




Plan de Salud del Gobierno (PSG) - Plan Vital Oficina de Planificación y Estadísticas	
Policy: Política para el Manejo de los Pacientes Diagnosticados con Discinesia Ciliar Primaria (Primary Ciliary Dyskinesia) (PCD)	
Number of Policy: ASES-OPCAC-2021-P001	Effective Date: 1 de julio de 2021 Pages: 16
Approved By: Madeline Figueroa Rivera, JD, MA Acting Executive Director	Signature:  Date: 7/22/21
Reference: Contract Attachment 7 "Mandated and Uniform Protocol for Conditions Included in Special Coverage"	

PROPÓSITO:

Establecer un protocolo uniforme para la cubierta de condición especial bajo el Plan de Salud del Gobierno (PSG) - Plan Vital para el manejo y tratamiento de los pacientes con diagnóstico de Discinesia Ciliar Primaria (en adelante PCD por las siglas en inglés).

Con esta política se pretenda brindar un acceso uniforme, ágil y apropiado a los pacientes de esta condición, que, aunque no representan un alto porcentaje del total de beneficiarios del Plan de Salud del Gobierno -Plan Vital, sí sufren de complicaciones serias y requieren de un tratamiento continuo durante toda la vida.

Otros nombres y siglas por los que se conoce esta condición son:

- Discinesia Ciliar Primaria (DCP)
- Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)
- Síndrome de cilios inmóviles
- Immotile Ciliar Syndrome
- Síndrome de Kartagener

INTRODUCCIÓN:

La PCD es una condición genética rara de *ciliopatías* que ocasiona trastornos y enfermedades crónicas a nivel de pulmones, senos nasales y paranasales y oídos con bronquiectasias, distrés respiratorio del neonato y defectos de lateralidad de órganos. Es ocasionado por mutaciones genéticas con transmisión generalmente autosómica recesiva en la cual los cilios (organelas microscópicas) de las vías aéreas pulmonares presentan trastornos de su motilidad y función. Hay casos raros identificados de herencia ligada al cromosoma X y otros con características autosómicas dominante. Primero fue descrito en 1904 como combinación del *situs inversus* con bronquiectasia también conocido como Síndrome de Kartagener.

Este trastorno funcional interfiere y evita la eliminación y excreción de la mucosidad pulmonar, de los senos nasales y paranasales y del oído medio, con los agentes patógenos atrapados¹. Esto a su vez conlleva que ocurran infecciones frecuentes.

Es sabido que en el cuerpo humano existen múltiples órganos, tejido y células con expresión de cilios y flagelos por lo que, en muchos casos, estos también están afectados. Es por esto que, según el sexo biológico, los hombres que padecen PCD usualmente son estériles, por disfunción de la motilidad de los espermatozoides, y en las mujeres con PCD, se pueden manifestar embarazos ectópicos con mayor frecuencia, debido a la disfunción ciliar de las trompas de Falopio.

ETIOLOGÍA:

Condición genética que generalmente se transmite por herencia mendeliana (autosómica recesiva). En estos casos se manifiesta cuando un individuo hereda el mismo defecto genético de la misma condición de cada uno de su padre y madre. En los casos en que solamente recibe un gen defectuoso de uno de los padres, entonces se convierte en portador del rasgo (*trait*) aunque no se le manifiesta la enfermedad. El riesgo de transmisión a un hijo de la condición por dos

