



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Discinesia ciliar primaria
en pediatría

Primary ciliary dyskinesia
in pediatrics

Autora

Carmen Pola Laplaza

Directora

Dra. María Pilar Samper Villagrasa

Facultad de Medicina
Universidad de Zaragoza

Curso 2023-2024

INDICE

1.	Resumen.....	4
2.	Abstract	4
3.	Introducción	5
4.	Justificación	5
5.	Objetivos	6
6.	Material y metodos	6
7.	Resultados	7
7.1.	Cilios: estructura y función	7
7.2.	Etiopatogenia	9
7.3.	Clínica	11
7.3.1.	Tracto respiratorio inferior.....	11
7.3.2.	Tracto respiratorio superior	13
7.3.3.	Infertilidad	13
7.3.4.	Defectos de lateralidad	13
7.3.5.	Otra clínica asociada.....	15
7.3.6.	Superposición con otras enfermedades.....	15
7.3.7.	Correlación genotipo-fenotipo	15
7.4.	Diagnostico.....	16
7.4.1.	Medición de óxido nítrico nasal	17
7.4.2.	Análisis de microscopía de video de alta velocidad	18
7.4.3.	Microscopía electrónica de transmisión	19
7.4.4.	Inmunofluorescencia.....	19
7.4.5.	Pruebas genéticas.....	20
7.4.6.	Algoritmo diagnóstico sociedad respiratoria europea y sociedad torácica americana	20
7.4.7.	Diagnóstico prenatal	21
7.5.	Diagnóstico diferencial.....	22
7.6.	Tratamiento	23
7.6.1.	Patología pulmonar	23
6.1.2.	Patología nasosinusal	24
6.1.3.	Patología otológica	25
6.1.5.	Terapia génica	25
6.1.6.	Nuevas terapias	25
7.7.	Pronóstico y seguimiento.....	26

8.	Caso clínico.....	26
9.	Discusión	28
10.	Conclusiones	31
11.	Limitaciones y sugerencias para estudios futuros	32
12.	Bibliografía	32
13.	Agradecimientos	38
14.	Anexos.....	38

ABREVIATURAS

- **ATB:** antibióticos
- **ATPasa:** ATP sintasa
- **ATS:** Sociedad Torácica Americana
- **AD:** autosómica dominante
- **AR:** autosómica recesiva
- **PC:** par central
- **CEICA:** Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón
- **CSI:** corticoesteroides inhalados
- **DCP:** discinesia ciliar primaria
- **DMT:** desorganización microtubular
- **DPP-1:** dipeptidil peptidasa 1
- **DRN:** distrés respiratorio neonatal
- **ECC:** enfermedades cardíacas congénitas
- **EG:** edad gestacional
- **EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico
- **ENaC:** inhibidor del canal epitelial de sodio
- **EPI:** enfermedad pulmonar intersticial
- **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico
- **ERS:** Sociedad Respiratoria Europea
- **FEV1:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo
- **FQ:** fibrosis quística
- **FVC:** capacidad vital forzada
- **HS:** solución salina hipertónica
- **HSVM:** microscopía de video de alta velocidad
- **HSVMA:** análisis con microscopía de video de alta velocidad
- **IDA:** brazo interno de dineína
- **IF:** inmunofluorescencia
- **NAC:** N-acetilcisteína
- **N-DRC:** complejo regulador nexina-dineína
- **nNO:** óxido nítrico nasal
- **NO:** óxido nítrico
- **ODA:** brazo externo de dineína
- **PDE:** inhibidores de la fosfodiesterasa
- **PDGFR:** receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- **PET:** tubos de equilibrio de presión
- **rhDNasa:** dornasa alfa humana recombinante
- **SA:** situs ambiguus
- **SIT:** situs inversus totalis
- **TC:** tomografía computarizada
- **TEM:** microscopía electrónica de transmisión

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en los cilios. Afecta a 1 de cada 10.000 individuos. Está infradiagnosticada y carece de un tratamiento curativo, lo cual resalta la importancia de continuar con su investigación.

OBJETIVO: Realizar una revisión actualizada de la DCP, abordando las novedades en genética y las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PubMed. Además, se han revisado los principales tratados de pediatría, las guías clínicas de las asociaciones científicas y otras referencias relevantes, obteniendo un total de 84 publicaciones.

RESULTADOS: La DCP se hereda principalmente de forma autosómica recesiva (AR), aunque se han reportado casos de herencia autosómica dominante (AD) y ligada al cromosoma X. Los genes más comúnmente asociados son DNAH5, DNAI1, CCDC39 y CCDC40. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los pacientes no obtienen un diagnóstico genético preciso. La disfunción ciliar puede manifestarse con clínica respiratoria, infertilidad y defectos en la lateralidad. La presentación clínica y su gravedad varían según el gen mutado. Hasta la fecha, no existe una prueba “Gold Standard” para su diagnóstico, por lo que se basa en una combinación de pruebas clínicas y genéticas. Actualmente, no se dispone de un tratamiento curativo, por lo que el enfoque se centra en la prevención y el manejo las complicaciones asociadas.

CONCLUSIONES: La DCP es una patología de origen genético poco común que requiere de investigaciones para desarrollar una prueba de diagnóstico precisa y un tratamiento curativo, con el fin de mejorar el pronóstico a los pacientes.

PALABRAS CLAVE: cilios, discinesia ciliar primaria, situs inversus, síndrome de Kartagener.

2. ABSTRACT

BACKGROUND: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a hereditary disease caused by mutations in cilia. Estimates indicate that it affects 1 in 10.000 individual. This condition is underdiagnosed and lack a curative treatment, highlighting the importance of continuing research in this area.

AIMS: Updated review on DCP, addressing the latest advances in genetics, new diagnostic techniques and treatment.

MATERIAL AND METHODS: We conducted a bibliographic search in the PubMed database. We also reviewed the main paediatric treaties, clinical guidelines of the major scientific associations and other relevant references, resulting in a total of 84 publications.

RESULTS: PCD Mostly inherit autosomal recessive manner, although there have been reported cases of autosomal dominant inheritance and X-linked inheritance. The genes most commonly associated with DCP are DNAH5, DNAI1, CCDC39 and CCDC40. However, approximately 30% of patients do not receive a precise genetic diagnosis. Ciliary dysfunction can manifest with respiratory symptoms, infertility and defects in laterality. The clinical presentation and severity vary depending on the mutated gene. To date, there is no “gold standard” test for its diagnosis, so it is based on a combination of clinical and genetic test. Currently, there is no curative treatment for PCD, so the focus is on prevention and the management of associated complications.

CONCLUSIÓN: DCP is a genetic disease that requires research to develop an accurate diagnostic test and a curative treatment, with the aim of improving the prognosis for patients.

KEYWORDS: cilia, primary ciliary dyskinesia, situs Inversus, Kartagener Syndrome.

3. INTRODUCCIÓN

La discinesia ciliar primaria (DCP) es una enfermedad congénita que se caracteriza por el movimiento ineficaz de los cilios, especialmente en las células del epitelio respiratorio. Aunque su prevalencia exacta es incierta y varía dependiendo de la fuente consultada, estudios recientes sugieren que afecta a aproximadamente a 1 de cada 10.000 individuos. No obstante, se cree que la incidencia real de la enfermedad puede ser mayor debido a su infradiagnóstico ¹⁻³.

En 1904, Zivert informó sobre un primer caso que presentaba la triada de sinusitis, situs inversus y bronquiectasias. Posteriormente, en 1933, Kartagener denominó a esta asociación como “triada Kartagener”, basándose en la descripción de una serie de pacientes que presentaban sinusitis recurrente, infecciones pulmonares y dextrocardia. No fue hasta 1977, cuando Afzelius y Eliason describieron el “síndrome de cilios inmóviles”, revelando defectos ultraestructurales en las células ciliadas en los pacientes descritos previamente por Kartagener. En los años 80, se correlacionaron estas alteraciones ultraestructurales con cambios en el patrón de movimiento ciliar, alteraciones genéticas y clínicas, renombrando a esta patología como “síndrome de discinesia ciliar” o “discinesia ciliar primaria” ⁴⁻⁸.

Actualmente, a pesar de tener un mayor conocimiento sobre esta enfermedad, la superposición de sus síntomas con patologías más comunes y la ausencia de una prueba definitiva para su diagnóstico hacen que con cierta frecuencia pase desapercibida. Por lo tanto, es crucial conocer esta patología para poder diagnosticarla de forma precoz en base a la sospecha clínica, dado que, aunque no exista un tratamiento curativo, el enfoque terapéutico temprano se centra en prevenir y tratar las posibles complicaciones de la enfermedad, permitiendo mejorar la calidad de vida ^{4,9-11}.

4. JUSTIFICACIÓN

La elección de investigar sobre la DCP se fundamenta en su impacto sobre la salud de los individuos afectados.

Pese a manifestarse desde el nacimiento, la mayoría no recibe un diagnóstico inicial, lo cual puede atribuirse a la superposición de sus manifestaciones con otras patologías más comunes y la complejidad de su diagnóstico. Así, es esencial realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, para garantizar una buena calidad de vida y prevenir la disminución de la esperanza de vida de los pacientes. Para lograr este objetivo, se requiere que los profesionales cuenten con la formación adecuada para identificar esta patología y que se produzcan avances en las técnicas diagnósticas con el fin de establecer una prueba definitiva como estándar en su detección.

Cabe destacar la importancia de la investigación en genética, ya que un gran porcentaje de pacientes no poseen un diagnóstico genético preciso. En la actualidad, los estudios en este campo están en crecimiento y se consideran fundamentales para comprender la enfermedad y desarrollar nuevos tratamientos como la terapia génica.

Por último, gran parte de las terapias utilizadas actualmente se basan en extrapolaciones de otras enfermedades similares como la fibrosis quística (FQ), lo cual puede limitar la efectividad de los tratamientos. De este modo, la escasez de evidencia actual y la falta de información específica sobre el tratamiento de la DCP también explican la necesidad de continuar investigando esta patología.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la discinesia ciliar primaria.

5.2. Objetivos específicos

- Analizar las novedades genéticas relacionadas con la enfermedad.
- Identificar las manifestaciones clínicas que podrían indicar la presencia de dicha patología.
- Desarrollar las novedades técnicas en el diagnóstico.
- Actualización del manejo de esta enfermedad.
- Exponer posibles perspectivas de futuro e investigación en torno a esta patología.

6. MATERIAL Y METODOS

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sobre la discinesia ciliar primaria. Para ello, se han analizado en primer lugar, los capítulos relacionados con dicha enfermedad en los Tratados de Pediatría Cruz y Nelson, así como en el manual de enfermedades raras de Cruz.

A continuación, se han empleado herramientas como el tesoro en línea “DeCS” para seleccionar los términos adecuados al tema y el diccionario biomédico “MeSH” para categorizar este vocabulario y elaborar una estrategia de búsqueda eficaz. Las palabras clave utilizadas han sido: Ciliary Motility Disorders, Kartagener Syndrome y Situs Inversus.

Tras ello, se ha realizado una búsqueda en la base de datos de PubMed (*Tabla 1*).

Nº	ARGORTIMO DE BUSQUEDA	REGISTROS
#1	("Ciliary Motility Disorders" [MeSH Terms] AND ("Kartagener Syndrome" [MeSH Terms] AND ("Situs Inversus" [MeSH Terms] AND ((y_5[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter])))	158

Tabla 1. Algoritmo de búsqueda en la base de datos de PubMed

Los descriptores utilizados han sido ("Ciliary Motility Disorders"[Mesh]) AND ("Kartagener Syndrome"[Mesh]) AND ("Situs Inversus"[Mesh]) con los que se han obtenido inicialmente 1.516 resultados. Posteriormente, se han filtrado los resultados, seleccionando únicamente aquellos que cumplieran los criterios de inclusión establecidos: 1) publicado en los últimos cinco años (2019-2023), 2) texto disponible en inglés o español, 3) meta-análisis, revisiones sistemáticas, guías clínicas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohortes, casos y controles, estudios descriptivos, revisiones narrativas y serie de casos, con lo que se han obtenido 158 artículos. Se han descartado 90 artículos por incompatibilidad de título o resumen, por lo que finalmente se seleccionan seleccionados 68 artículos de PubMed.

Se han revisado las guías vigentes de las principales sociedades científicas, tanto la europea (ERS, por sus siglas en inglés European Respiratory Society) como la americana (ATS, por sus siglas en inglés American Thoracic Society). Por otro lado, se ha revisado información de “Orphanet”, una página web sobre enfermedades raras, dónde al buscar “discinesia ciliar primaria”, se ha obtenido acceso a guías clínicas y artículos de revisión sobre la enfermedad.

También se han examinado aquellos artículos especialmente relevantes citados en los estudios más significativos de los encontrados, siempre que cumplieran los criterios de inclusión.

Se ha procurado de mantener estos filtros en todas las búsquedas, con la excepción de las guías europea y americana nombradas anteriormente que son anteriores al año 2019, así como 13 artículos citados, los cuales se consideran imprescindibles para un correcto abordaje del tema. Junto a los artículos de Pubmed, hay un total de 84 artículos que forman parte del trabajo (*Figura 1*).

Se solicita la evaluación por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), pero dado que se incluía dentro de los trabajos de “revisión bibliográfica, usando datos obtenidos de una base pública de datos anonimizados, o consistente en el análisis de un único caso sin interacción o intervención sobre el sujeto, o basado en disección sobre cadáver”; no se considera necesaria la evaluación ética.

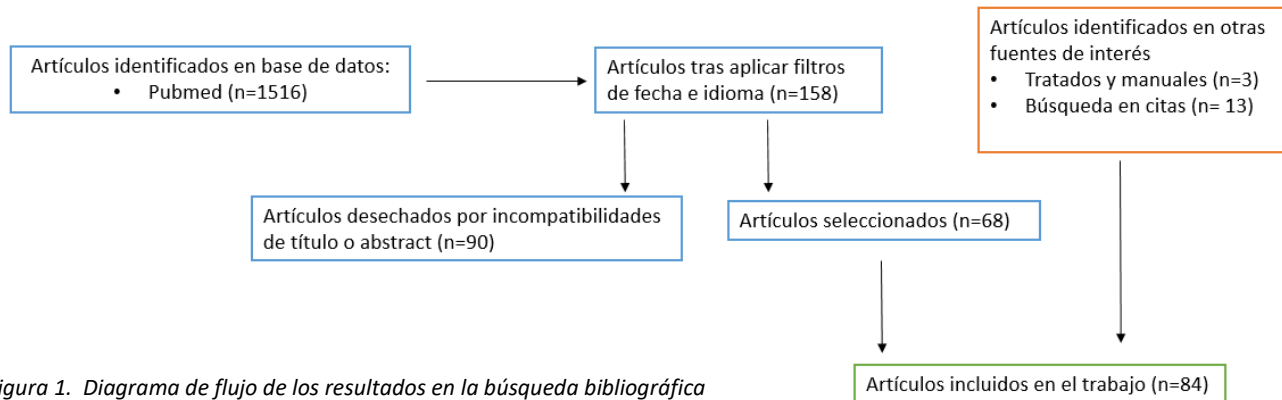


Figura 1. Diagrama de flujo de los resultados en la búsqueda bibliográfica

7. RESULTADOS

7.1. CILIOS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Hay dos categorías principales de estructuras ciliares: los cilios móviles y los cilios sensoriales. Además, existe un subtipo de cilios móviles denominados “cilios nodales”, los cuales desempeñan una función esencial en el desarrollo embrionario temprano dentro del nódulo ventral ¹².

