁽⁵⁾ avanzó en su conocimiento, transcurrieron 70 años, momento a partir del cual se consideran como herramientas para el diagnóstico clínico la evaluación de la motilidad y el estudio ultraestructural del cilio mediante microscopía electrónica de transmisión (MET)⁽⁸⁾.

Posteriormente, en pacientes con un cuadro clínico compatible con síndrome del cilio inmóvil, se demostró la existencia de cilios de estructura normal, pero sin capacidad de movimiento y cilios móviles con un patrón de movimiento gravemente alterado. Además, se llegó a la conclusión de que los cambios en la ultraestructura ciliar podían ser específicos de DCP o adquiridos por agentes externos, y que casi un tercio de individuos con DCP tenían una ultraestructura ciliar normal, por lo que se reconoció la variabilidad de la motilidad del cilio y el carácter heterogéneo de la enfermedad^(8,10).

Debido a estas observaciones, a mediados de 1980, el trastorno pasó a denominarse “**discinesia ciliar primaria**” en el caso de enfermedad congénita⁽⁵⁾, y “**discinesia ciliar secundaria**” (DCS), en el caso de condición adquirida⁽²⁾. En este momento, el análisis de la motilidad ciliar se considera como prueba diagnóstica en las directrices europeas⁽⁸⁾.

En 1999 se describe por primera vez un gen causante de DCP en seres humanos⁽⁸⁾, el gen *DNAH1*, que codifica la cadena intermedia de los brazos de dineína externos del axonema del cilio⁽⁹⁾. Desde entonces el número de genes ha aumentado exponencialmente hasta el momento actual, en el que se conocen más de 45 genes asociados a la disfunción ciliar⁽¹²⁾.

2.2. ESTRUCTURA CILIAR

Los cilios son estructuras celulares altamente especializadas y muy ubicuas, conservadas evolutivamente, ligadas a la membrana de la mayoría de células del organismo en algún momento de su desarrollo⁽³⁾. Son prolongaciones móviles de la membrana plasmática apical de las células epiteliales (Fig. 1), que poseen un axonema o estructura interna formada por nueve dobletes de microtúbulos que rodean a un par central (organización 9 + 2), o bien se organizan como nueve dobletes de microtúbulos periféricos sin el par central (organización 9 + 0)⁽⁶⁾.

En el **axonema del cilio**, cada doblete periférico se compone de un microtúbulo completo (denominado microtúbulo A, con 13 protofilamentos) que comparte su pared con un segundo microtúbulo incompleto (microtúbulo B, con 10 protofilamentos)⁽¹³⁾.

Los **microtúbulos** están formados por dímeros de tubulina α y β , que se polimerizan en presencia de GTP para originar hileras longitudinales de protofilamentos. La asociación de 13 de estos protofilamentos da lugar a un microtúbulo de 25 μm de diámetro⁽¹²⁾. Los cilios se forman a partir de los cuerpos basales localizados en el dominio apical del citoplasma de la célula.

Los **cuerpos basales** provienen a su vez de los centríolos y presentan una subestructura semejante a ellos (Fig.1), es decir, nueve tripletes de microtúbulos periféricos en disposición helicoidal que carecen del par central⁽¹³⁾. Asociados a los cuerpos basales encontramos

estructuras como la lámina alar o fibra transicional, el pedículo basal y la raicilla estriada, que fijan el cilio con firmeza en el citoplasma apical de la célula⁽¹⁾.

Cada uno de los microtúbulos de los dobletes del axonema ciliar (**microtúbulos A y B**) es continuo con dos de los microtúbulos de los tripletes del cuerpo basal a nivel de la zona de transición⁽¹⁴⁾. El **microtúbulo C**, tercer microtúbulo incompleto del triplete, se extiende desde la base del cilio hasta la zona de transición entre el cuerpo basal y el axonema⁽¹³⁾. Dado que los cilios carecen de maquinaria molecular para la síntesis de proteínas, el único mecanismo para la entrega de las proteínas necesarias para el armado del citoesqueleto y el crecimiento de los cilios (proceso de ciliogénesis) es el de las proteínas del **sistema de transporte intraflagelar** (TIF). Forman parte de este sistema las proteínas cinesina y dineína citoplasmática, para el transporte anterógrado y retrógrado en el cilio, respectivamente ^(10,12,14).

2.3. TIPOS DE CILIOS

De manera general, podemos dividir los cilios en móviles e inmóviles⁽²⁾. Los **inmóviles** se denominan también “**primarios o sensoriales**” y tienen una estructura 9+0. Los **móviles**, a su vez, pueden ser cilios móviles, con estructura 9+2, o cilios nodales, con estructura 9+0 (Fig.2). Sin embargo, puede haber excepciones, ya que hay descritos cilios 9+2 inmóviles, como el quincilio de las células ciliadas del oído interno, considerado como un “cuarto tipo de cilio”⁽⁹⁾.

Los cilios móviles y sus análogos, los flagelos, poseen una organización axonémica 9+2, con proteínas motoras asociadas con los microtúbulos (dineína, nexina y enlaces radiales), que son indispensables para la generación de las fuerzas necesarias para inducir la motilidad (Fig.3).

Cada doblete de microtúbulos del anillo periférico exhibe un par de “brazos” de dineína ciliar, que contienen enzimas fosfatasa (ATPasas) para la hidrólisis del ATP, lo que promueve el deslizamiento de los microtúbulos⁽⁵⁾.

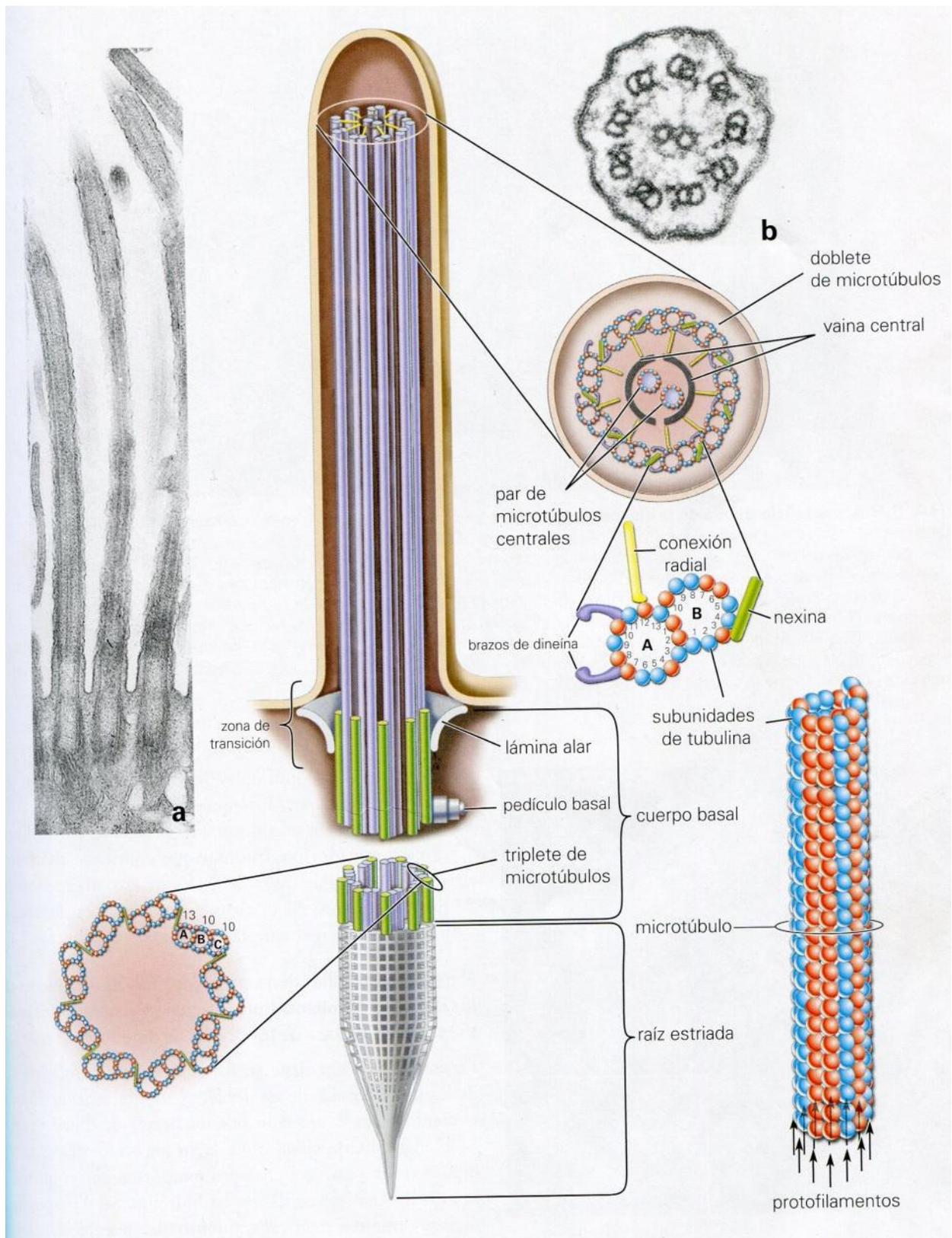


Figura 1. Estructura molecular de los cilios. Representación del axonema, zona de transición y cuerpo basal con lámina alar, pedículo basal y raicilla estriada. En "a" microfotografía electrónica de cilios de la mucosa de la trompa uterina en un corte transversal⁽¹⁾.

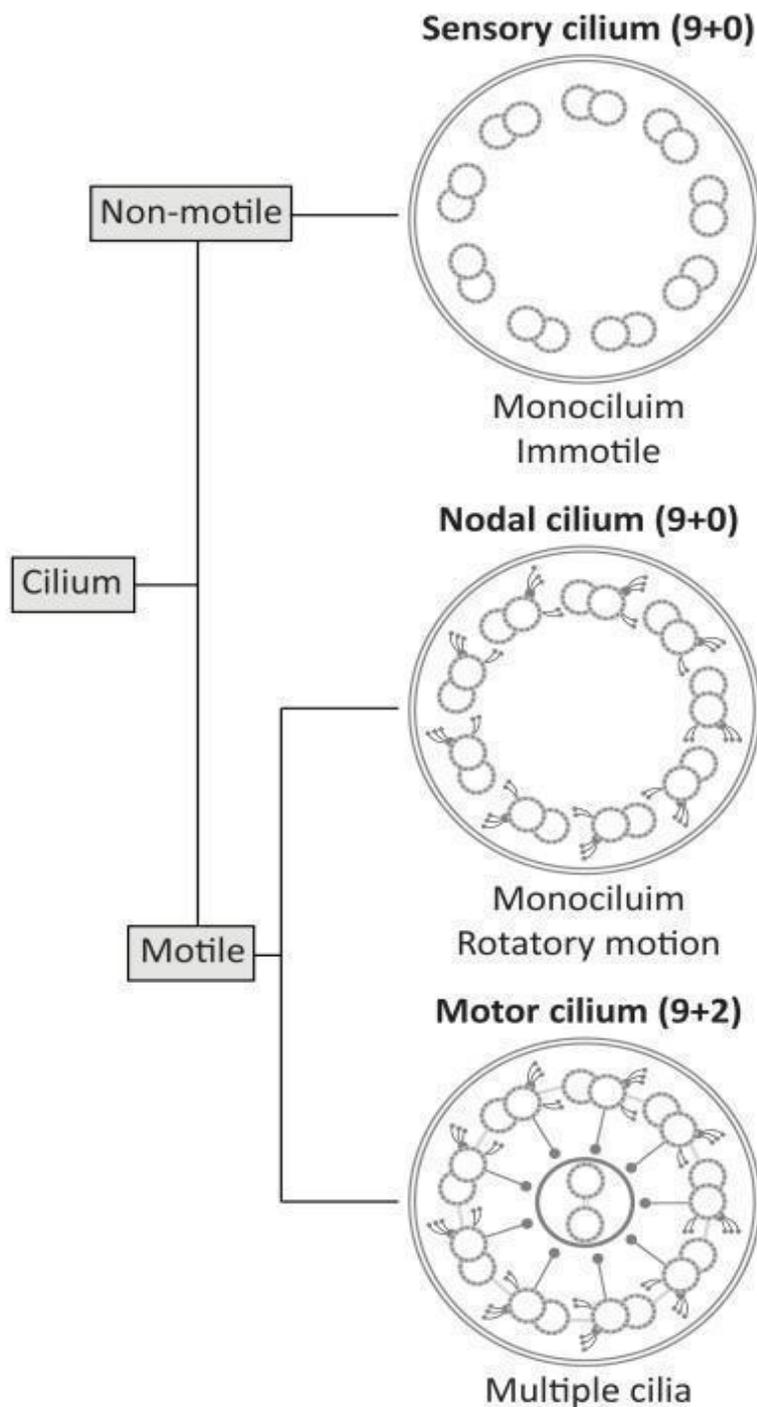


Figura 2: Clasificación general de los cilios según estructura y movimiento ⁽²⁾.

Existen dos tipos de brazos de **dineína**: internos (IDA, inner dynein arm) y externos (ODA, outer dynein arm), que tienen una función diferente en el mecanismo del batido ciliar. Mientras que los ODA producen el movimiento deslizante de los microtúbulos, los IDA controlan el movimiento rítmico de los cilios y forman parte del complejo regulador de nexina-dineína o "N-DRC"⁽⁶⁾.

La **nexina** tiene como función sostener a los dobletes de microtúbulos externos entre sí. Los **enlaces radiales**, también llamados "rayos radiados o radial spoke"⁽²⁾, se extienden desde cada uno de los dobletes periféricos hacia los dos microtúbulos centrales, que están rodeados parcialmente por una vaina proteica central a lo largo de todo el cilio. Las proteínas que forman los enlaces radiales y las conexiones de nexina entre los dobletes periféricos

hacen posible las oscilaciones de gran amplitud que describe el cilio, funcionando como un esqueleto que salvaguarda la estructura del cilio íntegra durante el movimiento⁽⁶⁾.

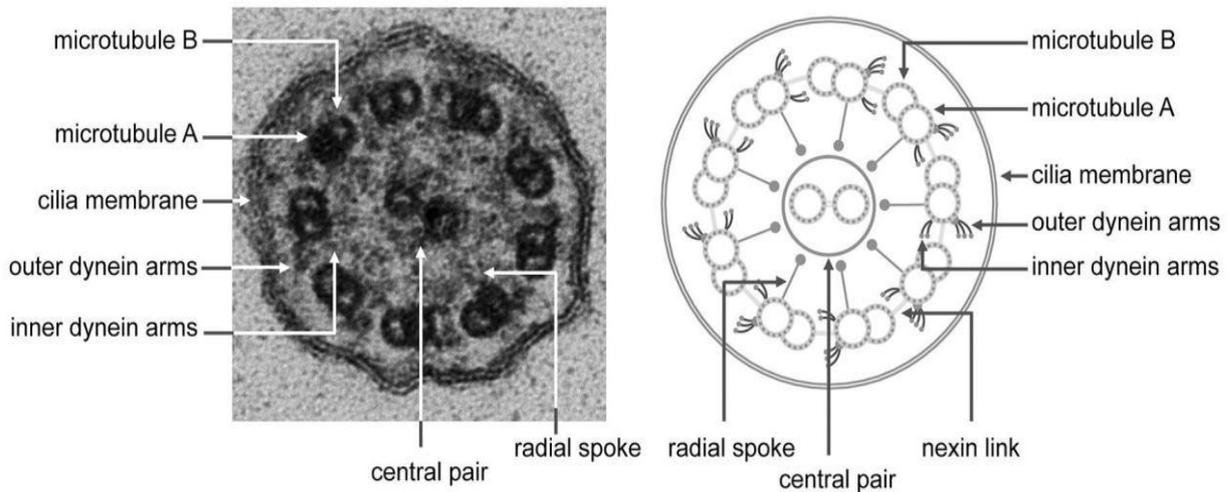


Figura 3: Microfotografía electrónica (izquierda) y representación esquemática (derecha) que muestran las características ultraestructurales normales de un cilio móvil en un corte transversal ⁽⁵⁾.

Los **cilios móviles** se encuentran con gran frecuencia en el polo apical de las células epiteliales de los epitelios con funciones de transporte de secreciones y de cuerpos extraños. Así, en las vías respiratorias, los cilios móviles se encuentran en las células del epitelio respiratorio superior (senos paranasales y trompa de Eustaquio) y epitelio respiratorio inferior, donde se encargan del aclaramiento mucociliar⁽⁹⁾. Se extienden por tráquea, bronquios y bronquiolos, hasta hacerse inexistentes en alveolos y sacos alveolares. El cilio está unido a la célula a través de un **cuerpo basal** y, sobre ellos, hay una primera capa acuosa de líquido periciliar, y una segunda capa más superficial de moco. En la capa de moco es donde se quedan atrapadas las partículas y secreciones, que serán posteriormente eliminadas gracias al batido coordinado de los cilios^(9,11). Cada célula ciliada del epitelio respiratorio tiene aproximadamente 200 cilios que baten con una frecuencia de 5 a 20 Hz⁽¹⁵⁾.

El **movimiento ciliar** tiene un carácter bidimensional, siendo los mecanismos básicos de su movimiento la flexión y el deslizamiento de los microtúbulos⁽⁵⁾. La hidrólisis del ATP en los ODA e IDA origina un movimiento de deslizamiento en los microtúbulos del cilio, que describe un movimiento anterógrado rápido llamado **golpe efectivo** que, a su vez, desplaza la capa de moco superpuesta, y con ello se propulsa el moco hacia la orofaringe. A continuación, la nexina y los enlaces radiales contribuyen a que los cilios se tornen flexibles en un movimiento lento de retorno, el **golpe de recuperación**⁽⁵⁾. En el epitelio ciliado, los cilios de hileras sucesivas comienzan a batir de manera que cada fila está apenas más avanzada en su ciclo que la hilera siguiente, produciéndose un **movimiento ondulante sincrónico y uniforme de los cilios**, impulsado por la proteína motora cinesina, ligada al par central de microtúbulos^(11,12).

Los cilios móviles se encuentran también en las **vías genitales**: en las trompas de Falopio, participando en el arrastre del óvulo hacia el útero, en los conductos deferentes y en la cola del espermatozoide en forma de flagelo. Así mismo, las células ependimarias de los ventrículos cerebrales tienen cilios que intervienen en la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR)^(5,12,15).

Los **cilios primarios, sensoriales o monocilios** son prolongaciones solitarias que poseen una organización axonémica 9+0, donde falta el par microtubular central. Los cilios primarios son inmóviles debido a la diferente organización de los microtúbulos del axonema y a la falta de proteínas motoras asociadas a los microtúbulos⁽⁹⁾. Se inclinan de forma pasiva por el flujo del líquido que los baña.

Los cilios primarios se encuentran en casi todas las células del organismo. Funcionan como **quimiorreceptores, osmorreceptores y mecanorreceptores** en los túbulos renales, en el epitelio olfatorio, en la retina (conos y bastones) y en el oído interno, estando las funciones sensoriales visuales y las homeostáticas ligadas a las proteínas del TIF3. Además, los cilios primarios son indispensables para la organogénesis normal y para regular el patrón de crecimiento de diferentes órganos y tejidos, a través de los receptores Hedgehog, del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)⁽⁶⁾.

Los **cilios nodales** poseen una arquitectura interna axonémica 9+0, semejante a la de los cilios primarios. Carecen de microtúbulos centrales y de enlaces radiales⁽¹⁶⁾, pero contienen proteínas motoras asociadas con los microtúbulos (dineínas o cinesinas) y son capaces de realizar un movimiento rotatorio en el sentido de las agujas del reloj, que es el que facilita la lateralidad de los órganos durante la embriogénesis⁽⁹⁾. La principal diferencia en el movimiento de los cilios 9+2 y los 9+0 es que los primeros tienen un movimiento de barrido y los segundos, un movimiento cónico girando sobre su propio eje⁽⁴⁾.

Los cilios nodales se encuentran en el disco embrionario bilaminar durante la etapa de gastrulación, concentrados en la región que rodea al nódulo primitivo, de ahí el nombre de “cilios nodales”. Son cilios móviles con patrón 9+0 que están rodeados de cilios sensoriales inmóviles⁽⁶⁾. El movimiento rotatorio de los cilios nodales en el nódulo primitivo genera el “flujo nodal”, un gradiente químico de fluidos regulado por los factores de crecimiento transformante β (TGF- β) y de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF-8), que es detectado por los cilios sensoriales y con ello se desencadena la expresión de genes responsables de definir la lateralidad de los órganos en el embrión y ayuda a guiar el crecimiento^(6,12,15). Cuando los cilios nodales son inmóviles o faltan, el flujo nodal no se produce, lo que conduce a una ubicación aleatoria de los órganos internos del cuerpo^(14,16).

2.4. CILIOPATÍAS

La gran complejidad morfológica, genética y funcional de los cilios explica la variedad de manifestaciones clínicas que desencadenan los defectos primarios del cilio⁽³⁾. Las ciliopatías son un grupo de trastornos multisistémicos genéticamente heterogéneos, pero con características fenotípicas superpuestas que tienen en común la disfunción de los cilios móviles y no móviles, por mutaciones que afectan a proteínas implicadas en la biogénesis, estructura y/o función de los mismos⁽⁹⁾. De manera individual son trastornos que se diagnostican poco, pero colectivamente pueden afectar hasta a 1 de cada 2.000 personas⁽¹²⁾.

Las **manifestaciones clínicas** de cada ciliopatía van a depender del patrón de expresión del defecto genético específico en los tejidos afectados^(5,17). Se diferencian **ciliopatías motoras**, como la DCP y dos de sus variantes, el SK y la oligocilia o generación reducida de cilios móviles múltiples (RGMC)^(12,18); **ciliopatías primarias** o **sensoriales**, que incluyen varios síndromes como la enfermedad renal poliquística, la nefronoptosis, el síndrome de Bardet-Biedl y diversas displasias esqueléticas, y ciliopatías que comparten características de **ciliopatía motora** y **sensorial**, como la retinitis pigmentosa⁽⁶⁾.

2.4.1. Manifestaciones clínicas de la discinesia ciliar primaria

2.4.1.1. Enfermedad pulmonar

La DCP es una enfermedad de carácter genético en la que se afectan los cilios con capacidad de movimiento (ciliopatía motora)⁽¹¹⁾. Se caracteriza por una afectación multisistémica con una presentación precoz y persistente en el tiempo⁽³⁾. Las manifestaciones clínicas varían a lo largo de la vida, pero existe siempre un denominador común que es la infección respiratoria de las vías bajas y altas⁽²⁾. El epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado del tracto respiratorio es el principal afectado y la estructura definitoria de esta entidad⁽¹¹⁾.

Las manifestaciones clínicas de la DCP ([Tabla 1](#)) están directamente relacionados con la inmovilidad ciliar e incluyen distrés respiratorio neonatal, bronquitis recurrentes y la consecuente aparición a medio/largo plazo de bronquiectasias⁽³⁾ y deterioro de la función pulmonar^(5,12). Los síntomas de la enfermedad pueden ser estratificados en función de la edad de los pacientes, dividiéndolos en síntomas propios de los neonatos, de la infancia^(19,20) y de la adolescencia y edad adulta ([Tabla 2](#))⁽²¹⁾.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas asociadas a la DCP ⁽¹⁵⁾.

ÓRGANO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
Oídos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Otitis media recurrente ➤ Otitis media crónica ➤ Otitis media supurativa ➤ Pérdida de audición
Nariz y senos paranasales	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Congestión nasal de inicio temprano durante todo el año ➤ Sinusitis crónica o recurrente ➤ Pólipos nasales
Tracto respiratorio inferior	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Distrés respiratorio neonatal inexplicado ➤ Atelectasia y colapso lobar ➤ Tos crónica de inicio temprano durante todo el año ➤ Neumonía recurrente ➤ bronquiectasias
Corazón	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Heteroataxia (<i>situs ambiguus</i> o cualquier otro defecto de lateralidad de los órganos diferente al <i>situs inversus totalis</i>) ➤ <i>Situs inversus totalis</i> ➤ Cardiopatías congénitas
Órganos reproductores	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Infertilidad masculina ➤ Fertilidad femenina reducida

La progresión y la gravedad de la enfermedad pulmonar varía de un individuo a otro. Más del 75% de los recién nacidos a término con DCP tienen "distrés respiratorio neonatal", que requiere oxígeno suplementario durante días o semanas a pesar de la gestación a término; sin embargo, pocos son diagnosticados de DCP a esta edad⁽²²⁾.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la DCP, estratificadas según la edad⁽¹⁷⁾.