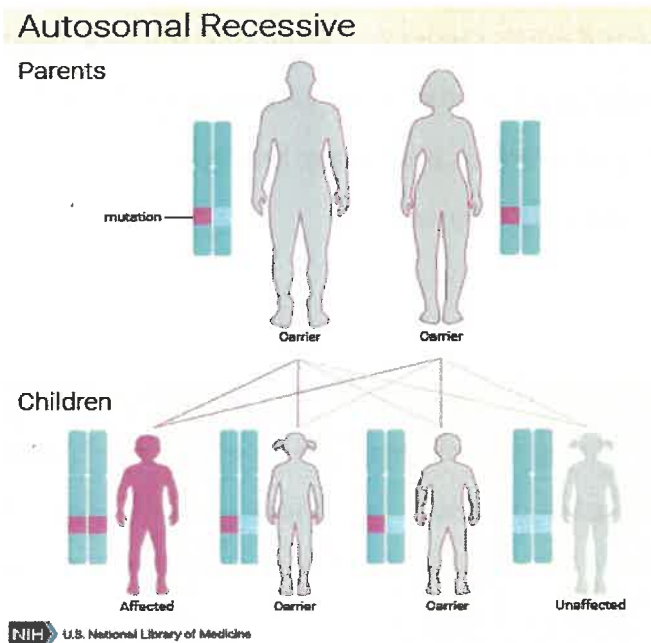
¹De Jesús-Rojas, W.; Reyes-De Jesús, D.; Mosquera, RA. Primary Ciliary Dyskinesia Diagnostic Challenges: Understanding the Clinical Phenotype of the Puerto Rican *RSPH4A* Founder Mutation. *Diagnostics* 2021, 11, 281. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020281>

padres portadores es 25:50:25² (25% de los hijos tendrá la posibilidad de padecer la enfermedad, 50% serán potenciales portadores y un 25% estarán libres del defecto genético. El riesgo es igual para varones o hembras. Los hijos producto de relaciones entre personas consanguíneas, aumenta la probabilidad de transmisión de este trastorno genético.

PREVALENCIA:

La PCD ocurre en aproximadamente 1:16,000 a 1:20.000 nacimientos. En el caso del síndrome de Kartagener, se calcula que ocurre en 1:32,000 a 1:40,000 nacimientos. Aunque no tenemos disponibles datos concretos de la prevalencia de PCD en Puerto Rico, hemos podido identificar unos treinta (30) casos diagnosticados, entre la población de PSG-Plan Vital.

Publicaciones recientes, han descrito la presencia de una mutación genética fundadora en la isla que pudiera aumentar la prevalencia de PCD en Puerto Rico. Esta mutación en el gen *RSPH4A* [c.921 + 3_6delAAGT] es causante de la mayoría de los casos diagnosticados en Puerto Rico. La distribución geográfica de PCD en Puerto Rico no es específica de alguna región en particular.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Se han descrito una serie de signos y síntomas relacionados con esta condición y sus variantes. Las manifestaciones suelen estar presentes desde poco después de nacer, con tos, ahogo, asfixia y atelectasias (distrés respiratorio del neonato). Las personas afectadas suelen padecer de sinusitis crónica, infecciones crónicas y recurrentes pulmonares y óticas, tos crónica y persistente, exceso de mucosidades y desarrollar sordera temprana en la vida.

Los cilios se encuentran en múltiples órganos, tejidos y células de nuestro cuerpo, por lo que los mismos se verán afectados de diferentes maneras y con manifestaciones multisistémicas.

De igual manera el desarrollo embrionario en su etapa de organogénesis necesita de un movimiento ciliar adecuado para la distribución y localización de los órganos en desarrollo, por lo tanto, puede haber manifestaciones de transposición de órganos como es dextrocardia, *situs transversus* y *situs transversus totalis* (ubicación en imagen de espejo de ciertos órganos (hígado, corazón bazo, intestino)).

Importante conocer que los casos con lateralidad sólo ocurren en 50% de los casos y que en Puerto Rico la mutación fundadora (*RSPH4A* [c.921 + 3_6delAAGT]) no es causante de dextrocardia y problemas de lateralidad, lo que dificulta aún más el diagnóstico. En otros casos, el defecto no sólo es en la localización del órgano sino también en su estructura, condición esta denominada *heterotaxia* o *situs ambiguous* y hasta en un 12% de pacientes con PCD tiene defectos congénitos cardíacos que en muchos casos pueden ser severos.

En el **Anejo I** se listan los hallazgos en orden de frecuencia.

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico definitivo se hace por biopsia de tejido pulmonar o nasal y pruebas genéticas enfocadas en genes asociados al PCD. El diagnóstico temprano es sumamente importante para poder ofrecer tratamiento profiláctico para prevenir o minimizar un daño mayor al Sistema respiratorio por infecciones recurrentes y evitar la necesidad de un trasplante pulmonar a largo plazo.