7.1.1. Cilios móviles

Los cilios móviles son estructuras complejas compuestas por cientos de proteínas que son cruciales en procesos fisiológicos como la eliminación mucociliar, el transporte de líquidos y la reproducción sexual. Son abundantes en el tracto respiratorio superior e inferior, en los ventrículos cerebrales y las trompas de Falopio. Además, los espermatozoides poseen una organización estructural similar a ellos ¹²⁻¹⁴.

Estructura ciliar

El cilio móvil se compone de un *cuerpo basal* y una estructura central denominada *axonema*. El *cuerpo basal* es una estructura situada en la base del cilio que se ancla a la membrana celular apical y dirige la dirección del batido. Desempeña un papel fundamental en el ensamblaje y transporte de proteínas hacia el cilio ^{12,15}.

El *axonema* está formado por una disposición conocida como “9+2”, donde nueve dobletes de microtúbulos periféricos rodean a un par central de microtúbulos individuales. Cada doblete está conectado con el par central por medio de espículas radiales y los dobletes vecinos están ensamblados por el complejo regulador nexina-dineína (N-DRC) ^{14,16,17}.

A partir de cada doblete de microtúbulos se originan los brazos de dineína externos e internos. Estos brazos son los responsables del movimiento ciliar a través de la actividad de la ATP sintasa (ATPasa). El brazo externo de dineína (ODA) es un complejo proteico de gran tamaño que proporciona el golpe de potencia necesario para la flexión del cilio. Por otro lado, los brazos internos de dineína (IDA) son importantes para controlar el movimiento rítmico de los cilios ^{12,14,16}.

Los cilios tienen enlaces nexina que conectan los dobletes microtubulares externos adyacentes y limitan el grado de deslizamiento entre los microtúbulos y, a su vez, transmiten señales desde el aparato central hacia los brazos de dineína. La parte central de un cilio está separada del citoplasma celular por una barrera funcional que regula el flujo de proteínas hacia el cilio. Para el transporte de proteínas a lo largo de la longitud del cilio se emplea un mecanismo especializado conocido como transporte intraflagelar ^{12,15}.

Una célula epitelial de las vías respiratorias posee aproximadamente 200 cilios móviles que están orientados en la misma dirección y se mueven con un patrón coordinado y sincronizado. Aunque la regulación del movimiento ciliar aún no se comprende en su totalidad, se ha observado que los cambios en el microambiente ciliar ejercen una influencia significativa sobre dicho proceso ^{2,12,13} (Figura 2).

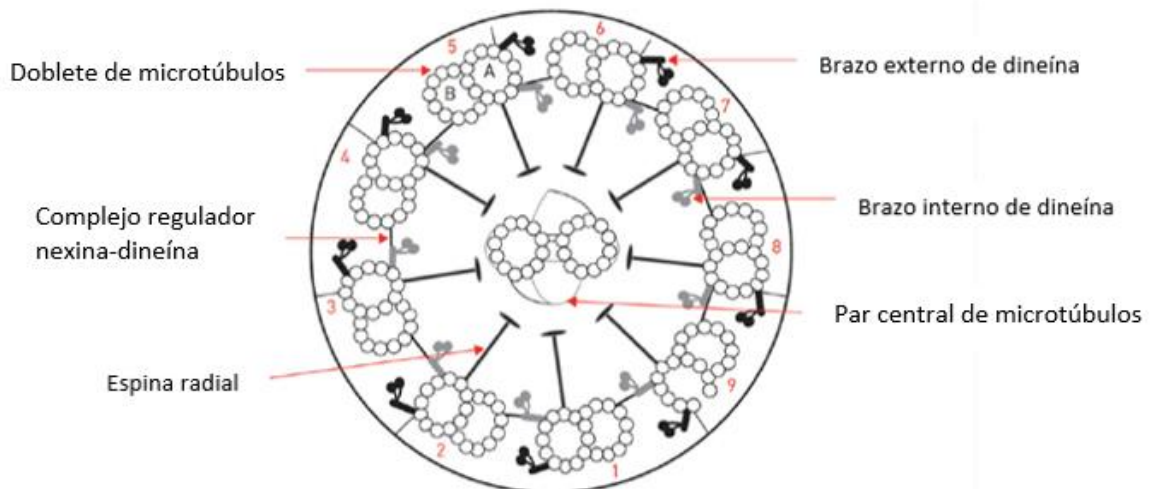


Figura 2. Ultraestructura normal del axonema ciliar en sección transversal.
Versión modificada del artículo ⁴.

Cilios nodales

Los cilios nodales son un subtipo de cilios móviles que se expresan transitoriamente en el nódulo ventral de la gástrula durante el desarrollo embrionario temprano. Estos cilios poseen una disposición “9+0” similar a los cilios sensoriales ^{13,15}.

Debido a la ausencia del par central, tienen un movimiento rotatorio que genera un desplazamiento del fluido hacia la izquierda en la superficie del nódulo embrionario. Este flujo es detectado por los cilios sensoriales perinodales y desencadenan una cascada de señalización que es responsable de establecer la lateralidad corporal. En ausencia de este flujo, la lateralidad izquierda-derecha es aleatoria, lo que puede llevar a defectos de asimetría como el situs inversus, el situs ambiguus y los síndromes de heterotaxia ^{12,13,15}.

7.1.2. Cilios sensoriales

Los cilios sensoriales son inmóviles y generalmente únicos en la célula. Su función principal es actuar como “antenas” para percibir el entorno circundante y transmitir señales. Se caracterizan por carecer del par central y adoptar una configuración “9+0”^{13,15}.

Los cilios sensoriales se proyectan durante la interfase desde la superficie de la mayoría de células de mamíferos y son esenciales para el desarrollo normal y diferenciación de tejidos, albergando numerosos receptores de señalización como el sonic hedgehog, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR)^{12,15}.

Estos cilios adquieren funciones especializadas en órganos sensoriales como la formación de los fotorreceptores de la retina y los estereocilios cocleares. Por ello, las mutaciones que afectan a estos cilios pueden ocasionar trastornos en múltiples órganos, dando lugar a síndromes y enfermedades conocidas como “ciliopatías no móviles”. Entre estas condiciones se incluyen la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva y el síndrome de Bardet-Biedl^{12,15,18}.

Funciones superpuestas

Aunque los cilios móviles y los cilios sensoriales primarios a menudo se organizan como si tuvieran funciones separadas, es importante reconocer que en los cilios móviles también se han identificado receptores sensoriales, incluidos los receptores del gusto amargo y los sensores de flujo Polycystin-1 y Polycystin-2 que se asocian con un mayor riesgo de bronquiectasias¹².

7.2. ETIOPATOGENIA

La DCP es una enfermedad genética causada por mutaciones que provocan disfunción en los cilios móviles¹. Por lo general, se transmite de manera autosómica recesiva (AR), aunque se han reportado mutaciones ligadas al cromosoma X, como en los genes OFD1 y PIH1D3 y autosómicas dominantes (AD), como en el caso del gen FOXJ1. Hasta la fecha, se han identificado 40 genes asociados con la DCP que permiten definir el diagnóstico molecular de aproximadamente el 70% de los pacientes^{9,12,13,19,20}.

Los genes relacionados con la DCP pueden ser clasificados según el defecto ultraestructural que generan. No obstante, en algunos no hay un defecto detectable a través de la microscopía electrónica de transmisión (TEM)^{12,20}.

- **Genes que provocan defectos en el brazo externo de dineína**

Este conjunto abarca alguno de los genes más prevalentes implicados en la DCP. Las mutaciones de los genes DNAI1 y DNAH5 representan el 30% de todos los casos de DCP, siendo DNAH5 el gen descrito más frecuente en población caucásica. Estas mutaciones resultan en un patrón de batido ciliar discinético y lento. Otros genes de este grupo menos comunes son DNAH8, DNAH9, DNAL1, DNAI2 y NME8^{6,19,21-24}.

- **Genes que provocan defectos en el complejo de acoplamiento del brazo externo de dineína**

Los genes ARMC4, CCDC103, CCDC114, CCDC151 y TTC25 codifican las proteínas asociadas al complejo de acoplamiento del ODA. Sus mutaciones han sido relacionadas con la ausencia selectiva de ODA cuando se observa mediante TEM. Un estudio realizado en Portugal en 2019 ha demostrado una correlación entre las variantes patogénicas de CCDC103 y pacientes con DCP que presentan situs inversus e infertilidad^{3,14}.

- **Genes que provocan defectos en el brazo externo e interno de la dineína**

Se ha observado que las mutaciones en los genes DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAAF5 y TTC12 provocan una reducción en las proteínas del complejo motor de dineína tanto externo como interno ^{6,22,25}.

- **Genes que provocan defectos en el complejo regulador nexina-dineína**

El movimiento del cilio móvil está ligado a la función del complejo molecular conocido como N-DRC, el cual cumple la función de mantener la alineación entre los dobletes de microtúbulos durante el batido ciliar ^{12,26}.

Mutaciones en los genes responsables de la formación de N-DRC causan una desorganización del axonema. Estas mutaciones representan aproximadamente el 12% de todos los casos de DCP, destacando CCDC39 y CCDC40 como los genes mayoritariamente implicados. Las mutaciones en CCDC39 y CCDC40 producen una desorganización de microtúbulos en algunos cilios, lo que explica que las pruebas de diagnóstico de TEM pueden pasar por alto algunos casos de DCP. Es importante resaltar que los pacientes con mutaciones en CCDC39 y CCDC40 presentan una función pulmonar más grave y una progresión más rápida en comparación con otros pacientes con DCP ^{6,12,15,26-28}.

- **Genes que provocan defectos en el par central y espina radial**

En este grupo se encuentran DNAJB13, RSPH1, RSPH3, RSPH4 y RSPH9. Las mutaciones detectadas en dichos genes producen alteraciones en el patrón de batido ciliar, generando un movimiento reducido y no circular. A diferencia de otros pacientes, aquellos pertenecientes a este grupo no presentan anomalías en la posición de órganos, ya que los cilios nodales normalmente carecen de par central. Por otro lado, se ha observado que las personas con estas mutaciones presentan una forma menos grave de enfermedad pulmonar en comparación con otras variantes genéticas conocidas ^{4,15,27,29,30}.

- **Genes que provocan defectos en proteínas involucradas en la replicación de los centriolos**

La célula del tracto respiratorio experimenta un proceso mediante el cual el centriolo celular se multiplica para formar más de 200 centriolos. Estos centriolos forman los cuerpos basales a partir de los cuales se originan los cilios móviles. Este proceso parece estar regulado por dos factores, MCIDAS y CCNO ^{12,26}.

Mientras que las mutaciones en la mayoría de los genes asociados con la DCP resultan en cambios estructurales en el axonema ciliar; las mutaciones en MCIDAS y CCNO están asociados con una reducción del número de cilios móviles con una ultraestructura normal ^{12,15}.

Los individuos con mutaciones en estos genes tienen enfermedad pulmonar más grave en comparación con los que poseen defectos en el brazo de dineína. Sin embargo, es improbable que tengan situs inversus ya que los cilios nodales no se ven afectados. Además, los sujetos con mutaciones en MCIDAS y CCNO tienen una mayor incidencia de hidrocefalia ^{4,15,27,31}.

- **Genes que provocan defectos en proteínas centrosomales y la zona de transición**

Muchas de las mutaciones asociadas con la zona de transición han sido relacionadas con ciliopatías no móviles. El gen RPGR codifica una proteína del segmento externo del fotorreceptor de los bastones retinales y proporciona estabilidad a los cilios de las vías respiratorias. Se han descrito mutaciones en este gen en pacientes con síntomas que combinan DCP y Retinosis Pigmentaria ligada al cromosoma X ¹².

Por otro lado, la proteína codificada por OFD1 regula la longitud de los centriolos en el centrosoma. Su mutación se relaciona con la DCP y el síndrome orofaciodigital tipo I ligado al cromosoma X ^{12,19,32}.

- **Sin defecto detectable a través de microscopía electrónica de transmisión**

En un 30% se observa una motilidad anormal sin un defecto detectable por TEM. Algunos de los genes relacionados con DCP que presentan una ultraestructura ciliar aparentemente normal son CCDC56, CFAP74, CFAP221 DNAH11, DRC1, FOXJ1, HYDIN y SPEF2. A pesar de tener una ultraestructura normal, estudios realizados con microscopía de video de alta velocidad (HSVM) han revelado un patrón de movimiento rígido y descoordinado con una reducción en la amplitud del batido ^{15,33,34,35,36,37}.

De hecho, se ha demostrado que las mutaciones en DNAH11 producen una frecuencia de batido muy rápida y una onda ciliar irregular. Recientemente se ha confirmado que la mutación de DNAH11 se asocia a una enfermedad pulmonar más leve ^{6,27,28,36,38,39}.

- **Otros genes**

El avance de la investigación en relación a la DCP ha permitido identificar nuevos genes que muestran una posible asociación con el fenotipo de esta enfermedad. Entre ellos se encuentran MOT84, HEATR2, USP11, CRHR1 y KRT34, los cuales están asociados con el ensamblaje y estabilidad de los brazos de dineína. Se ha observado que mutaciones en estos genes podrían provocar una disminución y asignación inadecuada de proteínas en las células respiratorias, lo que afectaría a su funcionalidad y contribuiría al desarrollo de la DCP ^{6,40}.

7.3. CLÍNICA

Los individuos afectados por DCP generalmente presentan un fenotipo clínico clásico desde el nacimiento que persiste a lo largo de toda la vida ^{18,41}.

Las características clínicas surgen de los defectos ciliares en el tracto respiratorio, senos paranasales, oído medio, tracto reproductivo y ventrículos cerebrales, así como en el nodo ventral durante la embriogénesis. Conocer estas manifestaciones permite reconocer y diagnosticar a los pacientes de forma más precoz ^{10,12}.

7.3.1. Tracto respiratorio inferior

- **Distrés respiratorio neonatal**

Las manifestaciones respiratorias asociadas a DCP son evidentes desde el momento del nacimiento. Aproximadamente un 80% presenta dificultad respiratoria neonatal con taquipnea y mayor esfuerzo respiratorio. Estos síntomas suelen manifestarse en las primeras 12-24 horas de vida. En las radiografías de tórax se observa colapso lobar y en ocasiones se requiere tratamiento prolongado con oxígeno, ventilación con presión positiva continua o intubación con ventilación mecánica ^{10,12}.

Un estudio realizado en 2020 muestra que la combinación de oxigenoterapia durante más de dos días y la presencia de colapso lobar en la radiografía de tórax tienen una sensibilidad del 83% para detectar DCP. Por ello, los pacientes con distrés respiratorio neonatal (DRN) junto con estas características son candidatos a estudio de esta patología ⁴².

La combinación de DRN y defecto de lateralidad total permite un diagnóstico más temprano. Sin embargo, aquellos niños que no presentan anomalías de situs suelen ser diagnosticados en etapas más avanzadas ^{12,42}.

