



Manejo Actual del Paciente Afectado de Discinesia Ciliar Primaria

Current Management of the Patient Affected by Primary Ciliary Dyskinesia

Manejo Atual do Paciente Afetado por Discinesia Ciliar Primária

Adrianna Ismaray Lastre Olivera^I
adrianna.lastre@uleam.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-9410-1918>

Mélida Esperanza Intriago Intriago^{II}
melida.intriago@uleam.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4220-340X>

Ginger Monserrate España Murillo^{III}
Ginger.espana@uleam.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3492-3984>

Correspondencia: adriannalastre@uleam.edu.ec

Ciencias Técnicas y Aplicadas
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de junio de 2022 * **Aceptado:** 12 de julio de 2022 * **Publicado:** 05 de agosto de 2022

- I. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta, Ecuador.
- II. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta, Ecuador.
- III. Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí, Manta, Ecuador.

Resumen

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad rara y que requiere un alto grado de sospecha, ya que en algunos casos puede ser confundida con infecciones comunes recurrentes y es muy heterogénea tanto a nivel fenotípico como genotípico. Este estudio tuvo como objetivo: proporcionar una actualización sobre el manejo actual del paciente afectado de discinesia ciliar primaria (DCP). Metodología: La investigación se realizó bajo la perspectiva de una investigación documental bibliográfica. La información se recopiló vía online en fuentes especializadas como Elsevier, Scielo, Dialnet, Pubmed, entre otras. Resultados: tiene una incidencia estimada de 1/15.000 - 1/30.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté subestimada. La prevalencia es difícil de determinar. Conclusiones: No existe ningún método diagnóstico que pueda ser considerado gold standard de forma aislada. Gracias a los avances realizados en los últimos años, cada vez se dispone de más herramientas tanto scores clínicos como aquellas que estudian la motilidad, ultraestructura ciliar y el estudio genético que hacen más efectivo el diagnóstico. En general la DCP tiene un mejor pronóstico que la fibrosis quística (FQ).

Palabras Clave: discinesia ciliar primaria; pronóstico; manejo actual del paciente.

Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare disease that requires a high degree of suspicion, since in some cases it can be confused with common recurrent infections and is highly heterogeneous both at the phenotypic and genotypic levels. The objective of this study was to provide an update on the current management of patients affected by primary ciliary dyskinesia (PCD). Methodology: The research was carried out from the perspective of a bibliographical documentary research. The information was collected online from specialized sources such as Elsevier, Scielo, Dialnet, Pubmed, among others. Results: It has an estimated incidence of 1/15,000 - 1/30,000 live births, although it is probably underestimated. The prevalence is difficult to determine. Conclusions: There is no diagnostic method that can be considered gold standard in isolation. Thanks to the advances made in recent years, more and more tools are available, both clinical scores and those that study motility, ciliary ultrastructure and genetic study that make diagnosis more effective. In general, PCD has a better prognosis than cystic fibrosis (CF).

Keywords: primary ciliary dyskinesia; forecast; current patient management.

Resumo

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença rara que requer alto grau de suspeição, pois em alguns casos pode ser confundida com infecções recorrentes comuns e é altamente heterogênea tanto em nível fenotípico quanto genotípico. O objetivo deste estudo foi fornecer uma atualização sobre o manejo atual de pacientes acometidos por discinesia ciliar primária (DCP) Metodologia: A pesquisa foi realizada na perspectiva de uma pesquisa bibliográfica documental. As informações foram coletadas online de fontes especializadas como Elsevier, Scielo, Dialnet, Pubmed, entre outras. Resultados: Tem uma incidência estimada de 1/15.000 - 1/30.000 nascidos vivos, embora provavelmente subestimada. A prevalência é difícil de determinar. Conclusões: Não há método diagnóstico que possa ser considerado padrão ouro isoladamente. Graças aos avanços obtidos nos últimos anos, cada vez mais ferramentas estão disponíveis, tanto escores clínicos quanto aqueles que estudam motilidade, ultraestrutura ciliar e estudo genético que tornam o diagnóstico mais eficaz. Em geral, a DCP tem um prognóstico melhor do que a fibrose cística (FC).

Palavras-chave: discinesia ciliar primaria; pronóstico; manejo actual del paciente.