Un método de cernimiento no invasivo, es medir los niveles de óxido nítrico nasal ³ (nNO) para identificar los candidatos a ser sometidos a biopsias. Esto es factible en pacientes de más de cinco (5) años, ya que es necesaria la cooperación para poder completar la técnica. Un pequeño tubo es colocado en un orificio de la nariz y mide los niveles de óxido nítrico.

Se sabe que existen al menos sobre 50 mutaciones genéticas asociadas a PCD y el número sigue aumentando. Hay paneles genéticos a través de laboratorios comerciales que sirven para ayudar en este diagnóstico. Estas muestras suelen tomarse en saliva o en sangre. Estudios de imágenes con CT de pecho pueden identificar en algunos casos las lesiones típicas de PCD como bronquiectasias en lóbulos inferiores principalmente o lateralidad de órganos en el 50% de los casos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- **Fibrosis quística.** Ver diferencias y tabla comparativa en el anejo II
- **Deficiencia de subclases de IgG,** Se caracteriza por infecciones recurrentes de oídos, senos nasales, bronquios y pulmones.
- **Otras:**
 - Reflujo gastroesofágico.
 - Pulmonía intersticial idiopática
 - Poliposis nasal idiopática
 - Bronquiectasias post infecciosas
 - Traqueobroncomegalia (Síndrome de Mournier-Kuhn)
 - Atopia severa

³ En pacientes mayores de 5 años, la medida de niveles de óxido nítrico nasal es sensitivo y específico para el diagnóstico de PCD. El epitelio que recubre los senos paranasales produce óxido nítrico, pero en el caso de PCD, los niveles son extremadamente bajos, generalmente menos de 100nL/min. Sucede que en infecciones virales agudas y en pacientes que padecen de fibrosis quística estos niveles también están disminuidos es necesario esperar que el paciente esté libre o recuperado de alguna infección viral aguda y haber descartado el padecimiento de fibrosis quística antes de efectuar esta medida diagnóstica.

MANEJO Y TRATAMIENTO:

Los casos de PCD deben de ser manejados en centros que conocen y se especializan en estas condiciones, así como condiciones pulmonares crónicas.

- **Evaluación neumológica inicial:**

- Radiografías de pecho inicial y al menos cada dos (2) años o cuando ocurran exacerbaciones respiratorias agudas.
- Función pulmonar completa (PFT) anualmente.
- Espirometría básica en cada visita o cada tres (3) meses.
- Broncoscopia diagnóstica inicial y terapéutica según sea necesario por la condición.
- Cernimiento de Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA).
- Niveles de IgE totales anuales.
- CT de pecho inicial y cada cinco (5) años
- Cultivos de vigilancia de esputo/ secreciones bronquiales idealmente en cada visita, cada tres (3) meses.
- Pruebas de Micobacterias No Tuberculosas (NTM) inicial al momento del diagnóstico y cada dos años Y antes de comenzar terapias prolongadas con antibióticos macrólidos (azitromicina).
- Prueba cutánea de tuberculina (PPD).
- Prueba del sudor (Sweat test) para diferenciar o descartar inicialmente fibrosis quística.
- Niveles de 25-hydroxi Vitamina D anual.
- Sonograma abdominal al momento del diagnóstico para descartar lateralización de órganos.
- Biopsia nasal inicial para diagnóstico bajo microscopía electrónica.
- Visita subsiguiente con neumólogo al menos 3-4 veces al año.

- **Evaluación inicial por especialista en nariz, oídos y garganta (ENT)** al menos anual, o según sea necesario en el caso de persona ya adulta. También ayuda a descartar el surgimiento de rinosinusitis crónica y de poliposis nasal. Manejo de condiciones de sinusitis y otitis media. Uso de irrigaciones nasales para prevención de sinusitis.
- **Evaluación audiológica anual** ya que a consecuencias de infecciones recurrentes y/o crónicas del oído medio pueden tener efusión y pérdida auditiva conductual.
- **Evaluación cardiológica inicial con ecocardiografía** para detectar lateralidad de órganos (dextrocardia) y otras anomalías congénitas del corazón.
- **Evaluación inicial por inmunólogo** para ayudar a descartar condiciones de inmunodeficiencia como deficiencias de subclase IgG y niveles de inmunoglobulinas de seguimiento (GAME)
- **Evaluación oftalmológica** cuando sea necesario para descartar retinitis pigmentosa.
- **EKG** para evaluar prolongación de segmento Q-T por uso crónico (de por vida) de azitromicina en pacientes con infección crónica por pseudomonas.
- **Terapias respiratorias con percusión torácica** diarias o cada 12 horas (VEST, Vibropercutor)
- **Vacunación** contra influenza (anual), neumococo (cada cinco /5/ años), y COVID-19, según indicado y guías de vacunación.