- **Tos productiva crónica e infecciones de repetición**

La disminución del aclaramiento mucociliar provoca tos productiva persistente y expectoración mucopurulenta que suele manifestarse antes de los seis meses de edad. Estos pacientes presentan exacerbaciones intermitentes e infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior, tales como neumonía y bronquitis. A pesar del tratamiento con antibióticos (ATB), la tos no suele desaparecer por completo. Según refleja el estudio de Rubbo et al, los niños con DCP reciben un promedio de dos tandas de ATB anual ^{10,18,39}.

Los patógenos aislados con mayor frecuencia en el tracto respiratorio en menores de 16 años son Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae y Moraxella catarrhalis. Las infecciones causadas por Pseudomona aeruginosa y micobacterias no tuberculosas son poco frecuentes durante la infancia, pero su prevalencia aumenta gradualmente a partir de los 30 años. Además, la colonización crónica de P. aeruginosa se incrementa con los años debido al deterioro del aclaramiento mucociliar y al desarrollo de bronquiectasias progresivas ^{10,12,43}.

- **Enfermedad pulmonar obstructiva**

La enfermedad pulmonar obstructiva comienza a desarrollarse en los primeros años de vida. No obstante, su progresión es heterogénea. En un metaanálisis realizado en 2019, se presentan datos acerca de la diversidad en la función pulmonar en los individuos con DCP, abarcando desde una función normal hasta un deterioro significativo. Los estudios revelan una amplia variabilidad de los valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC) ^{10,12,44}.

- **Bronquiectasias**

La infección e inflamación persistente de las vías respiratorias conlleva a la aparición gradual de bronquiectasias, presentes en la mayoría de adultos con DCP. Evidencia reciente ha demostrado que la DCP es una causa de bronquiectasias más común de lo que se consideraba previamente ^{18,45}.

Entre los hallazgos de la tomografía computarizada (TC) de tórax se incluyen la presencia de atelectasias subsegmentarias, tapones mucosos, retención de aire, opacidades vidriosas, engrosamiento peribronquial y bronquiectasias. La obstrucción progresiva de las vías respiratorias y las bronquiectasias pueden llevar a una enfermedad pulmonar terminal ^{10,12} (Figura 3).

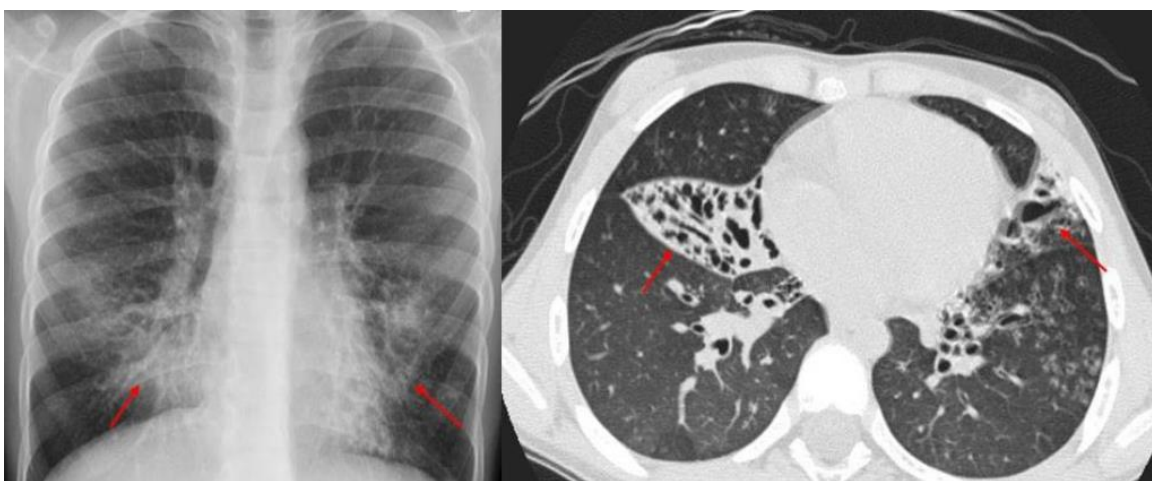


Figura 3. Bronquiectasias basales bilaterales, con situs cardíaco y abdominal normal. A la izquierda, radiografía posteroanterior de tórax en la que se observa un aumento de la radiodensidad de ambos campos pulmonares medios/inferiores (flechas rojas). A la derecha, corte axial de TC de tórax en el que se observa que la radiodensidad visualizada en la radiografía corresponde a bronquiectasias bibasales (flechas rojas) ³.

7.3.2. Tracto respiratorio superior

- **Congestión nasal y sinusitis crónica**

En aproximadamente un 76-100% de los niños con DCP se puede observar congestión nasal diaria y persistente. Además, con frecuencia se asocia a hipoplasia de senos frontales y esfenoidales. La rinorrea constante aparece en los primeros seis meses de vida, siendo habitual que los padres indiquen que “el niño ha nacido resfriado” ^{10,12,18}.

La eliminación insuficiente de moco de forma innata puede originar sinusitis recurrentes. La mayoría de los pacientes con DCP tienen pansinusitis en la TC. Se ha observado la presencia de pólipos nasales en aproximadamente el 15% de los pacientes con DCP ^{10,12,46}.

- **Otitis media recurrente**

La otitis media secretora ocurre en un 80% de los niños con DCP. Las complicaciones de esta patología incluyen pérdida auditiva transitoria o permanente, retraso en el desarrollo del lenguaje y formación de colesteatoma ^{10,12}.

Los problemas óticos tienden a mejorar con la edad pero no desaparecen por completo. La pérdida de audición es una causa importante de morbilidad en la edad adulta y afecta cerca del 80% de los casos ^{18,47}.

Un estudio prospectivo llevado a cabo con el propósito de evaluar una herramienta de screening de DCP en niños con otitis media crónica y rinosinusitis, revela los beneficios de la implementación de un cuestionario con cuatro preguntas específicas sobre las características de la enfermedad de las vías respiratorias superiores. Dicho cuestionario es útil para identificar a aquellos que requieren una evaluación y tratamiento más específicos ⁴⁸.

7.3.3. Infertilidad

La infertilidad puede afectar tanto a hombres como a mujeres que padecen DCP. Sin embargo, no se puede predecir el grado de infertilidad en función de la afectación en el tracto respiratorio ^{2,26}.

La infertilidad femenina se caracteriza por un compromiso en el transporte del óvulo hacia el útero, atribuido a un movimiento deteriorado de los cilios que recubren las trompas de Falopio. Por otro lado, en la infertilidad masculina, se observa una reducción en el número de espermatozoides debido a su aglutinación por el defecto de los cilios móviles en los conductos eferentes ^{2,18}.

7.3.4. Defectos de lateralidad

Los defectos de la lateralidad surgen debido a un mal funcionamiento de los cilios nodales embrionarios, los cuales desempeñan un papel fundamental en la rotación adecuada de los órganos toracoabdominales ^{26,45}.

Entre estas anomalías, encontramos el situs inversus totalis (SIT) y el situs ambiguus (SA). El SIT es una disposición de los órganos internos en imagen especular y se presenta en el 50% de los pacientes con DCP. El SA es una imagen entre la normal y la especular y ocurre en menos del 12% de los individuos con DCP. La presencia de situs inversus asociado con DCP se conoce como “síndrome de Kartagener” ^{10,12,49}.

Un estudio retrospectivo realizado en Canadá en el año 2022 revela que los defectos del SA son mucho más frecuentes de lo que se había reconocido previamente. Esto se debe a que pueden pasar desapercibidos en la radiografía de tórax y se requieren pruebas más específicas, como la ecografía de abdomen, ecocardiografía o TC de tórax para su detección ⁵⁰.

Las anomalías en el situs se asocian con una mayor incidencia de enfermedades cardíacas congénitas (ECC), especialmente en aquellos con SA. Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Sunayna Best et al, en el año 2019 demuestra que la prevalencia de ECC es, al menos, tres veces mayor en pacientes con anomalías del situs, lo cual respalda la recomendación de realizar un ecocardiograma en ellos ^{10,12,49,51}.

Hay que considerar otros estudios de imagen como la ecografía abdominal en pacientes con SA, ya que pueden presentar síndromes de heterotaxia. Estos síndromes se dividen en dos grupos según la presencia de poliesplenía o asplenía. Aquellos con poliesplenía son conocidos como isomerismo izquierdo y se caracterizan por anomalías parciales de retorno venoso pulmonar, vena cava superior e inferior izquierdas y pulmones bilobulados bilaterales. Por otro lado, los síndromes de heterotaxia con asplenía se denominan isomerismo derecho y se caracterizan por venas cavas superiores bilaterales, anomalía total de retorno venoso pulmonar, atresia pulmonar, estenosis pulmonar y pulmones trilobulados bilaterales ^{12,46,49}.

El situs Inversus no presenta clínica específica y su pronóstico depende de la patología asociada que desarrollen ⁵².

El diagnóstico de pacientes con defectos de lateralidad suele ser más temprano en comparación con aquellos sin estas anomalías. Los defectos de lateralidad presentan una condición genética que se superpone con la DCP y, por tanto, representan un marcador específico para esta patología ⁵⁴ (Figura 4).

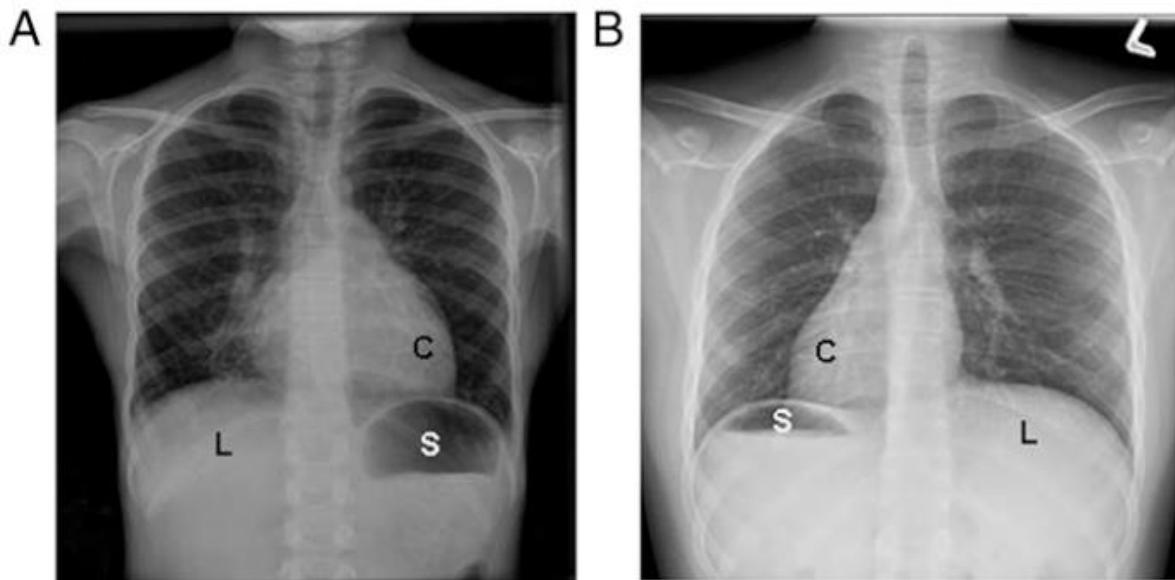


Figura 4. Defectos de lateralidad en radiografías de tórax en pacientes con DCP (B) en comparación con la normalidad (A). En (A) se observa una posición normal del corazón (C), con el ápex a la izquierda, el hígado a la derecha y la burbuja gástrica en el hipocondrio izquierdo. En (B), un paciente con situs inversus totalis y órganos en espejo, con ápex cardíaco (C) a la derecha, burbuja gástrica (S) en el lado derecho e hígado (L) a la izquierda ⁵⁵.

7.3.5. Otra clínica asociada

- El pectus excavatum se observa en un 10% de individuos con DCP en comparación con el 0.3% de la población general. Los pacientes con DCP también presentan una mayor prevalencia de escoliosis ¹².
- Los ventrículos cerebrales están tapizados por epitelio ciliado y desempeñan un papel en el flujo del líquido cefalorraquídeo. Por ello, el hallazgo de ventrículos cerebrales dilatados en la ecografía prenatal, asociado a localización visceral invertida, se considera un marcador prenatal de DCP ^{26,31,46}.
- Los trastornos inmunológicos, tanto por la disfunción mucociliar como por la posible ausencia de un bazo funcional y disfagocitosis, también se han asociado a DCP. Además, se han observado anomalías vasculares como la malformación de vasos retinianos ⁵⁶.
- Se han reportado algunos casos de enfermedades malignas en la DCP. Hasta la fecha, los cánceres relacionados se localizan en tejidos u órganos con epitelio ciliado y la mayor parte han ocurrido en la edad adulta. Esto se puede explicar por una disminución en el aclaramiento mucociliar, inflamación crónica y exposición crónica a irritantes. Sin embargo, el papel del proceso fisiopatológico de la DCP en el riesgo de desarrollar carcinoma es controvertido ^{57,58}.

7.3.6. Superposición con otras enfermedades

La DCP puede coexistir con otras enfermedades raras que involucran a genes de los cilios. Entre estas patologías se incluyen la retinitis pigmentaria, causa hereditaria de ceguera debida a una disfunción de los cilios retinianos; así como el síndrome orofaciodigital, caracterizado por retraso mental, macrocefalia, anomalías digitales y riñones quísticos ^{12,18,26}.

La DCP también puede estar asociada a otros síndromes debido a la proximidad de las mutaciones en el mismo locus del cromosoma. Por ejemplo, el síndrome de Cri du Chat que resulta de una delección del cromosoma 5p que incluye la región donde se encuentra el gen DNAH5. Otros síndromes asociados son el síndrome de Merckel-Guber, el síndrome de Bardet Biedl, y el síndrome Joubert ^{12,18,26}.

7.3.7. Correlación genotipo-fenotipo

Diversos estudios han demostrado la variabilidad fenotípica en los pacientes con DCP en función de la mutación genética asociada. Los individuos con mutaciones en los genes CCDC39 y CCDC40 presentan un deterioro más rápido y temprano de la función pulmonar, así como un peor estado nutricional. En contraste, aquellos con mutaciones en RSPH1 suelen tener una enfermedad más leve, niveles más altos de óxido nítrico nasal y una mejor función pulmonar ^{12,26,47,59}.

Por otro lado, mientras las mutaciones en CCDC114 no parecen tener un efecto significativo en la fertilidad; algunos datos sugieren que las mutaciones CCDC39, CCDC40, DNAAF1 y LRRC6 predisponen a padecer infertilidad. Además, se ha descubierto que las mutaciones en los genes de espina radial, par central y N-DRC están asociadas con la ausencia de SIT ^{10,26,27}.

7.4. DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de DCP es reconocer los síntomas clínicos de la enfermedad. La mayor parte de los pacientes son diagnosticados entre los 3 y los 6 años de edad, sin embargo, los síntomas ya están presentes desde el primer año de vida. Los niños que no tienen un defecto de lateralidad son diagnosticados más tarde que aquellos con SIT ¹².

La historia clínica y la exploración física se consideran elementos fundamentales para el diagnóstico. Las pruebas empleadas para el diagnóstico son complejas y solamente deben ser realizadas e interpretadas por especialistas ⁶⁰.