GRUPO DE EDAD	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
Período neonatal	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anomalías del <i>situs</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Situs</i> normal (47%). ○ <i>Situs inversus totalis</i> (47%). ○ <i>Situs ambiguus</i> con o sin defectos cardiacos (6-12%). ➤ Distrés respiratorio neonatal: <ul style="list-style-type: none"> ○ A término sin factores de riesgo. ○ Requerimiento de oxigenoterapia prolongada. ○ Atelectasia en la radiografía. ➤ Rinorrea persistente. ➤ Historia familiar de DCP.
Infancia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tos húmeda: <ul style="list-style-type: none"> ○ Típicamente de inicio en la infancia. ○ Persistente, todo el año, no se resuelve completamente con antibióticos. ➤ Bronquiectasias. ➤ Rinitis crónica de inicio en la infancia, persistente, que dura todo el año. ➤ Otitis media con secreciones (<i>glue ear</i>) ➤ Hipoacusia de conducción: <ul style="list-style-type: none"> ○ Variabilidad dentro y entre los pacientes, lo normal es que requieran audífonos. ○ Descargas mucopurulentas que se complican con la inserción de un tubo de ventilación (poca evidencia).
Adolescencia y edad adulta	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Como en los niños; además: ➤ Bronquiectasias (casi universal en la edad adulta). ➤ Rinosinusitis con variabilidad entre pacientes. <ul style="list-style-type: none"> ○ Obstrucción y secreción nasal persistente. ○ Hipoacusia de conducción. ○ Sinusitis. ➤ Anosmia. ➤ Infertilidad masculina (no en el 100% e incidencia no clara). ➤ Problemas de fertilidad femenina (incidencia no clara).

La **infección crónica de las vías respiratorias** es evidente al inicio de la infancia. La mayoría de los niños tienen tos húmeda crónica durante todo el año, producción de esputo y sibilancias crónicas⁽²³⁻²⁵⁾. Los resultados de las pruebas de función pulmonar son compatibles con enfermedad pulmonar obstructiva. Los cultivos de esputo suelen producir flora orofaríngea, con *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* a partir de la primera infancia, después de lo cual *Pseudomonas aeruginosa* se vuelve

más prevalente⁽²⁶⁾. Aunque es poco común en la infancia, la infección por micobacterias no tuberculosas ocurre en más del 10% de los adultos⁽²²⁾.

La infección crónica de las vías respiratorias da como resultado bronquiectasias (Figs. 4, 5 y 6) que pueden ser evidentes en algunos niños pequeños y están presentes casi uniformemente en la edad adulta en la exploración por TC de tórax⁽²⁷⁾. Los dedos en palillo de tambor típicamente se asocian con bronquiectasias^(22,28).

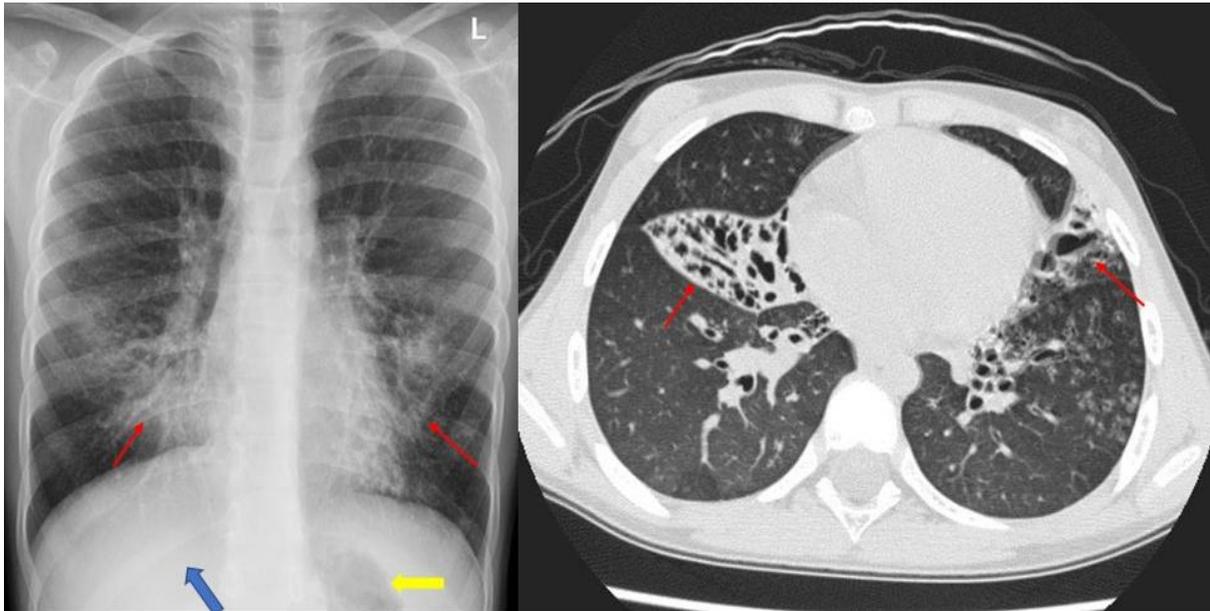


Figura 4: Bronquiectasias basales bilaterales, con *situs* cardíaco y abdominal normal. A la **izquierda** radiografía posteroanterior de tórax en la que se observa un aumento de la radiodensidad de ambos campos pulmonares medios/inferiores (flechas rojas). Hígado (flecha azul) y burbuja gástrica (flecha amarilla) en localización normal. A la **derecha**, corte axial de TC de tórax en el que se observa que la radiodensidad visualizada en la radiografía corresponde a bronquiectasias bibasales (flechas rojas)⁽²⁹⁾.

Un subconjunto de adultos con infección crónica de las vías respiratorias tiene depósito de calcio en el pulmón y, como resultado, expectoran pequeños cálculos de calcio (litoptisis). Algunos desarrollan enfermedad pulmonar terminal a mediados de la edad adulta y varios se han sometido a trasplante pulmonar. No obstante, la progresión de la enfermedad pulmonar se puede ralentizar con la terapia adecuada⁽²²⁾.

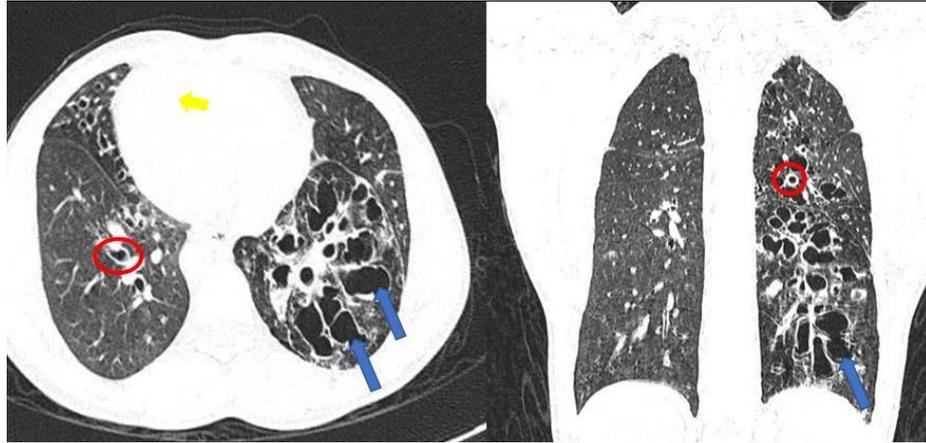


Figura 5: Bronquiectasias cilíndricas. Cortes axial (a la izquierda) y coronal (a la derecha) de TC de tórax de alta resolución en los que se observa una dilatación cilíndrica del árbol bronquial en lóbulos medio e inferior de ambos pulmones (flechas azules), más acentuada en el lado izquierdo. También se observan signos de engrosamiento de la pared bronquial (círculos rojos) y dextrocardia (flecha amarilla)⁽³⁰⁾.

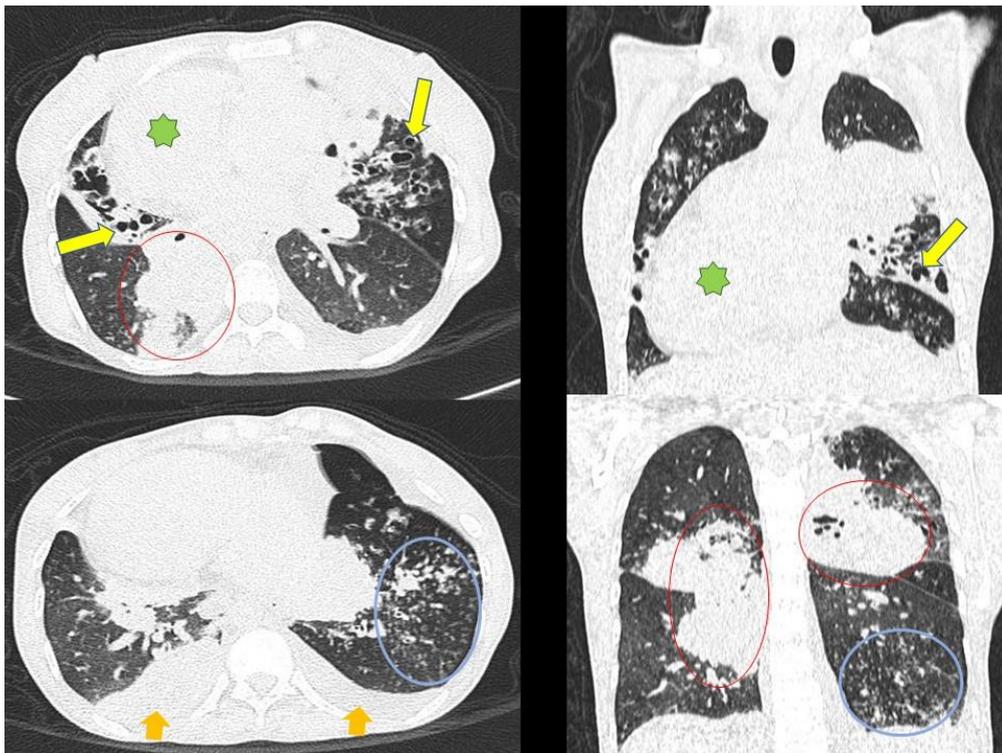


Figura 6: Bronquiectasias y neumonía bilateral en paciente con DCP. Se representan dos cortes axiales (a la izquierda) y dos coronales (a la derecha) de TC de tórax de alta resolución en los que se observan bronquiectasias bilaterales en LM y língula (flechas amarillas), engrosamiento de la pared de los bronquios, consolidaciones del espacio aéreo de carácter parcheadas, multifocales y bilaterales (círculos rojos), así como opacidades árbol en brote (círculos azules) por afectación de la vía aérea pequeña, sobre todo en los lóbulos inferiores. También presenta un derrame pleural bilateral paraneumónico (flechas naranjas) y el corazón ubicado a la derecha (estrella verde oscuro)⁽³⁰⁾.

2.4.1.2. Congestión nasal y sinusitis

La sinusitis crónica y la congestión nasal (frecuentemente con mucostasis y secreción nasal prominente) comienzan en los primeros meses de vida, a menudo al nacer⁽³¹⁾. Las infecciones de los senos nasales persisten hasta la edad adulta (Fig. 7). También es típica la hipoplasia de los senos, sobre todo los frontales⁽²²⁾.

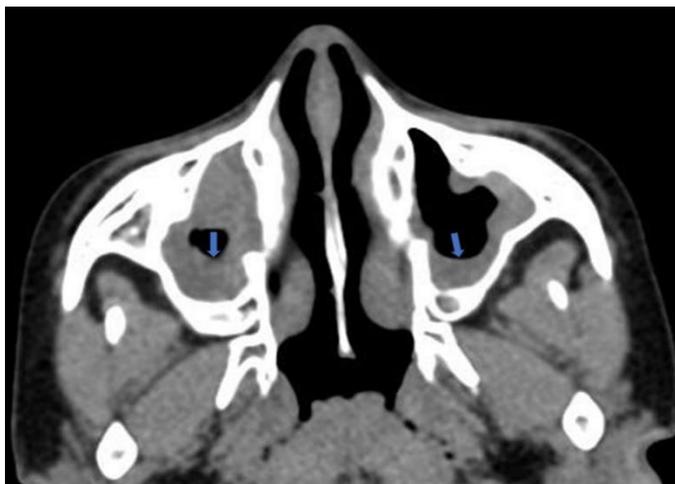


Figura 7: Sinusitis en paciente con síndrome de inmovilidad ciliar. Se trata del mismo que en el caso de la Fig. 4. Corte axial de TC de cráneo en el que se observa un engrosamiento mucoso de ambos senos maxilares (flechas azules), compatible con una sinusitis⁽¹⁹⁾.

2.4.1.3. Infecciones de oído crónicas/recurrentes

La otitis media crónica/recurrente aparece en la mayoría de los niños pequeños con DCP y se hace menos aparente en la edad escolar. En muchos bebés y niños pequeños, la otitis media crónica se asocia con una pérdida auditiva transitoria que puede afectar el desarrollo del habla. Si no se tratan, las infecciones del oído medio pueden provocar una pérdida auditiva irreversible^(22,32,33).

2.4.1.4. Infertilidad

Prácticamente todos los **hombres** con DCP son infértiles como resultado de la motilidad anormal de los espermatozoides. El recuento de espermatozoides suele ser normal, pero los espermatozoides son inmóviles o la motilidad está muy limitada^(22,83).

Algunas **mujeres** con DCP tienen una fertilidad normal; otras tienen fertilidad reducida y un mayor riesgo de embarazo ectópico debido al deterioro de la función ciliar en el oviducto o trompa uterina⁽²²⁾.

2.4.1.5. Anomalías del *situs*

El *situs inversus totalis*, que es la inversión de la imagen especular de todos los órganos viscerales sin consecuencias fisiológicas aparentes, se observa en el 40%-50% de los individuos con DCP. De esta manera, aquellos órganos localizados a la izquierda en condiciones normales, como el estómago, el bazo, el ápex cardiaco y el arco aórtico, se

localizarán a la derecha, mientras que aquellos normalmente ubicados a la derecha, como el hígado, se localizarán a la izquierda (Figs. 8 y 9)⁽⁸⁾.

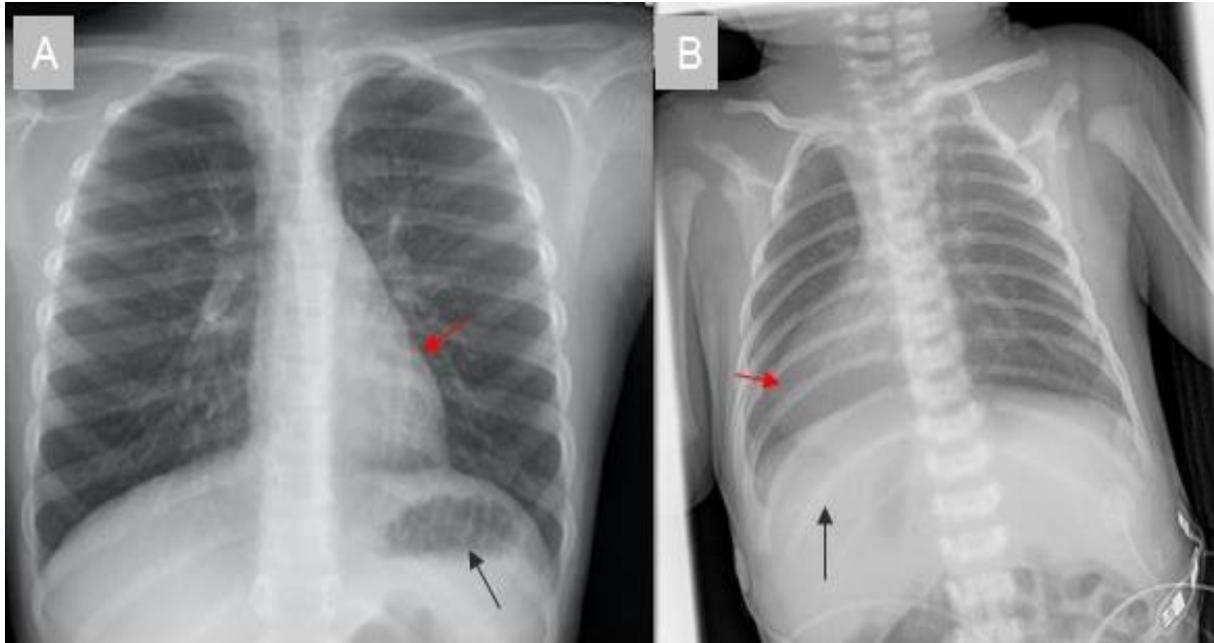


Figura 8: Defectos de lateralidad como hallazgos en radiografías de tórax en pacientes con DCP (B) en comparación con la normalidad (A). En (A) se observa una posición normal del corazón, con el ápex a la izquierda (flecha roja) y con las burbujas de la cámara gástrica proyectadas en el hipocondrio izquierdo (flecha negra). A la derecha (B) un paciente con DCP en el que se observa una dextrocardia (flecha roja) y las burbujas aéreas de la cámara gástrica proyectadas sobre el hipocondrio derecho (flecha negra)⁽¹⁵⁾.

La **heterotaxia**, también llamada *situs ambiguus*, está presente en aproximadamente el 12% de los individuos con DCP. La heterotaxia, es decir, la discordancia de los patrones derecho e izquierdo de estructuras ordinariamente asimétricas, es distinta del *situs inversus* y a menudo se clasifica clínicamente como asplenia o poliesplenia⁽²²⁾.

La **asplenia** es un defecto de la lateralización con bazo pequeño o ausente, que se debe a la presencia de un lado derecho doble predominante, siendo el izquierdo idéntico al derecho. También se conoce como isomerismo derecho⁽⁸⁾.

La **poliesplenia** es un defecto de la lateralización con múltiples bazos de pequeño tamaño, que se debe a la presencia de un lado izquierdo doble, siendo el derecho idéntico al izquierdo. Se conoce también como isomerismo izquierdo⁽²²⁾.

En aquellos pacientes con heterotaxia, las malformaciones cardiovasculares congénitas son comunes y complejas y, a menudo, son la causa de la muerte. Los defectos cardiovasculares específicos asociados con la heterotaxia incluyen isomería auricular, transposición de los grandes vasos, ventrículo derecho de doble salida, retorno venoso anómalo, vena cava

inferior interrumpida y vena cava superior bilateral⁽²²⁾. También se ha descrito la dilatación de la arteria pulmonar, de la vena cava inferior y de las cavidades cardiacas derechas (Fig.10).

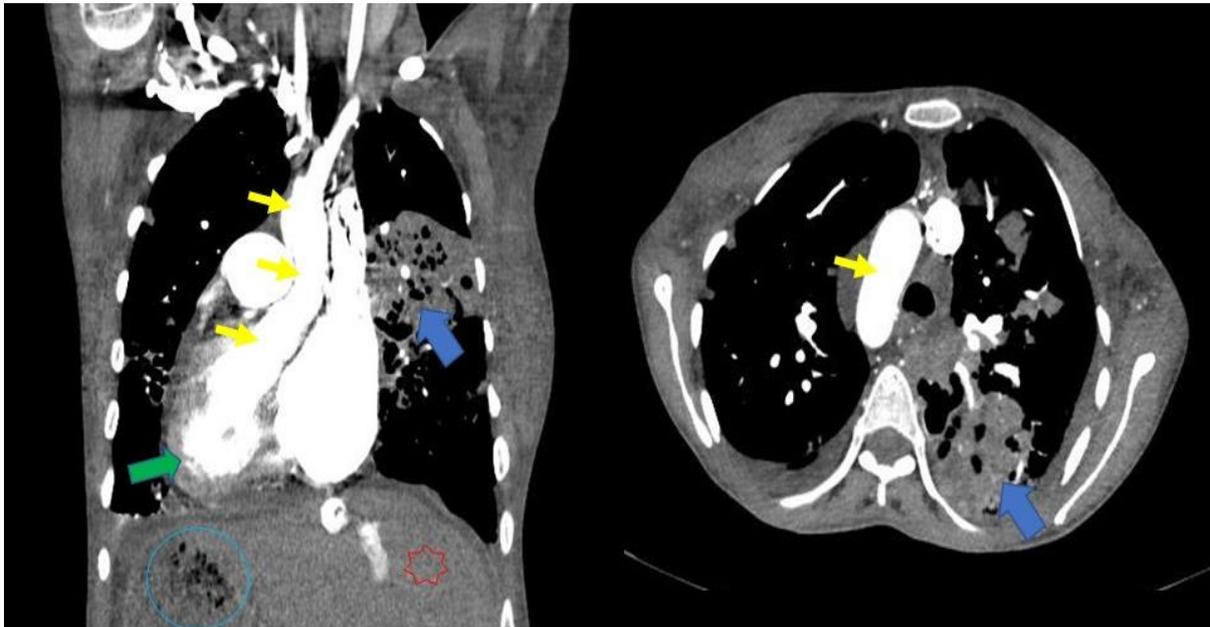


Figura 9: Dextrocardia y arco aórtico derecho. Se trata del mismo paciente de la Fig. 6. Cortes coronal (a la izquierda) y axial (a la derecha) de Tc de tórax con contraste intravenoso, en el que observamos el ápex cardiaco a la derecha (flecha verde), y el arco aórtico y el arco aórtico localizado a la derecha (flechas amarillas). También identificamos otros defectos de la lateralidad en relación con el *situs inversus*, como la presencia del hígado a la izquierda (estrella roja) y el estómago a la derecha (círculo azul). Presencia de consolidaciones con bronquiectasias en su interior (flechas azules)⁽³⁰⁾.

Hay estudios en los que se estima que el *situs inversus totalis* se presenta en el 50% de pacientes con DCP (correspondientes al SK) y el *situs ambiguus* solo en el 6%, y que la prevalencia de cardiopatía congénita con heteroataxia es 200 veces mayor en pacientes con DCP que en la población general^(5,34).

La **isomería pulmonar**, generalmente asintomática, puede ser isomería derecha, con una anatomía pulmonar trilobulada bilateralmente con bronquios eparteriales (bronquios lobulares superiores) bilaterales, o isomería izquierda, teniendo ambos pulmones la anatomía lobular e hilar característica de un pulmón izquierdo normal ⁽²²⁾.