Introducción

La discinesia ciliar primaria (DCP), es una afección genética poco común, por tanto identificar a pacientes con esta enfermedad de manera correcta es muy importante para por un lado minimizar los riesgos de morbilidad y por el otro suministrar el tratamiento de manera efectiva. La Discinesia ciliar primaria (DCP) se define como una enfermedad hereditaria autosómica recesiva caracterizada por presentar anomalías tanto en la estructura como en la función ciliar (Knowles, Daniels, Davis, Zariwala, & Leigh, 2013). La DCP, se engloba dentro de los trastornos de la motilidad ciliar, y es causa de otitis de repetición, sinusitis y tos crónica productiva de inicio precoz tras el nacimiento y que puede progresar a fallo respiratorio en la edad adulta (Shapiro et al, 2016).

La discinesia ciliar primaria (DCP), es una enfermedad genéticamente heterogénea, ya que puede estar causada por mutaciones en diferentes genes. Se han descrito más de 30 genes implicados, siendo el DNAH5 y DNAI1 los más ampliamente estudiados con herencia autosómica recesiva (Werner, Große Onnebrink, & Omran, 2015). En atención a esto (Knowles & Zariwala, 2019) han señalado que se han encontrado mutaciones causales en alrededor de 46 genes diferentes en el genoma completo. Algunos de éstos incluyen DNAH5, CCDC39, DNAI1, CCDC40, DNAH11,

ZMYND10, CCDC103, CCDC151 y ARMC4. Sin embargo, un tercio de los pacientes diagnosticados no presenta mutaciones en estos genes.

El síndrome de inmotilidad ciliar incluye diversas anomalías ciliares: aplasia, inmovilidad y discinesia ciliar, y es la forma de expresión más común de un conjunto de enfermedades conocidas como ciliopatías, a las que muchas veces está asociada (Escribano & Armengot, 2013). Los cilios son organelos celulares muy ubicuas, presentes en algún momento del desarrollo en casi todas las células. Los cilios pueden clasificarse en 2 grandes tipos: móviles e inmóviles; estos últimos conocidos también como primarios o sensoriales (Escribano & Armengot, 2013). Los cilios intervienen en el desarrollo embrionario, en la polaridad de muchas células, en el mantenimiento de la homeostasis, en funciones sensoriales (oído, vista, olfato) y transportadoras, y en la división celular. Esta amplia capacidad funcional implica una gran complejidad morfológica y genética (Escribano & Armengot, 2013). El proceso de la ciliogénesis tiene implicaciones no solo en la morfogénesis ciliar, sino en procesos patológicos directamente relacionados con ellos (Escribano & Armengot, 2013).

La DCP, Tiene una incidencia estimada de 1/15.000 - 1/30.000 nacidos vivos, aunque probablemente esté subestimada. La prevalencia es difícil de determinar (Knowles & Zariwala, 2019). Los individuos afectados desarrollan signos de DCP al nacer o en los primeros meses de vida. Sin embargo, debido a los desafíos diagnósticos, algunos casos de DCP no son diagnosticados hasta la edad adulta (Knowles & Zariwala, 2019). La gran mayoría de varones con DCP son infértiles debido a la dismotilidad de los espermatozoides, aunque algunos presentan motilidad espermática normal. Además, se ha descrito una reducción de la fertilidad o un historial de embarazos ectópicos en mujeres afectadas. Un 40-50% de los individuos afectados presenta situs inversus totalis, una inversión de la imagen especular de todos los órganos viscerales, que se conoce como síndrome de Kartagener (Knowles & Zariwala, 2019).

En la actualidad no existe ningún método que, de forma aislada, pueda ser considerado gold standard para el diagnóstico de la DCP (Penín et al, 2018). El diagnóstico suele ser tardío, lo que se traduce en una mayor morbilidad y peor pronóstico. El reconocimiento precoz y el inicio de un tratamiento otorrinolaringológico y pulmonar adecuado, pueden reducir y retrasar las potenciales secuelas (Escribano & Armengot, 2013). Las personas afectadas de DCP pueden tener una vida normal. Aunque la infección y la inflamación bronquial son constantes y el daño pulmonar (bronquiectasias) está presente en la mayor parte de los adultos afectados, el grado de declinación

de la función pulmonar es mucho más lento que en la fibrosis quística (Escribano & Armengot, 2013).