La primera cuestión es determinar a quién se debe solicitar las pruebas diagnósticas. Cabe destacar que no hay ninguna característica clínica específica que permita identificar de manera inequívoca la DCP. Por ello, se ha desarrollado una herramienta predictiva fácil de usar, denominada *PICADAR*, la cual permite determinar la probabilidad de que un individuo tenga un diagnóstico de DCP ⁶¹.

Dicha herramienta se aplica a pacientes con tos productiva persistente y se basa en siete parámetros predictivos ⁶¹ (Tabla 2).

Una puntuación de ≥ 5 tiene una sensibilidad y especificidad de 0,90 y 0,75 respectivamente para el diagnóstico de DCP ⁶¹.

Herramienta de puntuación predictiva PICADAR		
¿Tos productiva desde temprana edad?	SI → Hacer PICADAR NO → FINALIZAR	
1. Parto pretérmino o término	Termino	2
2. Síntomas de respiratorios en el periodo neonatal (taquipnea, tos, neumonía)	Si	2
3. Ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales	Si	2
4. Situs inversus o heterotaxia	Si	4
5. Enfermedad cardíaca congénita	Si	2
6. Rinitis persistente	Si	1
7. Enfermedad ótica crónica o problemas de audición (otitis media de efusión, otitis media serosa, pérdida auditiva, perforación)	Si	1

Tabla 2. *PICADAR*, herramienta predictiva para determinar la probabilidad de padecer discinesia ciliar primaria ⁶¹.

El diagnóstico de DCP sigue siendo complicado a pesar de la diversidad de pruebas diagnósticas. Actualmente, sigue sin existir una prueba “Gold Standard” para su diagnóstico. Por ello, se han desarrollado guías de trabajo con el fin de proporcionar recomendaciones sobre las pruebas diagnósticas más adecuadas ⁴.

Existen dos guías para el diagnóstico de DCP, la guía de la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) y la guía de la Sociedad Torácica Americana (ATS). Ambas incluyen cinco pruebas diagnósticas principales, medición de óxido nítrico nasal, análisis con microscopia de video de alta velocidad, inmunofluorescencia, microscopia electrónica de transmisión y análisis genético ⁴⁵.

7.4.1. Medición de óxido nítrico nasal

El óxido nítrico (NO) es una pequeña molécula de gas difusible que está involucrada en múltiples funciones en el organismo. Las concentraciones de NO en las fosas nasales son de 10 a 100 veces más altas que en el tracto respiratorio inferior. Diversos estudios han demostrado que el óxido nítrico nasal (nNO) es muy bajo en pacientes con DCP en comparación con individuos sanos, lo que permite utilizarla como prueba diagnóstica para DCP ^{62,63}.

La medición de nNO se realiza de forma no invasiva mediante una sonda nasal que aspira el gas nasal para medir el contenido de NO. Las pautas actuales recomiendan la medición de nNO utilizando un analizador estacionario de quimioluminiscencia con la técnica de cierre del velo de paladar ^{4,12,63}.

Aunque se aconseja utilizar analizadores de quimioluminiscencia, una encuesta a nivel mundial revela que los dispositivos electroquímicos se utilizan con mayor frecuencia ya que son más asequibles. No obstante, se requieren estudios para establecer métodos estandarizados y validados para las mediciones de nNO ⁶⁴.

En menores de dos años, no se recomienda realizar esta prueba ya que las concentraciones de nNO son extremadamente bajas debido al subdesarrollo de sus cavidades sinusales. A medida que los niños crecen los niveles de nNO aumentan, alcanzando las concentraciones cercanas a los valores de adulto después de los cinco años ⁶³.

La maniobra utilizada de cierre del velo del paladar permite limitar la contaminación del aire nasal por el aire exhalado de las vías respiratorias inferiores. Esta maniobra no es posible realizarla en todos los individuos ya que requiere la colaboración activa del paciente ^{4,12,63}.

Piacentini et al, informan que solamente el 14% de los niños sanos entre dos y cinco años pueden cooperar activamente. De manera similar, Beydon et al, muestran que la capacidad de realizar las maniobras de cierre del velo del paladar aumenta con la edad, con una tasa de éxito del 20% en menores de tres años, aumentando al 83% entre tres y seis años de edad y al 98% en aquellos mayores de seis años ⁶⁴⁻⁶⁶.

Ensayos clínicos prospectivos en mayores de cinco años, demuestran que es una prueba altamente precisa, con una sensibilidad que varía entre 0.90-1.0 y una especificidad entre 0.75-0.97. Es esencial que los pacientes sometidos a esta prueba tengan características clínicas clave, ya que de lo contrario, su precisión diagnóstica disminuirá ^{4,12,63}.

Existe evidencia creciente de que algunos defectos genéticos que causan DCP con defectos sutiles en el movimiento ciliar pueden estar asociados con niveles de nNO dentro del rango normal. Esto puede explicar en parte, la variabilidad de los resultados y el bajo rendimiento diagnóstico de nNO observado en algunos estudios ^{4,62}.

Estudios multicéntricos y varios metaanálisis han establecido un punto de corte inferior a 77 nl/min como patológico. Este punto de corte es altamente sensible y específico para el diagnóstico de DCP. Sin embargo, existen formas leves que pueden poseer concentraciones de nNO mayores a 77 nl/min. Por lo tanto, los pacientes con fenotipo sugestivo de DCP deben someterse a pruebas diagnósticas adicionales, incluso si el valor de nNO es normal ^{4,12,63}.

Los pacientes no deben padecer ninguna infección respiratoria durante las semanas previas a la prueba, ya que esto puede disminuir los valores de nNO y dar falsos positivos en el diagnóstico de DCP. No obstante, no hay evidencia clara sobre el tiempo de recuperación de las concentraciones de nNO tras una infección respiratoria, parece prudente esperar al menos dos semanas antes de realizar la prueba ^{63,64}.

En los que el nNO bajo es la única prueba de diagnóstico confirmatoria (TEM y genética negativas o inconclusas), las mediciones seriadas de nNO durante meses o años, asegurarán que se mantengan bajas y sean diagnósticas de DCP ⁶³.

Las pautas actuales recomiendan que en los casos sospechosos de DCP, la medición de nNO se repita en varias ocasiones, con al menos dos semanas de diferencia, para asegurar que los valores son persistentes y no se deban a un factor transitorio ^{62,63,67}.

A pesar de que el nNO nasal no es lo suficientemente preciso como para confirmar o descartar la DCP de manera aislada, su facilidad de realización, carácter no invasivo, resultados inmediatos y coste asequible hacen que se considere como parte del estudio diagnóstico de pacientes sospechosos de padecer DCP ^{4,62}.

7.4.2. Análisis de microscopía de video de alta velocidad

La DCP está relacionada con una función ciliar anormal, la cual puede ser analizada mediante un análisis de video de alta velocidad (HSVMA) que evalúa la actividad ciliar en el epitelio respiratorio de la nariz o del tracto respiratorio inferior ^{4,12}.

HSVMA describe una muestra de epitelio respiratorio obtenida mediante cepillado de la nariz o de las vías respiratorias inferiores. El cepillado nasal, solamente lleva 2-3 segundos y generalmente se realiza sin anestesia ni sedación. Los pacientes deben estar libres de infecciones del tracto respiratorio durante 4-6 semanas antes de realizar el cepillado nasal, ya que los cambios secundarios pueden llevar a un diagnóstico erróneo ⁶⁰.

Las células ciliadas son grabadas en video después de la toma de la muestra y en caso necesario, nuevamente tras un periodo de cultivo. El microscopio HSVMA registra la frecuencia de batido ciliar de alta velocidad y el patrón de batido, el cual se reproduce de forma más lenta para la revisión de los hallazgos ^{4,12}.

El cultivo de las células respiratorias puede contribuir a mejorar la precisión de HSVMA, concretamente para descartar resultados falsos positivos y diferenciar DCP de la discinesia ciliar secundaria, por ejemplo, debido a una infección aguda del tracto respiratorio ¹².

Hay que tener en cuenta que la función ciliar varía bajo diferentes condiciones, como la temperatura o el pH. Además, algunos defectos ultraestructurales y mutaciones genéticas de la DCP pueden estar asociados con patrones específicos de batido ciliar. Si los resultados son inconclusos pero existe una fuerte sospecha clínica, se debe realizar un nuevo cepillado ^{12,60}.

Algunas de las limitaciones de HSVMA incluyen la subjetividad y la falta de estándares para su evaluación; por lo tanto no se recomienda la HSVMA como prueba confirmatoria de DCP ^{12,60,62}.

7.4.3. Microscopía electrónica de transmisión

La TEM se utiliza para detectar defectos de la ultraestructura ciliar. Durante mucho tiempo, fue considerada la prueba “Gold Standard” en el diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que un número creciente de subtipos genéticos no se pueden diagnosticar mediante TEM ^{4,12,17}.

El epitelio respiratorio se obtiene de la nariz o del tracto respiratorio inferior, se procesa en el laboratorio y se evalúa mediante TEM. Se recomienda evaluar al menos 200 cilios individuales en sección transversal para un análisis de TEM adecuado ^{4,12}.

Los defectos característicos de la ultraestructura ciliar que se consideran diagnósticos para DCP incluyen el defecto de ODA y/o IDA, la desorganización microtubular y la ausencia del par central de microtúbulos ¹⁷.

Varios trabajos reconocen que los IDA son difíciles de visualizar con TEM, por lo que se recomienda repetir el análisis antes de confirmar el diagnóstico. Por otro lado, la tomografía electrónica es una técnica novedosa de TEM que permite obtener imágenes en tres dimensiones ^{4,17}.

Los defectos en el aparato central no son diagnósticos salvo que se observen en biopsias repetidas o se confirmen con pruebas genéticas, ya que pueden ocurrir en individuos sanos o en recuperación de enfermedades virales ^{4,12,17}.

La TEM es una prueba altamente específica para confirmar el diagnóstico de la DCP. Sin embargo, algunos casos tienen una ultraestructura aparentemente normal, por lo que, la TEM no debe usarse de forma aislada para descartar un diagnóstico. En pacientes con historia clínica sospechosa y ultraestructura ciliar normal, se requieren investigaciones diagnósticas adicionales. En cambio, si los defectos de ultraestructura ciliar son diagnósticos de DCP, no se requieren más investigaciones ^{4,17}.

7.4.4. Inmunofluorescencia

Esta técnica implica el etiquetado de las proteínas ciliares mediante anticuerpos específicos con etiquetas fluorescentes. Las células epiteliales respiratorias se incuban con anticuerpos contra proteínas ciliares no implicadas en DCP para etiquetar el axonema, combinados con los anticuerpos de interés ⁴.

Con la inmunofluorescencia (IF) se puede identificar la incorrecta localización de proteínas en pacientes con DCP, proporcionando información sobre la patogenicidad de una mutación. Con IF es posible identificar casi todas las anomalías ultraestructurales detectables por TEM e incluso algunos casos en los que la TEM es aparentemente normal ^{4,12}.

Por ejemplo, las mutaciones en DNAH11 presentan una ultraestructura normal en TEM, sin embargo, la IF muestra una reducción parcial de los brazos externos de dineína en la región proximal de los cilios ¹².

La sensibilidad y especificidad de IF son desconocidas debido a la falta de estudios. Sin embargo, los expertos están de acuerdo que, con una mayor estandarización y optimización de los paneles de anticuerpos, la IF tiene un potencial como prueba de diagnóstico en el futuro. Actualmente, no es una prueba clínica de rutina, pero su papel está en desarrollo ⁴.

7.4.5. Pruebas genéticas

La DCP es un trastorno genéticamente heterogéneo. Las pruebas genéticas pueden desempeñar un papel fundamental en la evaluación de la DCP, pero no se recomiendan como parte de las pruebas iniciales. Es probable que adquiera importancia en el diagnóstico a medida que se identifiquen más mutaciones ^{4,60}.

Hasta la fecha, se han implicado aproximadamente 40 genes en la DCP. La confirmación genética es posible en aproximadamente el 70% de los pacientes con DCP confirmada o altamente sospechada con los paneles comerciales actuales. Por lo tanto, las pruebas genéticas pueden usarse para confirmar un diagnóstico, pero no ayudan a descartarlo ^{1,4,12}.

La mayoría de estudios utilizan defectos detectados por TEM como punto de partida para la búsqueda genética, por lo tanto, la probabilidad de identificar mutaciones en la DCP con defectos ultraestructurales es mayor que en los pacientes sin estos defectos. Esto subraya la necesidad de no depender exclusivamente de TEM como prueba diagnóstica para la DCP ⁴.

Los pacientes con mutaciones en los genes DNAH11, SPEF2 o HYDIN pueden tener hallazgos normales en TEM y el diagnóstico se realiza con estudios genéticos. Hay una buena relación entre TEM y el genotipo, pero la correlación entre genotipo y fenotipo clínico aún no se conoce bien ⁶⁰.

Actualmente, la sensibilidad de las pruebas genéticas como prueba de diagnóstico es baja, pero con la identificación de nuevos genes y desarrollo de nuevas tecnologías de alto rendimiento, podrían considerarse en un futuro como prueba “independiente”. Las pruebas genéticas, si son positivas, son útiles para el asesoramiento genético ^{4,12,60}.

Según la ATS, el uso de paneles genéticos extendidos (prueba con más de 12 genes) incrementa la sensibilidad en el diagnóstico de DCP. Se ha evidenciado un aumento en la sensibilidad a medida que se aumenta el número de genes analizados (la sensibilidad del panel de 12 genes fue del 71,9%, mientras que en el panel de 32 genes aumentó a un 93,3%) ⁶².

El papel de las pruebas genéticas no está bien definido en el camino de diagnóstico de la DCP. Se necesitan estudios para investigar su precisión y limitaciones como herramienta de diagnóstico para la DCP.

7.4.6. Algoritmo diagnóstico Sociedad Respiratoria Europea y Sociedad Torácica Americana

Tanto la ERS como la ATS han desarrollado guías y recomendaciones diagnósticas (*Figura 5 y 6*). Ambas proponen una combinación de varias pruebas para aproximar el diagnóstico, ya que no todos necesitan pasar por todas las pruebas. Estos algoritmos clasifican a los pacientes como DCP positivos, DCP altamente probables y DCP improbable. Un subgrupo seguirá teniendo un resultado inconcluso utilizando las pruebas diagnósticas actualmente disponibles y no se puede excluir completamente la DCP ^{8,68}.

No obstante, los autores reconocen la necesidad de considerar las distintas opciones diagnósticas en función de su disponibilidad. Es evidente que el algoritmo experimentará modificaciones por la aparición de pruebas más innovadoras ⁶².