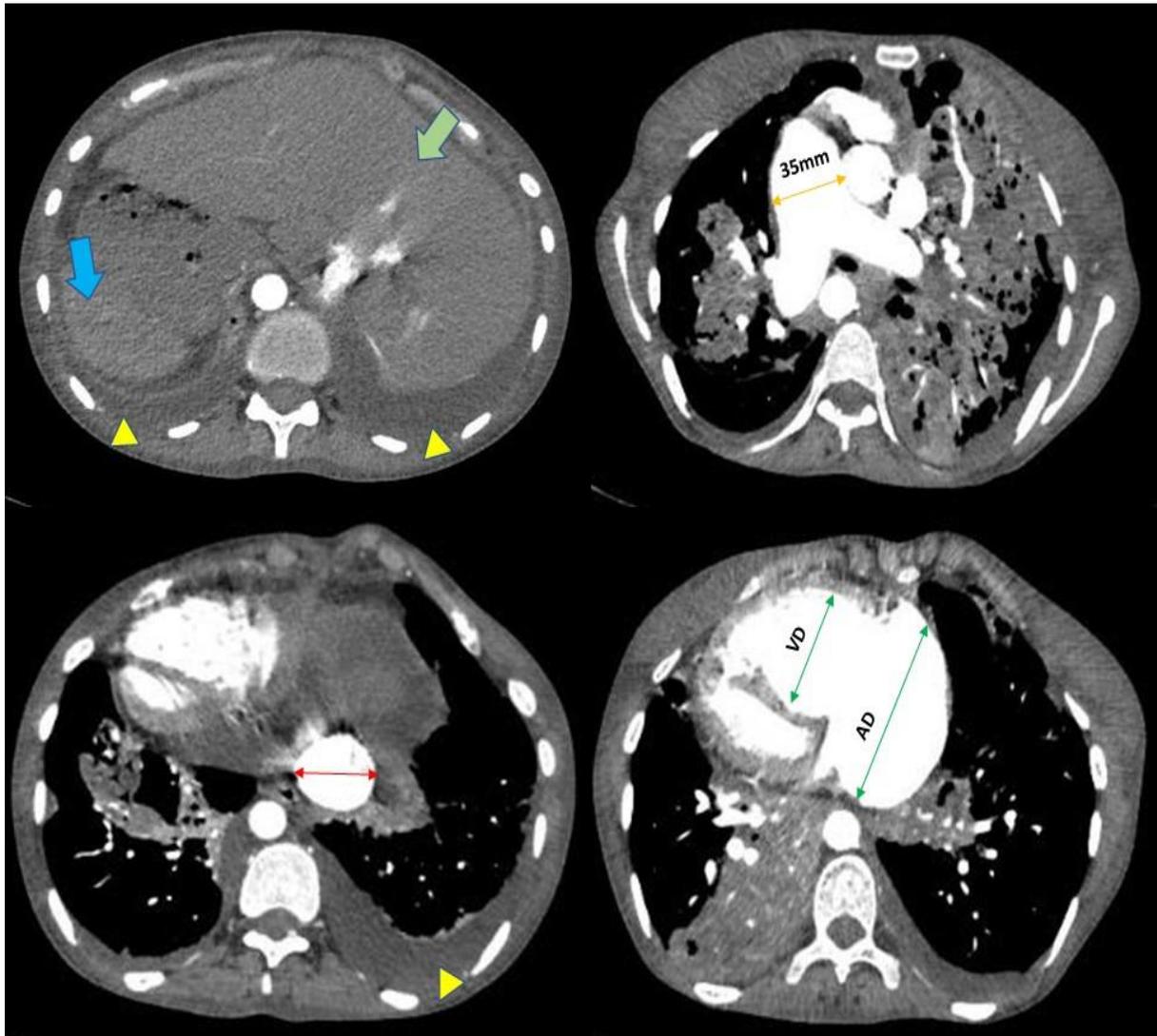


Figura 10: Otros hallazgos relacionados con el *situs inversus*. Se trata del mismo paciente de las Figs. 6 y 9. Cortes de TC de tórax y abdomen con contraste intravenoso. Arriba a la izquierda se observa el hígado a la izquierda (flecha verde) y el bazo a la derecha (flecha azul), así como derrame pleural bilateral (triángulos amarillos). Arriba a la derecha se aprecia una dilatación del tronco de la arteria pulmonar, con 35mm de diámetro transversal (flecha naranja). Abajo a la izquierda se observa una marcada dilatación de la vena cava inferior (flecha roja). Abajo a la derecha se refleja la dilatación de las cavidades derechas, tanto de la aurícula derecha (AD) como del ventrículo derecho (VD)⁽³⁰⁾.

El **estómago** puede estar desplazado hacia la derecha. El **hígado** puede estar en la línea media o los lóbulos izquierdo y derecho pueden estar invertidos. La rotación anormal de las **asas intestinales** puede resultar en obstrucción o vólvulo (obstrucción vascular). También se pueden observar **malformaciones del SNC, esqueléticas y genitourinarias**⁽²²⁾.

2.4.1.6. Otros

La **hidrocefalia** puede ocurrir en raras ocasiones en individuos con DCP y puede reflejar cilios endimarios disfuncionales^(3,12).

También se ha descrito un **fenotipo dental heterogéneo** en los pacientes con DCP, que resulta de una odontogénesis anormal como síntoma de mal funcionamiento de los cilios primarios⁽³⁵⁾.

Se han propuesto varios **protocolos** y **métodos diagnósticos**, pero sigue sin haber un estándar de oro⁽⁸⁾. Por otra parte, el tratamiento de la DCP no es específico de la enfermedad, sino que se extrapola de las pautas recomendadas en la fibrosis quística(FQ), debido a que ambas son patologías pulmonares donde la inflamación está mediada por quimioatrayentes y citocinas producidas por los neutrófilos⁽³⁶⁾, y también debido a la escasez de estudios científicos orientados al manejo concreto de la DCP⁽³⁷⁾ y al tratarse ambas de enfermedades pulmonares. Al tratarse de una enfermedad “rara”, en muchos casos no está diagnosticada ni tratada, por lo que es importante conocerla y tener un alto grado de sospecha clínica desde la edad pediátrica para derivar a los pacientes a centros especializados en DCP lo más pronto posible, tanto para evitar secuelas como para mejorar los resultados potenciales en su manejo⁽¹⁵⁾.

Por todos estos motivos, consideramos importante revisar toda la información actual sobre la enfermedad a nivel histológico, fisiopatológico y genético, y en base a ello, conocer los métodos diagnósticos y terapéuticos disponibles actualmente y explorar qué direcciones futuras hay propuestas respecto al manejo de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

La DCP es una entidad genética heterogénea caracterizada por una alteración estructural y/o funcional de los cilios móviles, que conduce a una enfermedad oto-sino-pulmonar recurrente, acompañada de infertilidad masculina y de *situs inversus*, al menos en el 50% de los enfermos con DCP.

Gracias a los avances en las pruebas diagnósticas y a los progresos científicos, la fisiopatología de la enfermedad cada vez se conoce mejor, pero es necesario seguir investigando, pues aún hay muchos aspectos desconocidos que podrían mejorar el manejo de estos pacientes, sobre todo en el campo de la genética. Las características de esta enfermedad nos llevan a plantearnos los siguientes objetivos en este trabajo de revisión bibliográfica:

1. Estudiar las bases genéticas de la enfermedad y cómo afectan las mutaciones de los genes a la estructura ciliar.
2. Conocer los métodos que se utilizan actualmente en el diagnóstico de la enfermedad, con referencia especial al estudio ultraestructural mediante el microscopio electrónico de transmisión.
3. Describir los procesos patológicos con los que hay que hacer diagnóstico diferencial.

4. Identificar la aplicación de la secuenciación de nueva generación para el diagnóstico de DCP.
5. Analizar los tratamientos actuales y especialmente la aplicación de terapias génicas específicas para la DCP.
6. Dada la situación actual de pandemia por la COVID-19, explorar la información que se dispone en el momento actual sobre el papel que juega esta infección vírica en los pacientes afectados de DCP.
7. Revisar orientaciones futuras respecto al manejo de los pacientes y conocer qué investigaciones se están realizando sobre la enfermedad.

4. METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica realizada para el trabajo de fin de máster comprende una búsqueda de información sobre un tema acotado previamente, la DCP, utilizando para ello tres recursos de información.

El **primero** incluye dos libros de texto de histología y biología celular, disponibles en la biblioteca de la Universidad de Murcia, que junto con varios artículos de revista y otros documentos sobre la DCP encontrados en la página web Google Académico (<https://scholar.google.es>) fueron útiles para redactar la introducción de este trabajo de revisión.

El **segundo recurso** fueron las bases de datos de información científica **PubMed** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), de acceso libre con internet, y **Web Of Science** (<https://www.recursoscientificos.fecyt.es/inicio>), con acceso permitido a través de la cuenta de correo de la Universidad de Murcia, al ser ésta una institución federada a la FECYT (Fundación Española para la Ciencia y Tecnología). La búsqueda se realizó desde el mes de abril a junio de 2021.

Las **palabras clave** utilizadas para la búsqueda, combinadas utilizando los operadores booleanos básicos “AND” y “OR” en las **bases de datos** PubMed y Web Of Science, fueron “primary ciliary dyskinesia”, “kartagener syndrome”, “diagnosis”, “diagnostic”, “therapy”, “therapeutic”, “SARS-CoV-2”, “COVID-19” y los términos truncados “histolog*” y “microsc*”.

El **tercer** y último **recurso** fueron algunas de las referencias cruzadas relevantes para el tema, localizadas en los artículos encontrados inicialmente en las bases de datos.

Los **criterios de inclusión** generales han sido los siguientes:

- Revisiones y revisiones sistemáticas.
- Publicados en los últimos 10 años.

- En inglés.
- Términos en el título (en la búsqueda en Web of Science).

Los **criterios de exclusión** generales han sido los siguientes:

- Ensayos clínicos, series de casos, consensos de expertos, libros y documentos.
- Texto completo no disponible.
- Resumen en inglés, pero texto completo en otros idiomas.

En el caso de la búsqueda relacionada con la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con DCP los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- Todo tipo de artículos.
- Publicados en los últimos 5 años.
- En inglés.

Los **criterios de exclusión** han sido los siguientes:

- Texto completo no disponible.
- Resumen en inglés, pero texto completo en otros idiomas.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Tras la búsqueda de información sobre el tema acotado previamente en las bases de datos de información científica PubMed y Web Of Science (Fig. 11), se recogió un total de 255 artículos, de los cuales 225 procedían de Pubmed y 30 de Web Of Science. De esos 255 artículos totales, se seleccionaron para incluirse en el trabajo un total de 127 artículos, de los cuales 120 procedían de PubMed y los 7 restantes de Web Of Science.

También se detalla el número de artículos obtenidos con cada combinación de las palabras clave seleccionadas previamente, tanto en PubMed (Fig.12) como en Web Of Science (Fig.13). Como se puede ver en ambas figuras la mayor fuente de artículos se ha obtenido con la combinación de términos “primary ciliary dyskinesia” ó “kartagener syndrome” y “diagnosis” ó “diagnostic”.

El resto de artículos no se incluyeron en el estudio por aparecer repetidos en búsquedas anteriores, por no incluir los términos “discinesia ciliar primaria” ni “síndrome de Kartagener” en el título o el resumen, o bien por no tener acceso al texto completo.

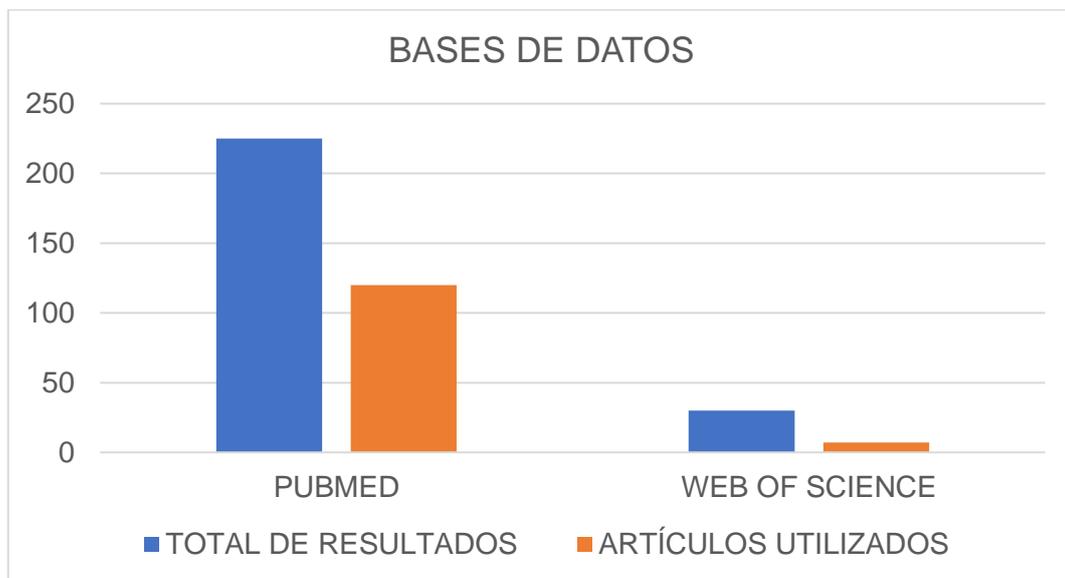


Figura 11. Bases de datos de información científica.

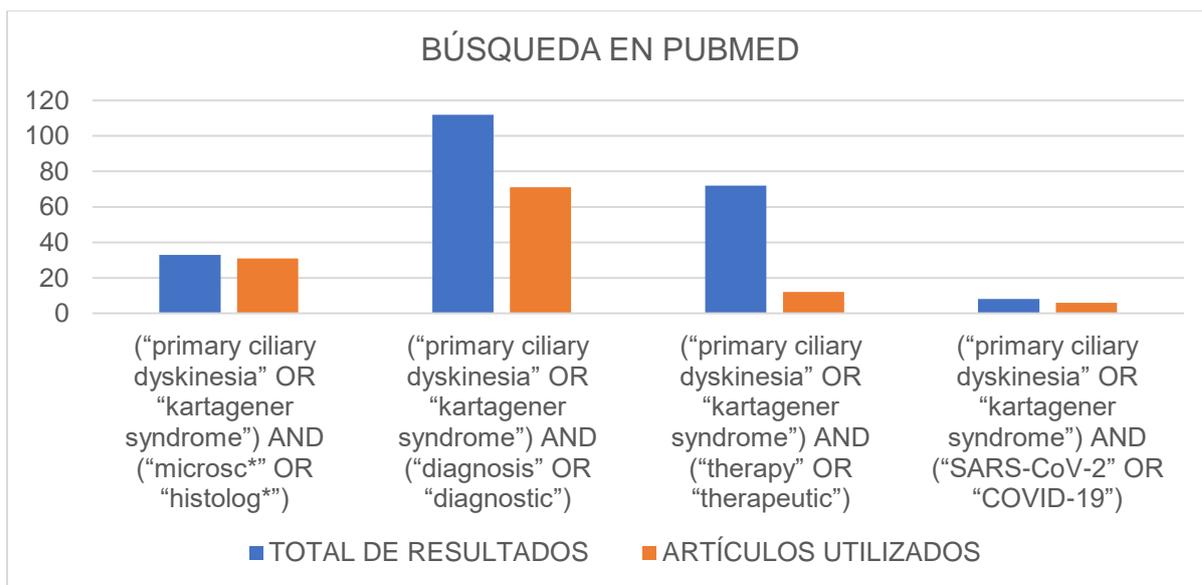


Figura 12. Búsqueda de artículos en la base de datos PubMed.

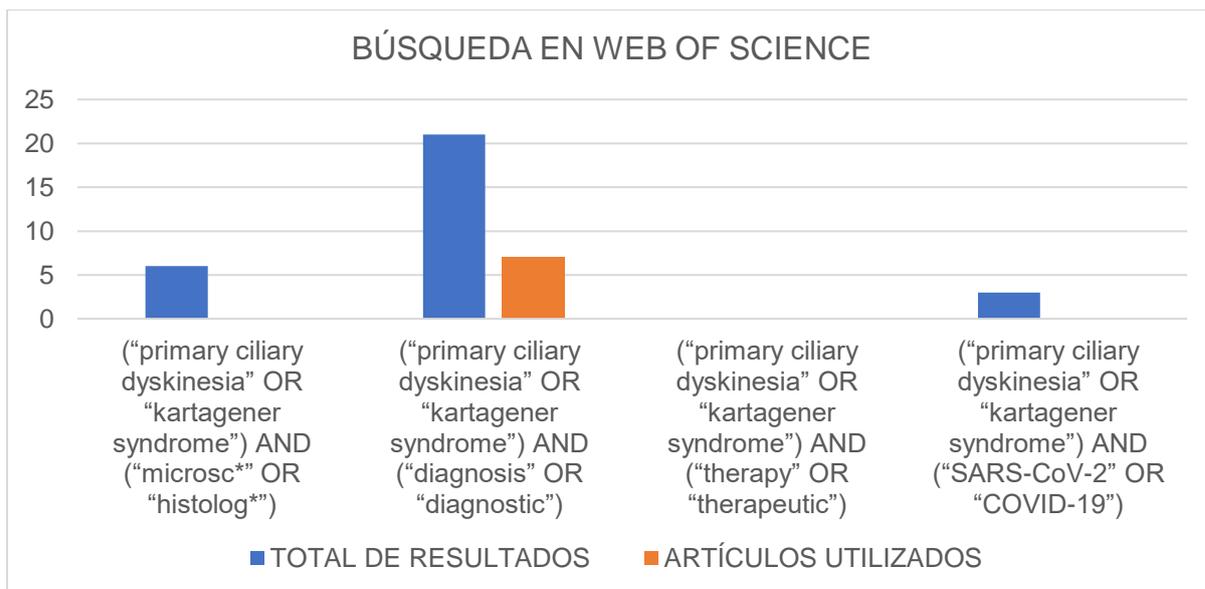


Figura 13. Búsqueda de artículos en la base de datos Web Of Science.

5.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

Exceptuando casos con una clínica evidente de DCP (*situs inversus* y sintomatología respiratoria), antes de realizar estudios específicos de los cilios se deben descartar otras causas de infección respiratoria crónica. Así, dentro del **diagnóstico diferencial de la discinesia ciliar primaria** podemos incluir otras causas de enfermedad sinopulmonar crónica con bronquiectasias, los síndromes sinopulmonares y las anomalías del *situs*^(22,38) que se describen a continuación.

5.2.1. Enfermedades sinopulmonares crónicas con bronquiectasias

Al igual que la DCP, los siguientes trastornos están asociados con enfermedad sinopulmonar crónica y bronquiectasias⁽³⁹⁾, pero a diferencia de la DCP, no se asocian a anomalías del *situs*. Dentro de este grupo se incluye la fibrosis quística⁽⁴⁰⁾, la inmunodeficiencia (por ejemplo, la deficiencia de la subclase de IgG), la rinitis alérgica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la granulomatosis de Wegener, que cursan con enfermedad de las vías respiratorias superiores e inferiores⁽⁸⁾.

5.2.2. Síndromes sinopulmonares

Dentro de este grupo podemos incluir la retinitis pigmentaria ligada al cromosoma X y el síndrome de Cri-du-chat.

La **retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X y las infecciones sinorespiratorias**, con o sin sordera, pueden considerarse en el diagnóstico diferencial de la DCP, aunque esta última no es probable si el individuo afectado tiene retinosis pigmentaria aislada y no presenta manifestaciones respiratorias.

El **síndrome de Cri-du-chat** es causado por una deleción segmentaria del cromosoma 5p que generalmente incluye al gen *DNAH5*, un gen que se sabe que está asociado con la DCP. La DCP ocurre simultáneamente con en el síndrome de Cri-du-chat cuando se detecta una variante patógena causante de DCP en el alelo restante de DNAH5. El síndrome de Cri-du-chat se asocia con enfermedad sinopulmonar crónica, pero no con anomalías del *situs*⁽²²⁾.

5.2.3. Anomalías del *situs*

Múltiples genes están asociados con la heterotaxia visceral. La DCP no es probable si el individuo afectado tiene heterotaxia visceral pero no presenta manifestaciones respiratorias asociadas⁽²²⁾. Por lo tanto, las **pruebas específicas** para el diagnóstico de estas enfermedades incluyen las siguientes^(7,41):

- 1) Los tests de cloruros en sudor y el análisis de la mutación en el gen CFTR para la FQ.
- 2) La cuantificación en sangre de inmunoglobulinas para descartar inmunodeficiencias.
- 3) Un prick test (prueba cutánea de alergia) a aeroalérgenos o IgE específica para la alergia respiratoria.
- 4) Una pHmetría esofágica u otras pruebas de imagen para valorar aspiración o reflujo gastroesofágico.

5.3. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

La DCP es un trastorno genético heterogéneo, como se ha descrito previamente, que presenta signos y síntomas que se superponen con enfermedades de carácter crónico, por lo que se debe seleccionar a aquellos pacientes que requieren una evaluación adicional^(5,7). El diagnóstico de DCP es difícil e implica experiencia clínica, realización de pruebas sofisticadas y colaboración entre múltiples centros expertos en la enfermedad^(8,10,42,43). En la actualidad se dispone de una gran variedad de pruebas diagnósticas, sin embargo, aún no existe ninguna prueba como “patrón de oro” para discriminar entre diagnóstico definitivo, posible o excluido, ni ninguna prueba o combinación de pruebas que sea lo suficientemente precisa como para proporcionar el diagnóstico en todos los casos^(43,44).

La **anamnesis** y la **historia clínica** son elementos fundamentales para poder sospechar el diagnóstico⁽⁴⁵⁾. En un estudio prospectivo⁽⁷⁾ se definen **cuatro características clínicas predictivas de DCP** cuando aparecen en la infancia temprana, que podrían contribuir a un diagnóstico precoz:

- 1) Distrés respiratorio neonatal inexplicado en lactantes a término, con requerimiento de oxígeno suplementario más de 24 horas.
- 2) Congestión nasal de inicio temprano durante todo el año.

- 3) Tos húmeda de inicio temprano durante todo el año.
- 4) Defectos de lateralidad.

El diagnóstico de DCP es muy probable si dos o más de estas características clínicas clave están presentes.

Por otra parte, en otro estudio⁽⁴⁶⁾ donde se recopiló la información de 641 derivaciones consecutivas de pacientes a un centro de diagnóstico de DCP y se compararon las características de los diagnósticos positivos y negativos de la enfermedad, ninguna de esas características por sí sola fue diagnóstica para DCP de forma aislada. En base a la sensibilidad, especificidad y precisión global de los predictores potenciales, se elaboró una herramienta predictiva diagnóstica modelada científicamente, la **herramienta PICADAR** (Tabla 3).

Tabla 3. Herramienta de puntuación predictiva PICADAR^(46,47).

HERRAMIENTA DE PUNTUACIÓN PREDICTIVA PICADAR (“PRIMARY CILIARY DYSKINESIA RULE”)		
¿Ha tenido el paciente tos húmeda diaria que empezó en la edad temprana?		
Sí – complete PICADAR.		
No – PICADAR no está designado para este paciente.		
Preguntas	Respuestas	Puntuación
1. ¿El paciente fue nacido a término?	➤ Término	2
2. ¿Experimentó el paciente síntomas torácicos en el periodo neonatal (ej, taquipnea, resfriado, neumonía)?	➤ Sí	2
3. ¿El paciente fue ingresado en alguna unidad neonatal?	➤ Sí	2
4. ¿Tiene el paciente alguna anomalía del <i>situs</i> (<i>situs inversus</i> o heterotaxia)?	➤ Sí	4
5. ¿Tiene el paciente alguna cardiopatía congénita?	➤ Sí	2
6. ¿Tiene el paciente rinitis persistente perenne?	➤ Sí	1
7. ¿Tiene el paciente síntomas de otitis crónica o de audición (ej. <i>glue ear</i> , otitis media serosa, hipoacusia, perforación timpánica)?	➤ Sí	1

Esta herramienta se puede utilizar fácilmente en un entorno no especializado para determinar qué pacientes requieren pruebas de diagnóstico de DCP. Los pacientes con síntomas propios de la enfermedad y puntuación PICADAR ≥ 5 (con una sensibilidad de 0,90 y una especificidad de 0,75 para el diagnóstico de DCP) deben ser remitidos para la realización de pruebas diagnósticas de DCP⁽⁴⁶⁾. No obstante, una puntuación baja no descarta

la presencia de la enfermedad, por lo que, en caso de dudas, deben ser remitidos igualmente para la realización de pruebas. Los hermanos o miembros de la familia cercanos de los pacientes a estudio con las características anteriores también deben someterse a pruebas diagnósticas⁽⁴⁷⁾.

Las recomendaciones de consenso publicadas recientemente en la **Guía de Práctica Clínica Oficial de la Sociedad Torácica Americana**⁽⁴⁸⁾, han propuesto un algoritmo (Fig. 14) para el diagnóstico de la DCP, que incluye las siguientes pruebas:

- 1) Las **características clínicas** clave descritas en el estudio prospectivo⁽⁷⁾ mencionado anteriormente.
- 2) La **medición del óxido nítrico nasal**, que se puede realizar como una prueba complementaria en niños mayores de cinco años para proporcionar apoyo adicional para el diagnóstico de DCP.
- 3) La **microscopía electrónica de transmisión**, a partir de una biopsia ciliar; sin embargo, debe tenerse en cuenta que aproximadamente el 30% de las personas con DCP no tienen anomalías ultraestructurales de los cilios⁽²²⁾.
- 4) La identificación de una forma mendeliana específica mediante **pruebas genéticas** moleculares puede confirmar el diagnóstico; sin embargo, entre el 20% y el 30% de los individuos con DCP bien caracterizada no tienen variantes patogénicas identificables en ninguno de los genes asociados ⁽²²⁾.
- 5) Las pruebas de imagen también pueden resultar útiles para el diagnóstico, siendo de todas ellas la **tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR)** el “estándar de oro” y más sensible para detectar precozmente daño pulmonar que una espirometría^(42,49).