- **Uso de antibióticos para las exacerbaciones respiratorias** agudas causadas por bacterias.
 - En casos de infecciones respiratorias recurrentes y frecuentes se recomienda el tratamiento con antibióticos prolongado o tratamientos con antibióticos vía nebulización, como sería la Tobramicina inhalada.

Otros medicamentos requeridos por pacientes de PCD:

- Albuterol: 1.25/ 3mL. - 2.5/ 3mL.mg nebulizado cada 12 horas.
- 7% Solución Salina Hipertónica: 4mL nebulizado cada 12 horas.
- Tobramycin: 300 mg/ 5 mL. nebulizado BID o cada 12 horas.
- Azithromycin (Anti-inflammatory): 250-500mg oral tres veces en semana.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN CONDICIÓN ESPECIAL

1. Diagnóstico inicial de PCD o cualquiera de sus variantes, por medio de al menos una (1) de las siguientes pruebas diagnósticas confirmatorias:
 - a. Biopsia de tejido ciliado (*generalmente de nariz o tráquea*) con análisis de ultraestructura ciliar.
 - b. Prueba genética que muestra dos mutaciones que se sabe que causan PCD, una de cada progenitor (madre y padre)

2. La inclusión como condición especial en caso de menores de edad puede ser iniciada por:
 - a. Pediatra de cabecera
 - b. Neumólogo pediátrico
 - c. Geneticista
 - d. Inmunólogo

3. En caso de adulto:
 - Neumólogo con evidencia de pruebas diagnósticas definitivas de PCD
 - Médico primario con evidencia de diagnóstico definitivo de PCD.

Una vez incluido el paciente bajo servicio de condición especial, este podrá asistir a visitas al neumólogo de tratamiento sin referido y de igual manera podrá el neumólogo referir a manejo y evaluación de otras especialidades requeridas y los servicios de laboratorios y pruebas diagnósticas sin requerimientos de referidos del médico primario, para condiciones exclusivamente relacionadas con el diagnóstico de PCD.

Cualquier otra condición no relacionada, como, por ejemplo, diabetes, hipertensión problemas metabólicos, etc, requerirán de evaluación y servicios del médico primario, para lo cual el neumólogo tratante remitirá al paciente a su médico primario.

CUBIERTA:

La cubierta bajo condición especial sin requerimiento de referidos del médico primario incluirá exclusivamente los dispuesto en la sección de Manejo y Tratamiento detallado arriba.

DURACIÓN DE LA CUBIERTA ESPECIAL:

Una vez diagnosticado con PCD e incluido en la cubierta especial, se mantendrá vigente en la misma indefinidamente mientras sea suscriptor del plan de Salud Vital.

En caso de transferirse el beneficiario de una aseguradora participantes en el plan Vital a otra aseguradora participante del plan Vital, la inclusión en cubierta especial seguirá activa sin requerimientos adicionales.

REFERENCIAS

American Lung Association. *Learn About Primary Ciliary Dyskinesia*. Page last updated: March 6, 2020.

Chest Foundation. *Primary Ciliary Dyskinesia (PCD)*. Last Updated 11/02/2020 Author: Peadar G. Noone, MD, FCCP

De Jesús-Rojas, W.; Reyes-De Jesús, D.; Mosquera, RA. *Primary Ciliary Dyskinesia Diagnostic Challenges: Understanding the Clinical Phenotype of the Puerto Rican RSPH4A Founder Mutation*. *Diagnostics* 2021, 11, 281. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020281>

Fundación PCD Puerto Rico, Inc. De Jesús Rojas, Wilfredo, neumólogo pediátrico

Genetics And Rare Diseases information center.
(GARD)<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/gard-information-navigator>

National Institutes of Health (NIH) Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD).

