

Crterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud

104R1. DISCINESIA CILIAR PRIMARIA

La **discinesia ciliar primaria (DCP)** es una enfermedad minoritaria hereditaria en la que está alterada la función de los cilios móviles. La enfermedad es debida a alteraciones en genes que codifican proteínas estructurales y de ensamblaje de la maquinaria motora del axonema ciliar o proteínas necesarias para la generación de los cilios. La alteración del movimiento de los cilios afecta el aclaramiento de las secreciones respiratorias lo que origina inflamación crónica e infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores. También se ven afectadas las funciones de los cilios en el tracto reproductivo femenino y masculino, el cerebro y el nodo embrionario lo que origina las anomalías de lateralidad.

Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad incluyen: elevada incidencia de problemas respiratorios neonatales (dificultad respiratoria, atelectasias), tos productiva y rinorrea persistente desde el primer mes de vida, rinosinusitis crónica, otitis media secretora recurrente con pérdida auditiva, otitis media agudas de repetición, anomalías de lateralidad (situs inversus 50%, heterotaxia 6-12%), cardiopatía congénita y problemas de fertilidad. Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio dan como resultado el desarrollo de bronquiectasias que eventualmente pueden conducir a insuficiencia respiratoria. En población pediátrica con discinesia ciliar primaria, la prevalencia de bronquiectasias es alrededor del 65%, en población adulta alrededor del 100%.

El **diagnóstico de discinesia ciliar primaria** es muy complejo y depende de una combinación de pruebas disponibles solo en centros altamente especializados. Las recomendaciones de la *European Respiratory Society* (ERS) y la *American Thoracic Society* (ATS) incluyen la combinación de un conjunto de pruebas: concentración nasal de óxido nítrico como método de despistaje, análisis de la motilidad ciliar mediante microscopía óptica con video de alta velocidad, estudio estructural con inmunofluorescencia o microscopía electrónica y estudio genético. Se conocen actualmente más de 50 genes cuyos defectos originan la enfermedad, pero solo en el 70-80% de los pacientes se identifican las variantes responsables. Se ha desarrollado una herramienta predictiva (PICADAR) que incluye las principales características clínicas de la enfermedad para ayudar a seleccionar los casos en los que se deben realizar pruebas específicas para el diagnóstico de discinesia ciliar primaria.

Es importante investigar y diagnosticar de forma correcta la discinesia ciliar primaria en población con problemas respiratorios crónicos o bronquiectasias por las diferentes implicaciones clínicas, socioeconómicas y psicológicas. La discinesia ciliar primaria es una enfermedad multisistémica y los pacientes se beneficiarán de un enfoque multidisciplinar. La afectación de las vías respiratorias superiores puede requerir tratamiento otorrinolaringológico y audiológico. Un diagnóstico tardío se asocia con un deterioro de la función respiratoria con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y una mayor probabilidad de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. El diagnóstico precoz puede mejorar su pronóstico a largo plazo. Se están desarrollando tratamientos personalizados de los que en pocos años se podrán beneficiar los pacientes por lo que es importante que estén correctamente caracterizados.

Este CSUR va dirigido a la atención de pacientes pediátricos con discinesia ciliar primaria y a disponer de centros de diagnóstico de esta entidad para población pediátrica y adulta. La creación de servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud para la discinesia

ciliar primaria tiene por objeto disponer de centros especializados en su diagnóstico y en el tratamiento multidisciplinar de los pacientes, permitiendo establecer la orientación terapéutica para su seguimiento conjunto con otros centros.

A. Justificación de la propuesta

<p>► Datos epidemiológicos (incidencia y prevalencia):</p>	<p>La prevalencia estimada de la discinesia ciliar primaria es de 1 cada 7.554 individuos, siendo diferente según la población y etnia (1/9.906 en africanos o afroamericanos, 1/10.388 europeos no finlandeses, 1/14.606 asiáticos del este, 1/16.309 en latinos) (<i>Lancet Respir Med.</i> 2022; 10:459- 468). Además, se han implicado diferentes genes según la etnia de cada población. Existe un registro europeo para los pacientes con discinesia ciliar primaria (PCD registry – ERN-LUNG; https://www.pcdregistry.eu).</p>
--	--

B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de la discinesia ciliar primaria

<p>► Experiencia del CSUR:</p> <p>- Actividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año para garantizar una atención adecuada a pacientes con discinesia ciliar primaria: 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 pacientes ≤14 años diagnosticados de discinesia ciliar primaria en la Unidad en el año de media en los 3 últimos años - 10 pacientes ≤14 años diagnosticados de discinesia ciliar primaria en seguimiento atendidos en la Unidad en el año de media en los 3 últimos años <p>Procedimientos diagnósticos realizados en población pediátrica y adulta en el centro en el año de media en los 3 últimos años:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15 estudios genéticos de discinesia ciliar primaria - 30 cepillados nasales/biopsias para estudio de movilidad ciliar - 20 estudios de estructura ciliar con inmunofluorescencia o microscopía electrónica
---	---