Cuando disponemos de hallazgos clínicos y radiológicos compatibles con DCP, y se han excluido enfermedades con características similares, se llevan a cabo una serie de pruebas complementarias para confirmar la sospecha diagnóstica⁽⁵⁰⁾. Los métodos de diagnóstico descritos en la actualidad son los siguientes:

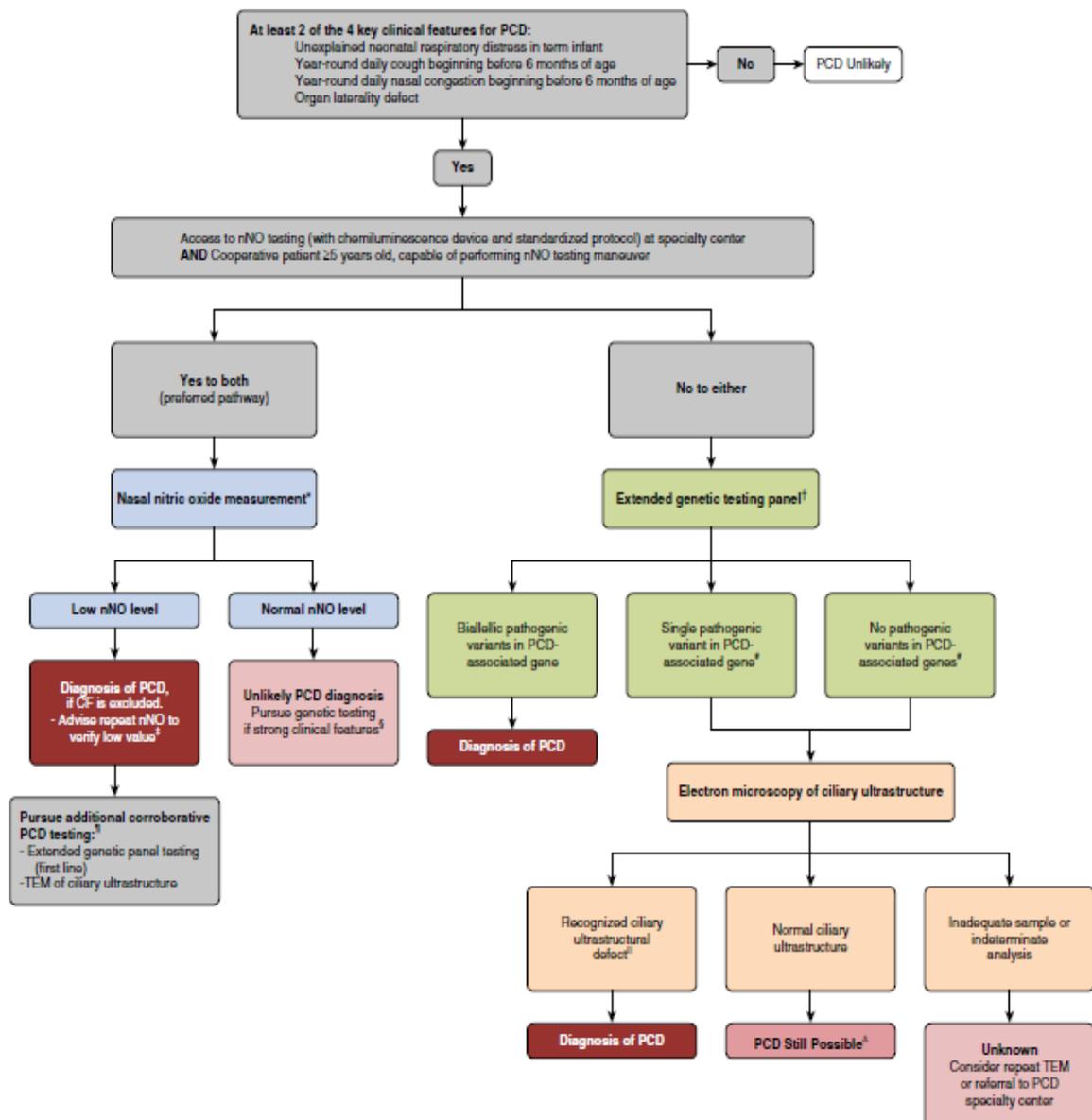


Figura 14: Algoritmo diagnóstico sugerido para la DCP. Disponible en Shapiro AJ *et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*⁽⁴⁸⁾.

5.3.1. Estudio de la ultraestructura ciliar

Para el estudio de la ultraestructura ciliar es fundamental recoger muestras de buena calidad del epitelio respiratorio que reviste las vías aéreas superiores (epitelio nasal de los cornetes nasales) o inferiores (epitelio bronquial por broncoscopia)⁽⁵¹⁾. Los métodos de obtención de muestras son cepillado, raspado y fórceps, siendo estos dos últimos los más rentables porque la cantidad de material que extraen es mayor^(8,11).

Hay que tener precaución en la interpretación de las muestras extraídas en pacientes expuestos a agentes ambientales o infecciosos (infección respiratoria activa, durante la oxigenoterapia nasal o después de llevar una sonda nasogástrica), porque las muestras son

escasas en cilios y de mala calidad, pudiendo llevarnos a un diagnóstico erróneo, al tratarse de defectos adquiridos. En estos casos, cuando los resultados no son concluyentes, se debe repetir la extracción de las muestras, o realizar un cultivo celular, que nos ayuda a diferenciar si los cambios observados son de causa primaria o secundaria, ya que los cilios neoformados en el cultivo reproducirían las alteraciones congénitas, pero no las adquiridas^(42,43).

La ultraestructura ciliar se puede valorar con la MET, con la tomografía por microscopía electrónica (TE) y con la microscopía de inmunofluorescencia (IFM).

5.3.1.1. Microscopía electrónica de transmisión

El estudio de los cilios con **MET** permite visualizar la ultraestructura de los axonemas ciliares examinando secciones transversales ultrafinas con más de 60.000 aumentos^(8,52-54). Con esta técnica se diferencian varios tipos de alteraciones ultraestructurales relacionadas con la DCP^(49,55-57) (Fig. 15), que suelen correlacionarse con las mutaciones genéticas subyacentes al defecto.

Los defectos ultraestructurales más prevalentes en la DCP son los siguientes^(8,11,22,42,43,49,58):

- Ausencia total o déficit parcial de ODA. Supone el 55% de los pacientes con defectos ultraestructurales definidos, o el 38,5% de todas las DCP.
- Ausencia o déficit de ambos brazos ODA + IDA. Supone el 15% de los pacientes con defectos ultraestructurales definidos, o 10,5% de todas las DCP.
- Desorganización de los microtúbulos o su disposición en el axonema, asociada con ausencia de IDA y defecto del aparato central, por ejemplo, con axonemas de estructura (8 + 1), (8 + 2), (8 + 3) o (7 + 2). Supone el 5%-20% de los defectos ultraestructurales definidos, o aproximadamente el 14% de todas las DCP.
- Ausencia o alteración del aparato central (par de microtúbulos centrales y/o radios radiales), con trasposiciones de dobletes periféricos. Supone el 10% de los defectos ultraestructurales definidos, o el 7% de todas las DCP.
- Déficit y/o ausencia de IDA. Son anomalías muy infrecuentes y puede que sean defectos secundarios, por lo que no se consideran diagnósticos de la enfermedad, excepto cuando se repita el hallazgo en estudios de repetición.
- Aplasia ciliar u oligocilia, con ausencia o escasez de cilios por célula, respectivamente. En este caso es necesario confirmar el diagnóstico con un cultivo celular para excluir que la pérdida de cilios sea de causa secundaria.

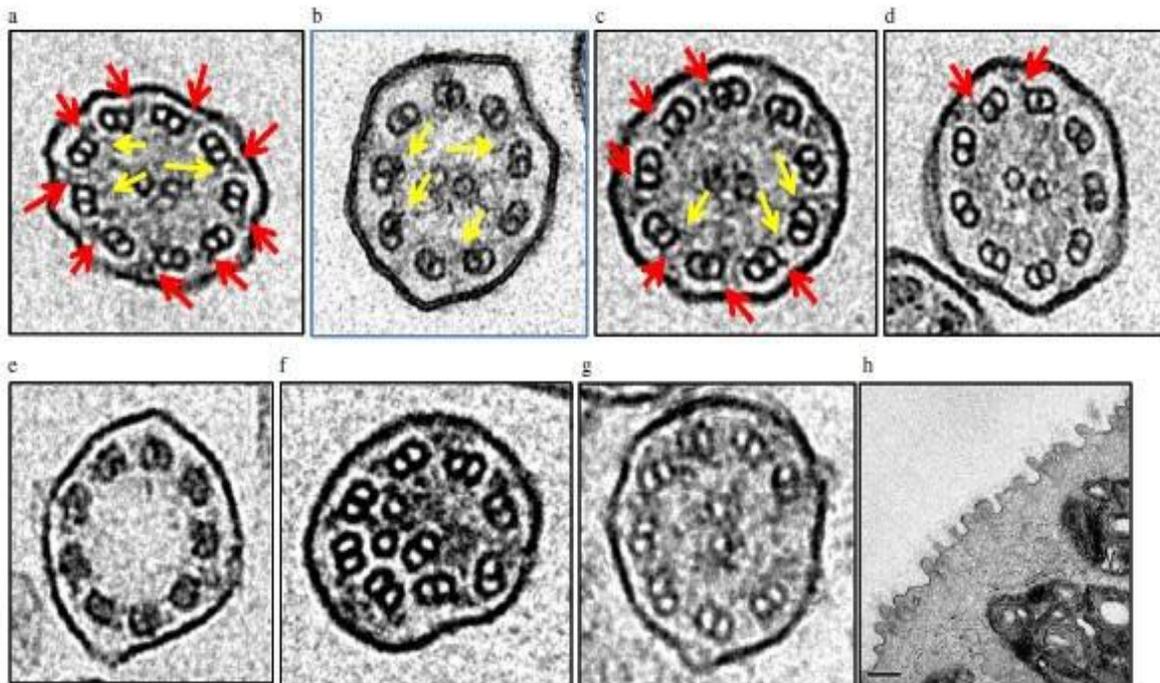


Figura 15: Anomalías de los cilios en la DCP vistos con MET. a) Ultraestructura normal, b) Ausencia de ODA, c) Déficit parcial de ODA, d) Déficit de ODA e IDA, e) Ausencia del par central, f) Déficit de radios radiados con par central excéntrico y dislocación de los microtúbulos periféricos, g) Ausencia de un par de microtúbulos periféricos, h) Aplasia ciliar. Con flechas rojas se señalan los ODA y con flechas amarillas los IDA ⁽¹⁸⁾.

Los cambios en la ultraestructura ciliar que se producen en las DCS, como consecuencia de un proceso inflamatorio o infeccioso agudo, son similares a los que se observan con MET en la DCP⁽⁸⁾, con la diferencia de que en la DCS el defecto no es tan uniforme como en las primarias^(5,59).

Los **defectos ciliares secundarios** pueden ser causados por varios factores ambientales y fisiológicos interconectados. En individuos sanos, hasta un 10% de los cilios presentan defectos adquiridos de los microtúbulos. Este porcentaje aumenta con la edad y después de someterse a una agresión a las vías respiratorias. Una amplia gama de condiciones puede resultar en alteraciones de la apariencia ciliar por MET: 1) Infección bacteriana o viral aguda; 2) enfermedad respiratoria crónica infecciosa o inflamatoria como asma y bronquitis crónica; 3) factores demográficos como el tabaquismo, la contaminación y la edad; y 4) causada por la manipulación de muestras en el laboratorio⁽⁵⁹⁾.

Los **cambios secundarios encontrados en los cilios** (Figs. 16 y 17) incluyen cilios compuestos de varios axonemas dentro de la membrana plasmática, membrana plasmática ciliar ausente o excesiva, cilios tumefactos (“cyst-like cilia”), ausencia de uno o de ambos microtúbulos del par central, desorganización de los microtúbulos de los dobletes periféricos,

defectos de IDA, microtúbulos simples, microtúbulos supernumerarios y la desorientación ciliar^(43,49,59,60).

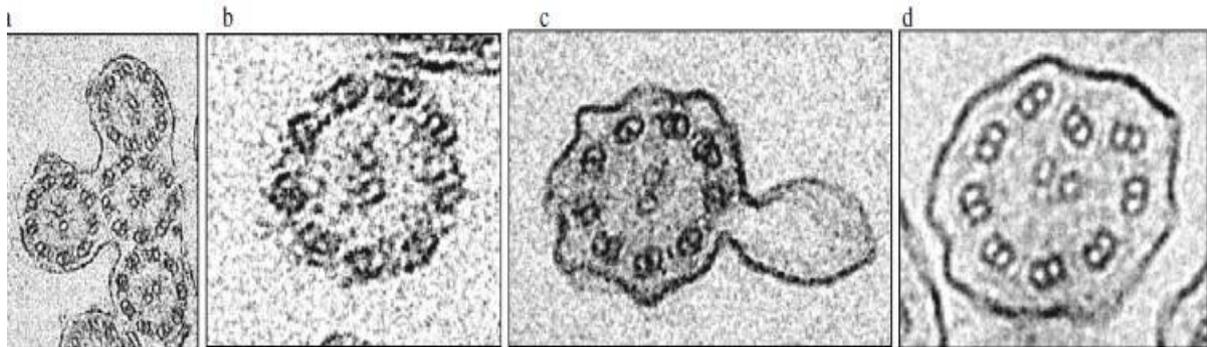


Figura 16. Alteraciones ciliares secundarias con MET. a) Cilio compuesto, b) Cilio descubierto de membrana plasmática, c) "Blebs" de membrana, d) Desorganización de la estructura microtubular⁽¹⁸⁾.

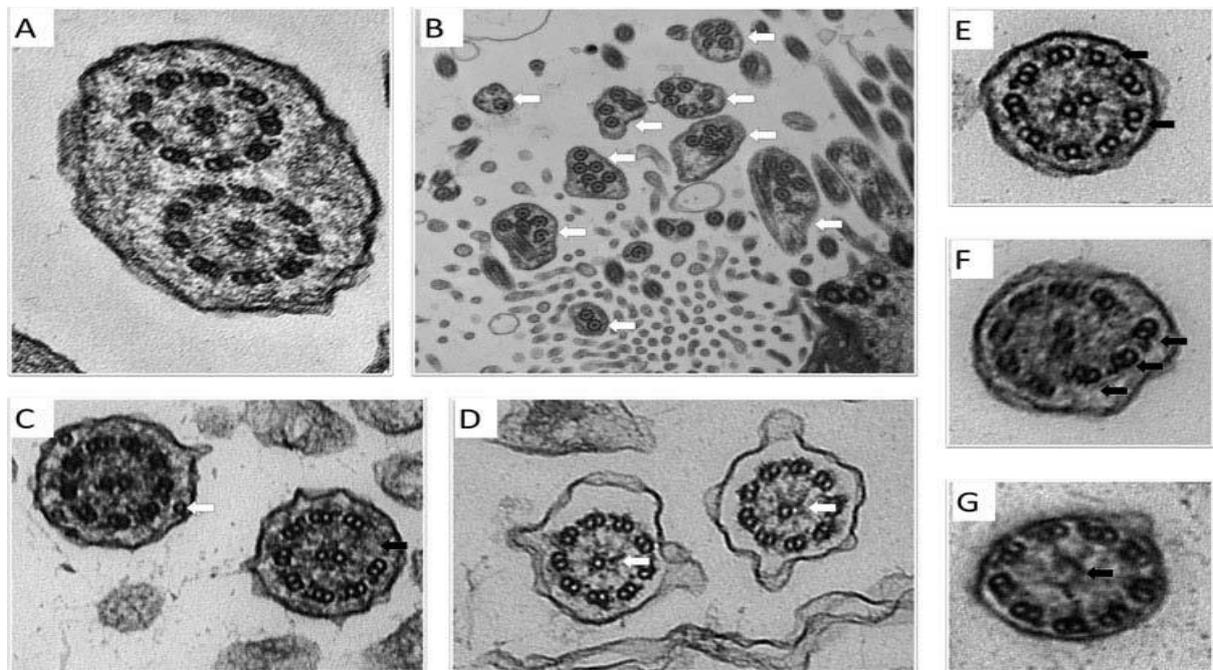


Figura 17. Otros ejemplos de defectos ciliares secundarios. a y b) Cilios compuestos; c) Doblete microtubular extra (flecha blanca) y axonema 8 + 2 sin un doblete exterior (flecha negra). d) Cilios tumefactos y axonema 9 + 1, donde falta uno de los pares centrales; e) Roturas en el túbulo B; f) Desorganización de los dobletes de microtúbulos externos y g) Ausencia del par central de microtúbulos⁽⁵⁹⁾.

Según la **Sociedad Respiratoria Europea** (*European Respiratory Society, ERS*)⁽⁴⁴⁾, cuando se encuentran anomalías características de DCP con MET (ausencia de ODA, ausencia de ODA + IDA o ausencia de IDA con desorganización microtubular) en pacientes con historia clínica compatible, no se requieren más investigaciones de diagnóstico

confirmatorio. En caso de que la MET sea normal, pero la historia clínica sea muy sugerente, se deben realizar otras pruebas diagnósticas⁽⁶¹⁾.

El MET era considerado el “estándar de oro” para el diagnóstico de DCP, pero actualmente se reconoce que existe aproximadamente un 30% de pacientes con ultraestructura ciliar normal que no son detectados con esta técnica. Estas alteraciones que pueden pasar desapercibidos en el estudio de MET son defectos en el complejo N-DRC, en el par microtubular central, defectos de la multiciliogénesis ciliar o defectos en la proteína ODA causados por el gen *DNAH11*. De la misma manera, hay defectos ciliares secundarios que podrían confundirse con un defecto ciliar primario, aportando un diagnóstico erróneo^(42,62).

Por tanto, el hallazgo de una ultraestructura ciliar normal con MET no puede descartar DCP^(42,62,63) debido a la alta tasa de falsos positivos y negativos conocidos que muestra esta técnica en la actualidad^(10,41). De esta manera, el estudio ultraestructural con MET se debe combinar con otras pruebas para llegar al diagnóstico definitivo de DCP^(5,64).

5.3.1.2. Tomografía por microscopía electrónica

La TE es una técnica altamente especializada que permite hacer una reconstrucción tridimensional de los cilios y un análisis más detallado^(53,65), brindando una información ultraestructural detallada que no es visible usando la MET. Aunque en gran parte es una herramienta de investigación, su aplicación clínica está reservada para casos de duda diagnóstica, con alta sospecha clínica de DCP, pero con MET normal, como sucede con los defectos en la proteína nexina y defectos en los genes *DNAH11* y *HYDIN*^(8,43,66).

La mutación *HYDIN* (Fig. 18) es un ejemplo excelente en el que la tomografía demuestra la pérdida de la proteína C2b en el aparato del par central⁽⁶⁷⁾.

La TE también ha jugado un papel clave en la determinación de mutaciones en *DNAH11*, donde típicamente los pacientes tienen bajo nNO y un patrón de batida ciliar hipercinético rígido, pero con hallazgos normales de MET. La tomografía identifica claramente la pérdida de la proteína Dnah11 (Fig. 19) en la parte proximal del brazo externo de dineína (ODA), y se correlaciona con la rigidez proximal en el análisis del patrón de la batida ciliar utilizando HSVM⁽⁶⁷⁾.

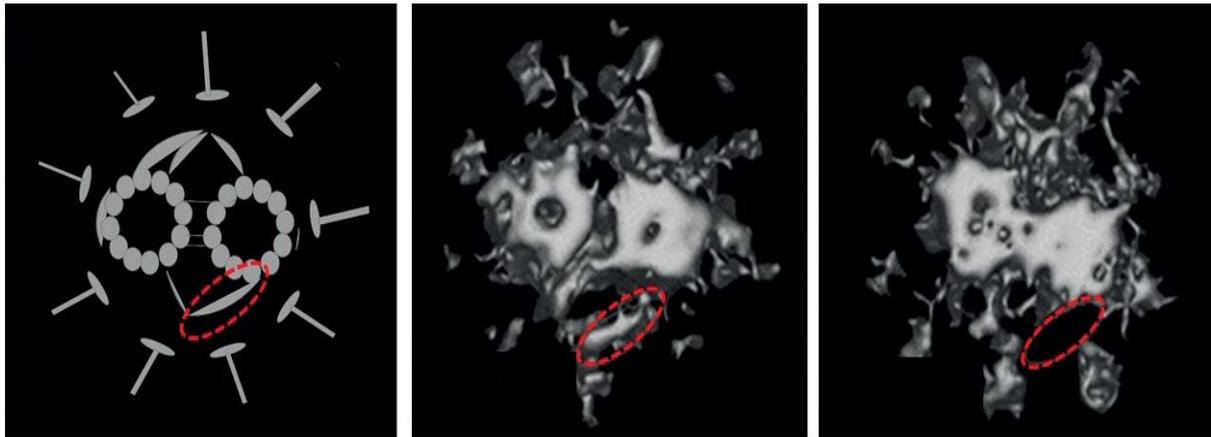


Figura 18. Tomografía por microscopía electrónica en la mutación del gen *HYDIN*. Serie de tomografía electrónica 3D que demuestra la clara diferencia entre la muestra de control sana y la de un paciente con mutación del gen *HYDIN*. a) Interpretación esquemática del par central de cilios normales destacando la proteína C2b que está ausente en pacientes con mutación del gen *HYDIN* (círculo rojo). b) Tomografía electrónica 3D de un control sano que muestra la apariencia normal de la proteína C2b en el complejo central y c) Tomografía electrónica 3D de un paciente con la mutación del gen *HYDIN* que muestra ausencia de C2b⁽⁶⁷⁾.

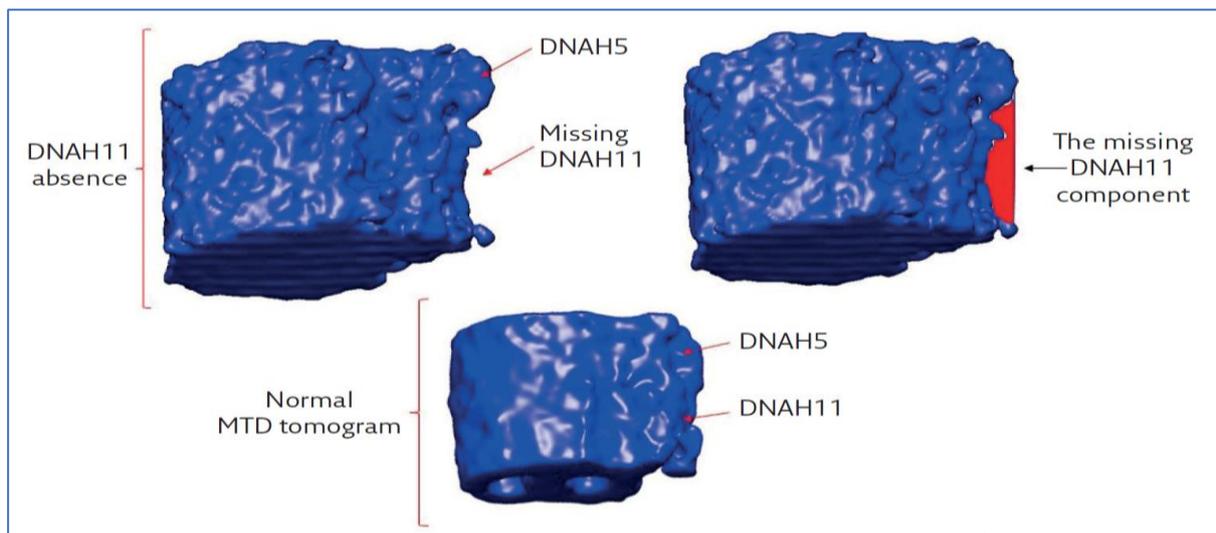


Figura 19. Tomograma de un paciente con mutación en el gen *DNAH11*. Se muestra la pérdida de la proteína ODA proximalmente en la primera imagen, y donde la proteína que falta estaría ubicada en la segunda imagen en rojo. La tercera imagen muestra la estructura exterior normal del brazo de dineína en un paciente con desorganización microtubular (MTD)⁽⁶⁷⁾.