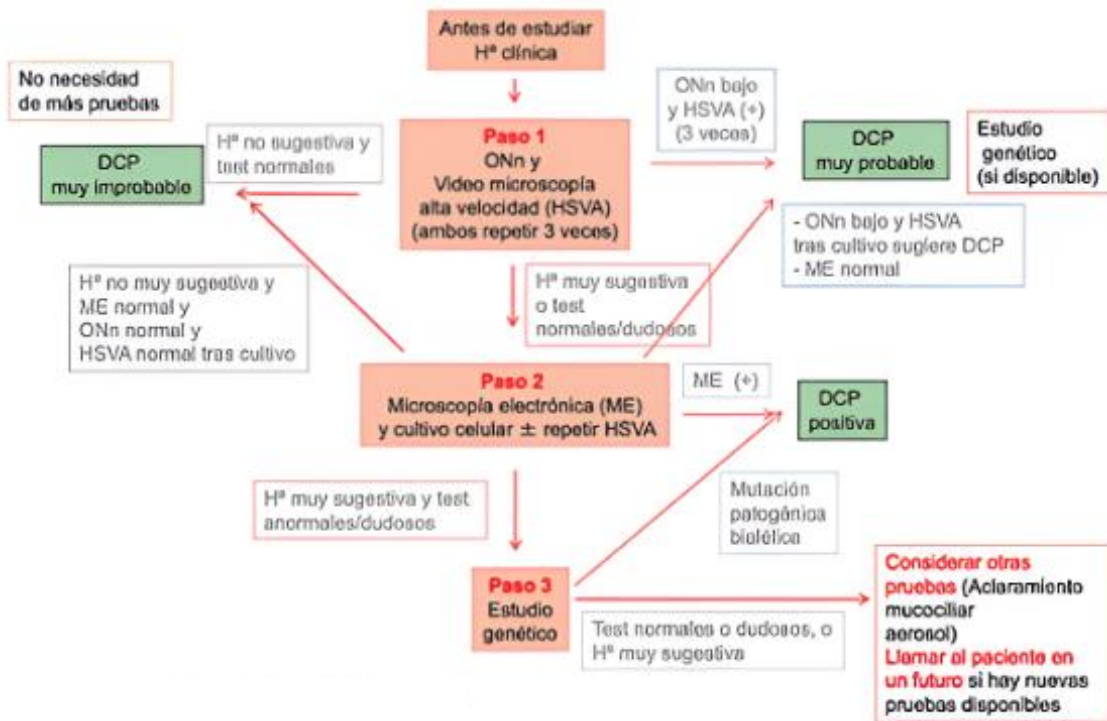


Figura 5. Algoritmo diagnóstico ERS 2017. DCP (discinesia ciliar primaria), ONn (óxido nítrico nasal), ME (microscopía electrónica), HSVA (microscopía óptica de alta velocidad), Hª (historia). Modificados artículos^{60,68}.

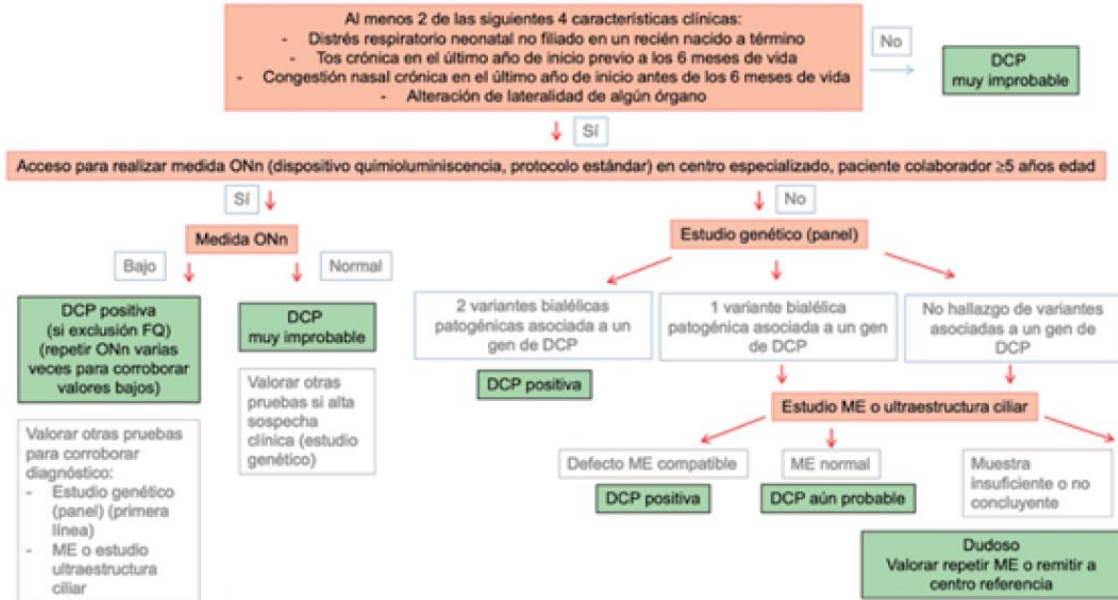


Figura 6. Algoritmo diagnóstico ATS 2018. DCP (discinesia ciliar primaria), ONn (óxido nítrico nasal), ME (microscopía electrónica), HSVA (microscopía óptica de alta velocidad), Hª (historia), FQ (fibrosis quística). Modificados artículos^{62,68}.

7.4.7. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal es factible si se conocen las mutaciones causantes de la enfermedad en la familia⁶⁹.

7.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la DCP incluye la FQ, el asma, la rinitis alérgica, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y las inmunodeficiencias ^{9,70}.

Entre las patologías mencionadas, la tos es un síntoma común, aunque con características diferentes. En el caso de la DCP y la FQ, suele ser productiva a diferencia del asma donde es seca. La frecuencia de la tos es variable, siendo crónica y diaria en DCP y FQ, mientras que en las otras enfermedades es intermitente ^{9,70}.

La congestión nasal es un síntoma presente en DCP, FQ y rinitis alérgica, pero no se observa en el caso de ERGE o EPI. La otitis media puede ser una complicación en DCP, ERGE y EPI. El DRN es un hallazgo característico de DCP y EPI, estando ausente en el resto de patologías mencionadas ^{9,70}.

En las pruebas de función pulmonar, se pueden observar un patrón obstructivo en DCP, FQ y asma y un patrón restrictivo en EPI. Estas suelen ser normales en casos de rinitis alérgica y ERGE. Los hallazgos radiológicos pueden mostrar similitudes entre DCP y FQ con presencia de hiperinsuflación, infiltrados, atelectasias, engrosamiento peribronquial y bronquiectasias. En cambio, en EPI se pueden observar imágenes en vidrio deslustrado, consolidaciones y quistes. La presencia de “situs inversus” en DCP es un hallazgo distintivo en comparación con las otras enfermedades mencionadas ^{9,70} (Tabla 3).

SÍNTOMAS	DISCINESIA CILIAR PRIMARIA	FIBROSIS QUÍSTICA	ASMA	RINITIS ALÉRGICA	REFLUJO GASTROESOFÁGICO	ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL
TOS	+++	+++	++	++	++	++
Frecuencia	Crónica	Crónica	Intermitente	Intermitente	Intermitente	Intermitente
Carácter	Productiva	Productiva	Seca	Ambas	Ambas	Ambas
CONGESTION NASAL	+++	++	Rinitis alérgica	++	--	--
OTITIS MEDIA	+++	--	--	--	+	++
SINUSITIS	+++	+++	--	++	--	--
DISTRESS RESPIRATORIO NEONATAL	+++	--	--	--	--	+++
SITUS INVERSUS	+++	--	--	--	--	--
FUNCIÓN PULMONAR	Obstructivo, después mixto	Obstructivo, después mixto	Obstructivo	Normal	Normal	Restrictivo
IMAGEN PULMONAR	Hiperinsuflación, infiltrados, atelectasias, engrosamiento peribronquial, bronquiectasias		Hiperinsuflación atelectasias	Normal	Normal	Vidrio deslustrado, consolidación, quistes

Tabla 3. Diagnóstico diferencial DCP ^{9,70}. +++: Ocurre en más del 75% de los pacientes. ++: Ocurre en muchos. +: Ocurre en algún paciente. --: Ocurre con la misma frecuencia que en la población general.

7.6. TRATAMIENTO

En la actualidad, no existen opciones terapéuticas curativas para la DCP, por ello, el objetivo del tratamiento reside en la prevención y manejo de las complicaciones de la enfermedad, así como en retrasar el deterioro de la función pulmonar ^{10,11,41}.

Dada la escasez de evidencia disponible, el manejo estandarizado de la enfermedad es complicado. Por ello, el tratamiento de la DCP se basa en extrapolaciones de enfermedades más comunes, como la FQ ^{47,71}.

La clave para un tratamiento específico radica en poder restaurar la actividad ciliar en las vías respiratorias que permita garantizar una eliminación mucociliar normal o casi normal ⁴⁷.

El manejo de la DCP se ve dificultado por la existencia de una amplia variabilidad en las presentaciones clínicas, las cuales requieren un estudio multidisciplinario ⁷¹.

Hay que asegurar una óptima nutrición en los niños con DCP para favorecer su crecimiento y desarrollo, ya que investigaciones recientes han informado sobre una altura reducida en estos pacientes desde edades tempranas ⁷².

7.6.1. Patología pulmonar

Aunque hay escasa evidencia al respecto, los expertos están de acuerdo en que los pilares básicos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar son el aclaramiento de las vías respiratorias, la práctica de actividad física y el control de la infección bronquial con antibioterapia precoz ^{3,10}.

En el aclaramiento de las vías respiratorias, se utilizan diversos enfoques terapéuticos como mucolíticos, agentes hiperosmolares y técnicas de fisioterapia como percusión manual, terapia de chaleco (oscilación de la pared torácica de alta frecuencia), dispositivos de presión espiratoria positiva y presión espiratoria positiva oscilatoria ^{10,11,71}.

La fisioterapia pulmonar busca facilitar la eliminación de las secreciones respiratorias, sin embargo, su impacto en la función pulmonar aún no se conoce completamente. En la práctica clínica, se recomienda realizar las técnicas al menos dos veces al día, aunque se debe individualizar en función de la gravedad, la edad y las preferencias del paciente. Para obtener mejores resultados terapéuticos, se recomienda combinar la fisioterapia pulmonar con la realización de ejercicio físico ^{3,10,71}.

La actividad física es fundamental para potenciar la fuerza de los músculos respiratorios y mejorar la capacidad aeróbica, la cual se encuentra reducida en estos pacientes. Se ha observado que la práctica de ejercicio físico previo a la fisioterapia puede incrementar su efectividad gracias a sus propiedades broncodilatadoras ^{10,73}.

También resultan de utilidad los agentes mucolíticos en la reducción de la viscosidad del esputo, facilitando su eliminación. La N-acetilcisteína (NAC), la solución salina hipertónica (HS) inhalada y la dornasa alfa humana (rhDNasa) son opciones que pueden contribuir a ello. No obstante, su uso es motivo de debate debido a la falta de estudios de calidad, aunque existen datos alentadores recientes que respaldan su uso en FQ. ^{11,71,73}.

Por otro lado, es fundamental que reciban las vacunas adecuadas para protegerse de las infecciones respiratorias. Se recomienda la administración de vacunas como la de la tos ferina, Haemophilus influenzae tipo b, neumococo y la vacuna anual contra el virus de la influenza. Asimismo, se aconseja la inmunoprofilaxis contra el virus respiratorio sincitial en los lactantes con DCP durante su primer año de vida ^{3,9,73}.

La vigilancia microbiológica y el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares agudas con ATB es esencial para prevenir daños irreversibles. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, el tratamiento puede ser por vía oral o intravenosa ^{3,11}.

No se suele recomendar la antibioterapia de manera profiláctica a todos pacientes, sino que se trata en caso de exacerbación. El consenso de la declaración de IP&C recomienda tratar la infección independientemente de los síntomas si se detectan cultivos positivos para Pseudomona aeruginosa, Staphylococcus aureus resistente a meticilina o complejo Burkholderia cepacia ^{3,74}.

El uso de ATB se guía por los cultivos y la sensibilidad microbiana de las secreciones de las vías respiratorias. La infección por Pseudomona debe ser tratada con especial precaución debido a su potencial para cronificarse, lo que podría poner en riesgo la función y estructura pulmonar ^{11,74}.

Además, dada la presencia de infiltrado inflamatorio, se pueden utilizar macrólidos por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Estos fármacos pueden evitar el crecimiento de biofilm, un mecanismo que caracteriza a algunas bacterias oportunistas, como Pseudomona aeruginosa ^{3,11,75}.

El tratamiento con broncodilatadores y corticoesteroides inhalados (CSI) solo se recomiendan en pacientes que padecen DCP con asma coexistente y se necesitan ensayos controlados aleatorios para determinar si los CSI tienen un papel fuera de la inflamación eosinofílica, específicamente en pacientes con DCP ^{3,11,73}.

Actualmente, se está realizando un estudio para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de Brensocatib, un inhibidor oral reversible de la dipeptidil peptidasa 1 (DPP-1), enzima responsable de la activación de las proteasas de los neutrófilos ⁴⁷.

El papel de la cirugía torácica en la DCP no está claro y su indicación es limitada. El trasplante pulmonar es una opción en pacientes con enfermedad terminal en Estados Unidos, ya que en Europa no se ha implementado. El trasplante requiere de profesionales e instalaciones con experiencia y una planificación cuidadosa, especialmente en aquellos con anomalías de la posición de órganos toracoabdominales ^{3,10,71}.

6.1.2. Patología nasosinusal

La mayoría de los pacientes con DCP sufren de rinosinusitis crónica. El manejo de la esta patología se centra en el alivio de los síntomas de obstrucción nasal y secreción, para ello, se utilizan las mismas pautas de tratamiento que en la población general. En este manejo se incluyen el uso de soluciones salinas iso o hipertónicas para la irrigación nasal, así como esteroides nasales tópicos y ATB ¹¹.

Algunos estudios han demostrado beneficios de la nasofaringoscopia para evaluar la presencia de pólipos nasales. La cirugía endoscópica de los senos se realiza con frecuencia en la DCP y puede mejorar la enfermedad del tracto respiratorio inferior ¹².

6.1.3. Patología otológica

El manejo otológico tiene como objetivo mejorar la audición y prevenir el daño irreversible. La pérdida de audición se reporta en hasta la mitad de los pacientes. Si ocurre en edades tempranas, puede complicarse con un retraso en el desarrollo del habla. Por ello, se recomienda el uso de audífonos en niños con pérdida de audición moderada a profunda ^{10,11}.

El tratamiento con ATB para la otitis media aguda puede prevenir complicaciones. Sin embargo, existe controversia sobre el tratamiento médico y el beneficio de la colocación de tubos de equilibrio de presión (PET). En estudios que evalúan la audición en niños con DCP, la colocación de PET se asocia con una mejoría en la audición en comparación con el tratamiento médico, con una normalización de la audición en el 80-100% de los niños. En contraste, la Declaración de Consenso de la Sociedad Respiratoria Europea recomienda no colocar tubos para la otitis media crónica en pacientes con DCP, dadas las complicaciones asociadas con la otorrea y la probable resolución de la otitis media crónica en la adolescencia ¹⁰⁻¹².

Aquellos individuos que presentan mutaciones asociadas con defectos del complejo central podrían beneficiarse de una monitorización más regular, ya que se ha evidenciado mayor tendencia a experimentar complicaciones auditivas ¹⁰.

6.1.4. Anomalías del situs

Las anomalías del situs no requieren tratamiento salvo que exista una disfunción fisiológica, como una cardiopatía congénita, que requiera intervención quirúrgica ³.

6.1.5. Terapia génica

Hasta el momento, el manejo se ha centrado en el alivio sintomático de la enfermedad. Sin embargo, en la actualidad se ha despertado un creciente interés sobre la terapia génica como alternativa terapéutica ¹¹.