NIH-National Library of Medicine. MEDLINE PLUS. Primary Ciliary Dyskinesia. Reprinted from MedlinePlus Genetics (<https://medlineplus.gov/genetics/>)

ANEJO I

Hallazgos, signos y síntomas en orden de frecuencia en pacientes con diagnóstico de PCD

Medical Terms	Other Names	Learn More: HPO ID
30%-79% of people have these symptoms		
Abnormal sperm motility		0012206
Chronic otitis media	Chronic infections of the middle ear	0000389
Chronic rhinitis		0002257
Chronic sinusitis		0011109
Male infertility		0003251
Nasal obstruction	Blockage of nose [more]	0001742
Nasal polyposis		0100582
Neonatal respiratory distress	Infantile respiratory distress [more]	0002643
Productive cough	Wet cough	0031245
Recurrent otitis media	Recurrent middle ear infection	0000403
Recurrent sinopulmonary infections	Recurrent sinus and lung infections	0005425
5%-29% of people have these symptoms		
Atelectasis	Partial or complete collapse of part or entire lung	0100750
Bronchiectasis	Permanent enlargement of the airways of the lungs	0002110
Clubbing	Clubbing of fingers and toes	0001217
Conductive hearing impairment	Conductive deafness [more]	0000405
Delayed speech and language development	Deficiency of speech development [more]	0000750
Ectopic pregnancy		0031456
Female infertility		0008222
Lithoptysis		0032543
Peribronchovascular interstitial thickening		0025177
Pulmonary obstruction	Obstructive lung disease	0006536
Pulmonary situs ambiguus		0011617
Recurrent mycobacterial infections		0011274
Situs inversus totalis	All organs on wrong side of body	0001696
Wheezing		0030828

Medical Terms	Other Names	Learn More: HPO ID
1%-4% of people have these symptoms		
Abnormal inferior vena cava morphology		0025576
Anomalous pulmonary venous return		0010772
Asplenia	Absent spleen	0001746
Atrial situs ambiguous		0011539
Double outlet right ventricle		0001719
Hydrocephalus	Too much cerebrospinal fluid in the brain	0000238
Intestinal malrotation		0002566
Persistent left superior vena cava		0005301
Polysplenia	Multiple small spleens	0001748
Respiratory failure		0002878
Rod-cone dystrophy		0000510
Transposition of the great arteries		0001669
Ventriculomegaly		0002119

Last updated: 2/1/2021

ANEJO II

Comparación entre la condición de fibrosis cística (CF) y Discinesia Ciliar Primaria (PCD)

	Fibrosis Quística (CF)	Discinesia Ciliar Primaria (PCD)
Genética	Mutación genética heredada de manera autosómica recesiva la cual afecta la función de canales de cloro en las células	Mutación genética heredada de manera autosómica recesiva la cual afecta el movimiento (discinesia) de los cilios en la superficie de las células
Fisiología	<p>Los canales de cloro se encuentran en el tracto respiratorio (oído, nariz, tráquea, bronquios) y glándulas digestivas (ej. Páncreas), reproductivas y sudoríparas.</p> <p>Su función es facilitar el movimiento de iones de cloro y moléculas de agua (H₂O) hacia el interior de los ductos para promover la hidratación. Esto permite que las secreciones del tracto respiratorio se mantengan de una consistencia apropiada y que el flujo dentro de los ductos exocrinos se mantenga patente.</p> <p>Cuando su función se ve alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las secreciones respiratorias se endurecen y se infectan con facilidad. • La función de las glándulas exocrinas disminuye y se destruyen. 	<p>Los cilios son estructuras microscópicas, parecidas al cabello, las cuales se encuentran en la superficie de las células del tracto respiratorio y el útero.</p> <p>Su función es de movilizar secreciones en el tracto respiratorio y movilizar el óvulo a través del útero. Los cilios también son responsables del movimiento de los espermatozoides al igual que determinar la orientación anatómica de los órganos durante el desarrollo fetal.</p> <p>Cuando su función se ve alterada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Las secreciones respiratorias no pueden ser movilizadas, se acumulan en el tracto respiratorio y infectan con facilidad. • El óvulo no se transporta adecuadamente dentro del útero y los espermatozoides pierden su movimiento normal. • Los órganos internos pueden tener una orientación anómala.
	<p>Infecciones recurrentes del tracto respiratorio Pulmonía</p> <p>Bronquitis Sinusitis Otitis media</p> <p>Daño irreversible del pulmón (Bronquiectasias)</p>	<p>Tos productiva (con flema) constante desde la infancia Congestión nasal constante desde la infancia</p> <p>Infecciones recurrentes del tracto respiratorio Pulmonía</p>