5.3.1.3. Microscopía de inmunofluorescencia

En la **técnica de IFM** se utilizan anticuerpos específicos que se unen de forma directa a las proteínas ciliares para identificar el defecto ultraestructural específico⁽⁶⁸⁾ (Fig. 20). De esta manera, cuando dichas proteínas están ausentes o en una localización incorrecta, no se tiñen adecuadamente, lo que permite el diagnóstico de DCP^(8,43,69).

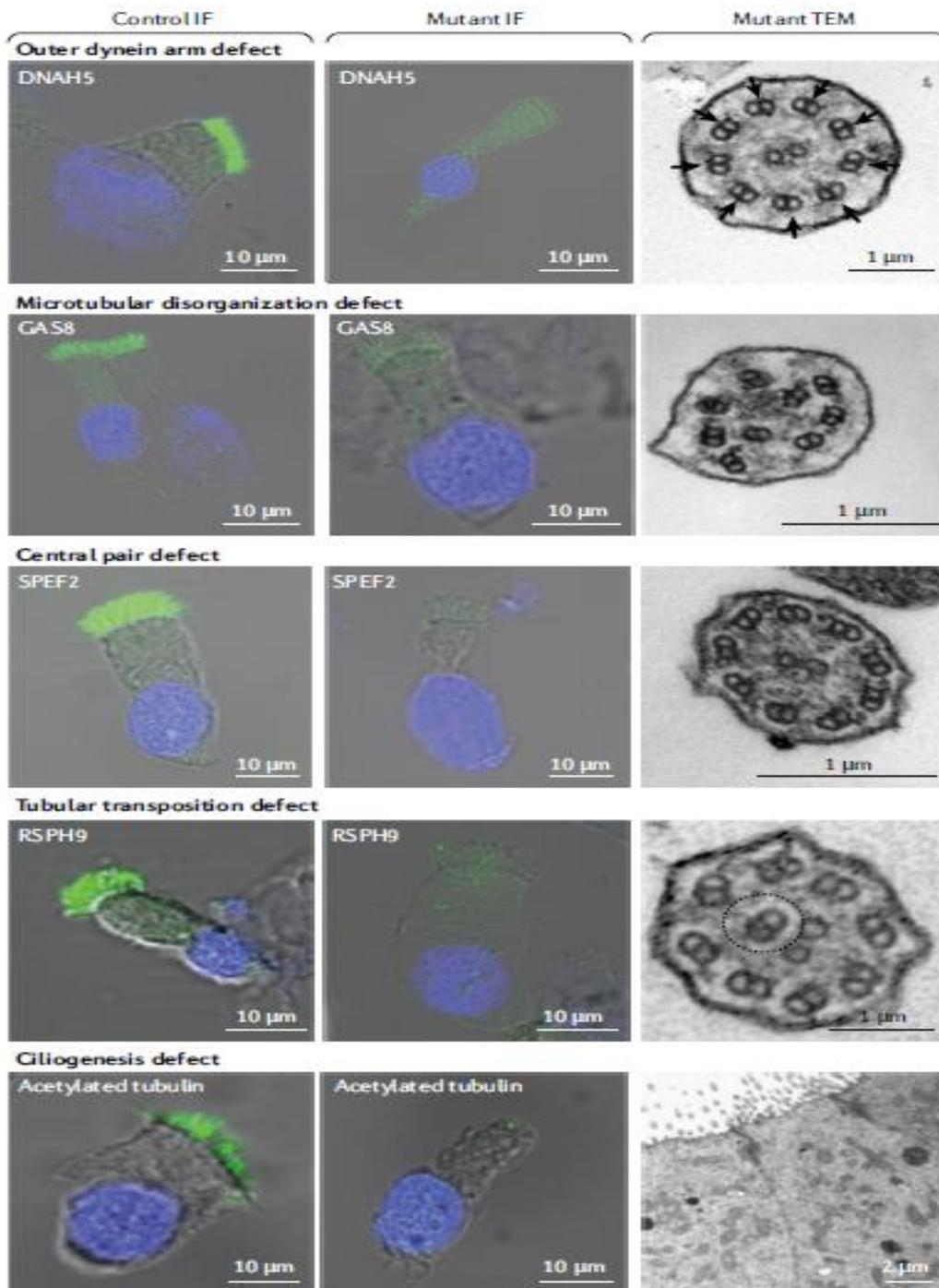


Figura 20. Microscopía electrónica de transmisión e inmunofluorescencia de defectos ciliares. Tinción de inmunofluorescencia (IF) con anti-DNAH5, anti-GAS8, anti-SPEF2, anti-RSPH9 o tubulina anti-acetilada de células epiteliales respiratorias obtenidas mediante biopsia por cepillado de un individuo sano (control) y un paciente con ciliopatía móvil (mutante). Las secciones transversales ciliares de MET de otro paciente también se muestran en la tercera columna. En las imágenes de MET los defectos del brazo de dineína externa (ODA) están marcados con flechas negras⁽⁶⁸⁾.

En la actualidad hay disponibles anticuerpos contra un número reducido de proteínas ciliares codificadas por los genes *DNAH5*, *DNALI1*, *DNAI2*, *RSPH1*, *RSPH4A*, *RSPH9*, *CCDC39*, *CCDC40*, *GAS8* y *GAS11*^(41,44).

Por ejemplo, los individuos con **defectos de ODA** en el análisis de microscopía electrónica y/o variantes patógenas bialélicas en genes relacionados con la ODA como *DNAH5* o *DNAI2* muestran ausencia de tinción ciliar cuando se usan anticuerpos anti-*DNAH5* o anti-*DNAI2*⁽²²⁾. Los **defectos de IDA**, los **defectos del complejo N-DRC** y los **defectos de los radios radiales o de los pares centrales** se pueden determinar utilizando anticuerpos anti-Dnali1 específicos de IDA, anticuerpos anti-*GAS8/GAS11* relacionados con nexina y anticuerpos anti-*RSPH1*, anti-*RSPH4A* y anti-*RSPH9*, relacionados con los radios radiales, respectivamente⁽⁷⁰⁾.

Es importante señalar que los estudios de IFM no se afectan por anomalías de DCS, lo que nos puede ser útil para el diagnóstico diferencial⁽⁴¹⁾. Los anticuerpos específicos disponibles en este momento son escasos, por lo que algunos casos de DCP no quedarían diagnosticados solo con este método⁽⁶⁸⁾. En el futuro será posible desarrollar un panel de anticuerpos dirigidos frente a múltiples proteínas ciliares, que permitirán discriminar entre una amplia variedad de mutaciones en múltiples genes⁽⁴³⁾. Particularmente serán útiles en el caso de mutaciones de genes como *HYDIN* y *DNAH11*, que presentan ultraestructura ciliar normal⁽⁸⁾.

La IFM es una técnica barata y sencilla en comparación con otras pruebas diagnósticas, pero no hay estudios suficientes que determinen su exactitud en el diagnóstico, ni su sensibilidad y especificidad^(8,44,71).

5.3.2. Medición del óxido nítrico exhalado nasal

El óxido nítrico (NO) producido por las células respiratorias está presente en concentraciones mucho más altas en las vías respiratorias superiores que en las inferiores. Por razones desconocidas, los individuos con DCP tienen una producción nasal de NO muy baja que es aproximadamente una décima parte de los valores de control^(22,72,73).

La concentración de óxido nítrico exhalado nasal (nNO) tiene un papel importante en la fisiopatología de las enfermedades de las vías respiratorias, por lo que **niveles bajos de nNO** podrían estar relacionados con el defecto ciliar primario^(4,74,75). La medición del nNO es un test ampliamente establecido como prueba de *screening*^(8,10). Con el umbral de <77 nL/min, el test de nNO tiene una sensibilidad del 98% y especificidad de >99,9%^(10,42,76).

Con **valores de nNO muy altos** se excluye la enfermedad^(43,77), mientras que con **valores de nNO normales** (125-867nL/min)⁽⁶²⁾ no se puede excluir, debido a que existe un 10% de enfermos con DCP y niveles de nNO normales, por ejemplo, con la mutación en el gen *GAS8*^(43,44) o en el gen *RSPH1*⁽²²⁾. Por último, **valores de nNO <112 nL/min**, son altamente

sugestivos de la enfermedad⁽⁴⁾, pero se debe completar el estudio con test de confirmación, para descartar falsos positivos por enfermedades como la FQ, la panbronquiolitis difusa⁽⁷⁸⁾, la poliposis nasal, la esclerosis sistémica con hipertensión pulmonar, el VIH, sangrados de la cavidad nasosinusal y otras infecciones virales agudas, que cursan con niveles bajos de nNO^(41,43,79).

Por lo tanto, la prueba nasal de NO debe realizarse después de que se haya descartado la FQ mediante las pruebas adecuadas (prueba del sudor o prueba genética *CFTR*) y cuando el individuo se encuentre en un estado de salud normal. Las pruebas deben repetirse si hay una infección viral reciente o actual^(22,72).

Hay tres métodos para la medición del óxido nítrico: 1) retención de la respiración; 2) exhalación oral contra resistencia; y 3) respiración corriente, siendo cualquiera de las tres técnicas un método útil con alta precisión diagnóstica, siempre que el método se adecue a la edad del paciente⁽⁴³⁾. Hay estudios que comparan la sensibilidad y la especificidad de las técnicas de nNO con retención de la respiración y con respiración corriente, resultando que la técnica de respiración corriente se considera menos discriminadora^(8,43). No obstante, en caso de que no pueda realizarse, por ejemplo, en niños pequeños o cuando no se pueda cooperar activamente, la técnica de respiración corriente puede ser una alternativa razonable^(42,44).

Debido a su baja tasa de falsos positivos y negativos⁽⁴¹⁾, la medida del nNO se utiliza cada vez más como prueba diagnóstica en la DCP⁽⁶²⁾. Por tanto, con la estandarización y definición de los valores de corte, la medida del **nNO** se utiliza cada vez más como **prueba de screening en la DCP**⁽⁶²⁾. Sin embargo, la mayoría de los expertos recomiendan interpretar los niveles de nNO en combinación con otras pruebas diagnósticas y no interpretarla de forma aislada⁽⁴³⁾. En pacientes con historia clínica muy sugestiva, pero valores de nNO normal, se deben someter a otras pruebas complementarias⁽⁴⁴⁾.

5.3.3. Medida del aclaramiento mucociliar

Para la medida del aclaramiento mucociliar hay descritas tres técnicas:

- 1) La **prueba de la sacarina** que es un método antiguo que permite estimar a grandes rasgos la función mucociliar. Actualmente no se recomienda^(10,41,62).
- 2) El **estudio de seroalbúmina marcada con Tc99**, que es un test de exclusión con sensibilidad alta, pero especificidad baja, debido a que las DCS también alteran el aclaramiento de esta molécula⁽⁴⁹⁾. Consiste en medir el aclaramiento de partículas radiomarcadas de los conductos nasales o de las vías respiratorias inferiores. Para ello se inhala un aerosol que contiene partículas marcadas radiactivamente (Tc99)

y se usa una gammacámara para rastrear la deposición y eliminación de estas partículas insolubles⁽²²⁾.

- 3) El **estudio del aclaramiento mucociliar con radioaerosoles** que tiene mayor especificidad y puede ser útil para diferenciar el daño ciliar primario del secundario. Esta prueba sí se recomienda por la guía de la ERS para diagnosticar a pacientes cuando otras pruebas no son concluyentes^(8,44).

5.3.4. Estudio de la batida ciliar

En todos los pacientes con DCP, la frecuencia del batido ciliar (FBC) y/o el patrón de batido ciliar (PBC) están alterados. Para el estudio de la batida ciliar se obtienen las muestras de epitelio respiratorio, de manera similar a las obtenidas para la MET y se estudian mediante una cámara digital de videomicroscopía de alta velocidad o *high-speed video microscopy analysis* (HVMA). Este consta de un microscopio óptico y una cámara que graba la muestra a tiempo real y en alta resolución, con una velocidad de más de 100 fps^(80,81), y posteriormente permite la reproducción a cámara lenta para poder examinar al microscopio la batida ciliar^(8,42). Con esta técnica se mide la **FBC**, que es considerada normal entre 15-25 Hz^(43,80), y el **PBC**, que mide los dos ciclos de movimiento del cilio: el golpe efectivo de extensión y el golpe de recuperación⁽³⁾.

La FBC varía en función de la temperatura y el pH, por lo que estos dos parámetros se mantienen controlados durante el estudio para que interfieran lo menos posible en el movimiento ciliar⁽⁸⁾. Dicha frecuencia está reducida en los pacientes con DCP, sobre todo cuando el defecto se localiza en los brazos de dineína⁽¹¹⁾.

Las anomalías del PBC asociadas a la DCP incluyen cilios estáticos, lentos, giratorios, rígidos, hipercinéticos y vibrantes. Estos patrones de ritmo se correlacionan con anomalías encontradas con la MET y con algunos hallazgos genéticos^(42,49). Por ejemplo, mutaciones en los genes *DNAH5*, *DNAI1*, *DNAI2* y *ARMC4* (codifican la síntesis de la proteína ODA), muestran movimientos residuales mínimos; mutaciones en el gen *DNAH11* (no alteran la ultraestructura normal) se correlacionan con cilios hipercinéticos rígidos, y mutaciones en el gen *GAS8* (codifica la síntesis del complejo N-DRC) pueden dar lugar a defectos sutiles apenas detectables con HVMA⁽⁴⁴⁾.

El **estudio de la FBC** y el **PBC** de manera conjunta **utilizando HMVA** es un indicador predictivo de los defectos ultraestructurales de los cilios y tienen una excelente sensibilidad (97%) y especificidad (95%) para el diagnóstico de DCP^(43,44). Además, con el objetivo de mejorar dicha precisión diagnóstica, la evaluación del PBC y de la FBC debe repetirse tres veces después de un cultivo celular^(41,44,82).

La **HVMA** va a tener un papel fundamental para diagnosticar a pacientes con estudios de MET normal y en los que no se ha detectado el gen mutado⁽⁸⁾. Según la guía de la ERS⁽⁴⁴⁾, esta prueba forma parte del algoritmo diagnóstico de pacientes con sospecha de DCP. No obstante, presenta **inconvenientes** como la limitación de la prueba a centros especializados con investigadores experimentados y largo tiempo de realización. Además, hay variantes que pueden ser interpretadas como normales (falsos negativos) y es difícil la diferenciación de cambios ciliares secundarios (falsos positivos), por lo que algunos clínicos cuestionan su valor y recomiendan que se reserve para fines de investigación^(8,42). Sin embargo, la ERS⁽⁴⁴⁾ recomienda la HVMA como parte fundamental del proceso diagnóstico de pacientes con sospecha de DCP.

5.4. BASES GENÉTICAS DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

La DCP es una enfermedad de carácter genético con una herencia predominantemente autosómica recesiva, aunque se han descrito casos de herencia autosómica dominante, como es el caso del gen *FOXJ1*, y de transmisión ligada al cromosoma X, en el caso de los genes *OFD1* y *PIH1D3*⁽²²⁾. Para que se manifieste la enfermedad, es necesaria la presencia de dos alelos defectuosos en estado homocigótico (o una variante patógena heterocigótica en *FOXJ1*, o una variante patógena hemocigótica en *PIH1D3* o *OFD1* en un varón) en uno de los 45 genes enumerados en la **Tabla 4**^(22,84,85). Ser portador de solo uno de los alelos mutados no se ha relacionado con la aparición de síntomas de DCP⁽⁸⁶⁾.

Los **cilios de las células del epitelio respiratorio** son estructuras altamente complejas constituidas por aproximadamente 250 complejos de proteínas⁽⁶⁾. Las mutaciones pueden afectar a la integridad estructural del axonema del cilio (composición o ensamblaje), afectar a las proteínas de multiciliogénesis o bien no afectar a la ultraestructura ciliar. Por otra parte, las mutaciones pueden afectar a todos los cilios o solo a una parte de ellos⁽¹¹⁾.

La mayoría de las mutaciones implicadas en la DCP son variantes raras encontradas en una sola familia o paciente⁽¹¹⁾. Se consideran mutaciones patógenas las variantes de pérdida de función, incluidas las variantes *nonsense*, *frameshift* y *splice site*, y en menor medida las mutaciones de tipo *missense* y las deleciones sin cambio del marco de lectura^(7,62). Las mutaciones más frecuentes en la DCP ocurren en los genes *DNAH5* y *DNAI1*, seguidos de los genes *DNAH11*, *CCDC39* y *CCDC40*^(62,87).

A diferencia de la FQ⁽⁴⁰⁾, en la que múltiples mutaciones en un mismo gen producen la enfermedad (heterogeneidad de *locus*), múltiples mutaciones en muchos genes pueden producir la DCP (heterogeneidad de *locus* y de alelo)⁽¹⁰⁾. Por tanto, debido a la gran cantidad de genes y proteínas implicados en la formación de la estructura ciliar y, por el hecho de que

mutaciones en distintos genes producen un defecto ultraestructural similar, se considera una enfermedad genéticamente muy heterogénea^(40,43).

Aproximadamente en el 70% de los pacientes con fenotipo clínico de DCP puede confirmarse una mutación genética subyacente^(88,89). En la actualidad se conocen un total de 45 genes⁽¹⁵⁾ representados en la [Figura 21](#) y en la [Tabla 4](#), cuyas mutaciones son causantes de DCP^(8,12,22,86):

- Mutaciones en los genes *DNAH5*, *DNAH8*, *DNAH9*, *DNAH11*, *DNAI1*, *DNAI2*, *DNAL1* y *NME8* (*TXNDC3*), producen defectos estructurales y funcionales de los **ODA**.
- Mutaciones en los genes *CCDC114*, *CCDC151*, *ARMC4*, *TTC25* y *CCDC103*, que codifican proteínas asociadas al complejo de **acoplamiento de ODA al axonema**, se asocian a ausencia selectiva de ODA cuando se estudia por MET.
- Mutaciones en los genes *CCDC39*, *CCDC40*, *CCDC65*, *CCDC164* (*DRC1*), *GAS8* y *GAS2L2* causan defectos de ensamblaje y de la propia estructura del **complejo N-DRC**.
- Mutaciones en el gen *DNAH1* se asocian con alteraciones de los **IDA**.
- Mutaciones en los genes *RSPH1*, *RSPH3*, *RSPH4A*, *RSPH9* y *DNAJB13* producen alteraciones en los **radios radiales**.
- Mutaciones en los genes *SPEF2*, *HYDIN* y *STK36* producen alteraciones en el **par central** de microtúbulos.
- Mutaciones en los genes *DNAAF1* (*LRRC50*), *DNAAF2* (*KTU*), *DNAAF3*, *DNAAF4* (*DYX1C1*), *DNAAF5* (*HEATR2*), *DNAAF6* (*PIH1D3*), *DNAAF11* (*LRRC6*), *SPAG1*, *ZMYND10*, *LRRC6*, y *C21ORF59*, que están implicados en la biogénesis y el “**preensamblaje**” citoplasmático de los cilios, suelen afectar a los ODA o a ambos IDA+ODA.
- Mutaciones en los genes *CCNO* y *MCIDAS*, que eran anteriormente clasificados como aplasia ciliar, dan como resultado un **defecto de la biogénesis ciliar**, con una colocación defectuosa del centríolo en el citoplasma apical de las células (gen *CCNO*) o con alteración de la replicación del centríolo (gen *MCIDAS*), lo que reduce de manera grave el número de cilios móviles.
- Mutaciones en los genes *RPGR* y *OFD1* se han **asociado a síndromes** como la DCP asociada a retinitis pigmentosa, en el caso del gen *RPGR*, y a los síndromes de Simpson-Golabi-Behmel tipo 2 y el síndrome clásico oro-facial-digital tipo I (trastorno

ligado al cromosoma X típicamente asociado con letalidad masculina), en el caso del gen *OFD1*.

- Mutaciones en los genes *CFAP221* y *CFAP300* (C11orf70) producen alteraciones en las **proteínas asociadas a cilios y flagelos**.
- Mutaciones en el gen *FOXJ1* condicionan una alteración de la transcripción de genes que controlan la **producción de cilios móviles**.

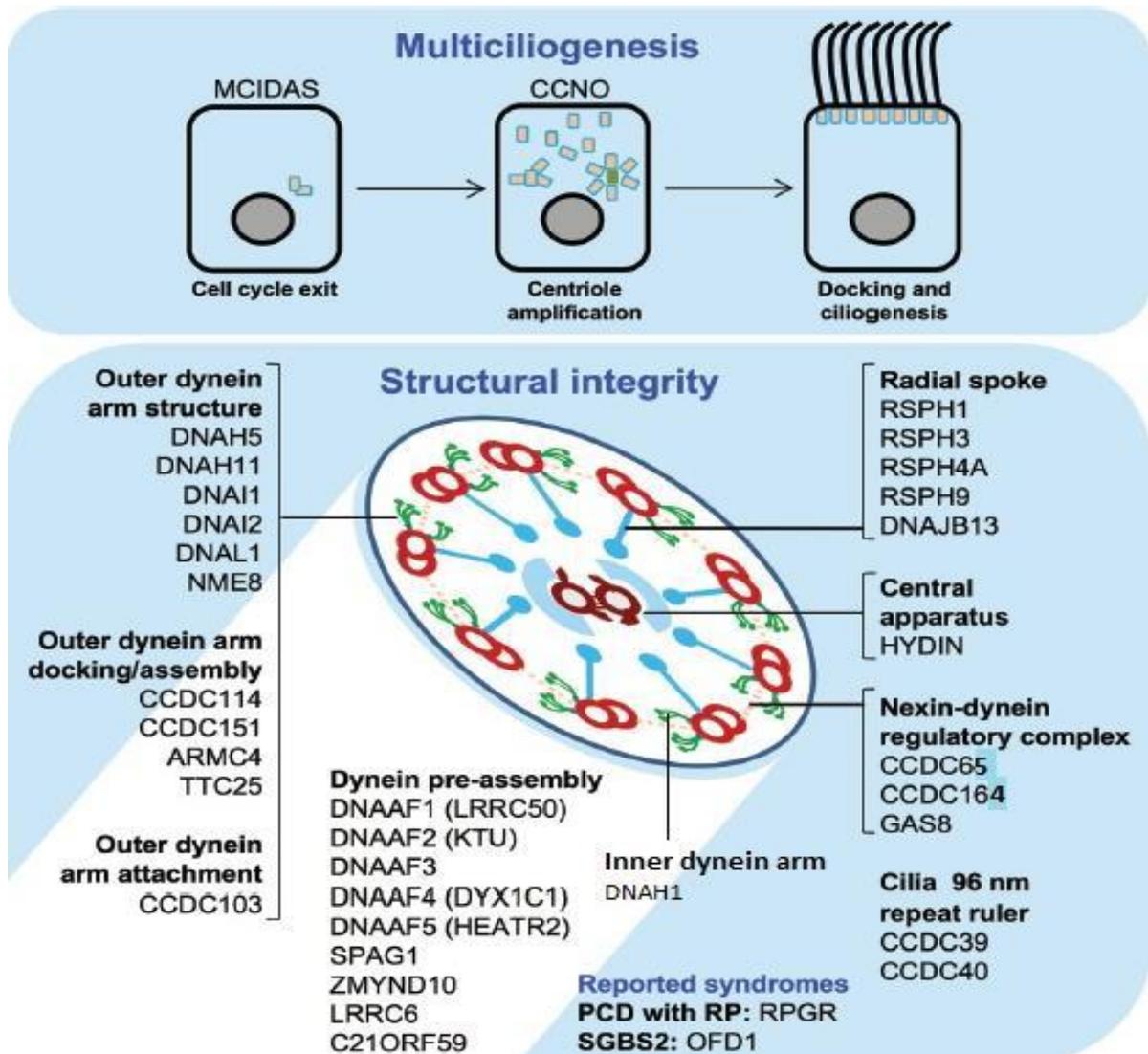


Figura 21: Genes y proteínas asociados al correcto funcionamiento de los cilios móviles⁽¹²⁾.