En un documento de reciente data del consenso europeo sobre el diagnóstico de la DCP se detallan las distintas técnicas disponibles (Lucas et al, 2017), muchas de ellas son costosas, difíciles de realizar y no están disponibles en todos los centros (Penín et al, 2018). Los métodos incluyen pruebas de genética molecular que identifican variantes patogénicas bialélicas (o hemicigólicas en varones para genes ligados al cromosoma X, o monoalélicas para rasgos autosómicos dominantes) en uno de los genes causantes, así como microscopía electrónica de transmisión que identifica defectos específicos de la ultraestructura ciliar en biopsias (Knowles & Zariwala, 2019). Otras pruebas complementarias incluyen la medición de óxido nítrico nasal en las vías respiratorias superiores (en pacientes a partir de los 5 años de edad) que tiende a ser baja en la DCP, después de haber descartado la fibrosis quística; videomicroscopía de alta velocidad para evaluar la forma de onda de los cilios y la frecuencia de batido; tinción inmunofluorescente para estudiar la estructura ciliar; y análisis de aclaramiento mucociliar para valorar el grado de afectación (Knowles & Zariwala, 2019).

En cuanto al tratamiento, el manejo de la DCP no se apoya en evidencias científicas al carecer de estudios apropiados. La mayor parte de las recomendaciones terapéuticas extrapolan las pautas de tratamiento de la fibrosis quística (Sagel et al, 2011). En la actualidad no existe ningún tratamiento etiológico para la DCP. Las medidas terapéuticas están encaminadas a prevenir la aparición de las exacerbaciones respiratorias y enlentecer la progresión de la enfermedad (Lobo, Zariwala, & Noone, 2015).

En atención a lo anterior, el propósito de esta revisión es proporcionar una actualización sobre el manejo actual del paciente afectado de discinesia ciliar primaria (DCP) en el interés de observar la progresión de las técnicas terapéuticas de la enfermedad y lograr así mejorar la atención de las personas afectadas.

Desarrollo

En la actualidad según (Mirra, Werner, & Santamaria, 2017), las medidas terapéuticas están encaminadas a prevenir la aparición de las exacerbaciones respiratorias y enlentecer la progresión de la enfermedad. Los sorprendentes avances recientes en la genética de la DCP diseñaron un enfoque novedoso llamado "edición de genes" para restaurar la función de los genes y normalizar

la motilidad ciliar, abriendo nuevas vías para el tratamiento de la DCP (Mirra, Werner, & Santamaria, 2017).

Una vez sospechado el cuadro, será necesario combinar los resultados de distintas pruebas (óxido nítrico nasal –ONn–, estudio de la estructura ciliar por microscopía electrónica –ME– y del movimiento de los cilios por videomicroscopía de alta velocidad –VMAV–, técnicas de inmunofluorescencia y estudios genéticos) (Penín et al, 2018). En general, para la aplicación de las medidas terapéuticas para la DCP, es recomendable ser flexible y probar nuevos tratamientos que potencialmente puedan ser beneficiosos en pacientes que no vayan bien, así como suspender las terapias que no demuestren efectividad en el paciente (Lobo, Zariwala, & Noone, 2015).

El tratamiento que sería realmente eficaz para la DCP sería el que conseguiría superar el defecto de disfunción ciliar e incrementar así el aclaramiento mucociliar (Romero, Rovira, & Caballero, 2017). No existen estudios aleatorizados sobre el tratamiento en la DCP, por lo que todas las recomendaciones terapéuticas están basadas o extrapoladas de las guías de fibrosis quística (FQ) y de bronquiectasias de otra etiología (Romero, Rovira, & Caballero, 2017). En esto coinciden (Mirra, Werner, & Santamaria, 2017) cuando indican que no existen grandes series ni ensayos clínicos específicos de esta enfermedad, por lo que la mayoría de las recomendaciones tienen un bajo nivel de evidencia y se extrapolan de las guías de práctica clínica para FQ, a pesar de que las dos enfermedades tienen una fisiopatología diferentes.

A continuación, se presentan algunas de las recomendaciones de los distintos tratamientos en la discinesia ciliar primaria (Romero, Rovira, & Caballero, 2017).