La terapia génica comprende un conjunto de estrategias destinadas a reemplazar o reparar las secuencias de genes mutados. Varios estudios han informado sobre una recuperación parcial del batido ciliar mediante la transferencia de lentivirus en modelos de cultivo de células ciliadas y ratones transgénicos ^{10,11,45}.

No obstante, existen múltiples limitaciones para la aplicación de la terapia génica en la DCP. Estas limitaciones incluyen el gran número de mutaciones involucradas en la enfermedad, así como la falta de identificación genética en aproximadamente el 30% de los pacientes. Por consiguiente, se requiere una mayor investigación acerca de los mecanismos moleculares y las vías implicadas para poder desarrollar un tratamiento efectivo ⁷³.

6.1.6. Nuevas terapias

Los *inhibidores de la fosfodiesterasa* (PDE) han surgido como una alternativa novedosa para el tratamiento del aclaramiento mucociliar. Se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la PDE1, PDE4 y PDE3/4 gracias a un mecanismo dependiente de Ca²⁺/cAMP son capaces de aumentar la frecuencia del batido ciliar. Además de esta acción, se ha comprobado que poseen efecto antiinflamatorio y broncodilatador ⁷⁶.

La administración conjunta de los inhibidores de la PDE junto con agonistas beta2 adrenérgicos proporciona beneficios adicionales y una respuesta más rápida en el tratamiento. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más investigaciones para obtener evidencia de la efectividad y viabilidad de estos fármacos en relación a su acción sobre el batido ciliar ⁷⁶.

Debido a la falta de terapias basadas en la evidencia, las pautas de tratamiento de DCP se basan principalmente en opiniones de expertos y extrapolaciones de cuidados de FQ. Esto conlleva un gran riesgo al exponer a los pacientes con DCP a terapias ineficaces y privarlos de posibles tratamientos beneficiosos ¹¹.

7.7. PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO

El pronóstico está intrínsecamente ligado a la detección precoz y a la implementación de un tratamiento idóneo. Cumpliendo con el tratamiento y un seguimiento estrecho, el pronóstico suele ser favorable y llega incluso a tener una esperanza de vida normal. Sin embargo, actualmente no se dispone de estimaciones cuantitativas ^{8,69,77}.

El seguimiento debe ser abordado de manera multidisciplinar, involucrando a diferentes profesionales. Se recomienda realizar evaluaciones con el neumólogo cada 3-6 meses en niños y cada 6-12 meses en adultos. Asimismo, es fundamental realizar controles de audición mediante audiometría cada 6-12 meses en niños y cuando haya sintomatología en los adultos. Otros profesionales que deben ser incluidos en el seguimiento son fisioterapeutas, nutricionistas, psicólogos y especialistas en medicina reproductiva ⁷.

En cuanto a la monitorización respiratoria, se aconseja realizar controles de oximetría, espirometría, muestras de esputo y microbiología de vía aérea superior de manera periódica, entre 2 y 4 veces al año. Algunas guías sugieren realizar radiografías de tórax cada 2-4 años, sin embargo, las radiografías no son sensibles para detectar cambios tempranos. Por otro lado, la monitorización mediante TC puede ser utilizada de forma intermitente o cuando sea clínicamente necesario ^{7,10}.

8. CASO CLÍNICO

Recién nacida de 40+3 semanas de edad gestacional (EG) y 3350 g de peso, resto antropometría adecuada para su EG. Cesárea por ausencia de progresión del parto. Test de Apgar 6/10. Nace sin llanto, por lo que precisa aspiración de secreciones y CPAP durante 3-4 minutos con FiO₂ de hasta 50%. Mantiene una frecuencia cardíaca >100lpm en todo momento. A los 4 minutos de vida, llanto espontáneo con buena adaptación cardio-respiratoria. Se traslada a nidos para monitorización y vigilancia clínica. En los días siguientes, se ingresa en neonatología debido a la mala evolución respiratoria.

A su ingreso, se objetiva una saturación del 90%, por lo que se le administra oxígeno con gafas nasales. De forma progresiva, se evidencia una tendencia hacia la bradipnea y un aumento de la pCO₂ en los controles gasométricos, por lo que se inicia CPAP con FiO₂ de hasta 30%. La función respiratoria mejora progresivamente.

Buen estado general. Rinitis, dificultad respiratoria con crepitantes en base izquierda, tonos cardíacos con desplazamiento a la derecha, reborde hepático en hemiabdomen izquierdo e hipotonía axial con tono normal en extremidades. Resto de exploración física sin alteraciones.

Debido a la presencia de tonos cardíacos derechos, se solicita una radiografía tórax que revela situs inversus con dextrocardia, hígado en el lado izquierdo y afectación pulmonar intersticial bilateral (*Figura 7*).

Se realiza una ecografía cardíaca que confirma la presencia de situs inversus (dextrocardia en espejo) sin anomalías morfológicas y una ecografía transfontanelar que resulta normal. Asimismo, se realiza una ecografía abdominal que muestra situs inversus, hígado de ecogenicidad homogénea sin lesiones focales en sus porciones accesibles, vesícula alitiásica, vías biliares intra y extrahepáticas no dilatadas, área pancreática y aorta no abordables por interposición de neumatización, bazo sin alteraciones, riñones de tamaño y morfología normal, sin ectasia de sistemas excretores, vejiga poco replecionada, no se objetiva líquido libre intraabdominal. Ante estos hallazgos, se solicita estudio genético por sospecha de Síndrome de Kartagener.

Se le realiza el estudio genético que confirma una ciliopatía: “*Variante en heterocigosis compuesta en el gen DNAH5 (c.13285C>T; p.R4429* / c.232C>T; p.R78*)*” y “*variante en heterocigosis compuesta en el gen DNAI1 (c.47A>G;p.Q16R/ c.1234A>G;p.N412D) de significado incierto (VOUS)*” Posteriormente se realiza el estudio de segregación que muestra que el padre es “*portador heterocigoto c.13285C>T; p.R4429**” y la madre es “*portadora heterocigota c.232C>T; p.R78**”.

Tras 22 días, ante la buena evolución de su patología respiratoria, es dada de alta. Durante los siguientes 16 meses, la niña padece varias infecciones respiratorias con fiebre, rinitis mucosa, tos productiva y dificultad respiratoria, con necesidad de ingreso en una ocasión para ATB intravenoso, sin necesidad de soporte respiratorio (Figura 8).

La paciente continua estable, lleva una vida normal con tratamiento sintomático durante los brotes de la enfermedad y control por neumología.



Figura 7. Radiografía de tórax de nuestro paciente durante los primeros días de vida.

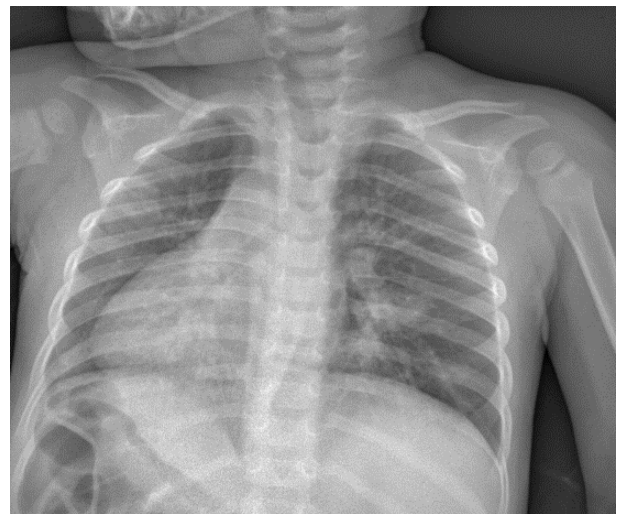


Figura 8. Radiografía de tórax de nuestro paciente durante infección respiratoria.

9. DISCUSIÓN

Durante el desarrollo de este trabajo, se ha realizado una revisión actualizada de la DCP. El análisis del caso clínico ilustra como los conceptos teóricos se aplican en la práctica clínica. A continuación, se destacan los aspectos más relevantes de esta patología, junto con las posibles mejoras y futuras líneas de investigación.

Como hemos visto, la DCP es una enfermedad hereditaria poco común caracterizada por la disfunción ciliar. Los cilios desempeñan un papel crucial en las funciones de diferentes sistemas del organismo como el sistema respiratorio, cuya su anomalía produce una falta de aclaramiento mucociliar; el sistema reproductivo o el sistema nervioso ¹.

En la mayoría de los pacientes se observa una herencia AR, aunque se han reportado casos de herencia AD y mutaciones ligadas al cromosoma X. Se han identificado más de 40 mutaciones asociadas a la DCP, siendo las más comunes en los genes DNAH5, DNAI1, CCDC39 y CCDC40, las cuales representan más del 50% de los casos genéticamente diagnosticados en Europa y América del Norte ^{2,12,78}.

Aproximadamente un 30% de los pacientes no obtienen un diagnóstico genético preciso, por lo que se están llevando a cabo investigaciones para descubrir nuevos genes relacionados con la DCP y así mejorar la precisión en el diagnóstico genético de esta enfermedad ^{1,9,12,13,19}.

El genotipo determina el fenotipo del paciente, presentando una amplia variedad de manifestaciones clínicas. Es esencial contar con el conocimiento de estas presentaciones para poder sospechar esta patología, dado que puede solaparse con enfermedades más comunes ^{30,70}.

La DCP se manifiesta en el periodo neonatal, con DRN en las primeras 12-24 horas en un recién nacido sin factores de riesgo, rinorrea continua desde el primer día de vida. En aproximadamente un 50% de los pacientes se observa una imagen de SIT en radiografía de tórax. Durante la infancia y adolescencia, pueden presentar tos productiva persistente, congestión nasal, infecciones respiratorias de repetición, bronquiectasias, sinusitis crónica, otitis media recurrente que puede conllevar pérdida de audición. Estos síntomas suelen persistir en la edad adulta y en algunos casos pueden presentarse problemas de infertilidad ^{2,10,18,31,35,49}.

Se ha observado que la edad de diagnóstico de la DCP varía considerablemente entre los diferentes estudios. Sin embargo, todos coinciden en que los pacientes con defectos de lateralidad suelen ser diagnosticados antes. En nuestro caso, la sospecha diagnóstica surge al detectar el latido cardiaco en el lado derecho, por lo que se realiza una radiografía de tórax que muestra situs inversus y, así, se realizan las pruebas genéticas que posteriormente confirman el diagnóstico. Por ello, es fundamental una buena exploración física que nos puede permitir un diagnóstico temprano ^{13,30,42,53}.

En el caso de nuestra paciente, se ha observado que tanto la mutación patogénica en el gen DNAH5 como la mutación de significado incierto en el gen DNAI1 provocan alteraciones en ODA y se asocian con anomalías en el situs. Cabe destacar que la mutación en DNAH5 se caracteriza por una amplia diversidad fenotípica, posiblemente relacionada con la presencia de varias mutaciones dentro de este gen ^{9,27}.

Por otro lado, un estudio realizado durante la pandemia del COVID-19 en pacientes con DCP demuestra que, a pesar de que las personas con enfermedades crónicas preexistentes tienen mayor riesgo de contraer la infección y desarrollar un curso grave, los pacientes con DCP presentan una incidencia menor que en la población general y, además, presentan síntomas leves. Esto podría atribuirse a las precauciones que adoptan para evitar la infección. Según la investigación, con la protección personal adecuada, las personas con DCP no tienen un mayor riesgo de contraer el virus, ni de desarrollar una enfermedad grave ⁷⁹⁻⁸¹.

Los estudios coinciden en que la incidencia de la DCP es mayor de lo que se ha registrado hasta el momento. Diversos factores pueden explicar el infradiagnóstico de esta enfermedad ^{1,2,41}.

El diagnóstico es complejo y costoso, requiriendo un alto grado de sospecha clínica y un profundo conocimiento de los síntomas y signos característicos. Es fundamental realizar un diagnóstico diferencial con algunas patologías como la FQ, asma, rinitis alérgica, ERGE y EPI, ya que poseen manifestaciones clínicas que se superponen a las de la DCP, por ejemplo, la tos es común a todas ellas ^{9,12,70}.

No existe una prueba estándar para la detección de la DCP. Ninguna prueba por sí sola es suficiente para descartar la enfermedad, ya que todas pueden presentar resultados falsos negativos. Por ello, se siguen protocolos de actuación que incluyen diferentes pruebas ^{4,45}.

Hasta hace poco tiempo, era complicado determinar qué pacientes debían ser sometidos a las pruebas diagnósticas. Sin embargo, actualmente se ha creado una herramienta predictiva conocida como PICADAR que facilita este proceso ⁶¹.

Los métodos de diagnóstico utilizados para detectar la DCP incluyen la medición de nNO, cuyos niveles disminuidos suelen ser característicos en pacientes con esta enfermedad. A pesar de su gran utilidad, las pruebas de nNO tienen limitaciones. La precisión del nNO para la DCP puede variar según el tipo de analizador y la edad del paciente. Además, aunque la medición por debajo del valor de corte de 77 nl/min es consistente con un diagnóstico de DCP, hay que tener en cuenta que una prueba por sí sola no debe considerarse diagnóstica. Puede haber falsos positivos en FQ, infecciones virales recientes, poliposis nasal, inmunodeficiencias, sinusitis o sangrado sinusal oculto ^{4,12,63,64,67}.

Por otro lado, la HSVMA es una herramienta precisa cuando es realizada por observadores experimentados que combinan la medición de la frecuencia de batido ciliar y el análisis del patrón, mostrando una sensibilidad de 0.95-1.00 y una especificidad de 0.93-0.95. Sin embargo, estos resultados podrían estar sobreestimados ^{4,82,83}.

La TEM es una prueba muy específica utilizada para confirmar la DCP. Sin embargo, aproximadamente un 30% de las mutaciones conocidas no se manifiestan como defectos ultraestructurales visibles por TEM, lo que pone en manifiesto las limitaciones de esta técnica para detectar cambios sutiles en la estructura ciliar. Es necesario continuar con las mejoras de la técnica y creación de protocolos estandarizados en relación con el número y proporción de cilios necesarios para realizar un diagnóstico ^{4,17,62}.

Los avances en las pruebas genéticas han hecho que se conviertan en un pilar fundamental en el proceso de diagnóstico de esta enfermedad. Sin embargo, actualmente, alrededor de un 30% de los afectados no logran obtener un diagnóstico genético preciso. Se espera que la sensibilidad de estas pruebas aumente con la implementación de nuevos paneles genéticos extendidos, lo que las convertiría en la herramienta más rentable y eficiente. Por tanto, es esencial continuar con la investigación en este campo para mejorar la atención de los pacientes ^{1,4,12,20,24}.

Una vez que se ha realizado el diagnóstico, el enfoque terapéutico se centra en el alivio sintomático, ya que aún no se ha descubierto un tratamiento que pueda curar la enfermedad. Por lo tanto, es crucial comenzar con las medidas terapéuticas lo antes posible con el objetivo de retrasar la progresión y alcanzar el mejor pronóstico para el paciente ^{10,11,41}.

Actualmente, no existe un enfoque estandarizado para tratar esta enfermedad y su evidencia se extrapola de conocimientos de enfermedades como la FQ. Cada paciente es único y es necesario adaptar y personalizar el plan terapéutico de acuerdo con sus necesidades y características ^{10,11}.