Se han descrito varias **relaciones genotipo-fenotipo**⁽⁹⁰⁾, como el desarrollo de enfermedad pulmonar grave en pacientes con mutaciones en el gen *CCNO* y *MCIDAS* (causantes de RGMC) y en el gen *CCDC39* y *CCDC40* (alteración de IDA con desorganización microtubular)⁽⁸⁾. También se han descrito fenotipos de afectación leve cuando se presentan mutaciones en el gen *RSPH1* (subunidad de los radios radiados)⁽⁶²⁾; varones fértiles cuando la mutación afecta al gen *CCDC114* (que codifica la proteína de acoplamiento de ODA)⁽⁸⁾ y

ausencia de anomalías del *situs* en pacientes con afectación del par central (gen *HYDIN*), de los radios radiados (genes *RSPH1*, *RSPH3*, *RSPH4A*, *RSPH9*), del complejo N-DRC (genes *CCDC65*, *CCDC164*, *GAS8*) y de las proteínas de multiciliogénesis (codificadas por los genes *CCNO* y *MCIDAS*)^(8,42). Por último, se ha descrito la relación entre la DCP y la hidrocefalia en aquellos pacientes con mutación en el gen *STK36*⁽⁹¹⁾.

Tabla 4. Relación genotipo-fenotipo de la DCP, con los genes ordenados por orden alfabético⁽²²⁾.

Gen modificado/ alterado	% de DCP por variantes alteradas del gen	Manifestaciones clínicas características	Hallazgos en la ultraestructura ciliar
ODAD2 (ARMC4)	<3%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
CCDC39	4%-9%	• Anomalías del <i>situs</i> • Empeoramiento de la función pulmonar • ↑ Bronquiectasias • Pobre ganancia de peso	Defectos de IDA+MTD
CCDC40	3%-4%	• Anomalías del <i>situs</i> • Empeoramiento de la función pulmonar • ↑ Bronquiectasias • Pobre ganancia de peso	Defectos de IDA+MTD
CCDC65	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
CCDC103	<4%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
ODAD1 (CCDC114)	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
ODAD3 (CCDC151)	<3%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
CCNO	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Oligocilia
CFAP221	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
CFAP298 (C21orf59)	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA

CFAP300 (C11orf70)	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
Gen modificado/ alterado	% de DCP por variantes alteradas del gen	Manifestaciones clínicas características	Hallazgos en la ultraestructura ciliar
DNAAF1	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
DNAAF2	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
DNAAF3	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
DNAAF4	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
DNAAF5	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
DNAAF11 (LRRC6)	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
DNAH1	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar no definida
DNAH5	15%-29%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
DNAH8	Raro	• Estado del <i>situs</i> desconocido	Ultraestructura ciliar no definida
DNAH9	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA sutiles
DNAH11	6%-9%	• Anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
DNAI1	2%-10%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
DNAI2	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
DNAJB13	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Defectos del PC
DNAL1	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
DRC1 (CCDC164)	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
FOXJ1	Raro	• Anomalías del <i>situs</i> : modo de herencia AD	Ultraestructura ciliar normal
GAS2L2	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
GAS8	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
HYDIN	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal
LRRC56	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Ultraestructura ciliar normal

MCIDAS	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Oligocilia
Gen modificado/ alterado	% de DCP por variantes alteradas del gen	Manifestaciones clínicas características	Hallazgos en la ultraestructura ciliar
NME8	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA (~66%)
OFD1	Raro	• Anomalías del <i>situs</i> • Rasgos dismórficos • Hipotonía • Empeoramiento de la función pulmonar • ↑ Bronquiectasias • Pobre ganancia de peso • Modo de herencia ligado al X	Ultraestructura ciliar normal
PIH1D3 (DNAAF6)	Raro	• Anomalías del <i>situs</i> • Modo de herencia ligado al X	Defectos de ODA+IDA
RSPH1	Raro	• Enfermedad pulmonar más leve • No descritas anomalías del <i>situs</i>	Defectos del PC
RSPH3	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Defectos del PC
RSPH4A	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Defectos del PC
RSPH9	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Defectos del PC
SPAG1	<4%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA
SPEF2	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i> • Puede presentarse con infertilidad masculina aislada	Ultraestructura ciliar normal
STK36	Raro	• No descritas anomalías del <i>situs</i>	Defectos del PC
TTC25 (ODAD4)	Raro	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA
ZMYND10	<2%-4%	• Anomalías del <i>situs</i>	Defectos de ODA+IDA

Cuando en la tabla se refleja que la proporción de DCP causada por variantes patogénicas del gen es raro, significa que la variante se ha reportado en $\leq 2\%$ de los pacientes⁽²²⁾. AD = autosómico dominante; PC = par central; IDA = brazo interno de dineína; ODA = brazo externo de dineína; DMT = desorganización microtubular.

5.5. PRUEBAS GENÉTICAS

En 2007, se desarrolló un método de análisis genético que incluía los genes más comunes implicados en la DCP, el gen *DNAH5* y el gen *DNAI1*, involucrando 9 exones⁽⁵⁸⁾. Sin embargo, muchas mutaciones se quedaban sin detectar con este método. El conocimiento de los genes implicados en la DCP ha aumentado con el tiempo. Entre 1999 y 2012 se conocían solo 14 genes⁽¹⁰⁾; desde el 2012 hasta el 2017 se añadieron 22 genes adicionales⁽⁶²⁾. En la actualidad, se conocen un total de 45 genes implicados en la DCP⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico de una forma mendeliana específica de DCP se establece en un sujeto a estudio con las características clínicas descritas anteriormente y con variantes patógenas bialélicas (o una variante patógena heterocigótica en el gen *FOXJ1*, o una variante patógena hemicingótica en el gen *PIH1D3* o *OFD1* en un varón) en uno de los genes de la [Tabla 4](#) ⁽²²⁾.

Dentro de las estrategias de evaluación para identificar la causa genética de la DCP se pueden incluir una combinación de pruebas dirigidas a genes (paneles multigénicos, análisis dirigido para variantes patogénicas, pruebas seriadas de un solo gen) y pruebas genómicas integrales (secuenciación del exoma, secuenciación del genoma) según el fenotipo⁽²²⁾.

5.5.1. Variantes patogénicas en un gen particular

El método de secuenciación clásico del ADN, conocido como **método de Sanger o secuenciación de primera generación**, identifica el orden preciso de los nucleótidos de genes individuales, pero está disponible solo para algunos de los genes implicados en la enfermedad. Por tanto, a medida que aumenta el número de genes conocidos en minorías de pacientes, la secuenciación de Sanger pierde el valor diagnóstico^(92,93).

Este tipo de análisis se puede realizar en casos concretos de individuos de una etnia o ascendencia específica⁽²²⁾.

5.5.2. Paneles multigénicos

Muchos trastornos y fenotipos hereditarios son genéticamente heterogéneos, como ocurre en la DCP, es decir, variantes patogénicas en más de un gen pueden causar un fenotipo o un trastorno genético. Antes del desarrollo de la secuenciación masiva paralela, la única forma rentable de estudiar más de un gen era la prueba de un solo gen en serie por secuenciación de Sanger, siendo este un enfoque costoso y lento con un rendimiento potencialmente bajo⁽⁹⁾.

El **nuevo método de secuenciación de genes o next-generation sequencing** (NGS), permite evaluar de manera simultánea y en paralelo miles de secuencias de genes de una región de interés del genoma o *loci*. La NGS ha aportado una gran cantidad de mutaciones genéticas nuevas y muchas variantes de dichas mutaciones⁽⁸⁶⁾.

En los últimos diez años, las mejoras en las técnicas de secuenciación de nueva generación han llevado al desarrollo y uso clínico generalizado de paneles multigénicos, que permiten la prueba simultánea de dos a más de 150 genes. Los métodos utilizados en paneles multigénicos pueden incluir análisis de secuencia, análisis de deleción/duplicación y/u otras pruebas no basadas en secuenciación. Estos paneles de secuenciación genética se están empezando a utilizar como prueba diagnóstica en varios países^(42,43).

Un panel multigénico que incluye *DNAH5*, *DNAH11*, *CCDC39*, *DNAI1*, *CCDC40*, *CCDC103*, *SPAG1*, *ZMYND10*, *ODAD2 (ARMC4)*, *ODAD3 (CCDC151)* y otros genes de interés tiene más probabilidades de identificar la causa genética de la condición a un costo más razonable, al tiempo que limita la identificación de variantes de significado incierto y variantes patogénicas en genes que no explican el fenotipo subyacente⁽²²⁾. En la actualidad se dispone de paneles de NGS para el diagnóstico, como son los test de *Ambry Genetics*⁽⁹⁴⁾ y de *Invitae*⁽⁹⁵⁾, que incluyen 21 y 42 genes implicados en la DCP, respectivamente. En ambos se incluye el estudio del gen *CFTR* de la FQ⁽⁴⁰⁾.

Cada mutación nueva sospechosa descubierta con NGS debe estudiarse a nivel de ensamblaje y luego confirmarse por secuenciación de Sanger, debido a que muchas variantes sospechosas en NGS resultan ser artefactos. De esta manera, las técnicas de NGS no reemplazan, sino que complementan a las técnicas clásicas de secuenciación de Sanger⁽⁹⁶⁾.

5.5.3. Pruebas genómicas integrales

Las pruebas genómicas integrales son aquellas que no requieren que el médico determine qué genes probablemente estén involucrados. La secuenciación del exoma es la más utilizada, aunque también es posible la secuenciación del genoma^(22,97).

5.5.3.1. Secuenciación clínica del genoma

El genoma humano incluye todas las secuencias de ADN nuclear y mitocondrial codificantes y no codificantes. El ADN nuclear codifica la mayoría de los más de 20.000 genes humanos, mientras que el ADN mitocondrial codifica 37 genes. La mayoría de los más de 3,2 millones de pares de bases que componen el genoma humano son secuencias repetitivas de ADN o secuencias no codificantes, incluidos los ARN no codificantes, variantes a las que se han atribuido trastornos hereditarios específicos⁽⁵⁶⁾.

La **secuenciación del genoma** es una prueba de laboratorio diseñada para identificar y analizar la secuencia de todo el ADN nuclear codificante y no codificante. El ADN mitocondrial es parte del genoma; sin embargo, la secuenciación mitocondrial a menudo se solicita como una prueba de laboratorio separada⁽⁹³⁾.

La secuenciación del genoma sigue siendo significativamente más costosa que la secuenciación del exoma debido al alto costo del análisis de datos. Sin embargo, la utilidad diagnóstica (20%-30%) es aproximadamente la misma para los dos métodos de prueba, de manera que, aunque la secuenciación del genoma puede identificar variantes fuera de las regiones codificantes, la determinación de la patogenicidad de estas variantes a menudo no es posible. Por lo tanto, la mayoría de las variantes patogénicas confirmadas identificadas por secuenciación del genoma se encuentran dentro de los exones⁽²²⁾.

5.5.3.2. Secuenciación clínica del exoma

El exoma humano incluye todas las secuencias codificantes de ADN nuclear, aproximadamente 180.000 exones que se transcriben en ARN maduro. El exoma, que comprende solo del 1% al 2% del genoma humano, contiene la mayoría de las variantes que causan enfermedades actualmente reconocidas⁽⁹⁸⁾.

La **secuenciación del exoma completo** (*Whole exome sequencing*, WES)^(10,12,86,93) es una prueba de laboratorio diseñada para identificar y analizar la secuencia de todos los genes nucleares que codifican proteínas en el genoma. De esta manera, se analizan todos los potenciales genes causantes de la enfermedad, por lo que es la técnica más rentable, debido al creciente descubrimiento de genes asociados a la enfermedad⁽⁹²⁾.

Aproximadamente el 95% del exoma se puede secuenciar con las técnicas disponibles actualmente. La utilidad diagnóstica de la secuenciación del exoma ha sido del 20% al 30%, es decir, se identifica un diagnóstico en el 20% al 30% de las personas que no habían sido diagnosticadas previamente, pero tenían características que sugerían una condición genética⁽⁹²⁾.

En los últimos cinco años, la secuenciación del exoma se ha vuelto cada vez más disponible clínicamente por las mejoras continuas en las herramientas bioinformáticas y de secuenciación de nueva generación para el análisis de datos, que han reducido el tiempo de realización de las pruebas y el costo⁽²²⁾.

El **genotipado** es útil para confirmar el diagnóstico cuando es difícil mediante otras técnicas, como sucede cuando mutan los genes *DNAH11*, *CCNO*, *MCIDAS* y *RSPH*⁽⁴⁴⁾. Además, los estudios genéticos extensos son especialmente útiles en pacientes con infertilidad asociada a DCP⁽⁹⁹⁾, con vistas a proporcionar técnicas de reproducción asistida y realizar el oportuno asesoramiento genético⁽⁵⁸⁾.

La especificidad de las pruebas genéticas es muy elevada, mientras que la sensibilidad es desconocida, probablemente baja, por lo que una prueba genética negativa no excluye el diagnóstico^(42,44). Además, por su elevado costo no son pruebas accesibles en todos los países

por igual⁽¹⁰⁰⁾. Por estos motivos, los test genéticos todavía no pueden reemplazar a otras pruebas diagnósticas, sino complementarlas⁽⁸⁾. En un futuro, con la identificación de nuevas mutaciones y la mejora de la tecnología de NGS, las pruebas genéticas aisladas pueden resultar más útiles para el diagnóstico⁽⁴⁴⁾ y abrir la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal^(43,101).

5.6. ASESORAMIENTO GENÉTICO PARA LOS FAMILIARES DE INDIVIDUOS CON DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

El asesoramiento genético es el proceso de proporcionar a las personas y las familias información sobre la naturaleza, los modos de herencia y las implicaciones de los trastornos genéticos para ayudarlos a tomar decisiones médicas y personales informadas. A continuación, exponemos la evaluación del riesgo genético y el uso de antecedentes familiares y pruebas genéticas para aclarar el estado genético de los miembros de la familia.

La discinesia ciliar primaria se hereda de forma autosómica recesiva, excepto en los casos en que están implicados los genes *PIH1D3* y *OFD1*, que se heredan de forma ligada al cromosoma X, y el gen *FOXJ1*, que se hereda de forma autosómica dominante⁽²²⁾.

5.6.1. Herencia autosómica recesiva

Los **padres** del individuo a estudio son heterocigotos obligados, es decir, se presume que son portadores de una variante patógena causante de DCP según los antecedentes familiares. Se recomiendan las **pruebas genéticas moleculares** para los padres para confirmar que ambos son heterocigotos para una variante patógena causante de DCP y para permitir una evaluación confiable del riesgo de recurrencia, ya que se sabe que las variantes de *novo* son poco frecuentes, pero también ocurren en los trastornos autosómicos recesivos. Los heterocigotos (portadores) son asintomáticos y no tienen riesgo de desarrollar el trastorno⁽¹⁰²⁾.

En cuanto a los **hermanos** del individuo a estudio, si se sabe que ambos padres son heterocigotos para una variante patógena causante de DCP, cada hermano de una persona afectada tiene en el momento de la concepción un 25% de posibilidades de estar enfermo, un 50% de posibilidades de ser portador asintomático y un 25% de posibilidades de no ser portador ni estar afectado. Los **hermanos heterocigotos (portadores)** son asintomáticos y no tienen riesgo de desarrollar el trastorno, pero sí que podrían transmitirlo a su propia descendencia. Los **hijos** de un individuo afectado son heterocigotos obligados, es decir, portadores de una variante patogénica relacionada con DCP. La **prueba de portador para familiares en riesgo** requiere la identificación previa de las variantes patógenas relacionadas con la DCP en la familia⁽²²⁾.

5.6.2. Herencia ligada al cromosoma X

El **padre** de un varón afectado no tendrá el trastorno ni será hemicigoto para la variante patógena *PIH1D3* o *OFD1*; por lo tanto, no requiere más evaluaciones.

En una familia con más de un individuo afectado, la **madre** de un varón afectado es un heterocigoto obligado (portador). Si un varón es el único miembro de la familia afectado, la madre puede ser heterocigota (portadora) o el varón afectado puede tener una variante patógena de *novo* en *PIH1D3* o *OFD1*, en cuyo caso la madre no es portadora⁽²²⁾.

El riesgo para el **resto de los hermanos** depende del estado genético de la madre. Si la madre del individuo enfermo tiene una variante patógena en los genes *PIH1D3* o *OFD1*, la probabilidad de transmitirla en cada embarazo es del 50%. Los hijos varones que hereden la variante patógena estarán enfermos, mientras que las hembras que hereden la variante patógena serán heterocigotas o portadoras, y generalmente no desarrollarán síntomas⁽¹⁰²⁾.

Si el probando representa un caso simplex, es decir, es el único afectado en la familia, y la variante patogénica en los genes *PIH1D3* o *OFD1* no se puede detectar en el ADN de la madre, el riesgo para los hermanos es mayor que el de la población general debido a la posibilidad de mosaicismo materno de la línea germinal.

En el caso de la **descendencia** de un individuo **varón enfermo**, todas las **hijas** serán portadoras o heterocigóticas para la variante patógena de *PIH1D3* o *OFD1* y generalmente no se verán afectadas. Los **hijos varones** no serán portadores ni desarrollarán la enfermedad.

Las pruebas genéticas moleculares de parientes mujeres en riesgo, para determinar su estado genético, requieren la identificación previa de la variante patógena *PIH1D3* o *OFD1* en la familia⁽²²⁾.

5.6.3. Herencia autosómica dominante

Hasta la fecha, todos los individuos con DCP asociada a mutaciones en el gen *FOXJ1* (*DCP-FOXJ1*) cuyos padres se han sometido a pruebas genéticas moleculares, han padecido el trastorno como resultado de una variante patógena de *FOXJ1* de *novo*.

Si la variante patogénica encontrada en el individuo no puede detectarse en el ADN de ninguno de los **padres**, lo más probable es que la variante patogénica se haya producido de *novo*, siendo otra explicación posible el mosaicismo de la línea germinal en un padre.

Los **antecedentes familiares** de algunas personas diagnosticadas de *DCP-FOXJ1* pueden parecer negativas debido a la falta de reconocimiento de la enfermedad en los miembros de la familia, a la muerte temprana del padre antes de la aparición de los síntomas o la aparición a una edad tardía de la enfermedad en el padre afectado⁽²²⁾. Por lo tanto, no se

puede confirmar una historia familiar aparentemente negativa a menos que se hayan realizado pruebas genéticas moleculares en los padres del individuo a estudio. El riesgo para los **hermanos** del sujeto a estudio depende del estado genético de los padres.

Si uno de los padres del individuo con DCP está afectado y/o se sabe que tiene la variante patógena identificada en el hijo enfermo, el riesgo para los hermanos es del 50%⁽²²⁾.

Si la variante patógena encontrada en el individuo a estudio no puede detectarse en el ADN de ninguno de los padres, se estima que el riesgo de recurrencia para los hermanos es del 1% debido a la posibilidad teórica de mosaicismo de la línea germinal de los padres⁽¹⁰³⁾. En cuanto a los **descendientes del individuo enfermo** con DCP-*FOXJ1*, cada hijo tiene un 50% de posibilidades de heredar la variante patógena⁽¹⁰²⁾.

5.6.4. Planificación familiar y banco de ADN

El momento óptimo para determinar el riesgo genético, determinar el estado o no de portador de la variante patógena del gen y discutir la disponibilidad de pruebas genéticas prenatales/ preimplantacionales es antes del embarazo⁽²²⁾.

Es apropiado ofrecer asesoramiento genético, incluida la discusión de los riesgos potenciales para la descendencia y las opciones reproductivas, a los adultos jóvenes que se ven afectados, son portadores o corren el riesgo de estar afectados o ser portadores.

Una vez que se han identificado las variantes patógenas relacionadas con la DCP en un miembro de la familia afectado, es posible realizar pruebas genéticas prenatales y previas al implante del embrión en el útero⁽¹⁰²⁾.

Debido a que es probable que la metodología de las pruebas y nuestro conocimiento de los genes, las variantes alélicas y las enfermedades mejoren en el futuro, se debe considerar la posibilidad de almacenar el ADN (procedente de los glóbulos blancos) de los individuos afectados en los denominados bancos de ADN⁽²²⁾.

5.7. TRATAMIENTO Y MANEJO DE LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

El tratamiento actual se extrapola de las pautas recomendadas en la FQ, debido a la escasez de estudios prospectivos aleatorizados orientados al manejo específico de la DCP^(41,42). Por ello, se resalta la importancia de la creación de centros multidisciplinarios especializados en el manejo de estos pacientes, porque en algunas circunstancias las terapias de extrapolación no son adecuadas⁽⁴³⁾. A continuación, se exponen las diferentes pautas de manejo de los pacientes con DCP.

5.7.1. Evaluaciones después del diagnóstico inicial

Para establecer el alcance de la enfermedad y las necesidades en un individuo diagnosticado con DCP, se recomiendan realizar una evaluación inicial de la **enfermedad pulmonar** con las siguientes pruebas⁽¹⁰⁴⁾:

- 1) **Cultivos respiratorios** (típicamente cultivos de esputo) para definir los microorganismos infecciosos y para dirigir la terapia antimicrobiana. Se deben incluir cultivos específicos para micobacterias no tuberculosas para niños mayores y adultos.
- 2) **Pruebas de imagen**, ya sea con radiografías de tórax y/o con TACAR para definir la distribución y la gravedad de la enfermedad de las vías respiratorias y las bronquiectasias.
- 3) **Pruebas de función pulmonar** (espirometría) para definir la gravedad del deterioro obstructivo.
- 4) **Pulsioximetría**, con estudios de saturación sobre todo durante la noche.

Para realizar una valoración de los **síntomas de congestión nasal y/o sinusitis** se recomienda realizar **pruebas de imagen de senos paranasales**, preferiblemente con TC de senos paranasales^(104,105).

De la misma manera, para valorar la repercusión de las **infecciones de oído crónicas/recurrentes** se deben realizar **evaluaciones de la audición** ⁽¹¹⁵⁾. Por último, los pacientes deben acudir a la **consulta de genética clínica**⁽²²⁾.

5.7.2. Tratamiento de las manifestaciones

Hasta la fecha, ninguna terapia específica puede corregir la disfunción ciliar. Las terapias descritas son empíricas y están dirigidas a tratar las consecuencias de los cilios y flagelos de los espermatozoides disfuncionales. Hay poca evidencia que respalde el uso de modalidades terapéuticas específicas en la DCP^(106,107).

5.7.2.1. Enfermedad pulmonar

Los pilares básicos del tratamiento de la enfermedad pulmonar son la fisioterapia respiratoria, la práctica deportiva y el control de la infección bronquial mediante la instauración precoz de antibioterapia agresiva^(41,108).

La **fisioterapia respiratoria** consiste en llevar a cabo técnicas que favorezcan la eliminación de secreciones mucosas de manera diaria y regular. Los enfoques para mejorar la eliminación de moco son similares a los utilizados en el tratamiento de la fibrosis quística, incluida la

percusión torácica y el drenaje postural, el chaleco vibratorio y las maniobras respiratorias para facilitar el drenaje de las vías respiratorias distales^(62,109,110).

Debido a que la tos es un mecanismo de eliminación eficaz, se debe alentar a los pacientes a toser y a participar en actividades que promuevan la respiración profunda y la tos, por ejemplo, con ejercicio físico vigoroso. De hecho, se considera que el [ejercicio físico](#) ha sido el mejor método de aclaramiento de las vías respiratorias en pacientes con bronquiectasias, teniendo un efecto broncodilatador más potente que el uso de beta 2 agonistas⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, se [vacuna](#) a los pacientes con DCP para protegerlos contra patógenos respiratorios, con las vacunas de la tos ferina, del *Haemophilus influenzae* tipo b, la vacuna antineumocócica y la vacuna anual contra el virus de la influenza⁽¹¹¹⁾.

La instauración precoz de la [terapia con antibióticos](#) para las infecciones bacterias de las vías respiratorias (bronquitis, sinusitis y otitis media) es esencial para prevenir daños irreversibles⁽¹¹²⁾. Los antibióticos se eligen en función de los resultados de los cultivos de esputo y sus antibiogramas. Los microorganismos que se suelen aislar son *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y micobacterias no tuberculosas, siendo estas dos últimas las más frecuentes en pacientes de edad avanzada⁽⁴⁹⁾.