Tratamiento	Recomendado de manera rutinaria	Recomendado de forma individualizada	No recomendado de manera habitual
ACLARAMIENTO MUCOCILIAR			
Fisioterapia	X		
Ejercicio	X		
SSH 3-7%		X	
Manitol		X	

rhDNasa			X
N-acetilcisteína			X
ANTIBIOTICOS			
En exacerbaciones	X		
Inhalado		X	
Profiláctico en tandas		X	
OTROS TRATAMIENTOS			
Azitromicina		X	
β2-agonistas		X	
Corticoides		X	
Vacuna antineumocócica y antigripal	X		
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO			
Resección quirúrgica			X
Trasplante pulmonar			X
TRATAMIENTO ORL			
Antibióticos en exacerbaciones	X		
DTT		X	
Lavados nasales diarios	X		
Cirugía sinusal		X	
DTT: drenajes transtimpánicos; ORL: otorrinolaringológico; rhDNasa: deoxiribonucleasa recombinada humana; SSH 3-7%: suero salino hipertónico al 3-7%.			

Fuente: (Romero, Rovira, & Caballero, 2017).

Conclusiones

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad rara y que requiere un alto grado de sospecha, ya que en algunos casos puede ser confundida con infecciones comunes recurrentes y es muy heterogénea tanto a nivel fenotípico como genotípico. Además, no existe ningún método diagnóstico que pueda ser considerado gold standard de forma aislada. Gracias a los avances realizados en los últimos años, cada vez se dispone de más herramientas tanto scores clínicos como aquellas que estudian la motilidad, ultraestructura ciliar y el estudio genético que hacen más efectivo el diagnóstico. En general la DCP tiene un mejor pronóstico que la fibrosis quística (FQ). Aunque se ha considerado que una vez diagnosticada e instaurado el tratamiento (restableciendo el aclaramiento mucociliar y controlando las infecciones) se detiene la progresión de la enfermedad pulmonar y no existe una disminución de la esperanza de vida, la realidad es que algunos pacientes presentan una enfermedad progresiva. Por último, al pasar el tiempo, la inflamación e infección crónica daña permanentemente las vías aéreas; causando estreches irreversible y cicatrices llamadas bronquiectasias (las cuales requieren de una tomografía computarizada o “CT scan” de los pulmones para ser vistas). Ya en la adultez casi todas las personas con DCP desarrollan bronquiectasias. A medida que las bronquiectasias progresan, las infecciones empeoran y algunas veces dan paso a fallo respiratorio.

Referencias

1. Escribano, A., & Armengot, M. (2013). Discinesia ciliar primaria . *Anales de Pediatría Continuada*. Vol 11. Núm. 1. DOI: 10.1016/S1696-2818(13)70116-1. <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-discinesia-ciliar-primaria-S1696281813701161>, pp.38-45 .
2. Knowles, M., Daniels, L., Davis, S., Zariwala, M., & Leigh, M. (2013). Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med*;188(8). doi: 10.1164/rccm.201301-0059CI. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796196/>, pp.913–922.
3. Knowles, M; Zariwala, M. (2019). Discinesia ciliar primaria. *ORPHA*:244. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=244.

4. Lobo, J., Zariwala, M., & Noone, P. (2015). Primary ciliary dyskinesia. *Semin Respir Crit Care Med*; 36. doi: 10.1055/s-0035-1546748. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826585/>, pp.169-179.
5. Lucas, J., Barbato, A., Collins, S., Goutaki, M., Behan, L., Caudri, D., y otros. (2017). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*; 49. pii: 1601090.
6. Mirra, V., Werner, C., & Santamaria, F. (2017). Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr*. 9;5:135.doi: 10.3389/fped.2017.00135. eCollection 2017.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649564/>.
7. Penín, M., López Neyra, A., Albi, S., & Alonso, E. (2018). Actualización en discinesia ciliar primaria: manejo actual y perspectivas de futuro. *Rev Patol Respir*; 21(1).https://www.revistadepatologiarespiratoria.org/descargas/pr_21-1_17-24.pdf , pp.17-24.
8. Romero, M., Rovira, S., & Caballero, M. (2017). Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. *Protoc diagn ter pediatr*;1, pp.423-437.
9. Sagel, S., Davis, P., Campisi, S., & Dell, S. (2011). Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc*; 8 , pp. 438-443.
10. Shapiro, A., Zariwala, M., Ferkol, T., Davis, S., Sagel, S., Dell, S., y otros. (2016). Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based. *Pediatr Pulmonol*; 51 , pp.115-132.
11. Werner, C., Große Onnebrink, J., & Omran, H. (2015). Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia*;4(1):2.doi: 10.1186/s13630-014-0011-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25610612/>.