Signos y síntomas	<p>Pancreatitis recurrente Malabsorción de nutrientes Diarreas</p> <p>Fallo del crecimiento</p> <p>Sudoración y deshidratación excesiva</p> <p>Infertilidad</p> <p>Pólipos nasales</p>	<p>Bronquitis Sinusitis Otitis media</p> <p>Daño irreversible al pulmón (Bronquiectasias) Infertilidad</p> <p>Embarazos ectópicos</p> <p>Pólipos Nasales</p>
Pruebas diagnósticas	<p>Requeridas para hacer el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ☐ +/- Cernimiento neonatal • Nivel de cloro en sudor • Análisis genético <p>Ancilares para hacer diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de función pulmonar • Radiografía de pecho (CT Scan) • Niveles de encimas pancreáticas • Contenido de grasa y/o elastasa en excreta 	<p>Requeridas para hacer el diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biopsia de cilios nasales • Nivel de óxido nítrico nasal • Análisis genético <p>Ancilares para hacer diagnóstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de función pulmonar • Radiografía de pecho (CT Scan)
Tratamientos	<p>Uso prolongado de antibióticos Reemplazo enzimático Trasplante de pulmón</p>	<p>Terapia respiratoria Vibropercusión pulmonar</p> <p>Uso prolongado de antibióticos Trasplante de pulmón</p>

- (1) Radlović N. Cystic fibrosis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012;140(3-4):244-249. doi: [10.2298/SARH1204244R](https://doi.org/10.2298/SARH1204244R)
- (2) Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):449-461. doi: [10.1016/j.ccm.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.008)
- (3) Discinesia Ciliar Primaria. Obtained from the American Thoracic Society on March 8, 2021. [\[https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/pcd.pdf\]](https://www.thoracic.org/patients/patient-resources/resources/spanish/pcd.pdf)

ANEJO III

Ilustración esquemática de la depuración de patógenos por el mecanismo mucociliar.

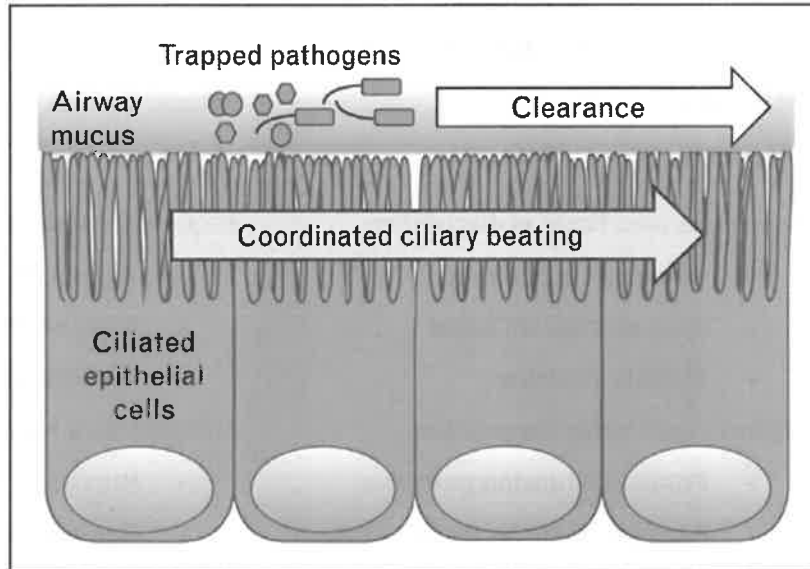


FIGURE 1.

Mucociliary clearance. Inhaled pathogens are trapped by sticky airway mucus secreted by secretory goblet cells and submucosal exocrine glands (not shown).

Coordinated ciliary beating then drives the transport of the debris-laden mucus toward the oropharynx, where it is removed by expectoration or swallowing.

ANEJO IV

Algoritmo para diagnóstico de PCD

ATS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