No se suele recomendar la antibioticoterapia de manera profiláctica a todos los pacientes, sino que se trata en caso de exacerbación de la infección (aumento de la tos, cambios en el esputo, cambios en la frecuencia respiratoria o trabajo respiratorio), siendo de elección el tratamiento prolongado al menos 2-3 semanas vía oral, por vía intravenosa si no responde, o vía nebulizada en caso de infección crónica por *P. aeruginosa*^(41,42). La consideración de la terapia crónica con antibióticos debe incluir la evaluación del riesgo de seleccionar organismos multirresistentes⁽¹¹³⁾.

También son útiles el suero salino hipertónico nebulizado y el manitol como [terapia inhalatoria](#), para incrementar el aclaramiento del moco⁽¹⁰⁸⁾. Además, debido al infiltrado neutrofílico que se produce en la DCP, se usan los macrólidos (azitromicina) como tratamiento antiinflamatorio^(10,42,114). Tratamientos como la dornasa alfa (desoxirribonucleasa), los corticoides inhalados o sistémicos y los broncodilatadores inhalados no se recomiendan como terapia de rutina en pacientes con DCP⁽⁶²⁾. La [terapia con inmunoglobulinas](#) se realiza cuando se asocian defectos en la inmunidad humoral, siempre que no sean defectos aislados de IgA o IgG⁽⁴¹⁾.

En casos seleccionados de enfermedad local pulmonar grave, con bronquiectasias localizadas y refractaria al tratamiento conservador, puede considerarse la [lobectomía](#) para

intentar disminuir la infección del pulmón restante. Esta decisión, sin embargo, es controvertida y se debe debatir en comités multidisciplinares.

En caso de insuficiencia pulmonar terminal puede realizarse el [trasplante de pulmón bilateral](#), acompañado o no de trasplante cardiaco si se presenta también una cardiopatía congénita^(16,42). Hay que tener en cuenta que en los pulmones trasplantados no hay recurrencia de disfunción ciliar⁽⁴⁹⁾.

5.7.2.2. Otitis media crónica/recurrente y síntomas nasosinusales

Para la otitis media crónica que no responde a la terapia con antibióticos, la colocación de un tubo para igualar la presión ([PE](#) o [pressure equalization](#)) puede ser útil. No obstante, en ocasiones la secreción mucoide persiste después de la colocación del tubo.

Cuando se produce pérdida auditiva y retraso en el habla, la [terapia logopédica](#) y la colocación de [audífonos](#) puede ser necesaria.

Cuando existe una extensa enfermedad de los senos nasales, la cirugía puede facilitar el drenaje y aliviar los síntomas⁽¹¹⁵⁾.

5.7.2.3. Infertilidad masculina y anomalías del *situs*

En los casos de infertilidad masculina, la [fecundación in vitro](#) (FIV) convencional puede ser una buena opción cuando se mantiene la motilidad del esperma^(58,116). No obstante, la [técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides](#) o [ICSI](#) ([intracytoplasmic sperm injection](#)) es la modalidad de tratamiento más eficaz para las formas severas de infertilidad⁽⁶²⁾. En este procedimiento, los espermatozoides extraídos de la eyaculación (en varones con oligozoospermia) o extraídos de biopsias testiculares (en varones con azoospermia obstructiva) se inyectan en un óvulo extraído mediante fertilización *in vitro*⁽⁵⁸⁾. Otra opción es la [inseminación artificial](#) con esperma de un donante⁽⁶²⁾.

Antes de proceder a las técnicas de reproducción asistida se debe hacer una evaluación genética del esperma y un asesoramiento genético previo, dado el carácter hereditario de la enfermedad. Se ha confirmado que es posible obtener descendientes sanos utilizando la técnica [ICSI](#)⁽⁵⁶⁾.

Finalmente, las anomalías del *situs* no requieren intervención a menos que exista una disfunción fisiológica, como una cardiopatía congénita, que requiera intervención quirúrgica⁽⁴⁹⁾.

5.7.3. Prevención de complicaciones secundarias

Los pacientes con DCP deben llevar a cabo unas medidas preventivas adecuadas, que incluyen la inyección de **vacunas de rutina**, como las del virus influenza anual y la antineumocócica, para prevenir infecciones respiratorias⁽⁶²⁾.

También es importante la educación sobre el control de infecciones, incluido el lavado de manos, evitar el contacto con personas enfermas, limpieza y desinfección adecuada de dispositivos respiratorios y uso temprano de antibióticos para enfermedades respiratorias, siempre dirigido por cultivos respiratorios previos.

Además, a partir de la primera infancia, deben incluirse en un **programa dental especializado específico** para permitir un diagnóstico temprano de enfermedades del desarrollo dental y garantizar medidas preventivas y terapéuticas específicas⁽³⁵⁾.

5.7.4. Vigilancia y seguimiento médico

Está indicado el seguimiento por un neumólogo para controlar la función pulmonar y los patógenos en los cultivos de esputo, así como para evaluar la extensión y progresión de la enfermedad pulmonar⁽¹¹⁷⁾.

Por tanto, deben seguir rigurosos controles periódicos cada 3 meses que incluyan la monitorización de la función pulmonar con espirometría o TACAR (más espaciado en el tiempo), radiografía de tórax, tinción de Gram, cultivo del esputo y revisión de las técnicas de fisioterapia respiratoria^(10,117).

Para los niños pequeños con otitis media crónica, la evaluación auditiva de rutina es esencial y debe continuarse hasta la adolescencia, momento en el que la audición suele ser normal⁽¹¹⁸⁾.

La monitorización de la vía aérea superior incluye pruebas auditivas regulares cada 6 meses en niños y cada año en adultos, por si fuera necesario el uso de audífonos. Además, en adultos se debe evaluar la posible aparición de trastornos del sueño⁽⁴²⁾.

5.7.5. Agentes o circunstancias a evitar

Los **fármacos antitusígenos** no deben usarse porque la tos es fundamental para eliminar las secreciones. Debe evitarse la **exposición** a patógenos respiratorios, humo de tabaco y otros contaminantes e irritantes que pueden dañar la mucosa de las vías respiratorias y estimular la secreción de moco^(62,111).

5.7.6. Evaluación de familiares en riesgo

Es apropiado evaluar a los hermanos de un individuo a estudio para identificar lo antes posible a aquellos que se beneficiarían del inicio del tratamiento y de las medidas preventivas.

Si se conocen las variantes patogénicas de la familia, se pueden utilizar pruebas genéticas moleculares para aclarar el estado genético de los hermanos en riesgo. Si se desconocen las variantes patogénicas en la familia, se puede utilizar una historia clínica y un examen físico rigurosos acompañados de radiografía de tórax y mediciones de óxido nítrico nasal para aclarar el estado de la enfermedad de los hermanos en riesgo^(62,111).

5.7.7. Manejo del embarazo

Para una mujer con DCP, cualquier infección pulmonar y el estado funcional pulmonar deben ser evaluados rigurosamente por un experto en esta enfermedad, o bien experto en fibrosis quística, para definir el riesgo asociado con la maternidad⁽⁵⁸⁾.

5.7.8. Terapia génica específica

Gracias al importante avance en el descubrimiento de genes implicados en la DCP y a que las opciones de tratamiento son limitadas, es posible plantearse enfoques de tratamiento personalizados basados en terapias génicas específicas^(44,119-121). La terapia génica se define como “la introducción o alteración del material genético dentro de una célula u organismo con la intención de curar o tratar una enfermedad”⁽¹²²⁾.

Hasta la fecha, la terapia génica aplicada a las ciliopatías ha sido exitosa en la corrección de defectos de un solo tejido diana, pero no se ha aplicado a múltiples tejidos dentro del organismo, por lo que puede que, en lugar de ser una estrategia de curación global, sea más útil como terapia de cuidados paliativos con el objetivo de aumentar la calidad de vida de los pacientes. Con el avance de la terapia génica y la medicina individualizada, el tratamiento de las ciliopatías puede convertirse en una realidad^(44,119,122,123).

Las células diana para la terapia génica son las células ciliadas del epitelio respiratorio y puede realizarse por medio de tres técnicas^(122,123):

1) Liberación de genes completos o truncados (terapia génica convencional):

Para ello se utilizan como vectores adenovirus, virus adeno-asociados y lentivirus principalmente. Se han descrito además otros virus ARN validados para la transferencia de genes pulmonares y vectores no virales (lípidos o polímeros catiónicos). Los vectores no virales son menos eficaces que los virales en el proceso de transferencia de genes⁽¹²²⁾. En cultivos *ex vivo* de células del epitelio respiratorio de pacientes con DCP y mutaciones en el gen *DNAI1*, la introducción de una copia normal de *DNAI1* mediante transducción con lentivirus restauró el movimiento de batido ciliar normal^(49,122,123).

El éxito de la terapia génica va a depender de la integración de los vectores administrados, por lo que una de las principales limitaciones de esta técnica es el

tamaño de dicho vector. Por ejemplo, dos de los genes que mutan con más frecuencia, como son el *DNAH5* y el *DNAH11*, no pueden ser introducidos debido a su gran tamaño⁽¹¹⁹⁾. No obstante, un estudio experimental realizado con pez cebra indica que la expresión de una porción de un gen, en forma truncada, puede ser suficiente para suplir los defectos funcionales de una proteína mutante completa. Otra limitación que se puede plantear en la terapia génica es el problema de la especificidad de expresión debida a la heterogeneidad tisular. Una manera de solventarla consiste en escoger para la terapia génica diferentes vectores virales (lentivirus, adenovirus y virus adeno-asociados) en función de sus diferentes tropismos celulares⁽¹²³⁾. Por último, hay que tener en cuenta que, debido al proceso de renovación natural de los tejidos, los tratamientos de terapia génica “se desgastan” con el tiempo. Por este motivo, la terapia génica convencional se debe repetir periódicamente, aunque la integración del gen terapéutico sea estable⁽¹²³⁾.

- 2) Reparación a nivel de la transcripción.** Los enfoques dirigidos a manipular directamente la mutación genética endógena suponen una posible solución al problema de tamaño del gen. Estas técnicas consisten en reparar el gen mediante corte y empalme de ADN (*splicing*), manteniendo la expresión del gen bajo su propio promotor⁽¹²³⁾.
- 3) Reparación de genes.** La terapia génica de reparación del ADN se ha demostrado mediante la utilización de nucleasas con dedos de zinc (ZFN, *zinc-finger nucleases*), unas enzimas de restricción artificiales que provoca la ruptura del ADN genómico⁽¹²⁴⁾. Las ZFN pueden modificarse para reconocer secuencias de ADN específicas cercanas a la mutación causante de la enfermedad. De esta manera, se cortan las cadenas de ADN y se introduce una secuencia silvestre sin la mutación, por un proceso de recombinación homóloga. En el estudio de Lai *et al.*⁽¹¹⁹⁾ se realiza una edición y reparación *ex vivo* del gen *DNAH11* por este método, lo que demuestra que la edición de genes *ex vivo* puede restaurar la batida ciliar normal, abriendo nuevas vías para el tratamiento de la DCP. Sin embargo, este tratamiento no se ha verificado *in vivo*^(119,123). Una ventaja de este método de terapia génica comparada con la convencional es que la reparación del gen corrige permanentemente el defecto genético, no siendo necesario repetir el proceso periódicamente⁽¹¹⁹⁾.

5.8. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19) EN LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

La pandemia a consecuencia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que causa el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha extendido a nivel mundial con al menos 115 millones de personas infectadas y más de 2,5 millones de muertes en el mundo⁽¹²⁵⁾. Aquellas personas con enfermedades crónicas preexistentes tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad y de padecer un curso grave de la misma. También se ha descrito un deterioro de la función pulmonar después de la recuperación, incluso en personas previamente sanas⁽¹²⁶⁾.

Al inicio de la pandemia (marzo y abril de 2020), se desconocía cómo afectaba el SARS-CoV-2 a las personas con DCP, ni si la propia gravedad de la DCP, la edad y otras características del paciente influían en el curso de la COVID-19. Además, los enfermos en todo el mundo mostraban preocupación e incertidumbre por comprender los posibles efectos del virus sobre su enfermedad⁽¹²⁷⁾.

Diversos estudios desde el inicio de 2020 han investigado la presencia de posibles trastornos del sueño⁽¹²⁸⁾, síntomas de ansiedad y depresión relacionados con la pandemia⁽¹²⁹⁾ y el bienestar psicológico durante el confinamiento en los pacientes con DCP⁽¹³⁰⁾.

Respecto a los trastornos del sueño, un estudio⁽¹²⁸⁾ demostró que los hábitos de sueño de los niños en general han cambiado durante la pandemia COVID-19, tanto en los niños con enfermedades pulmonares crónicas (DCP y FQ) como en los niños con desarrollo normal. Dentro de los hábitos de sueño modificados se describen trastornos de inicio y mantenimiento del sueño, más frecuentes en niños con desarrollo normal, y trastornos de la respiración y de hiperhidrosis durante el sueño, en niños con DCP y FQ.

El posible impacto psicológico de los pacientes con DCP durante la cuarentena por COVID-19 se evaluó prospectivamente durante el confinamiento en una población de Italia⁽¹³⁰⁾, mediante unos cuestionarios de bienestar psicológico general, dirigidos a pacientes de 15 años en adelante, y mediante un test de estrés parental para los padres de enfermos menores de 15 años. Se reclutaron 27 pacientes con DCP y 27 controles sanos. En este estudio se descubrió que el 70% de padres y el 90% de pacientes no mostraron elevados niveles de estrés durante la cuarentena. Por otra parte, las exacerbaciones pulmonares ocurrieron con menor frecuencia y las sesiones semanales de fisioterapia torácica aumentaron significativamente en comparación con el mismo período durante 2019. De esta manera, la baja tasa de exacerbación, explicada por una menor exposición infecciosa o un mejor cumplimiento de la fisioterapia torácica, probablemente contribuyó al bienestar psicológico de los pacientes con DCP⁽¹³⁰⁾.

Otro estudio⁽¹²⁹⁾ realizó una valoración de los síntomas de ansiedad y depresión relacionados con la pandemia en los niños con enfermedad pulmonar crónica y en sus padres, y de las estrategias de afrontamiento de la situación por parte de los padres. Se concluyó que los niños con enfermedades pulmonares crónicas y sus padres tienen más ansiedad debido a la pandemia por COVID-19 y estos padres utilizan estrategias de afrontamiento más maduras para controlar el estrés de la pandemia, en comparación con padres de niños sanos.

Para poder comprender de manera integral el impacto de la COVID-19 en los pacientes con DCP, y dada la falta de evidencia científica, los grupos de apoyo a pacientes de Suiza, Alemania, Reino Unido, Estados Unidos y Australia iniciaron un proyecto de investigación junto a varios colaboradores, incluidos un equipo de estudio de la Universidad de Berna (Suiza), y la Universidad de Southampton (Reino Unido)⁽¹²⁷⁾. En este **estudio longitudinal denominado COVID-PCD** existe una colaboración de epidemiólogos, especialistas de la salud y pacientes con DCP, que tiene como objetivo recopilar datos en tiempo real sobre aspectos de salud, asistencia sanitaria, comportamiento y aspectos psicosociales de pacientes durante la pandemia de la COVID-19⁽¹²⁷⁾.

Consiste en un estudio de cohorte observacional internacional que utiliza cuestionarios online para recopilar datos epidemiológicos y clínicos esenciales en tiempo real de personas con DCP y publica un resumen de sus resultados continuamente. Sus objetivos incluyen: 1) describir la incidencia de COVID-19 en personas con DCP, síntomas, curso, duración de la enfermedad, tratamientos y resultados; 2) identificar factores de riesgo de incidencia y pronóstico; 3) describir el impacto de la pandemia en la vida diaria y la asistencia sanitaria; y 4) evaluar las experiencias, deseos y necesidades de los pacientes durante la pandemia⁽¹²⁷⁾.

Por tanto, COVID-PCD es un proyecto de investigación participativo donde los propios pacientes tienen un papel activo en todas las etapas de la investigación. El estudio está diseñado para tres grupos de edad: niños menores de 14 años, adolescentes entre 14 y 17 años, y adultos a partir de 18 años. Actualmente, el cuestionario está disponible en inglés, alemán, español, italiano y francés, con la posibilidad de expandirse a más idiomas^(127,131).

El estudio se publicita principalmente a través de grupos de apoyo para pacientes con DCP, que contactan e informan a los potenciales participantes a través de las redes sociales y por correo electrónico y las animan a participar en el estudio. Los anuncios incluyen un enlace al **sitio web del proyecto** (www.covid19pcd.ispm.ch), que conduce directamente al registro e información del estudio. Inicialmente participaron los grupos de apoyo de Suiza, Australia, Reino Unido, Alemania, EE. UU y Canadá, pero más países se están uniendo a medida que avanza el estudio⁽¹²⁷⁾.

El reclutamiento se inició el 30 de abril de 2020. Para el 2 de noviembre de 2020, 556 personas con DCP habían completado el cuestionario de referencia y, para el 5 de marzo de 2021, 640 personas. El estudio incluye a pacientes de 36 países, predominantemente procedentes de Inglaterra, EE. UU., Alemania y Suiza. Dos tercios de los participantes son mujeres y todos los grupos de edad están bien representados⁽¹²⁷⁾.

Se detectó que la tasa de incidencia de la COVID-19 y la proporción de participantes infectados fueron bajas, y la gravedad observada fue mayormente leve⁽¹³¹⁾. De hecho, de las 640 personas a estudio, solo 24 pacientes (3,8% de la muestra en estudio) tuvieron una infección por SARS-CoV-2 confirmada por una prueba específica para el virus.

En general, la gravedad informada en los 24 casos reportados fue leve, de los cuales cinco fueron asintomáticos, 12 mostraron síntomas leves, cuatro presentaron síntomas moderados sin hospitalización y tres personas con hospitalización. Ninguno necesitó cuidados intensivos, ventilación artificial, ni falleció por COVID-19. En general, la gravedad de los casos parece ser más leve en comparación con lo que se ha encontrado para la FQ⁽¹³¹⁾.

El bajo número de casos confirmados y las pocas hospitalizaciones por COVID-19 son datos tranquilizadores. Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones de este estudio porque es difícil sacar conclusiones sobre la gravedad basándose en solo 24 casos, y debido a la posibilidad de casos no detectados (falsos negativos)⁽¹³¹⁾.

Por otra parte, los resultados tranquilizadores de este estudio probablemente se explican en parte por el comportamiento cuidadoso de los participantes de nuestro estudio, ya que, en promedio, el 10% no había salido de su casa la semana pasada y menos de un 50% había acudido a la escuela o al trabajo. No obstante, el estudio sugiere que con una protección personal adecuada, las personas con DCP no parecen tener un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, ni un curso de enfermedad especialmente grave⁽¹³¹⁾.

Existen otros proyectos en la misma línea de investigación que el estudio COVID-PCD, pero de carácter más general, como el cuestionario de la **red de investigación clínica de enfermedades raras con sede en Ohio, EE. UU.**, que recopila información transversal sobre el efecto de la COVID-19 en personas con todo tipo de enfermedades raras⁽¹³²⁾.

Otro proyecto de investigación es el **registro COVID-CF europeo diseñado por la Sociedad Europea de Fibrosis Quística**, donde se combinan los datos de los registros nacionales de FQ para identificar a los pacientes que han sido infectadas con SARS-CoV-2⁽¹³³⁾.

Y, por último, el **estudio ImmunoCOVID19**, en la Universidad de Southampton, Reino Unido, que monitorea la COVID-19 en niños menores de 18 años con inmunosupresión primaria o secundaria⁽¹³⁴⁾. En esta misma Universidad han desarrollado modificaciones del

protocolo habitual de toma de muestras del epitelio respiratorio nasal de los pacientes con DCP desde el inicio de la pandemia de la COVID-19, para mitigar el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 a partir de muestras de cepillado nasal. Esto implica almacenar las suspensiones de células nasales en Medio 199 a 4°C durante un máximo de 48 h, mientras se espera el resultado de una prueba de PCR de SARS-CoV-2⁽¹³⁵⁾.

5.9. PERSPECTIVA DE INVESTIGACIÓN EN LA DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

En la última década se han desarrollado múltiples organizaciones y/o registros de apoyo generales o específicos de la enfermedad para el beneficio de las personas con este trastorno y sus familias, tanto a nivel nacional como internacional, principalmente a nivel norteamericano y europeo, que permiten la colaboración y funcionamiento de centros especializados en DCP^(136,137).

El **Consortio de Desórdenes Genéticos del Aclaramiento Mucociliar** o **GDMCC** (*Genetic Diseases Of Mucociliary Clearance Consortium*), formado por varios países norteamericanos, con sede en Chapel Hill (Carolina del norte), estudia enfermedades raras de las vías respiratorias con alteración del aclaramiento mucociliar, siendo la DCP la enfermedad prototipo. El trabajo del consorcio ha favorecido ciertos progresos de impacto en la clínica, como el desarrollo del test de nNO y los test genéticos para el diagnóstico. Además, han desarrollado el primer cuestionario específico integral de calidad de vida de DCP (QOL-PCD), válido tanto para pacientes pediátricos como adultos, centrándose en la tos como el síntoma más problemático que experimentan con respecto a la calidad de vida^(10,138,139).

En colaboración con este consorcio trabaja la **Fundación DCP** (disponible en: www.pcdfoundation.org), una organización norteamericana y canadiense con sede en Minneapolis, sin ánimo de lucro desarrollada por pacientes y padres para fomentar la conciencia de enfermedad, la educación familiar y la investigación futura^(10,42,140). Además, debido a la ausencia de protocolos estandarizados para el manejo de la DCP, esta fundación establece declaraciones de consenso sobre el diagnóstico y el manejo de estos pacientes, con el objetivo de proporcionar una orientación específica a los clínicos que alivie parte de la inconsistencia en la atención⁽⁶²⁾. El trabajo de ambas organizaciones ha llevado al desarrollo de una **Red de Centros Especializados en DCP** que se encargan de reclutar pacientes, recopilar datos, proporcionar un diagnóstico fiable, y realizar estudios transversales y longitudinales sobre el manejo de la enfermedad.

Otras de las organizaciones internacionales implicadas en el estudio de la DCP son la **Asociación Americana Pulmonar** o *American Lung Association* (disponible en:

info@lung.org)⁽²²⁾ y la **Asociación Australia Discinesia Ciliar Primaria** o *PCD Australia Primary Ciliary Dyskinesia* (disponible en www.pcdaustralia.org.au/)⁽¹²⁷⁾.

En **Europa** se dispone de redes de centros expertos en DCP localizadas en Suiza, Irlanda, Alemania, Hungría, Italia y Francia, así como de una red de registro de pacientes⁽¹²⁷⁾. Las redes de centros especializados coordinan el funcionamiento de dichos centros, que se encuentran en proceso de expansión^(10,42). Actualmente se dispone de un total de 109 centros expertos en el manejo médico y el consejo genético de la DCP, distribuidos por distintos países de Norteamérica y de Europa. En **España**, estos centros están disponibles en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, en el Hospital Clínico Universitario de Valencia y en el Instituto de Genética Médica y Molecular de Madrid⁽¹⁴¹⁾.

En Alemania, con sede en la ciudad de Ettlingen, se encuentra la **Fundación Discinesia Ciliar Primaria y Síndrome de Kartagener** (disponible en www.kartagener-syndrom.org). En el Reino Unido destacan dos asociaciones; una de ellas con sede en la ciudad de Wavendon Gate, el **Grupo de Apoyo para Familiares con Discinesia Ciliar Primaria**, disponible en: www.pcdsupport.org.uk), y la otra, con sede en Londres, denominada **Alianza para las Ciliopatías** (disponible en www.ciliopathyalliance.org)⁽²²⁾.

Por último, en Italia existe la **Asociación Italiana de Discinesia Ciliar Primaria– Síndrome de Kartagener** (disponible en www.pcdkartagener.it/associazione/)⁽¹²⁷⁾.