<p>- Otros datos: investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Docencia postgrado acreditada: participación de la Unidad en el programa MIR del Centro. El centro cuenta con unidades o dispositivos docentes acreditados para neumología, pediatría y áreas específicas, radiología y otorrinolaringología. - La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo, siendo deseable su incorporación a redes de investigación. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto de Salud Carlos III con el que colabora la Unidad. - La Unidad participa en publicaciones en este campo. - La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con discinesia ciliar primaria para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar, quedando reflejado en las correspondientes actas. ▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar. - La Unidad tiene un programa de formación continuada en discinesia ciliar primaria para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro. - La Unidad tiene un programa de formación en discinesia ciliar primaria, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria. - La Unidad tiene un programa de formación en discinesia ciliar primaria dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo, ...).
<p>► Recursos específicos del CSUR:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos. <ul style="list-style-type: none"> ▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que

<p>- Equipamiento específico necesario para la atención adecuada a pacientes con discinesia ciliar primaria:</p> <p>► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR necesarios para la atención adecuada a pacientes con discinesia ciliar primaria ^a:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Personal de enfermería con experiencia en el manejo de pacientes con discinesia ciliar primaria. - Hospitalización pediátrica - Hospital de día pediátrico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Disponibilidad de hospitalización durante unas horas para realizar pruebas de tolerancia a fármacos específicos - Consulta específica de discinesia ciliar primaria - Laboratorio de función pulmonar - Equipamiento para el diagnóstico de discinesia ciliar primaria: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dispositivo de medida de óxido nítrico nasal ▪ Microscopio óptico o de contraste de fases con óptica de hasta x100 ▪ Cámara de video microscopía óptica de alta velocidad para el estudio de motilidad ciliar ▪ Microscopio de fluorescencia para estudio de la inmunofluorescencia o microscopio electrónico para estudio de la ultraestructura ciliar. - Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar. <p>El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención de pacientes pediátricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de pediatría - Servicio/Unidad de neumología - Servicio/Unidad de otorrinolaringología - Servicio/Unidad de radiodiagnóstico - Servicio/Unidad de gastroenterología pediátrica - Servicio/Unidad de enfermedades infecciosas pediátricas - Servicio/Unidad de rehabilitación pediátrica, que cuenta con Unidad de rehabilitación respiratoria - Servicio/Unidad de psiquiatría o psicología clínica con experiencia en la atención de pacientes pediátricos - Servicio/Unidad de genética - Servicio/Unidad de microbiología
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Servicio/Unidad de obstetricia y ginecología, con experiencia en tratamiento de infertilidad - Servicio/Unidad de anatomía patológica - Laboratorio para realizar estudios de motilidad ciliar, inmunofluorescencia o microscopía electrónica - Servicio/Unidad de trabajo social
<p>► Seguridad del paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas. - La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. - La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño. - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos). - La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU). - La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica). - La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. - La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).

<p>► Existencia de un sistema de información adecuado:</p>	<p>- El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES el registro de altas de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ La Unidad tiene codificado el RAE-CMBD de alta hospitalaria en el 100% de los casos. <p>- La Unidad dispone de un registro de pacientes con discinesia ciliar primaria, que al menos cuenta con los datos recogidos en el RAE-CMBD.</p> <p><i>La Unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>
<p>► Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR^b:</p>	<p>Los indicadores se concretarán con las Unidades que se designen.</p> <p>La Unidad cuenta con protocolos normalizados de trabajo que se revisan, auditan y actualizan con una periodicidad preestablecida. Los protocolos son conocidos y utilizados con rigurosidad por todos los profesionales del CSUR. El/la coordinador/a de la Unidad es el/la responsable de la actualización y de promocionar su cumplimiento.</p> <p>Deben tener los siguientes protocolos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo de determinación de óxido nítrico nasal - Protocolo de cepillado nasal para recogida de muestra de epitelio respiratorio - Protocolos de técnicas diagnósticas: videomicroscopía de alta velocidad, inmunofluorescencia o microscopía electrónica, estudios genéticos - Protocolo de seguimiento y tratamiento - Protocolo de transición - Protocolo de derivación de pacientes <p>La Unidad mide los siguientes indicadores:</p> <ul style="list-style-type: none"> - % pacientes en los que, tras estudiarse con las técnicas diagnósticas específicas (motilidad, inmunofluorescencia o microscopio electrónico), se confirma el diagnóstico de discinesia ciliar primaria en relación al total de pacientes remitidos a la Unidad para estudio de discinesia ciliar primaria.