Dentro de las medidas terapéuticas que se pueden aplicar en la DCP, es primordial asegurar una correcta eliminación de las secreciones respiratorias, lo cual se consigue con fisioterapia pulmonar y la actividad física. Además, ciertos fármacos como la NAC, HS, rhDNasa y los nuevos inhibidores de la PDE han demostrado eficacia en otras enfermedades como la FQ, pero se necesitan más estudios para confirmar su efectividad en la DCP ^{10,11,71}.

Por otro lado, en las infecciones respiratorias, la elección de terapia con ATB se basa en el tipo de patógeno y de la sintomatología del paciente. Otros tratamientos que se utilizan, como los broncodilatadores o CSI requieren más estudios para establecer su beneficio en esta enfermedad ^{11,73}.

La DCP es una enfermedad pulmonar caracterizada por la presencia de neutrófilos, lo que ha llevado a la investigación de nuevos tratamientos como el Brensocatib, una terapia para reducir los neutrófilos pulmonares. En la actualidad, se continúa investigando el tratamiento específico para esta enfermedad, cuyo enfoque está en la restauración de la actividad ciliar en las vías respiratorias con el objetivo de asegurar una eliminación mucociliar eficaz ⁴⁷.

Es necesario resaltar que, a pesar del creciente interés en la terapia génica y su potencial como enfoque prometedor para el tratamiento de la DCP, es imperativo continuar con la investigación en este campo. Esto se debe a la complejidad del panorama genético de la enfermedad dado el gran número de mutaciones que pueden estar involucradas y la falta de conocimiento acerca de todos los genes causantes ^{11,71,73}.

Gracias a un tratamiento temprano, es posible que tengan un pronóstico favorable. Estos individuos requieren de seguimiento estrecho por múltiples especialistas, como neumólogos, otorrinolaringólogos, fisioterapeutas y nutricionistas. Asimismo, es fundamental destacar que, junto al tratamiento farmacológico, es necesario que reciban información sobre la importancia de evitar situaciones que puedan perjudicar a las vías respiratorias, como la exposición a agentes patógenos, humo de tabaco y otros contaminantes ^{3,7,8,69,77}.

Se aconseja llevar a cabo una vigilancia respiratoria de manera periódica con controles de espirometría y muestras microbiológicas. La necesidad de realizar seguimiento con pruebas de imagen pulmonar, como la radiografía de tórax y TC, es un tema de debate en la actualidad. Con el objetivo de reducir la exposición a la radiación, ha surgido un creciente interés en el uso de resonancia magnética para evaluar los cambios estructurales y funcionales en pacientes con DCP ^{7,10}.

En futuras investigaciones, se espera el desarrollo de medidas como una prueba de screening neonatal, especialmente en países con una alta prevalencia de una mutación específica. Por otro lado, se requiere la implementación de un panel de genes extendido para lograr un diagnóstico genético preciso, con el fin de dirigir la terapia génica, como enfoque prometedor para el tratamiento de la DCP ^{30,62}.

Por último, resaltar la importancia de la investigación en este campo para avanzar en el diagnóstico y tratamiento. Además, se debe continuar con la educación de la población y profesionales de la salud sobre esta enfermedad genética, para promover un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

10. CONCLUSIONES

1. La discinesia ciliar primaria es una enfermedad congénita poco común que puede manifestarse a cualquier edad.
2. Se han identificado mutaciones en 40 genes, principalmente con herencia AR, aunque también existen casos de herencia AD y ligada al cromosoma X. Los genes más comúnmente implicados son DNAH5, DNAI1, CCDC39 y CCDC40. Las mutaciones en los genes DNAH5 y DNAI1, provocan un defecto en el brazo externo de dineína y representan un 30% de los casos.
3. Las manifestaciones clínicas están en relación con un defecto de los cilios. La otitis media, rinorrea y tos productiva crónica son los síntomas predominantes en la infancia. Un 50% de los pacientes tienen situs inversus totalis.
4. Los métodos diagnósticos de la discinesia ciliar primaria incluyen la cuantificación de nNO, el estudio de batido ciliar mediante HSMVA, el estudio de la ultraestructura ciliar mediante TEM, microscopía de IF y pruebas genéticas. No hay una prueba definitiva, por lo que se deben combinar varias pruebas para llegar a un diagnóstico definitivo compatible.
5. Actualmente, no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad. En su manejo se incluye fisioterapia respiratoria, ejercicio físico y ATB para el control de la infección. Continúan estudios sobre nuevos fármacos y terapia génica.
6. El pronóstico con un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado es favorable, pero se requiere un seguimiento continuado por parte de diferentes especialistas.

11. LIMITACIONES Y SUGERENCIAS PARA ESTUDIOS FUTUROS

En la realización de este trabajo no ha sido posible abarcar toda la bibliografía disponible referente al tema debido a la presencia de múltiples reportes de casos clínicos aislados que exceden la magnitud de este trabajo. Además, la búsqueda se ha limitado a artículos científicos de acceso gratuito.

En el futuro, es fundamental continuar la investigación en paneles genéticos extendidos para lograr un diagnóstico genético preciso. Asimismo, resulta crucial la implementación de un programa de cribado neonatal que permita detectar las mutaciones más comunes en cada región. Por otro lado, es necesario avanzar en el desarrollo de terapias más efectivas y personalizadas, como la terapia génica o terapias modificadoras de la enfermedad.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Goutaki M, Shoemark A. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Clin Chest Med [Internet]. 2022;43(1):127–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.11.008>
2. Newman L, Chopra J, Dossett C, Shepherd E, Bercusson A, Carroll M, et al. The impact of primary ciliary dyskinesia on female and male fertility: a narrative review. Hum Reprod Update [Internet]. 2023;29(3):347–67. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad003>
3. Perez Hernandez G, Garcia, Iglesias MJ. Discinesia ciliar primaria asociada a enfermedades respiratorias crónicas: genética, diagnóstico y tratamiento. Universidad de León; 2021.
4. Lucas JS, Barbato A, Collins S, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. ERS Task force guideline for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017;49(1):1–47.
5. Davis SD, Knowles M, Leight M. Introduction: primary ciliary dyskinesia and overlapping syndromes. Proc Am Thorac Soc. 2011;8:421–2.
6. Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, Brody SL. Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia. Paediatr Respir Rev. 2016;18:18–24.
7. Romero Ruibio MT, Rovira Amigo S, Caballero Rabasco A. Manejo del paciente afecto de discinesia ciliar primaria. Protoc diagn ter pediatr. 2017;1:423–37.
8. Perez Crespo M del R, Fariñas Salto M, Chacón Aguilar R, Navas Carretero A, Sanavia E, Albi S, et al. Síndrome de Kartagener: diagnóstico neonatal. A propósito de un caso. Arch Argent Pediatr. 2019;117(3):e292–6.
9. Zariwala MA, Knowles MR, Leight MW. Primary ciliary dyskinesia. GeneReview. Adam M, Feldman J, Mirzaa G, editors. Seattle (WA): University of Washington; 2019. 1–20 p.
10. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Review primary ciliary dyskinesia in the genomics age. Lancet Respir Med [Internet]. 2019;2600(19):1–15. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30374-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30374-1)
11. Paff T, Omran H, Nielsen KG, Haarman EG. Current and future treatments in primary ciliary dyskinesia. Int J Mol Sci [Internet]. 2021;22(9834):1–15. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22189834>
12. Leigh MW, Horani A, Kinghorn B, O'Connor MG, Zariwala MA, Knowles MR. Primary ciliary dyskinesia (PCD): a genetic disorder of motile cilia. Transl Sci Rare Dis. 2019;4:51–75.

13. Horani A, Ferkol TW. Advances in the genetics of primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2018;154(3):645–52.
14. Pereira R, Oliveira M., Santos R, Oliveira E, Barbosa T, Santos T, et al. Characterization of CCDC103 expression profiles: further insights in primary ciliary dyskinesia and in human reproduction. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2019;36:1683–700. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01509-7>
15. Horani A, Ferkol TW. Understanding primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies. 2021;230:15–22.
16. Shoemark A, Boon M, Brochhausen C, Bukowy-bieryllo Z, Santi MM De, Goggin P, et al. International consensus guideline for reporting transmission electron microscopy results in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00725-2019>
17. Rezaei M, Soheili A, Ziai SA, Fakharian A, Toreyhi H, Pourabdollah M, et al. Transmission electron microscopy study of suspected primary ciliary dyskinesia patients. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(2375):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06370-w>
18. Moro M, Málaga S, Madero L. Cruz tratado de pediatría. 11ª Edició. Panamericana EM, editor. Madrid; 2014. 1606–1010 p.
19. Baz-Redón N, Rovira-Amigo S, Paramonov I, Castillo-Corullón S, Cols Roig M, Antolín M, et al. Implementación de un panel de genes para el diagnóstico genético de la discinesia ciliar primaria. *Arch Bronconeumol*. 2021;57(3):186–94.
20. Shirlow R, Fitzgerald DA. Primary ciliary dyskinesia: genes are all you need. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2020;4–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.04.005>
21. Drick N, Dahlmann J, Sahabian A, Haase A, Göhring G, Lachmann N, et al. Generation of two human induced pluripotent stem cell lines (MHHi017-A , MHHi017-B) from a patient with primary ciliary dyskinesia carrying a homozygous mutation (c.7915C > T [p . Arg2639*]) in the DNAH5 gene. *Stem Cell Res* [Internet]. 2020;46(101848). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.101848>
22. Thomas L, Bouhouche K, Whitfield M, Thouvenin G, Coste A, Louis B, et al. TTC12 loss-of-function mutations cause primary ciliary dyskinesia and unveil distinct dynein assembly mechanisms in motile cilia versus flagella. *Am J Hum Genet*. 2020;106:153–69.
23. Yang W, Chen L, Juncen G, Shi F, Yang Q, Xie L, et al. Multiomics analysis of a DNAH5 mutated PCD organoid model revealed the key role of the TGF- β / BMP and notch pathways in epithelial differentiation and the immune. Response in DNAH5 mutated patients. *Cells* [Internet]. 2022;1(4013):1–17. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/%0Acells11244013>
24. Kurokawa A, Kondo M, Orimo M, Honda N, Miyoshi A, Akaba T, et al. Multifaceted analysis of Japanese cases of primary ciliary dyskinesia: value of immunofluorescence for ciliary protein detection in patients with DNAH5 and DNAH11 mutations. *Respir Investig* [Internet]. 2021;1–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.01.001>
25. Horani A, Gupta DK, Xu J, Xu H, Puga-molina LC, Santi CM, et al. The effect of Dnaaf5 gene dosage on primary ciliary dyskinesia phenotypes. *JCI Insight* [Internet]. 2023;8(11):1–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.%0Ainsight.168836>.
26. Legendre M, Zaragosi L, Mitchison HM. Motile cilia and airway disease. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semcd.2020.11.007>

27. Shoemark A, Rubbo B, Legendre M, Fassad MR, Haarman EG, Best S, et al. Topological data analysis reveals genotype-phenotype relationships in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J*. 2021;58(2002359).
28. Pifferi M, Bush A, Mariani F, Piras M, Michelucci A, Di Cicco M, et al. Lung function longitudinal study by phenotype and genotype in primary ciliary dyskinesia. *Chest*. 2020;158(1):117–20.
29. Yin W, Livraghi-butrico A, Sears PR, Rogers TD, Burns KA, Grubb BR, et al. Mice with a deletion of *RspH1* exhibit a low level of mucociliary clearance and develop a primary ciliary dyskinesia phenotype. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019;61(3):312–21.
30. Rojas WDJ, Montañez-Meléndez J, Muñiz-Hernández J, Marra-Nazario A, Alvarado-Huerta F, Santos-López A, et al. The *RSPH4A* gene in primary ciliary dyskinesia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(1936):1–13. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24031936>
31. Wallmeier J, Frank D, Shoemark A, Nöthe-Menchen T, Cindric S, Olbrich H, et al. De novo mutations in *FOXJ1* result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am J Hum Genet*. 2019;105:1030–9.
32. Hannah WB, Debrosse S, Kinghorn B, Strausbaugh S, Aitken ML, Rosenfeld M, et al. The expanding phenotype of *OFD1* related disorders: Hemizygous loss of function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med* [Internet]. 2019;7(e911):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mgg3.911>
33. Biebach L, Cindric S, Koenig J, Aprea I, Dougherty GW, Raidt J, et al. Recessive mutations in *CFAP74* cause primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022;67(3):409–13.
34. Cindric S, Dougherty GW, Olbrich H, Loges NT, Amirav I, Philipsen MC, et al. *SPEF2*- and *HYDIN*-mutant cilia lack the central pair associated protein *SPEF2* aiding PCD diagnostics. *American Thoracic Society*. 2019;1–59.
35. Pereira R, Carvalho V, Barbosa T, Dias C, J O, Alves A, et al. Characterization of a *DRC1* null variant associated with primary ciliary dyskinesia and female infertility. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2023;40:765–78. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02755-6>
36. Bustamante-marin XM, Shapiro A, Sears PR, Charng W, Conrad DF, Leigh MW, et al. Identification of genetic variants in *CFAP221* as a cause of primary ciliary dyskinesia. *J Hum Genet*. 2020;65(2):175–80.
37. Sha Y, Liu W, Wei X, Zhu X, Luo X, Liang L, et al. Biallelic mutations in sperm flagellum 2 cause human multiple morphological abnormalities of the sperm flagella (MMAF) phenotype. *Clin Genet*. 2019;96:385–93.
38. Shapiro AJ, Stonebraker JR, Zariwala MA. A Deep intronic, pathogenic variant in *DNAH11* causes primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022;67(4):590–3.
39. Rubbo B, Best S, Hirst RA, Shoemark A, Goggin P, Carr SB, et al. Clinical features and management of children with primary ciliary dyskinesia in England. *Arch Dis Child*. 2020;0:1–6.
40. Pereira R, Barbosa T, Alves Â, Santos R, Oliveira J, Sousa M. Unveiling the genetic etiology of primary ciliary dyskinesia: when standard genetic approach is not enough. *Adv Med Sci* [Internet]. 2020;65:1–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.10.003>

41. 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* [Internet]. 2019;19(135):1–11. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0897-4>
42. Goutaki M, Halbeisen FS, Barbato A, Crowley S, Harris A, Hirst RA, et al. Late diagnosis of infants with PCD and neonatal respiratory distress. *J Clin Med*. 2020;9(2871).
43. Arndal E, Johansen H, Haagenes J, Al E. Primary ciliary dyskinesia patients have the same *P. aeruginosa* clone in sinuses and lungs. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;55(1901472). Disponible en: <https://doi.org/10.1183/0950-2688.2019.01472>
44. 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* [Internet]. 2019;5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00231-2018>
45. Pioch, Charlotte O. Connell, David W. Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia and bronchiectasis: new data and future challenges. *Arch Bronconeumol*. 2023;59:134–6.
46. Kliegman RM, ST Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. *Nelson Tratato de pediatria*. 21 Edición. Barcelona: Elsevier; 2020. 2417–2301 p.
47. Nielsen KG, Marthin JK, Holgersen MG, Crowley S. Chronic airway disease in primary ciliary dyskinesia spiced with geno-phenotype associations. *Am J Med Genet* [Internet]. 2022;190C:20–35. Disponible en: [wileyonlinelibrary.com/journal/ajmgen](https://onlinelibrary.wiley.com/journal/ajmgen)
48. Brennan SK, Molter DW, Menezes MD, Dunsky KA, Leonard DS, Lieu JEC, et al. Implementation of a screening tool for primary ciliary dyskinesia in a pediatric otolaryngology clinic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;142.
49. Çıkkı K, Türer ÖB, Hızal M, Tuğcu GD, Emiralioglu N, Yalçın E, et al. A rare cause of acute abdominal pain in a patient with primary ciliary dyskinesia with situs inversus totalis. *Turk J Pediatr*. 2020;62:156–9.
50. Wee WB, Kaspy KR, Sawras MG, Knowles MR, Zariwala MA, Leigh MW, et al. Going beyond the chest Xray: investigating laterality defects in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(5):1318–24.
51. Best S, Shoemark A, Rubbo B, Patel MP, Fassad MR, Dixon M, et al. Risk factors for situs defects and congenital heart disease in primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2019;74:203–5.
52. Izquierdo Reyes N, Batista González C, Dorta Luis I, Gonzalez Palau A, Prieto Roa M, Alegría Medina CI, et al. Situs inversus en un neonato. A propósito de un caso clínico. *Canar Pediátrica*. 2020;44(1):30–3.
53. Asfuroglu P, Gursoy RT, Eyuboglu TS, Aslan AT. Evaluation of age at diagnosis and clinical findings of children with primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021;1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.25533>
54. Li Y, Fu W, Geng G, Dai J, Fu Z, Tian D. Clinical and genetic features of primary ciliary dyskinesia in a cohort of consecutive clinically suspect children in western China. *BMC Pediatr* [Internet]. 2022;22(402):1–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03469-x>
55. Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol TW, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia. Insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest*. 2014;146(5):1176–86.