A nivel internacional también se han desarrollado varios Proyectos de Investigación Multicéntrica sobre la enfermedad⁽¹⁴¹⁾, cuyos objetivos son mejorar la atención al paciente a través de la creación de protocolos de atención y de diagnóstico estandarizados, así como la realización de ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Entre estos proyectos destacan los **programas europeos SYSCILIA**^(43,141), para proporcionar un enfoque de la biología y la función de los cilios, y su alteración en la enfermedad genética humana, y **BESTCILIA**, con el objetivo de proporcionar el mejor estudio experimental sobre el screening y el tratamiento de la DCP, y de ampliar la accesibilidad a los servicios de diagnóstico⁽⁸⁾. El consorcio norteamericano GDMCC, debido a su implicación en el programa europeo BESTCILIA, permite que el QOL-PCD pueda ser utilizado como medida de resultado de calidad de vida en los ensayos clínicos terapéuticos que se realicen sobre la DCP en Norteamérica y Europa^(10,42).

En resumen, han sucedido avances sorprendentes en la investigación de la DCP en los últimos 15 años, lo que se está traduciendo rápidamente en una mayor disponibilidad y eficacia en la atención clínica^(5,43,62).

6. CONCLUSIONES

Una vez realizada la revisión de la literatura sobre la DCP, y teniendo en cuenta la información recogida, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

1. La DCP es una enfermedad que, aunque se diagnostica con poca frecuencia, afecta a individuos de todas las edades y es responsable de diferentes cuadros clínicos relacionados con anomalías en los cilios, siendo un proceso patológico a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de trastornos respiratorios, de la fertilidad y de la localización anómala de los órganos en el cuerpo, entre otros.

2. La DCP es una enfermedad genéticamente heterogénea en la que están implicadas múltiples mutaciones en los 45 genes conocidos hasta hoy. Aproximadamente en un 70% de los pacientes con fenotipo clínico de DCP puede confirmarse la mutación genética subyacente, y se han establecido una serie de correlaciones genotipo-fenotipo.

3. Su carácter genético y hereditario determina la importancia de su detección temprana con el fin de aplicar una terapia adecuada y realizar una valoración de la familia que puede resultar en la detección de nuevos enfermos o de portadores asintomáticos responsables de la transmisión de la anomalía genética a su descendencia.

4. Los métodos de diagnóstico de la DCP descritos en la actualidad son el estudio de la ultraestructura ciliar mediante microscopía electrónica de transmisión, tomografía por microscopía electrónica o microscopía de inmunofluorescencia; la cuantificación del óxido nítrico exhalado nasal; la medida del aclaramiento mucociliar y el estudio de la batida ciliar por videomicroscopía de alta velocidad. Ninguna de estas pruebas se considera “estándar de oro”, por lo que se debe realizar una combinación de las mismas para llegar al diagnóstico definitivo cuando la historia clínica es compatible y se han excluido enfermedades crónicas con características similares.

5. El tratamiento actual de la DCP se extrapola de las pautas recomendadas para la fibrosis quística y se basa en tres pilares de tratamiento, que son: fisioterapia respiratoria, realización de ejercicio físico y antibioticoterapia agresiva. Debido a la ausencia de terapias curativas, se está investigando la aplicación de terapia génica en tejidos concretos, pero todavía no se ha estudiado en tejidos múltiples, por lo que se considera un campo en desarrollo.

6. En los estudios realizados sobre el efecto de la COVID-19 en pacientes afectados con la DCP, se ha comprobado que la tasa de incidencia de infección por el Sars-CoV-2 era baja, y la gravedad del cuadro clínico era principalmente leve. Sin embargo, los estudios en curso revelarán en un futuro la repercusión real de esta infección vírica en enfermos con anomalías en los cilios.

7. En la última década, se ha avanzado mucho en la comprensión de la DCP debido al impulso en la investigación por consorcios y redes nacionales e internacionales. Gracias al trabajo del consorcio GDMCC, la Fundación DCP, los programas europeos BESTCILIA y SYSCILIA, y la formación de una Red en expansión de Centros Especializados en DCP europeos y norteamericanos, se espera que todos los pacientes tengan acceso a dichos centros y que las demoras en el diagnóstico disminuyan, al tiempo que incrementa el conocimiento sobre la enfermedad y se mejore el manejo de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ross MH, Pawlina W. El tejido epitelial. En: Negrete J, editor. *Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular*. 6.a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2012. p. 105-158.
2. Requena Fernández M. Conocimiento del déficit Alfa1-antitripsina y de la discinesia ciliar primaria por estudiantes de medicina y profesionales sanitarios [Tesis doctoral]. Facultad de Medicina y Odontología. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Valencia; 2015.
3. Escribano A, Armengot M. Discinesia ciliar primaria. *An Pediatr Contin*. 2013;11(1):38-45.
4. Mejía DA, González M. Bases genéticas y alteraciones en el desarrollo embriológico en la discinesia ciliar primaria. *Ciencias Forenses y de la Salud*. 2012;8:55-64.
5. Popatia R, Haver K, Casey A. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on New Diagnostic Modalities and Review of the Literature. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(2):51-9.
6. Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(5):569-76.
7. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, Lee HS, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1305-13.
8. Lucas JS, Paff T, Goggin P, Haarman E. Diagnostic Methods in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:8–17.
9. Milla CE. The evolving spectrum of ciliopathies and respiratory disease. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(3):339–47.
10. Daniels MLA, Ghosh S, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. *Curr Pulmonol Rep*. 2016;5(4):191–8.

11. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:379-406.
12. Mitchison HM, Valente EM. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol.* 2017;241(2):294–309.
13. Kierszenbaum AL, Tres LL. Epitelio. En: Fernández MJ, editor. *Histología y biología celular. Introducción a la anatomía patológica.* 3.a ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 1-58.
14. Brown JM, Witman GB. Cilia and Diseases. *Bioscience.* 2014;64(12):1126–37.
15. Machogu E, Gaston B. Respiratory Distress in the Newborn with Primary Ciliary Dyskinesia. *Children (Basel).* 2021;8(2):153.
16. Harrison MJ, Shapiro AJ, Kennedy MP. Congenital Heart Disease and Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev.* 2016;18:25-32.
17. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(6):663-82.
18. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. *F1000Prime Rep.* 2015;7:36.
19. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(1):57-62.
20. Fitzgerald DA, Shapiro AJ. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children. *Paediatr Respir Rev.* 2016;18:3-7.
21. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff).* 2017;13(3):166-178.
22. Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2007 [acceso 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1122/>
23. Pifferi M, Di Cicco M, Piras M, Cangioti AM, Saggese G. Up to date on primary ciliary dyskinesia in children. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 3:S45-8.

24. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):913-22.
25. Rimmer J. Congenital problems of mucociliary clearance: primary ciliary dyskinesia. *Rhinology*. 2012;50(4):353-9.
26. Wijers CD, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis*. 2017;14(4):392-406.
27. Flight WG, Jones AM. Cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and non-cystic fibrosis bronchiectasis: update 2008-11. *Thorax*. 2012;67(7):645-9.
28. Contarini M, Shoemark A, Rademacher J, Finch S, Gramegna A, Gaffuri M, et al. Why, when and how to investigate primary ciliary dyskinesia in adult patients with bronchiectasis. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13(Suppl 1):26.
29. Immotile cilia syndrome. Radiopaedia [Internet]. 2010 [acceso 15 junio 2021]. Disponible en:<https://radiopaedia.org/cases/immotile-cilia-syndrome?lang=us>.
30. Kartagener syndrome. Radiopaedia [Internet]. 2020 [acceso 15 junio 2021]. Disponible en:<https://radiopaedia.org/cases/kartagener-syndrome-25>.
31. Morgan LC, Birman CS. The impact of Primary Ciliary Dyskinesia on the upper respiratory tract. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:33-8.
32. Dunsky K, Menezes M, Ferkol TW. Advances in the Diagnosis and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: A Review [publicación electrónica anterior a la imprea, 17 de junio de 2021]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 [acceso 5 de mayo de 2021]. Disponible en:<https://doi.org/10.1001/jamaoto.2021.0934>.
33. Mata M, Milian L, Armengot M, Carda C. Gene mutations in primary ciliary dyskinesia related to otitis media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(3):420.
34. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, Lucas JS, Dell SD, Maurer E, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(4):1081-1095.
35. Pawlaczyk-Kamieńska T, Winiarska H, Kulczyk T, Cofa S. Dental Anomalies in Rare, Genetic Ciliopathic Disorder-A Case Report and Review of Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(12):4337.

36. Cockx M, Gouwy M, Van Damme J, Struyf S. Chemoattractants and cytokines in primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis: key players in chronic respiratory diseases. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(4):312-323.
37. Lucas JS, Alanin MC, Collins S, Harris A, Johansen HK, Nielsen KG, et al. Clinical care of children with primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(10):779-790.
38. Stern BM, Sharma G. Ciliary Dysfunction [Internet]. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [acceso 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448201/>
39. Bush A, Floto R. Pathophysiology, causes and genetics of paediatric and adult bronchiectasis. *Respirology.* 2019;24(11):1053-62.
40. Hogg C, Bush A. CON: Primary Ciliary Dyskinesia diagnosis: Genes are all you need! *Paediatr Respir Rev.* 2021;37:34-36.
41. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel 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.
42. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia.* 2015;4(1):2.
43. Dehlink E, Hogg C, Carr SB, Bush A. Clinical phenotype and current diagnostic criteria for primary ciliary dyskinesia. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(11):1163-75.
44. 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.
45. Collins SA, Walker WT, Lucas JS. Genetic Testing in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia: State-of-the-Art and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2014;3(2):491-503.
46. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12.
47. Dalrymple RA, Kenia P. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a guideline review. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2019;104(5):265-269.
48. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official

American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-e39.

49. Boon M, Jorissen M, Proesmans M, De Boeck K. Primary ciliary dyskinesia, an orphan disease. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):151-62.

50. Kuehni CE, Lucas JS. Toward an Earlier Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Which Patients Should Undergo Detailed Diagnostic Testing? *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1239-43.

51. Adil EA, Kawai K, Dombrowski N, Irace AL, Cunningham MJ. Nasal versus tracheobronchial biopsies to diagnose primary ciliary dyskinesia: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2017;127(1):6-13.

52. Kouis P, Yiallourous PK, Middleton N, Evans JS, Kyriacou K, Papatheodorou SI. Prevalence of primary ciliary dyskinesia in consecutive referrals of suspect cases and the transmission electron microscopy detection rate: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res.* 2017;81(3):398-405.

53. Mitchison HM, Shoemark A. Motile cilia defects in diseases other than primary ciliary dyskinesia: The contemporary diagnostic and research role for transmission electron microscopy. *Ultrastructural Pathology.* 2017;41(6):415-27.

54. Olm MA, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol.* 2015;41(3):251-63.

55. Inaba A, Furuhashi M, Morimoto K, Rahman M, Takahashi O, Hijikata M, et al. Primary ciliary dyskinesia in Japan: systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):135.

56. Lobo LJ, Zariwala MA, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. *QJM.* 2014;107(9):691-9.

57. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2014;99(9):850-6.

58. Sha YW, Ding L, Li P. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl.* 2014;16(1):101-6.

59. Dixon M, Shoemark A. Secondary defects detected by transmission electron microscopy in primary ciliary dyskinesia diagnostics. *Ultrastructural Pathology.* 2017;41(6):390-8.

60. Armengot Carceller M, Mata Roig M, Milara Payá X, Cortijo Gimeno J. Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. Acta Otorrinolaringol Esp. 2010;61(2):149-59.
61. Shoemark A. Applications of emerging transmission electron microscopy technology in PCD research and diagnosis. Ultrastruct Pathol. 2017;41(6):408-414.
62. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. Clin Chest Med. 2016;37(3):449-61.
63. Shoemark A, Dixon M, Corrin B, Dewar A. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. J Clin Pathol. 2012;65(3):267-71.
64. Werner C, Kouis P. Should transmission electron microscopy and ultrastructural cilia evaluation remain part of the diagnostic work-up for primary ciliary dyskinesia? Ultrastruct Pathol. 2017;41(6):386-389.
65. Shoemark A, Hogg C. Electron tomography of respiratory cilia. Thorax. 2013;68(2):190-1.
66. Shapiro AJ, Leigh MW. Value of transmission electron microscopy for primary ciliary dyskinesia diagnosis in the era of molecular medicine: Genetic defects with normal and non-diagnostic ciliary ultrastructure. Ultrastruct Pathol. 2017;41(6):373-385.
67. Bhatt R, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: a major player in a bigger game. Breathe (Sheff). 2020;16(2):200047.
68. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):77.
69. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017;10:67-74.
70. Frommer A, Hjejij R, Loges NT, Edelbusch C, Jahnke C, Raidt J, et al. Immunofluorescence Analysis and Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia with Radial Spoke Defects. Am J Respir Cell Mol Biol. 2015;53(4):563-73.
71. Shoemark A, Frost E, Dixon M, Ollosson S, Kilpin K, Patel M, et al. Accuracy of Immunofluorescence in the Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(1):94-101.
72. Magallón M, Carrión AE, Bañuls L, Pellicer D, Castillo S, Bondía S, et al. Oxidative Stress and Endoplasmic Reticulum Stress in Rare Respiratory Diseases. J Clin Med. 2021;10(6):1268.

73. Collins SA, Gove K, Walker W, Lucas JS. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1589-99.
74. Maniscalco M, Fuschillo S, Paris D, Cutignano A, Sanduzzi A, Motta A. Clinical metabolomics of exhaled breath condensate in chronic respiratory diseases. *Adv Clin Chem*. 2019;88:121-49.
75. Leigh MW, O'Callaghan C, Knowles MR. The challenges of diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(5):434-7.
76. Hosie P, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Morgan L. Primary ciliary dyskinesia: overlooked and undertreated in children. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(12):952-8.
77. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, Yilmaz O, Davis SD, Polineni D, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia. A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(7):1184-1196.
78. Chen W, Shao C, Song Y, Bai C. Primary ciliary dyskinesia complicated with diffuse panbronchiolitis: a case report and literature review. *Clin Respir J*. 2014;8(4):425-30.
79. Walker WT, Jackson CL, Lackie PM, Hogg C, Lucas JS. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2012;40(4):1024-32.
80. Ijaz F, Ikegami K. Live cell imaging of dynamic behaviors of motile cilia and primary cilium. *Microscopy (Oxf)*. 2019;68(2):99-110.
81. Peabody JE, Shei RJ, Bermingham BM, Phillips SE, Turner B, Rowe SM, et al. Seeing cilia: imaging modalities for ciliary motion and clinical connections. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314(6):L909-L921.
82. Raidt J, Wallmeier J, Hjeij R, Onnebrink JG, Pennekamp P, Loges NT, et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1579-88.
83. Moretti E, Sutera G, Collodel G. The importance of transmission electron microscopy analysis of spermatozoa: Diagnostic applications and basic research. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(3):171-83.
84. Frijia-Masson J, Bassinet L, Honoré I, Dufeu N, Housset B, Coste A, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2017;72(2):154-160.

85. Boaretto F, Snijders D, Salvoro C, Spalletta A, Mostacciolo ML, Collura M, et al. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia by a Targeted Next-Generation Sequencing Panel: Molecular and Clinical Findings in Italian Patients. *J Mol Diagn.* 2016;18(6):912-922.
86. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, Brody SL. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. *Paediatr Respir Rev.* 2016;18:18-24.
87. Sui W, Hou X, Che W, Ou M, Sun G, Huang S, et al. CCDC40 mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia: a case report and review of literature. *Clin Respir J.* 2016;10(5):614-21.
88. Lucas J, Davis S, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):202-16.
89. Zariwala MA, Omran H, Ferkol TW. The emerging genetics of primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(5):430-3.
90. Horani A, Ferkol TW. Advances in the Genetics of Primary Ciliary Dyskinesia: Clinical Implications. *Chest.* 2018;154(3):645-652.
91. GeneCards [internet]. Israel: Weizmann Institute of Science; 1996 [acceso 1 mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STK36>.
92. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, Lau L, Paton TA, Stockley T, et al. Whole-Exome Sequencing and Targeted Copy Number Analysis in Primary Ciliary Dyskinesia. *G3 (Bethesda).* 2015;5(8):1775-81.
93. Nogee LM, Ryan RM. Genetic Testing for Neonatal Respiratory Disease. *Children (Basel).* 2021;8(3):216.
94. Ambry Genetics. Primary Ciliary Dyskinesia Testing [internet]. California: Ambry Genetics; 1999 [citado 28 abr 2021]. Disponible en: <http://www.ambrygen.com/tests/primary-ciliary-dyskinesia-testing>.
95. Invitae. Primary Ciliary Dyskinesia Panel [internet]. California: Invitae Corporation; 2010 [citado 28 abr 2021]. Disponible en: <https://www.invitae.com/es/physician/tests/04101/>.
96. Djakow J, Kramná L, Dušátková L, Uhlík J, Pursiheimo JP, Svobodová T, et al. An effective combination of sanger and next generation sequencing in diagnostics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(5):498-509.
97. Yonker LM, Hawley MH, Moschovis PP, Lu M, Kinane TB. Recognizing genetic disease: A key aspect of pediatric pulmonary care. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(7):1794-1809.

98. Kurkowiak M, Ziętkiewicz E, Witt M. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. *J Med Genet.* 2015;52(1):1-9.
99. Guerri G, Maniscalchi T, Barati S, Dhuli K, Busetto GM, Del Giudice F, et al. Syndromic infertility. *Acta Biomed.* 2019;90(10-S):75-82.
100. Rumman N, Jackson C, Collins S, Goggin P, Coles J, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: potential options for resource-limited countries. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160058.
101. Horani A, Brody SL, Ferkol TW. Picking up speed: advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Res.* 2014;75(1-2):158-64.
102. Jónsson H, Sulem P, Kehr B, Kristmundsdottir S, Zink F, Hjartarson E, et al. Parental influence on human germline de novo mutations in 1,548 trios from Iceland. *Nature.* 2017;549(7673):519-522.
103. Rahbari R, Wuster A, Lindsay SJ, Hardwick RJ, Alexandrov LB, Turki SA, et al. Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nat Genet.* 2016;48(2):126-133.
104. Alanin MC. Bacteriology and treatment of infections in the upper and lower airways in patients with primary ciliary dyskinesia: addressing the paranasal sinuses. *Dan Med J.* 2017;64(5):B5361.
105. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(12):986-91.
106. Horani A, Ferkol TW. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr.* 2021;230:15-22.
107. Lucas JS, Chetcuti P, Copeland F, Hogg C, Kenny T, Moya E, et al. Overcoming challenges in the management of primary ciliary dyskinesia: the UK model. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):142-5.
108. Duong Phu M, Bross S, Burkhalter MD, Philipp M. Limitations and opportunities in the pharmacotherapy of ciliopathies. *Pharmacol Ther.* 2021;225:107841.
109. Honoré I, Burgel PR. Primary ciliary dyskinesia in adults. *Rev Mal Respir.* 2016;33(2):165-89.
110. Schofield LM, Duff A, Brennan C. Airway Clearance Techniques for Primary Ciliary Dyskinesia; is the Cystic Fibrosis literature portable? *Paediatr Respir Rev.* 2018;25:73-77.

111. Takeuchi K, Kitano M, Ishinaga H, Kobayashi M, Ogawa S, Nakatani K, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx*. 2016;43(3):229-36.
112. Polineni D, Davis SD, Dell SD. Treatment recommendations in Primary Ciliary Dyskinesia. *Paediatr Respir Rev*. 2016;18:39-45.
113. Deniz M, Ramaslı Gursoy T, Tapısız A, Tezer H, Aslan AT. Pulmonary Mycobacterium abscessus Infection in an 11-Year-Old Child, Successfully Treated with Inhaled/Parenteral Amikacin: A Case Report and Review of Literature. *J Trop Pediatr*. 2021;67(2):fmab031.
114. Kido T, Yatera K, Yamasaki K, Nagata S, Choujin Y, Yamaga C, et al. Two cases of primary ciliary dyskinesia with different responses to macrolide treatment. *Intern Med*. 2012;51(9):1093-8.
115. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(1):32-8.
116. Ji ZY, Sha YW, Ding L, Li P. Genetic factors contributing to human primary ciliary dyskinesia and male infertility. *Asian J Androl*. 2017;19(5):515-520.
117. Halbeisen FS, Jose A, de Jong C, Nyilas S, Latzin P, Kuehni CE, et al. Spirometric indices in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2019;5(2):00231-2018.
118. Majithia A, Fong J, Hariri M, Harcourt J. Hearing outcomes in children with primary ciliary dyskinesia--a longitudinal study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(8):1061-4.
119. Lai M, Pifferi M, Bush A, Piras M, Michelucci A, Di Cicco M, et al. Gene editing of DNAH11 restores normal cilia motility in primary ciliary dyskinesia. *J Med Genet*. 2016;53(4):242-9.
120. Bañuls L, Pellicer D, Castillo S, Navarro-García MM, Magallón M, González C, et al. Gene Therapy in Rare Respiratory Diseases: What Have We Learned So Far? *J Clin Med*. 2020;9(8):2577.
121. Mianné J, Ahmed E, Bourguignon C, Fieldes M, Vachier I, Bourdin A, et al. Induced Pluripotent Stem Cells for Primary Ciliary Dyskinesia Modeling and Personalized Medicine. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;59(6):672-683.
122. Griesenbach U, Alton EW. Expert opinion in biological therapy: update on developments in lung gene transfer. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(3):345-60.
123. McIntyre JC, Williams CL, Martens JR. Smelling the roses and seeing the light: gene therapy for ciliopathies. *Trends Biotechnol*. 2013;31(6):355-63.

124. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr.* 2017;5:135.
125. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825.
126. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163.
127. Pedersen ESL, Collaud ENR, Mozun R, Ardura-Garcia C, Lam YT, Harris A, et al. COVID-PCD: a participatory research study on the impact of COVID-19 in people with primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00843-2020.
128. Sismanlar Eyuboglu T, Aslan AT, Ramaslı GURSOY T, Asfuroglu P, Soysal AS, Yapar D, et al. Sleep disturbances in children with cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and typically developing children during COVID-19 pandemic [publicación electrónica anterior a la imprea, 18 de mayo de 2021]. *J Paediatr Child Health.* 2021 [acceso 5 mayo de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jpc.15553>.
129. Ademhan Tural D, Emiralioglu N, Tural Hesapcioglu S, Karahan S, Ozsezen B, Sunman B, et al. Psychiatric and general health effects of COVID-19 pandemic on children with chronic lung disease and parents' coping styles. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(12):3579-3586.
130. Riccio MP, Borrelli M, Fioretti MT, Del Bene M, Bravaccio C, Poeta M, et al. Is Quarantine for COVID-19 Pandemic Associated with Psychological Burden in Primary Ciliary Dyskinesia? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):8099.
131. Pedersen ESL, Goutaki M, Harris AL, Dixon L, Manion M, Rindlisbacher B, et al. SARS-CoV-2 infections in people with PCD: neither frequent, nor particularly severe. *Eur Respir J.* 2021;2004548.
132. National Institutes of Health [internet]. United States: Rare Diseases Clinical Research Network; 2020 [acceso 5 de mayo de 2021]. Disponible en: www.rarediseasesnetwork.org/covidsurvey.
133. Cosgriff R, Ahern S, Bell SC, Brownlee K, Burgel PR, Byrnes C, et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):355-358.
134. Southampton University [internet]. Southampton: University Hospital Southampton NHS Foundation Trust; 2013 [acceso 28 de abril de 2021]. Disponible

en: <https://www.uhs.nhs.uk/ClinicalResearchinSouthampton/Public-and-patients/Featured-research-studies/Featured-research-ImmunoCOVID19-study.aspx>.

135. Coles JL, Thompson J, Horton KL, Hirst RA, Griffin P, Williams GM, et al. A Revised Protocol for Culture of Airway Epithelial Cells as a Diagnostic Tool for Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med*. 2020;9(11):3753.
136. Daniels ML, Noone PG. Genetics, diagnosis, and future treatment strategies for primary ciliary dyskinesia. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(1):31-44.
137. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170023.
138. Hammoudeh S, Gadelhak W, Janahi IA. Primary ciliary dyskinesia among Arabs: Where do we go from here? *Paediatr Respir Rev*. 2019;29:19-22.
139. Behan L, Rubbo B, Lucas JS, Dunn Galvin A. The patient's experience of primary ciliary dyskinesia: a systematic review. *Qual Life Res*. 2017;26(9):2265-2285.
140. Lobo J, Zariwala MA, Noone PG. Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(2):169-79.
141. Orpha.net [internet]. París: Orphanet; 2000 [acceso 28 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?Ing=ES>.