	<p><i>El resultado debe ser superior al 10% (Nota, es una cifra baja, pero los síntomas por los que se remiten son muy inespecíficos y comunes a muchas otras enfermedades respiratorias).</i></p> <p>- % pacientes con motilidad ciliar/inmunofluorescencia/microscopía electrónica alterada en los que se encuentra una alteración genética concordante: pacientes en los que se confirma estudio genético positivo de discinesia ciliar primaria / pacientes con discinesia ciliar primaria a los que se han realizado estudios de motilidad ciliar/inmunofluorescencia/microscopía electrónica.</p> <p><i>El resultado debe ser superior al 50%. (Nota: las pruebas genéticas en los casos demostrados son positivas según los estudios en un 70-80% de los casos; en el resto se desconocen los genes).</i></p>
--	--

^a Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.

^b Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de los criterios, por la S.G. de Calidad Asistencial.

Bibliografía

1. Mitchison HM, Valente EM. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol.* 2017;241(2): 294-309.
2. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med.* 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30374-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30374-1).
3. Ibañez-Tallon I, Heintz N, Omran H. To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease. *Hum Mol Genet.* 2003;12 Spec No 1:R27-35.
4. Reula A, Lucas J, Moreno-Galdó A, Romero T, Milara X, Carda C, et al. New insights in Primary Ciliary Dyskinesia. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5:537-48.
5. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:459-67.
6. Fassad MR, Patel MP, Shoemark A, Cullup T, Hayward J, Dixon M, et al. Clinical utility of NGS diagnosis and disease stratification in a multiethnic primary ciliary dyskinesia cohort. *J Med Genet.* 2019 Dec 25. <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106501>.
7. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, Goutaki M, Behan L, Caudri D, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2017;49 (1).
8. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al. American Thoracic Society Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:e24–39.

9. Behan L, Dunn Galvin A, Rubbo B, Masefield S, Copeland F, Manion M, et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia: an international patient perspective. *Eur Respir J.* 2016;48:1096-1107.
10. Martínez-García MA, Máiz L, Olveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:79-87.
11. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50(3). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.
12. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, Maurer E, Bush A, Nielsen KG, et al; ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36:1248-58.
13. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: DCP foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:115-32.
14. Aliberti S, Masefield S, Polverino E, De Soyza A, Loebinger MR, Menendez R, et al. Research priorities in bronchiectasis: a consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J.* 2016;48:632-47.
15. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47:1103-12.
16. Rubbo B, Shoemark A, Jackson CL, Hirst R, Thompson J, Hayes J, et al.; National DCP Service, UK. Accuracy of High-Speed Video Analysis to Diagnose Primary Ciliary Dyskinesia. *Chest.* 2019;155:1008-17.
17. Cindrić S, Dougherty GW, Olbrich H, Hjejij R, Loges NT, Amirav I, et al. SPEF2- and HYDIN-mutant cilia lack the central pair associated protein SPEF2 aiding DCP diagnostics. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2019 Sep 23. doi: 10.1165/rcmb.2019-0086OC.
18. Omran H, Loges NT. Immunofluorescence staining of ciliated respiratory epithelial cells *Methods Cell Biol.* 2009; 91:123-33.
19. Shoemark A, Frost E, Dixon M, Ollosson S, Kilpin K, Patel M, et al. Accuracy of immunofluorescence in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:94-101.
20. Baz-Redón N, Rovira-Amigo S, Fernández-Cancio M, Castillo-Corullón S, Cols M, Caballero-Rabasco MA, et al. Immunofluorescence Analysis as a Diagnostic Tool in a Spanish Cohort of Patients with Suspected Primary Ciliary Dyskinesia. *J Clin Med.* 2020;9(11):3603. doi: 10.3390/jcm9113603.
21. Baz-Redón N, Rovira-Amigo S, Paramonov I, Castillo-Corullón S, Cols Roig M, et al. Implementation of a Gene Panel for Genetic Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:186-194.
22. Werner C, Lablans M, Ataian M, Raidt J, Wallmeier J, Große-Onnebrink J, et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47:849-59.
23. Hannah WB, Seifert BA, Truty R, Zariwala MA, Ameel Z, Zhao Y, Nykamp K, Gaston B. The global prevalence and ethnic heterogeneity of primary ciliary dyskinesia gene variants: a genetic database analysis. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2022 Jan. doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00453-7
24. Pennekamp P, Raidt J, Wohlgemuth K, Olbrich H, Omran H. Primary Ciliary Dyskinesia. *ERS Monograph Respiratory Society,* 2023; pp. 118-134. doi.org/10.1183/2312508X.10017922