56. Cruz M, Bosch J. Manual ilustrado de enfermedades raras. Madrid: Ergon; 2014. 288–289 p.
57. Kara B, Seher N, İlkay M, Koplay M, Artaç H, Koç M, et al. Nasopharyngeal carcinoma in a child with Kartagener's syndrome. *Turk J Pediatr* [Internet]. 2021;63(1):155–60. Disponible en: <https://doi.org/10.24953/turkijped.2021.01.019>
58. Nagai Y, Koyama N, Iwai Y, Tsubochi H, Hiruta M, Mizushina Y, et al. Pulmonary mucoepidermoid carcinoma arising in a patient with Kartagener syndrome. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2020;29(93):1–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1133-y>
59. Davis SD, Rosenfeld M, Lee H, Ferkol TW, Sagel SD, Dell SD, et al. Primary ciliary dyskinesia: longitudinal study of lung disease by ultrastructure defect and genotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(2):190–8.
60. Dalrymple RA, Kenia P. European respiratory society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: a guideline review. *Arch Dis Child Educ Pr Ed*. 2018;0:1–5.
61. 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* [Internet]. 2016;47:1103–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01551-2015>
62. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia an official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(12):e24–39.
63. Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, O'Connor M, Marozkina N, Manion M, et al. Nasal nitric oxide measurement in primary ciliary dyskinesia. *AnnalsATS*. 2020;17(2):1–12.
64. Beydon N, Kouis P, Marthin JK, Latzin P, Colas M, Davis SD, et al. Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: European Respiratory Society technical standard. *Eur Respir J* [Internet]. 2023;61(202031). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02031-2022>
65. Piacentini GL, Bodini A, Peroni D, Rigotti E, Pigozzi R, Pradal U, et al. Nasal nitric oxide for early diagnosis of primary ciliary dyskinesia: Practical issues in children. *Respir Med*. 2008;102:541–7.
66. Beydon N, Chambellan A, Alberti C, de Blic J, Clement A, Escudier E, et al. Technical and practical issues for tidal breathing measurements of nasal nitric oxide in children. *Pediatr Pulmonol*. 2015;1–9.
67. Zysman-Colman ZN, R. Kaspy K, Alizadehfar R, Nykamp KR, Zariwala MA, Knowles MR, et al. Nasal nitric oxide in primary immunodeficiency and primary ciliary dyskinesia: helping to distinguish between clinically similar diseases. *J Clin Immunol*. 2019;39(2):216–24.
68. DCPES. Discinesia ciliar primaria [Internet]. p. 1–4. Disponible en: dcpes.org
69. Orpha.net [Internet]. Paris. 2000 [acceso 20 enero de 2023]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?Ing=ES>.
70. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/ Kartagener syndrome. *Genet Med*. 2009;11(7).
71. Pereira R, Barbosa T, Cardoso AL, Sá R, Sousa M. Cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia: similarities and differences. *Respir Med* [Internet]. 2023;209. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2023.107169>

72. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, Amirav I, Barbato A, Behan L, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* [Internet]. 2017;49(1601181). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01181-2016>
73. Escribano Montaner A. Tratamiento de la discinesia ciliar primaria. *Neumol Pediatr*. 2019;14(2):81–5.
74. Marthin JK, Lucas JS, Boon M, Casaulta C, Crowley S, Destouches DMS, et al. International BEAT-PCD consensus statement for infection prevention and control for primary ciliary dyskinesia in collaboration with ERN-LUNG PCD Core Network and patient representatives. *ERJ Open Res* [Internet]. 2021;7(00301–2021). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00301-2021>
75. Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG, Casaulta C, Collins SA, Hogg C, et al. Efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy in primary ciliary dyskinesia (BESTCILIA): a multicentre, double-blind, randomised, placebo controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:493–505.
76. Joskova M, Mokry J, Franova S. Respiratory cilia as a therapeutic target of phosphodiesterase inhibitors. *Front Pharmacol*. 2020;11(609):1–11.
77. Suzuki I, Hirano K, Arai S, Maruyama Y, Mizuyoshi T, Tokudome T, et al. Primary ciliary dyskinesia with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Case Rep* [Internet]. 2020;21(e923270). Disponible en: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/923270>
78. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala, Maimoona A. Ameel K, Zhao Y, Nykamp K, et al. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *Lancet Respir Med*. 2023;10(5):459–68.
79. Pedersen ESL, Goutaki M, Harris A, Al E. SARS-CoV-2 infections in people with primary ciliary dyskinesia: neither frequent, nor particularly severe. *Eur Respir J* [Internet]. 2021;58(2004548). Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.04548-2020>
80. Pedersen E, Collaud E, 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* [Internet]. 2021;7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00843-2020>
81. Pedersen ESL, Schreck LD, Goutaki M, Bellu S, Copeland F, Lucas JS, et al. Incidence and severity of SARS-CoV-2 infections in people with primary ciliary dyskinesia. *Int J Public Health*. 2023;68(1605561):1–8.
82. Shapiro AJ, Ferkol TW, Manion M, Leigh MW, Davis SD, Knowles MR. High-speed videomicroscopy analysis presents limitations in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(1):122–3.
83. Shapiro AJ, Leigh MW. Errors in methodology affect diagnostic accuracy of high-speed videomicroscopy analysis in primary ciliary dyskinesia. *Chest* [Internet]. 2019;156(5):1032–3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.06.021>
84. Liu C, Lv M, He X, Zhu Y, Yekta AA-, Li W, et al. Homozygous mutations in SPEF2 induce multiple morphological abnormalities of the sperm flagella and male infertility. *J Med Genet*. 2020;57:31–7.

13. AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Pilar Samper, directora del trabajo, por su ayuda y contribución en él.

Al servicio de pediatría del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por facilitarme el caso clínico.

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza y al Sistema Aragonés de Salud, por la oportunidad de realizar este trabajo.

14. ANEXOS

Anexo 1:

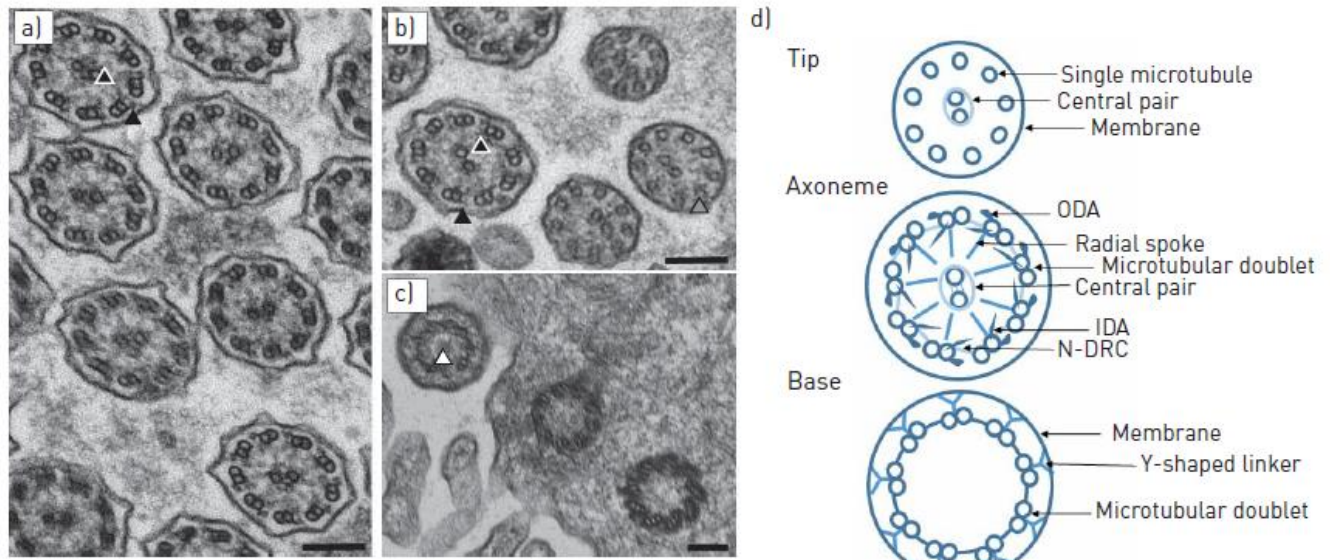


Figura 9. Ultraestructura ciliar normal en sección transversal de microscopio electrónico. a) Núcleo del axonema ciliar con la disposición microtubular 9+2. b) la punta del cilio con microtúbulos individuales. c) Base del axonema. d) Representación de secciones transversales ciliares en la punta, el axonema central y la base del cilio normal. Las flechas negras señalan los brazos externos de dineína, las flechas negras con contorno blanco indican los brazos internos de dineína. Las flechas grises señalan la punta del cilio con microtúbulos individuales. Las flechas blancas indican donde no hay par central¹⁶.

Anexo 2:

Gen modificado/alterado	% de DCP por variantes alteradas del gen	Manifestaciones clínicas características	Hallazgos en la ultraestructura ciliar
ODAD2 (ARMC4)	<3%	Anomalías del situs Infertilidad	Defectos de ODA
CCDC39	4%-9%	Anomalías del situs Pobre ganancia de peso Infertilidad	Defectos de IDA + MTD
CCDC40	3%-4%	Anomalías del situs Empeoramiento función pulmonar Aumento bronquiectasias Pobre ganancia de peso Infertilidad	Defectos de IDA + MTD
CCDC65	Raro	No descritas anomalías del situs	Ultraestructura ciliar normal
CCDC103	<4%	Anomalías del situs Infertilidad ¹⁴	Defectos de ODA
ODAD1 (CCDC114)	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA
ODAD3 (CCDC151)	<3%	Anomalías del situs Infertilidad	Defectos de ODA
CCNO	Raro	No descritas anomalías del situs	Oligocilia
CFAP74 ³³	Raro	No descritas anomalías del situs Infertilidad	Ultraestructura ciliar normal
CFAP221 ³⁶	Raro	No descritas anomalías del situs	Ultraestructura ciliar normal Defectos de PC
CFAP298 (C21orf59)	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
CFAP300 (C11orf70)	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
DNAAF1	Raro	Anomalías del situs Infertilidad	Defectos de ODA + IDA
DNAAF2	Raro	Anomalías del situs Infertilidad	Defectos de ODA + IDA
DNAAF3	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
DNAAF4	Raro	Anomalías del situs Infertilidad	Defectos de ODA + IDA
DNAAF5	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
DNAAF11 (LRRC6)	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
DNAH1	Raro	Anomalías del situs Infertilidad	Ultraestructura ciliar no definida
DNAH5	15%-30% ¹⁹	Anomalías del situs	Defectos de ODA
DNAH8	Raro	Estado del situs desconocido	Defectos ODA ²²
DNAH9	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA sutiles
DNAH11	6-9%	Anomalías del situs	Ultraestructura ciliar normal
DNAI1	2-10%	Anomalías del situs	Defectos de ODA
DNAI2	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA
DNAJB13	Raro	No descritas anomalías del situs	Defectos de PC

DNAL1	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA
DRC1 (CCDC164)	Raro	No descritas anomalías del situs Infertilidad femenina y masculina ³⁵	Ultraestructura ciliar normal
FOXJ1	Raro	Anomalías del situs Herencia AD Infertilidad ³¹	Ultraestructura ciliar normal
GAS2L2	Raro	No descritas anomalías del situs	Ultraestructura ciliar normal
GAS8	Raro	No descritas anomalías del situs	Ultraestructura ciliar normal
HYDIN	Raro	No descritas anomalías del situs ²⁷ Infertilidad	Ultraestructura ciliar normal
LRRC56	Raro	Anomalías del situs Infertilidad	Ultraestructura ciliar normal
MCIDAS	Raro	No descritas anomalías del situs Infertilidad	Oligocilia
NME8	Raro	Anomalías del situs Infertilidad	Defectos de ODA (≈66%)
ODF1 ¹⁹	Raro	Anomalías del situs Síndrome orofaciocigital tipo I Modo de herencia ligado al X	Ultraestructura ciliar normal
PIH1D3 (DNAAF6)	Raro	Anomalías del situs Modo de herencia ligado al X	Defectos de ODA + IDA
RPGR ¹⁹	Raro	Retinitis Pigmentaria Modo de herencia ligado al X	Ultraestructura ciliar normal
RSPH1	Raro	Enfermedad pulmonar más leve No descritas anomalías del situs	Defectos de PC
RSPH3	Raro	No descritas anomalías del situs Infertilidad	Defectos de PC
RSPH4A	Raro	No descritas anomalías del situs	Defectos de PC
RSPH9	Raro	No descritas anomalías del situs	Defectos de PC
SPAG1	<4%	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
SPEF2	Raro	No descritas anomalías del situs Infertilidad masculina	Ultraestructura ciliar normal
STK36	Raro	No descritas anomalías del situs	Defectos de PC
TTC12 ²²	Raro	No descritas anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA
TTC25 (ODAD4)	Raro	Anomalías del situs	Defectos de ODA
ZMYND10	<2-4%	Anomalías del situs	Defectos de ODA + IDA

Tabla 4. Relación genotipo-fenotipo de la DCP con los genes ordenados por orden alfabético ⁹. AD: autosómico dominante. PC: par central. IDA: brazo interno de dineína, ODA: brazo externo de dineína, DMT: desorganización microtubular. Raro: se ha reportado en $\leq 2\%$ de los pacientes con DCP. Infertilidad ^{35 37 10 84}.